حساسیت و مقاومت مخمرهای جدا شده از مبتلایان به ولوواژینیت کاندیدیایی به داروهای ضد قارچی به روش انتشار دیسک

حسین معلایی[1]، کریستینا وریسیمو[2]، ژوآ براندو[3]، لورا روزادو[4]

[1] استادیار قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

[2] کارشناسی ارشد بیولوژی انسانی و محیط زیست، آزمایشگاه مرجع ملی بیماری‌های مشترک انسان و دام و بیماری‌های سیستمیک، گروه بیماری‌های عفونی، مؤسسه ملی بهداشت دکتر ریکاردو جورج، لیسبون، پرتغال

[3] دکترای میکروب شناسی پزشکی، آزمایشگاه مرجع ملی بیماری‌های مشترک انسان و دام و بیماری‌های سیستمیک، گروه بیماری‌های عفونی، مؤسسه ملی بهداشت دکتر ریکاردو جورج، لیسبون، پرتغال

[4] استاد قارچ شناسی پزشکی، آزمایشگاه مرجع ملی بیماری‌های مشترک انسان و دام و بیماری‌های سیستمیک، گروه بیماری‌های عفونی، مؤسسه ملی بهداشت دکتر ریکاردو جورج، لیسبون، پرتغال

نشانی نویسنده مسؤول: دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، دکتر حسین معلایی
Email: moallaei43@yahoo.com

وصول:۸۸/۸/۲۱، اصلاح:۸۸/۹/۱۹، پذیرش:۸۸/۱۱/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: **علت استفاده روزافزون از داروهای ضد قارچی گروه آزول، تعداد مخمرهای مقاوم به دارو و نیز میزان شیوع عفونت‌های شایع واژن به ویژه شکل عود کننده آن، امروزه رو به افزایش است. از این‌رو این مطالعه به منظور بررسی حساسیت و مقاومت مخمرهای جدا شده از عفونت های واژن انجام شده است.**

مواد و روش‌ها: **این مطالعه توصیفی تحلیلی و مقطعی بر روی ۱۱۸ مخمر جدا شده از ٤٣٦ بیمار مشکوک به ولو واژینیت کاندیدایی به داروهای گروه ایمیدازول شامل کلوتریمازول، فلوکونازول کتوکونازول، میکونازول و اکونازول و نیستاتین از گروه داروهای پلی‌انها انجام گرفت. برای تعیین ارتباط آن‌ها با علائم بالینی و نیز ارتباط مقاومت یک دارو با سایر داروها از آزمون‌های آماری مجذور کای، کاپا و ضریب رگرسیون خطی و نرم افزار SPSS.11 ویرایش ۱۱ استفاده گردید.**

یافته‌ها: **در این مطالعه، هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به داروی نیستاتین از گروه پلی‌انها و اکونازول در گروه ایمیدازول‌ها مشاهده نگردید ولی نسبت به سایر داروها از این گروه، پنجاه و سه مورد (٤٤/٩ درصد) به فلوکونازول، ٢٦ مورد (٢٢ درصد) به میکونازول، ۱۰ مورد (۸/۵ درصد) به کلوتریمازول و ۲ مورد (۱/۷ درصد) به کتوکونازول مقاوم (۲۷ درصد) بودند.**

نتیجه‌گیری: **در این مطالعه، آزمون ضریب همبستگی خطی نشان داد که بین علایم بالینی و حساسیت مخمرهای جدا شده از آن‌ها همبستگی منفی نسبت به داروهای کلوتریمازول و کتونازول وجود دارد (P≤۰/۰۵). همچنین بین مقاومت مخمرهای جدا شده به یک دارو از گروه ایمیدازول با سایر داروهای آن گروه همبستگی مثبت وجود دارد ولی هیچ‌گونه همبستگی با داروی نیستاتین از گروه پلی‌انها وجود ندارد.** ***(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره۱۶/شماره۴ / صص۲۱۹-۲۱۳).***

