

تعیین فراوانی و الگوهای مقاومت دارویی گونه‌های کاندیدا جدا شده از بیماران مبتلا به واژینیت در مراکز بهداشتی و درمانی شهر زنجان

نویسندگان:

سعید امانلو^{۱*}، سحر سراجیان^۲، معصومه زنجانی^۳، فرزانه احمدی^۳، فیروزه کاکاوند^۴

- ۱- بخش انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی زنجان، ایران
- ۲- بخش علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی زنجان، ایران
- ۳- بخش آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی زنجان، ایران
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی زنجان، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.2, Summer 2023

چکیده:

مقدمه: مدیریت بیماری‌های عفونی مرتبط با کاندیدا و شناخت الگوی حساسیت دارویی آن به وضعیت اپیدمیولوژیکی محلی و همچنین ساختار جمعیتی بومی هر منطقه بستگی دارد. مطالعه حاضر با هدف شناسایی و تعیین میزان فراوانی گونه‌های کاندیدیایی مرتبط با عفونت واژینال و تعیین الگوی مقاومت دارویی آن‌ها انجام شد.

روش کار: تعداد ۱۴۰ نمونه بالینی از ترشحات واژن بیماران مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرستان زنجان با استفاده از سواب استریل در محیط کشت سابورد دکستروز آگار جمع‌آوری شد و کاندیدا به روش کشت در محیط کروم آگار مورد شناسایی قرار گرفت. ایزوله‌های بالینی از نظر حساسیت دارویی نسبت به داروهای فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول با روش برات میکروداپلوشن بر اساس استاندارد CLSI به شماره سند M27-S4 و A3 بررسی و داده‌های به‌دست آمده با کمک نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه تعداد ۴۱ ایزوله بالینی کاندیدا از نمونه ترشحات واژن بیماران جداسازی شد. کاندیدا گلابراتا با ۲۳ ایزوله (۵۶/۱ درصد) بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داد و سپس کاندیدا آلبیکنس با ۱۶ ایزوله (۳۹ درصد) و کاندیدا تروپیکالیس با ۲ ایزوله (۴/۹ درصد) در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند. نتایج حاکی از مقاومت بالا نسبت به داروهای آزولی بود، به طوری که ۲۶/۸ درصد ایزوله‌ها نسبت به فلوکونازول مقاوم و ۵۸/۵ درصد حساس و وابسته به دوز تعیین شد. همچنین مقاومت در برابر داروهای ایتراکونازول و کتوکونازول به ترتیب ۵۸/۵ درصد و ۶۵/۹ درصد به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: کاندیدا گلابراتا بیشترین شیوع عفونت را داشته و نشان‌دهنده تغییر الگوی عفونت‌های کاندیدیایی به سمت گونه‌های غیرالبیکنس است. بروز مقاومت دارویی بالا از جمله مقاومت به داروهای آزولی یکی از معضلات عفونت‌های کاندیدیایی واژن است که منجر به عفونت‌های عود شونده و مقاوم به درمان می‌شود.

واژگان کلیدی: کاندیدا، کاندیدیازیس، ولوواژینیت، داروی ضدقارچی، آزول‌ها

Pars J Med Sci 2023;21(2):42-52

مقدمه:

افراد با نقص ایمنی می‌تواند عفونت‌های سیستمیک کشنده نیز ایجاد کند [۱]. کاندیدیازیس ولوواژینال (VVC) شایع‌ترین عفونت قارچی دستگاه تناسلی زنان است که مشکلات زیادی برای آنان به همراه دارد

مخمر کاندیدا فلور نرمال پوست و سطوح مخاطی انسان است و عفونت ناشی از آن به عنوان یکی از شایع‌ترین عفونت‌های فرصت طلب قارچی به شمار می‌رود. اغلب عفونت‌های کاندیدیازیس به‌صورت جلدی - مخاطی بروز می‌کند، ولی در

* نویسنده مسئول، نشانی: استادیار قارچ شناسی پزشکی، بخش انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی زنجان، ایران. تلفن همراه: ۰۹۱۲۰۶۴۴۱۱۵ - تلفن ثابت: ۰۲۴۳۳۴۴۰۳۰۱ - دورنگار: ۰۲۴۳۳۴۴۹۵۵۳ - پست الکترونیک: s.amanloo@zums.ac.ir