کلمات کلیدی: ***داروهای گروه ایمیدازول؛ مقاومت دارویی؛ بیماری ولوواژینال.***

مقدمه

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که تقریباً دو سوم زنان متأهل در طول زندگی خود حداقل یک بار به بیماری ولوواژینال کاندیدیایی مبتلا می‌گردند و نیمی از آن‌ها چند بار به آن مبتلا می‌شوند (۱,۲) و در اکثر موارد، علت آن کاندیدا آلبیکنس می‌باشد. ولی امروزه مواردی از این بیماری با سایر گونه‌های کاندیدا رو به افزایش است (۳) و حداقل غلظت مهارکننده (MIC) برای گونه‌های غیر آلبیکنس بیش از گونه‌های کاندیدا البیکنس است (٤). برای درمان عفونت‌های ولوواژینال کاندیدیایی از داروهای گروه تری‌آزول‌ها شامل فلوکونازول و ترکونازول؛ از ایمیدازول‌ها شامل کلوتریمازول، میکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول، کتوکونازول و داروهای گروه پلی‌ان‌ها مانند نیستاتین (۵) (RN 2009) استفاده می‌شود. برای ارزیابی حساسیت مخمرها نسبت به عوامل ضد قارچی، مطالعات زیادی در دهه‌های اخیر صورت گرفته است (٦) و تکنیک سخت رقیق نمودن ماکروتیوب‌ها به عنوان یک روش استاندارد در بیشتر آزمایشگاه‌های بالینی رفرانس به وسیله کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی (NCCLS) معرفی شده است (۷). علاوه بر این روش، روش E test نیز روش قابل اعتمادی است. از روش ساده انتشار دیسک نیز در آزمایشگاه‌های بالینی استفاده شده و دارای مزایای زیادی است که از آن جمله می‌توان به ساده بودن آن اشاره نمود (٦). تحقیق حاضر به‌منظور تعیین الگوی حساسیت و مقاومت در مخمرهای موجود در عفونت ولوواژینال کاندیدیایی زنان مراجعه کننده به بیمارستان مبینی سبزوار با استفاده از این روش صورت گرفت تا بر اساس آن روش‌های درمانی مؤثرتری به پزشکان ارائه گردد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی می‌باشد و بر روی ۱۱۸ نفر که از ٤۳٦ خانم متأهل و مشکوک به عفونت واژینیت مراجعه کننده به بیمارستان مبینی سبزوار انجام گرفت که در تحقیق قبلی به‌عنوان ولوواژینیت کاندیدیایی در معاینه بالینی آن‌ها توسط متخصصین زنان و زایمان مورد معاینه قرار گرفته بودند و بر اساس تعریفی که در مورد عفونت‌های ولوواژینال وجود دارد (۸)، به دو گروه عفونت ولوواژینال دارای علایم بالینی و بدون علایم بالینی تقسیم شدند؛ بر این اساس، بیمارانی که دارای خارش شدید و ترشح فراوان بودند به عنوان عفونت ولوواژینال دارای علایم بالینی و بیمارانی که فقط دارای ترشح کم و خارش کم و یا بدون خارش بودند و یا دارای خارش شدید و بدون داشتن ترشح و یا ترشح کم بودند، به‌عنوان عفونت ولوواژینال فاقد علایم بالینی در نظر گرفته شدند.

روش جدا نمودن مخمرها و شناسایی آن‌ها: ترشحات فورنیکس‌های طرفی و خلفی توسط دو سواپ سرپنبه‌ای مرطوب جمع آوری شدند و ابتدا به‌صورت مستقیم از نظر سلول‌های مخمری بررسی شدند و سپس در محیط سابورودکستروز آگار کشت داده شدند و مخمرهای رشد یافته بر اساس صفات ماکروسکوپی و میکروسکوپی و تولید لوله زایا در سرم خون و صفات بیوشیمیایی با استفاده از کیت API 32 مورد شناسایی قرار گرفتند.

روش تعیین الگوی حساسیت دارویی: در این تحقیق، از دیسک‌های داروی نیستاتین (حاوی ۱۰۰ IU در هر دیسک)، فلوکونازول (۱۰۰µg در هر دیسک)، کلوتریمازول، اکونازول، میکونازول و کتوکونازول (۵۰ µg در هر کدام از دیسک‌های ذکر شده) استفاده گردید که از کمپانی Bio-Rad خریداری گردیده بودند و بر اساس روش رفرانس M44-A که توسط کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینیNCCLS توصیه شده است، الگوی حساسیت دارویی مخمرها تعیین گردید. برای انجام این روش ابتدا مخمرها در محیط سابورودکستروز آگار به همراه کلرامفنیکل و جنتامایسین کشت داده شدند و در درجه حرارت ۲۷°C به مدت ۲٤ ساعت انکوبه شدند.

سپس سوسپانسیونی از کلنی مخمری در آب مقطر استریل با کدورت استاندارد 0.5 McFarland تهیه گردید و بعد از غوطه‌ور نمودن یک سوآپ سرپنبه‌ای استریل در محلول سوسپانسیون، آن‌ها را به‌صورت خطی در پلیت‌های ۹۰ میلی‌متری حاوی محیط مولر هینتون کشت دادیم و سپس دیسک‌های دارویی با فواصلی معین در آن‌ها قرار داده شد. بعد از نگهداری در درجه حرارت ۳۷°C به‌مدت ۲٤ ساعت قطر منطقه‌ای که رشد مخمرها توسط دیسک‌های حاوی دارو مهار شده بودند توسط کولیس اندازه گرفته شد و بر اساس دستورالعمل سازنده شماره یک، حساسیت آن‌ها نسبت به داروها تعیین گردید.

آنالیز آماری: داده‌های به‌دست آمده در جداول دو بُعدی توصیف و ارتباط حساسیت دارویی با نوع عفونت ولوواژینال کاندیدیایی (دارای علایم بالینی و بدون علایم بالینی) و نیز ارتباط حساسیت به یک دارو نسبت به حساسیت با یک داروی دیگر با استفاده از آزمون‌های مجذور کای، کاپا و ضریب همبستگی خطی و نرم افزار SPSS.11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این تحقیق، ۱۱۸ مخمر از ٤۳٦ بیمار مشکوک به ولوواژینیت کاندیدیایی جداگردید که کاندیدا آلبیکنس با فراوانی ٤٦ (۳۹ درصد)، کاندیدا گلابراتا با فراوانی ۲۵ (۲۱/۲ درصد)، کاندیدا کفیر با فراوانی ۲۵ (۲۱/۲ درصد) کاندیداکروزه‌ای و ساکارومایسس سرویسسیه هر کدام با فراوانی ٤ (۳/٤ درصد)، کاندیدا هولمیی با فروانی ۳ (۲/۵ درصد)، کاندیداتروپیکالیس، کاندیدا ساکه و کاندیدا اینکون – نروژیکوس هر کدام با فروانی ۲ (۱/۷ درصد)، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا دابلینسیس، کاندیدا رگوزا، ردوترولا گلوتینس و گونه زایگوساکارومایسس هر کدام با فروانی یک (۰/۸ درصد) بودند (جدول ۲). در این تحقیق تمام مخمرهای جدا شده به داروی نیستاتین حساس بودند.

مقاومت مخمرها به داروهای ضد قارچی گروه آزول به‌ترتیب به‌صورت زیر بود. پنجاه و سه مورد (٤٤/۹ درصد) به فلوکونازول، ۲٦ مورد (۲۲ درصد) به میکونازول، ۱۰ مورد (۸/۵ درصد) به کلوتریمازول و ۲ مورد (۱/۷ درصد) به کتوکونازول مقاوم (۲۷ درصد) بودند. در این تحقیق، ٦ مورد (۱۳ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلبیکنس، یک مورد (٤ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کفیر نسبت به داروی کلوتریمازول، ۳۹ مورد (۷۵ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلبیکنس، ٦ مورد (۱۲ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا و ۳ مورد (۵/۸ درصد) از گونه‌های کاندیدا کفیر نسبت به دارو فلوکونازول، ۲ (۸ درصد) مورد از گونه-های کاندیدا گلابراتا نسبت به داروی کتوکونازول،۲۰ مورد (٤۳ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلبیکنس، ۳ مورد (۱۲ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا و یک مورد (٤ درصد) از گونه کاندیدا کفیر نسبت به داروی میکونازول مقاوم بودند اما هیچ‌گونه مقاومتی نسبت داروی اکونازول مشاهده نگردید. ولی ۳۱ مورد (٦۷ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلبیکنس، ۲ مورد (۸ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا، یک مورد (۲۵ درصد) از گونه‌های کاندیدا کروزهای و ۳ مورد (۱۲ درصد) از گونه‌های کاندیدا کفیر نسبت به اکونازول مقاومت نسبی داشتند (جدول ۲).