این وجود، بر اساس گزارش‌های منتشر شده، کاندیدیازیس واژن بعد از واژینوز باکتریایی دومین علت شایع التهاب واژن است. این بیماری ۷۵ درصد از زنان را حداقل یک مرتبه در زندگی و اغلب در طول سال‌های باروری تحت تاثیر قرار می‌دهد [۹]. از آن جایی که علائم بیماری مشابه عفونت‌های مقاربتی همچون کلامیدیا، سوزاک و تریکومونیازیس است، آزمایش‌های قارچ شناسی به شدت توصیه می‌شود [۱۵]. تشخیص کاندیدیازیس ولوواژینال باید شامل بررسی میکروسکوپی ترشحات واژن، کشت قارچ و آزمایش‌هایی همچون واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) برای شناسایی گونه‌های مخمری عامل عفونت باشد. از محدودیت‌های بررسی میکروسکوپی می‌توان به حساسیت کم [۵] و توانایی کمتر در شناسایی گونه‌های خاص از جمله کاندیدا گلابراتا به دلیل عدم تشکیل هیف یا شبه هیف اشاره کرد. روش کشت قارچ به عنوان استاندارد مرجع برای تشخیص کاندیدیازیس ولوواژینال در نظر گرفته می‌شود و باید برای زنانی که علائم مشکوک به این عفونت، اما دارای نتیجه منفی در بررسی میکروسکوپی و pH طبیعی واژن هستند، انجام شود [۱۶]. آزمایش برای تعیین حساس یا مقاوم بودن ایزوله‌ها به انواع عوامل ضدقارچی نیز باید در زنان مبتلا به RVVC انجام شود تا راهبرد درمانی ضدقارچ مناسبی اتخاذ شود [۷].

در موارد کاندیدیازیس ولوواژینال ناشی از گونه‌های غیر آلبیکس پیشنهاد خط اول درمان یعنی تریازول‌ها بی‌اثر است. مقاومت ذاتی به کلاس دارویی آزول و همچنین سازوکارهای مقاومت اکتسابی می‌تواند درمان گونه‌های غیر آلبیکس را پیچیده کند [۱۷]. اغلب، به‌کارگیری رژیم‌های ضدقارچی طولانی‌مدت یا رویکردهای درمانی جایگزین از قبیل شیاف‌های اسید بوریک واژینال برای درمان بالینی نیاز می‌شود [۱۸].

شناسایی مخمرهای شایع مولد عفونت در هر منطقه و الگوی حساسیت دارویی مخمر کاندیدا به مطالعات اپیدمیولوژیکی محلی و تعیین ساختار جمعیتی بومی منطقه بستگی دارد. با توجه به اهمیت بالینی کاندیدا و مطالعات اندکی که در خصوص مقاومت دارویی آن در زنجان انجام شده است، پژوهش حاضر با هدف شناسایی و تعیین میزان فراوانی گونه‌های کاندیدیا/ی مرتبط با عفونت واژینال و تعیین الگوی مقاومت دارویی آن‌ها طراحی و انجام شد.

روش کار:

در این مطالعه، تعداد ۱۴۰ نمونه بالینی از ترشحات واژن بیماران مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرستان زنجان جمع‌آوری شد. هر ایزوله مربوط به یک بیمار بوده و با استفاده از سواب مرطوب استریل از ترشحات بیماران علامت‌دار مبتلا به

[۲]. مطالعات نشان داده است که این عفونت در دوران بارداری ممکن است با افزایش خطر زایمان زودرس و کاندیدیازیس مادرزادی پوستی همراه باشد [۳]. بر خلاف کاندیدیازیس تهجمی و دهانی، کاندیدیازیس ولوواژینال بیماری است که در زنان دارای ایمنی و افراد سالم نیز شایع است [۴].