در این تحقیق، ۲۸ الگوی مختلف مقاومت دارویی در مخمرهای جدا شده از بیماران به داروهای گروه آزول مشاهده گردید، به‌طوری که ٤۸ مورد (٤۰/۷ درصد) آن‌ها به همه داروهای گروه ایمیدازول حساس بودند و ٦ مورد (۵/۱ درصد) نسبت به داروی فلوکونازول مقاوم و نسبت به سایر داروها حساس بودند. همچنین ۷۰ مورد (۵۹/۳ درصد) از کل مخمرها به یکی از مشتقات آزول مقاومت نشان دادند که این حالت در کاندیدا آلبیکنس ٤۲ مورد (۳۵/۹ درصد)، کاندیدا گلابراتا ۱۰ مورد (۸/٤ درصد)، ٤ مورد (۳/٤ درصد) کاندیدا کروزه‌ای و ۱۱ مورد (۹/۳ درصد) کاندیدا کفیر بود. میزان بروز مقاومت متقاطع

جدول ۱: داروهای مورد استفاده به همراه منطقه مهاری و تفسیر آن‌ها

دارو / منطقه مهاری	مقدار دارو در دیسک	قطر منطقه مهار شده بر حسب میلی متر	نتایج
نیستاتین	۱ واحد بین المللی	≥۱۰	حساس
		=۱۰	حساس
		≤۱۹	حساس
فلوکونازول	۲۵ µg	۱۵-۱۸	وابسته به دوز
		≥۱٤	مقاوم
ایمیدازولها(اکونازول، کلوتریمازول، میکونازول و کتوکونازول)	۵۰ Mg	=۲۰	حساس
		۱۰-۲۰	وابسته به دوز
		=۱۰	مقاوم

جدول ۲: نتایج بررسی حساسیت انواع مخمرها به دارو های مورد مطالعه

داروها / مخمرها	پلی ان نیستاتین		کلوتریمازول		آزول ها: فلوکونازول		میکونازول		کتوکونازول		اکونازول	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کاندیدا آلبیکنس	٤٦	۳۹	١٤	۱۷/۵	۷	۱۱/۷	۱۲	۱۵/۳	۱۰	۱۵/۹	۱۵	۱۹/۲
کاندیدا گلابراتا	۲۵	۲۱/۲	۲۲	۲۷/۵	۱۷	۲۸/۳	۲۲	۲۸/۲	۲۰	۳۱/۷	۲۳	۲۹/۵
کاندیدا کروزه ای	٤	۳/٤	٤	۵	۳	۵	٤	۵/۱	۰	۰	۳	۳/۸
کاندیدا کفیر	۲۵	۲۱/۲	۲٤	۰	۲۲	۳۶/۷	۲٤	۳۰/۸	۲۲	۳٤/۹	۲۲	۲۸/۲
ساکارومایسس سرویسیه	٤	۳/٤	٤	۵	۳	۵	٤	۵/۱	۳	٤/۸	۳	۳/۸
کاندیدا تروپیکالیس	۲	۱/۷	۲	۲/۵	۲	۳/۳	۲	۲/۶	۱	۱/۶	۲	۲/۶
کاندیدا دابلینسیس	۱	۰/۸	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کاندیدا هولمئی	۳	۲/۵	۰	۰	۲	۳/۳	۳	۳/۸	۳	٤/۸	۳	۳/۸
کاندیدا اینکون-نروژیکوس	۲ (۱/۷)	۱/۷	۲	۲/۵	۰	۰	۲	۲/۶	۰	۰	۲	۲/۶
گونه زایگوساکارومایسس	۱	۰/۸	۱	۱/۳	۱	۱/۷	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳
کاندیدا پاراپسیلوزیس	۱	۰/۸	۱	۰	۱	۱/۷	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳
ردوترولا گلوتینیس	۱	۰/۸	۱	۱/۳	۰	۰	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳
کاندیدا ساکه	۲	۱/۷	۱	۱/۳	۰	۰	۱	۱/۳	۰	۰	۱	۱/۳
کاندیدا رگوزا	۱	۰/۸	۱	۱/۳	۱	۱/۷	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳
جمع	۱۱۸	۰	۸۰	۶۷/۸	۶۰	۵۰/۸	۷۸	۶۶/۱	۶۳	۵۳/٤	۷۸	۶۶/۱

داروهای فلوکونازول و کلوتریمازول ۳۷ مورد (۳۱/٤ درصد)، داروهای فلوکونازول و کتوکونازول ۳٦ مورد (۳۰/۵ درصد)، داروهای فلوکونازول و میکونازول ٤٤ مورد (۳۷/٤ درصد)، داروهای فلوکونازول و اکونازول ۳٤ مورد (۲۸/۸ درصد)، داروهای کلوتریمازول و کتوکونازول ۳۳ مورد (۲۸ درصد)، داروهای کلوتریمازول میکونازول ۳٤ مورد (۲۸/۸ درصد)، داروهای کلوتریمازول و اکونازول ۲۹ مورد (۲٤/۵ درصد)، داروهای کتوکونازول و میکونازول ۳٤ مورد (۲۸/۸ درصد) و داروهای میکونازول و اکونازول و نیز کتوکونازول و اکونازول هر کدام ۳۳ مورد (۲۷/۹ درصد) بود که بالاترین آن‌ها در کاندیدا آلبیکنس دیده شد به طوری که در مورد داروی فلوکونازول با کلوتریمازول و کتوکونازول ۳۱ مورد (٦۷/٤ درصد)، فلوکونازول با میکونازول و نیز کتوکونازول با اکونازول و میکونازول ۲۹ مورد (٦۳ درصد)، داروی کلوتریمازول با کتوکونازول و میکونازول ۲۸ مورد (٦۰/۹ درصد)، داروی اکونازول با فلوکونازول و میکونازول ۲۷ مورد (۵۸/۷ درصد) و اکونازول با کلوتریمازول (۵٤/۳