بر اساس مطالعات انجام شده، کاندیدا/ آلبیکس شایع‌ترین گونه مرتبط با کاندیدیازیس ولوواژینال و عامل اصلی عفونت‌های عود شونده (RVVC) است [۵]، ولی در برخی موارد، شیوع گونه‌های کاندیدیا/ی غیر آلبیکس (NAC) به طور نامتناسبی بالا بوده و میزان آن بیش از ۵۰ درصد گزارش شده است [۶]. کاندیدا گلابراتا به عنوان دومین عامل اصلی کاندیدیازیس ولوواژینال در نظر گرفته می‌شود (۸ درصد موارد)، در حالی که کاندیدا/ کروزره ای، کاندیدا/ پاراپسیلوزیس و کاندیدا/ تروپیکالپس بقیه موارد را تشکیل می‌دهند [۶]. استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف همراه با افزایش دسترسی به داروهای بدون نسخه و داروهای ضد قارچ تجویزی، این وضعیت را تشدید کرده است [۷]. با توجه به کاهش اثربخشی درمانی، گزارش‌های اخیر حاکی از افزایش نرخ بروز کاندیدیازیس ولوواژینال مرتبط با کاندیدیا/ی غیر آلبیکس نگران‌کننده هستند [۸]. احتمال ایجاد واژینیت غیر آلبیکس در دوران بارداری، پس از درمان آنتی‌بیوتیکی، یا در زنان با افزایش میزان استروژن، برای مثال در طول درمان جایگزینی هورمونی یا استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی، بیشتر است [۹]. کاندیدا/ آلبیکس در زنان قبل از یائسگی، باردار، بدون علامت و سالم و زنان مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال حاد، گونه غالب است [۱۰]. علائم واژینال ناشی از عفونت با گونه‌های غیر آلبیکس اغلب خفیف‌تر از علائم تجربه شده در طول کاندیدیازیس ولوواژینال ناشی از کاندیدا/ آلبیکس گزارش شده است [۱۱]. این بیماری علائم و نشانه‌هایی همچون سوزش، ادم، خارش، سوزش ادرار، ترشحات واژن، درد در حین رابطه جنسی، شکاف در ناحیه فرج و پرینه و قرمزی اطراف واژن داشته و نه تنها موجب کسالت جسمی می‌شود، بلکه می‌تواند صدمات روحی و روانی به ویژه در موارد مزمن و راجعه به دلیل پایداری علائم و نشانه‌ها نیز به دنبال داشته باشد [۹، ۱۲]. این علائم که ممکن است از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد، عمدتاً غیراختصاصی بوده و به خاطر این که می‌تواند منجر به تشخیص اشتباه شود، نباید به تنهایی برای تشخیص بالینی کاندیدیازیس ولوواژینال مورد استفاده قرار گیرند [۵]. اگرچه واژینیت کاندیدیا/ی بیماری شایعی است، ولی تخمین میزان بروز حاد آن عملاً غیرممکن است، زیرا معمولاً بدون نیاز به تأیید آزمایشگاه تشخیص داده می‌شود و در بسیاری از موارد، بیمار به دلیل امکان درمان بدون نسخه نیازی به مراجعه به پزشک ندارد [۱۳، ۱۴]. با

درصد) بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داد و سپس کاندیدا/آلبیکنس با ۱۶ ایزوله (۳۹ درصد) و کاندیدا/تروپیکالیس با ۲ ایزوله (۴/۹ درصد) در مرتبه‌های بعدی قرار گرفتند.

اطلاعات جمعیت شناختی بیماران

نتایج حاصل از تحلیل داده‌های جمعیت‌شناختی بیماران مشارکت‌کننده در مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر سن وجود داشت، به طوری که میانگین سن زنانی که کاندیدا/مثبت بودند بالاتر بود ($P=0.021$). همچنین از نظر وزن، مدت ازدواج (سال)، تعداد بارداری و تعداد سقط، بین افراد کاندیدا/مثبت و منفی اختلاف معناداری مشاهده نشد ($P>0.05$).

عوامل زمینه ساز ابتلا

نتایج مربوط به عوامل زمینه ساز ابتلا به واژینیت در بیماران مشارکت‌کننده در مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. سابقه عفونت واژینیت به طور معناداری ($P=0.004$) در گروه زنان کاندیدا/مثبت بیشتر از گروه زنان کاندیدا/منفی بود. همچنین ارتباط معناداری بین عود عفونت و سابقه عفونت وجود داشت ($P<0.001$) به طوری که عود عفونت در زنانی که سابقه عفونت داشتند بیشتر بود (جدول ۳).

علائم بالینی بیماران مبتلا به عفونت واژینیت

نتایج حاصل از تحلیل علائم بالینی بیماران مشارکت‌کننده در مطالعه در جدول ۴ نشان داده شده است. این نتایج نشان می‌دهد که میزان خارش ($P<0.001$) و لکوره ($P=0.024$) به طور معناداری در گروه زنان کاندیدا/مثبت بیشتر از گروه زنان کاندیدا/منفی بود.