جدول ۳: فراوانی مقاومت متقاطع به داروهای مورد مطالعه در مخمرهای مورد بررسی

داروها / مخمرها	فلوکونازول و کلوتریمازول تعداد (درصد)	فلوکونازول و کتوکونازول تعداد (درصد)	فلوکونازول و میکونازول تعداد (درصد)	فلوکونازول و اکونازول تعداد (درصد)	کلوتریمازول و کتوکونازول تعداد (درصد)	کلوتریمازول و میکونازول تعداد (درصد)	کلوتریمازول و اکونازول تعداد (درصد)	میکونازول و کتوکونازول تعداد (درصد)	میکونازول و اکونازول تعداد (درصد)	اکونازول و کتوکونازول تعداد (درصد)
کاندیدا آلبیکنس	۳۱ (۸۳/۸)	۳۱ (۸۶/۱)	۲۹ (۶۵/۹)	۲۷ (۷۹/٤)	۲۹ (۸۷/۹)	۲۸ (۸۲/٤)	۲۵ (۸۶/۲)	۲۸ (۸۲/٤)	۲۷ (۸۱/۸)	۲۹ (۸۷/۹)
کاندیدا گلابراتا	۲ (۵/٤)	۳ (۸/۳)	۶ (۱۳/۶)	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۱ (۲/۹)	۱ (۳/٤)	۲ (۵/۹)	۱ (۳)	۱ (۳)
کاندیدا کروزه ای	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۱ (۳)
کاندیدا کفیر	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۸)	۳ (۶/۸)	۲ (۵/۹)	۱ (۳)	۱ (۲/۹)	۱ (۳/٤)	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۰
ساکارومایسس سرویسیه	۰	۰	۱ (۲/۳)	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۰	۱ (۳)	۰
کاندیدا تروپیکالیس	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کاندیدا دابلینسیس	۱ (۲/۷)	۰	۱ (۲/۳)	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۱ (۲/۹)	۱ (۳/٤)	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۱ (۳)
کاندیدا هولمئی	۰	۰	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۰
کاندیدا اینکون-نروژیکوس	۱ (۲/۷)	۰	۲ (٤/۵)	۰	۱ (۳)	۰	۰	۰	۰	۰
گونه زایگوسا کارومایسس	۰	۰	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۰
کاندیدا پاراپسیلوزیس	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
ردوتورولا گلوتینیس	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کاندیدا ساکه	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۸)	۲ (٤/۵)	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	۱ (۳)	۱ (۳)
کاندیدا رگوزا	۰	۰	۰		۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰
جمع	۳۷(۳۱/٤)	۳۶(۳۰/۵)	٤٤(۳۷/٤)	۳٤(۲۸/۸)	۳۳(۲۷/۹)	۳٤(۲۸/۸)	۲۹(۲٤/۵)	۳٤(۲۸/۸)	۳۳(۲۷/۹)	۳۳(۲۷/۹)

درصد) می‌باشد (جدول ۳).

بحث

برای تعیین میزان حساسیت گونه‌های کاندیدا نسبت به داروهای ضدقارچی از روش‌های میکرودیلوشن، ماکرودیلوشن، آگار دیلوشن و انتشار دیسک دارویی در محیط کشت آگار استفاده می‌شود، به دلیل این‌که روش انتشار دیسک دارویی روش ساده و ارزانی است و از طرف دیگر، نتایج حاصل از آن با نتایج روش ماکرو دیلوشن استانداردی که توسط کمیته ملی استانداردها برای تعیین مقاومت دارویی معرفی شده است، ۹۵ درصد مطابقت دارد و این روش، روشی مناسب برای غربالگری گونه‌های مخمرها و تعیین گونه‌های حساس در مطالعات قبلی بوده است (۹)، از این روش برای تعیین میزان حساسیت مخمرها به داروهای ضد قارچی استفاده گردید.

در این تحقیق، تمام گونه‌های مخمرها نسبت به داروی نیستاتین حساس بودند و مشابه نتایج مطالعه فان در چین بر روی مخمرهای جدا شده از ولوواژینال کاندیدیایی (۱۰) و نیز مطالعه ریشتر و همکاران (۱۱) است، ولی مغایر با گزارش مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) می‌باشد (۱۲). نسبت حساسیت گونه کاندیدا آلبیکنس نسبت به نیستاتین در سایر مطالعات یکسان نیست و فان درصد بالای حساسیت گونه‌های کاندیدا آلبیکنس را نسبت به نیستاتین به علت مصرف زیاد داروهای گروه

آزول در دو دهه اخیر می‌داند (۱۶-۱۰).

داروهای ضد قارچی گروه آزول با مهار سنتز ارگوسترول مانع از رشد مخمرها و مرگ سلولی آن‌ها می‌شوند (۱۶). مکانیزم‌های مقاومت مخمرها به داروهای ضد قارچی گروه آزول شامل تجمع زیاد ستوکروم P450 (که در دمیتلاسیون لانسترول نقش دارد) در درون سلول و کاهش تمایل آن به آزول‌ها و نارسایی سلول در تجمع این مواد و غیر فعال نمودن آنزیم استرول ۵ و ٦ دساتوراز و در نهایت تغییر مسیر بیوسنتز ارگوسترول می‌باشد (۱,۱٦).