نتایج آزمایش تعیین حساسیت دارویی

آزمایش تعیین حساسیت دارویی به روش برات میکروداپلوشن و بر اساس استاندارد پیشنهادی CLSI برای داروهای فلوکونازول، کتوکونازول و ایتراکونازول به عنوان پرکاربردترین داروهای مصرفی در موارد واژینیت کاندیدیایی انجام شد. نتایج حاصل از آزمایش‌های حساسیت دارویی ایزوله‌های بالینی کاندیدا در جداول ۵ و ۶ آورده شده است.

واژینیت جمع‌آوری و در داخل محیط کشت سابورود دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل کشت و به آزمایشگاه منتقل شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده با استفاده از محیط کشت افتراقی کروم آگار مورد شناسایی و افتراق قرار گرفتند. گونه‌های مختلف کاندیدا در محیط کشت پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با رنگ کلنی مجزا از یکدیگر قابل افتراق هستند، به طوری که کاندیدا/آلبیکنس به رنگ سبز، کاندیدا/تروپیکالیس به رنگ آبی و کاندیدا/گلابراتا به رنگ صورتی-ارغوانی مشاهده می‌شوند. اطلاعات جمعیت شناختی و اطلاعات مربوط به بیماری‌های زمینه‌ای مراجعه‌کنندگان نیز در زمان نمونه‌گیری گردآوری شد.

آزمایش حساسیت دارویی نسبت به داروهای فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) به روش برات میکروداپلوشن و بر اساس استاندارد CLSI (به شماره سند M27-A3 و M27-S4 انجام شد [۲۰،۱۹]). در این روش، آزمایش حساسیت دارویی با کشت کاندیدا/با غلظت 0.5- 2.5×10^3 CFU/mL در پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای در محیط RPMI 1640 و در مجاورت با داروی ضدقارچی انجام شد. دامنه غلظت دارویی فلوکونازول 0.5-128 $\mu\text{g/mL}$ و ایتراکونازول و کتوکونازول 0.03-16 $\mu\text{g/mL}$ در نظر گرفته شد. نتایج آزمایش پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته در دمای 35 ± 2 سانتی‌گراد به صورت چشمی خوانده شد. MIC مربوط به آزول‌ها حداقل غلظت دارویی است که ۵۰ درصد نسبت به کنترل مثبت کاهش رشد نشان می‌دهد. کلیه آزمایش‌ها سه مرتبه تکرار شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی روابط آماری بین متغیرها از جمله رابطه بین عفونت و ویژگی‌های جمعیت شناختی و همچنین رابطه بین واژینیت کاندیدیایی و عوامل زمینه‌ای از آزمون‌های آماری تی مستقل، دقیق فیشر، مربع کای و من-ویتنی استفاده شد. $P<0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

ایزوله‌های بالینی

در این مطالعه تعداد ۴۱ (۲۹/۳ درصد) ایزوله بالینی کاندیدا/از نمونه ترشحات واژن بیماران مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرستان زنجان جداسازی شد. براساس نتایج به‌دست آمده از محیط کروم آگار، کاندیدا/گلابراتا با ۲۳ ایزوله (۵۶/۱)

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های جمعیت شناختی دو گروه کاندیدا/ مثبت و منفی (متغیرهای کمی)

متغیر	کاندیدا		سطح معناداری
	مثبت (%)	منفی (%)	
سن ^۱	۳۸,۶۸ (۶,۸۳)	۳۵,۴۴ (۷,۶۷)	۰,۰۲۱
وزن ^۱	۶۹,۱۹ (۹,۷۵)	۶۷,۲۰ (۸,۴۲)	۰,۲۲۶
مدت ازدواج ^۲	۱۳ (۱۰)	۱۳ (۹)	۰,۳۳۱
تعداد بارداری ^۲	۲ (۱)	۲ (۱)	۰,۹۴۷
تعداد سقط ^۲	۰ (۱)	۰ (۱)	۰,۳۳۹

۱: میانگین (انحراف معیار) و آزمون تی مستقل؛ ۲: میانه (دامنه میان چارکی) و آزمون من-ویتنی

جدول ۲: توزیع فراوانی ویژگی‌های جمعیت شناختی و زمینه‌ای در دو گروه کاندیدا/ مثبت و منفی