آزمون مجذور کای نشان داد که اختلاف معناداری در میزان نسبت مقاومت به داروهای گروه آزول در گونه-های کاندیداآلبیکنس با گونه‌های کاندیدا غیر آلبیکنس وجود دارد ($p<۰/۰۱$) و با توجه به نسبت شانس در این مطالعه که در مورد فلوکونازول ۲/۹، کلوتریمازول ٦/۹، میکونازول ۲/۷، کتوکونازول ۷/۳ و اکونازول ٤/٦ می-باشد، شانس بروز مقاومت به داروهای فوق در در گونه-های آلبیکنس نسبت گونه‌های غیر آلبیکنس بیشتر است. این یافته با مطالعات دیگران که دلالت بر بروز مقاومت بیشتر در گونه‌های کاندیدا غیر آلبیکنس نسبت به گونه-های آلبیکنس دارد (۱)، مغایرت دارد. بیشترین مقاومت گزارش شده در مورد گونه کاندیدیا، مقاومت نسبت به مشتقات آزول است (۱۷) و در مطالعه حاضر نیز ٤۰ مورد (۹۱/۳ درصد) از کل گونه‌های کاندیدا آلبیکنس به مشتقات آزول مقاوم بودند.

فلوکونازول نیز یکی از مشتقات آزول است که بر موارد بالینی ناشی از کریپتوکوکوس نئوفورمانس و گونه-های کاندیدا مؤثر است که استفاده روزافزون از این دارو منجر به بروز موارد مقاوم در بین گونه‌های کاندیدا به‌ویژه کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزه‌ای می‌گردد (۱۸). الگوهای حساسیت گونه‌های کاندیدا نسبت به این دارو به دنبال استفاده مداوم این دارو در حال تغییر است. بنابراین نظارت دقیق و روتین و نیز انجام تست‌های حساسیت در آزمایشگاه ضروری بوده و به پزشکان در اتخاذ درمان مناسب برای بیماران کمک می‌کند. آنالیز آماری کاپا نشان داد که مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به کلوتریمازول و فلوکونازول با افزایش مقاومت به کتوکونازول و میکونازول و افزایش حساسیت به اکونازول و مقاومت متقاطع گونه‌های فلوکونازول و کتوکونازول و نیز مقاومت متقاطع به داروهای فلوکونازول و اکونازول با افزایش مقاومت به سایر داروهای گروه آزول همراه است ولی مقاومت متقاطع به داروهای فلوکونازول و میکونازول با افزایش مقاومت به داروهای کلوتریمازول و کتوکونازول همراه است؛ مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به داروهای کلوتریمازول و کتوکونازول با مقاومت به داروهای فلوکونازول و میکونازول همراه است و مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به داروهای کلوتریمازول و مبکونازول با افزایش مقاومت به داروهای کتوکونازول و فلوکونازول همراه است و مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به داروهای کلوتریمازول و اکونازول همراه با افزایش مقاومت به سایر داروهای گروه آزول است.

در این مطالعه، ارتباط معناداری بین مقاومت مخمرها به داروهای گروه آزول با یکدیگر وجود داشت ولی این ارتباط معنادار بین آن‌ها با نیستاتین که یک دارو از گروه پلی‌ان‌ها است، وجود نداشت که دلیل آن را می-توان مکانیسم مشابه داروهای گروه آزول بر روی مخمرها دانست که این مکانیسم با مکانیسم داروهای گروه پلی‌ان متفاوت است (۱۹).

در این تحقیق، ۳۹ مورد از تمام گونه‌های کاندیدا آلبیکنس به داروی فلوکونازول حساس و ۷ مورد مقاوم بودند و تنها ٦ مورد (۵/۲ درصد) از سایر مخمرها الگوی حساسیت آن‌ها نسبت به فلوکونازول به صورت مقاومت وابسته به دوز بود که باید مقدار حداقل غلظت دارویی که برای مهار رشد آن‌ها (MIC) لازم است، از روش‌های کمّی مانند E-test و یا Microdilution tests تعیین گردد و بر اساس آن، الگوی مقاومت آن‌ها تعیین گردد. ولی

مطالعات نشان داده است که در بیماری‌هایی که عامل اتیولوژیک آن‌ها در تست حساسیت دارای مقاومت وابسته به دوز هستند، برای داشتن یک اثر درمانی مناسب باید از دوز دارویی بیشتری استفاده گردد (٦,٢٠).

حساسیت آزمایشگاهی کاندیدا دابلینینسیس نسبت به عوامل ضدقارچی مختلف بررسی شده است؛ بیشتر ایزوله‌ها به داروهای ضدّقارچی حساس بودند که در این میان ۷۵/۹ درصد به کتوکونازول حساس و ۸٦/۲ درصد به فلوکونازول و ایتراکونازول حساس بودند (۲۰).

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی شماره ۱۲۲/۳۰۵ دانشگاه علوم پزشکی سبزوار می‌باشد که در انستیتو تحقیقاتی بهداشت شهر لیسبون کشور پرتغال انجام شده است. نویسنده صمیمانه از دکتر ژوآ براندو به خاطر دادن داروهای ضد قارچی و نیز آقای حسن رخشانی به‌خاطر مشاوره آماری، تشکر می‌نماید.

References

1. Maraca G, Manzara S, Dettori G. In vitro sceptibility of 119 yeast isolates to fluconazole, 5-fluorocytosine, amphotericin B and ketoconazole. Hemotherapy. 1991; 37(1): 23–31.
2. Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, Bergman JJ, Wood RW, Stam WE, et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice: comparison of clinical examination. JAMA. 1984; 251: 620-5.
3. Spinillo A, Capuzzo E, Gulminetti R, Marone P, Colonna L, Piazzi G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. Am J Obstet Gynecol. 1997; 176: 138-41.
4. Singh S, Sobel JD, Bhargava P, Boikov D, Vazquez JA. Vaginitis due to Candida krusei: epidemiology, clinical aspects, and therapy . Clin Infect Dis. 2002; 35: 1066–70.
5. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy Canadian Family Physician. 2009; 55: 255-6.
6. Barry AL, Brown SD. Determining Susceptibility of Candida Species. J.Clin.Microbiol. 1996; 34:2154-7.
7. National Committee for Clinical Laboratory (NCCL) Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Tentative standard M27-T. Villanova, Pa. 1995.
8. Sobel JD. Vaginitis. N Engl J Med. 1997; 337(26):1896–1903.
9. Sandven P. Detection of fluconazole-resistant Candida Strains by a disc diffusion s creeningTest.J.Clin.Microbio.1999; 37(12): 3856–9
10. Richter SS GR, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ,Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of Candida species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. J Clin Microbiol. 2005; 43: 2155–62.
11. Shang Rong Fan XPLaJWL. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of Candida species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. J Obstet Gyn Res. 2008; 34(4): 561–6.
12. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guideline. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2006; 55: RR–11.
13. Fan SR LX. In vitro miconazole susceptibility and clinical outcome in vulvovaginal candidiasis. Int J Gynl Obstet. 2007; 97: 207–8.
14. Consolaro MEL AT, Svidzinski AE, Peralta RM, Svidzinski TIE. Vulvovaginal candidiasis is associated with the production of germ tubes by Candida albicans. Mycopathologia. 2005; 159: 501–7.
15. Sojakova M LD, Borovsky M, Subik J. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. Mycopathologia. 2004; 157: 163–9.

16. Sanglard D IF, Calabrese D, Micheli M, Bille J. Multiple. Multiple resistance mechanisms to azole antifungals in yeast clinical isolates. Drug Resist Updates. 1998; 1: 255–65.

17. Kontoyiannis DP LR. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. Lancet. 2002; 359: 1135–44.

18. Messer SA DD, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazoleresistant Candida spp .44. J Clin Microbiol. 2006; 44: 324-6.

19. Warnock DW. Azole drug resistance in Candida species. J MedMicrobiol. 1992; 37: 225–6.

20. Quindos G CMA, Arevalo MP, Salgado J, Alonso Va R, Rodrigo JM, et al. In-vitro susceptibility of Candida dubliniensis to current and antifungal agents. Chemotherapy. 2000; 46: 395-401.