متغیر	طبقه	کاندیدا		سطح معناداری
		مثبت (%)	منفی (%)	
روش جلوگیری از بارداری	قرص ضدبارداری	۳ (۷,۳)	۱۱ (۱۱,۱)	+ ۰,۸۴۵
	کاندوم	۷ (۱۷,۱)	۲۴ (۳۴,۲)	
	IUD	۱۵ (۳۶,۶)	۲۹ (۳۹,۳)	
	طبیعی	۶ (۱۴,۶)	۱۶ (۱۶,۲)	
	عدم استفاده از روش های جلوگیری	۱۰ (۲۴,۴)	۱۹ (۱۹,۲)	
خونریزی واژینال	دارد	۱ (۲,۴)	۷ (۷,۱)	++ ۰,۴۳۷
	ندارد	۴۰ (۹۷,۶)	۹۲ (۹۲,۹)	
استفاده از دوش واژینال	بلی	۰ (۰)	۲ (۲)	++ > ۰,۹۹۹
	خیر	۴۱ (۱۰۰)	۹۷ (۹۸)	
سابقه مصرف داروی ضد قارچی	بلی	۳۴ (۸۲,۹)	۶۸ (۶۸,۷)	+ ۰,۰۸۵
	خیر	۷ (۱۷,۱)	۳۱ (۳۱,۳)	
سابقه مصرف داروهای هورمونی	بلی	۳ (۷,۳)	۵ (۵,۱)	++ ۰,۶۹۲
	خیر	۳۸ (۹۲,۷)	۹۴ (۹۴,۹)	
سابقه عفونت	بلی	۳۹ (۹۵,۱)	۷۳ (۷۳,۷)	+ ۰,۰۰۴
	خیر	۲ (۴,۹)	۲۶ (۲۶,۳)	
عود عفونت	بلی	۳۲ (۷۸)	۷۲ (۷۲,۷)	+ ۰,۳۹۱
	خیر	۹ (۲۲)	۲۷ (۲۷,۳)	
بیماری زمینه ای	دارد	۷ (۱۷,۱)	۱۰ (۱۰,۱)	++ ۰,۲۶۵
	ندارد	۳۴ (۸۲,۹)	۸۹ (۸۹,۹)	

*: آزمون مربع کای ++: آزمون دقیق فیشر

جدول ۳: بررسی ارتباط بین عود عفونت و سابقه عفونت

سطح معناداری	آماره آزمون	سابقه عفونت		طبقه
		خیر	بلی	
عود عفونت	+ < ۰,۰۰۱	۲۱ (۱۸,۸)	۹۱ (۸۱,۳)	بلی
		۹ (۱۰۰)	۰ (۰)	خیر

+ : آزمون دقیق فیشر

جدول ۴: توزیع فراوانی علائم بالینی در دو گروه کاندیدا مثبت و منفی

متغیر	طبقه	کاندیدا		آماره آزمون	سطح معناداری
		مثبت (%)	منفی (%)		
خارش	دارد	۳۲ (۷۸)	۴۲ (۴۲٫۴)	۱۴٫۷۷	+ < .۰۰۰۱
	ندارد	۹ (۲۲)	۵۷ (۵۷٫۶)		
سوزش	بلی	۱۶ (۳۹)	۲۵ (۲۵٫۳)	۲٫۶۵	+ .۰۱۰۳
	خیر	۲۵ (۶۱)	۷۴ (۷۴٫۷)		
ترشح واژن	بلی	۲۳ (۵۶٫۱)	۵۷ (۵۷٫۶)	۰٫۰۳	۰٫۸۷۲
	خیر	۱۸ (۴۳٫۹)	۴۲ (۴۲٫۴)		
سوزش خارجی	بلی	۳ (۷٫۳)	۱۲ (۱۲٫۱)	-	++ .۰۵۵۳
	خیر	۳۸ (۹۲٫۷)	۸۷ (۸۷٫۹)		
دیس بارونی	بلی	۲۲ (۵۳٫۷)	۵۰ (۵۰٫۵)	۰٫۱۲	+ .۰۷۳۴
	خیر	۱۹ (۴۶٫۳)	۴۹ (۴۹٫۵)		
ادم ولو	دارد	۱ (۲٫۴)	۲ (۲)	-	++ > .۰۹۹۹
	ندارد	۴۰ (۹۷٫۶)	۹۷ (۹۸)		
قرمزی ولو	بلی	۴ (۹٫۸)	۱۰ (۱۰٫۱)	-	++ > .۰۹۹۹
	خیر	۳۷ (۹۰٫۲)	۸۹ (۸۹٫۹)		
ترک خوردن واژن	بلی	۶ (۱۴٫۶)	۲۷ (۲۷٫۳)	۲٫۵۷	+ .۰۱۰۹
	خیر	۳۵ (۸۵٫۴)	۷۲ (۷۲٫۷)		
اریتم واژن	بلی	۹ (۲۲)	۱۹ (۱۹٫۲)	۰٫۱۴	+ .۰۷۱۰
	خیر	۳۲ (۷۸)	۸۰ (۸۰٫۸)		
سرویکال اتیوپی	بلی	۱۷ (۴۱٫۵)	۴۴ (۴۴٫۴)	۰٫۱۱	+ .۰۷۴۶
	خیر	۲۴ (۵۸٫۵)	۵۵ (۵۵٫۶)		
لکوره	دارد	۲۶ (۶۳٫۴)	۴۲ (۴۲٫۴)	۵٫۱۱	+ .۰۰۲۴
	ندارد	۱۵ (۳۶٫۶)	۵۷ (۵۷٫۶)		
نشانه خارانندن	دارد	۶ (۱۴٫۶)	۹ (۹٫۲)	-	++ .۰۳۷۵
	ندارد	۳۵ (۸۵٫۴)	۸۹ (۹۰٫۸)		

+ : آزمون کی-دو ++ : آزمون دقیق فیشر

جدول ۵: مقادیر MIC به دست آمده برای ایزوله های بالینی کاندیدا نسبت به داروهای ضدقارچی فلوکونازول، کتوکونازول و ایتراکونازول

دارو	کاندیدا	MIC مقدار	۰	۰٫۱۳	۰٫۲۵	۰٫۵	۱	۲	۴	۸	۱۶	۳۲	۶۴	جمع
فلوکونازول	آلبیکنس	تعداد	-	۱	۱	۲	۱	-	۴	۲	۳	۱	۱	۱۶
	گلابراتا	تعداد	-	-	-	۲	۲	۱	۴	۴	۲	۴	۴	۲۳
	تروپیکالینس	تعداد	۱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۲
کتوکونازول	آلبیکنس	تعداد	۱	۲	۱	۲	۱	۲	۱	۳	۲	۱	۱	۱۶
	گلابراتا	تعداد	۱	۱	۱	۱	-	۲	۶	۴	۵	۲	۲	۲۳
	تروپیکالینس	تعداد	-	-	-	-	۱	-	-	-	-	-	-	۲
ایتراکونازول	آلبیکنس	تعداد	-	۱	-	۲	۱	۱	۳	۳	۳	۲	۲	۱۶
	گلابراتا	تعداد	۱	۴	۲	۲	۲	-	۳	۳	۳	۴	۲	۲۳
	تروپیکالینس	تعداد	-	۲	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۲

تعداد ایزوله ها به سه رنگ متفاوت سبز (حساس به دارو)، نارنجی (حساس و وابسته به دارو) و قرمز (مقاوم به دارو) نشان داده شده است.

جدول ۶: توزیع فراوانی کاندیدا بر اساس MIC داروهای مختلف

دارو	فلوکونازول		ایتراکونازول		کتوکونازول		سطح معناداری*
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
S	۶	۱۴٫۷	۱۴	۳۴٫۲	۱۱	۲۶٫۸	۰٫۸۴۷
SDD	۲۴	۵۸٫۵	۳	۷٫۳	۳	۷٫۳	
R	۱۱	۲۶٫۸	۲۴	۵۸٫۵	۲۷	۶۵٫۹	
جمع	۴۱	۱۰۰	۴۱	۱۰۰	۴۱	۱۰۰	

* : آزمون دقیق فیشر

بحث:

در این مطالعه، تعداد ۴۱ (۲۹٫۳ درصد) ایزوله بالینی کاندیدا از مجموع ۱۴۰ نمونه ترشحات واژن بیماران مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرستان زنجان جداسازی شد. هدف مطالعه حاضر جداسازی کاندیدا از ترشحات واژن بوده است و لازم به ذکر است که گزارش‌های اپیدمیولوژیک مبتنی بر کشت، عفونت را بیش از حد تخمین می‌زنند، زیرا ۱۰ درصد از زنان با کشت‌های کاندیدا مثبت (کلونیزاسیون) بدون علامت هستند [۲۱]. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع واژینیت کاندیدا در بین کشورها و قومیت‌ها متفاوت است. حتی در گروه‌های جمعیتی مشابه، در ویژگی‌های اپیدمیولوژیک این عفونت تفاوت دیده می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده اند که شیوع ملی کاندیدیازیس ولوواژینال در زنان ایرانی ۴۷ درصد و کمترین درصد (۸٫۲۰ درصد) مربوط به شهرستان دماوند و بیشترین درصد (۱۰۰ درصد) مربوط به شهر تهران می‌باشد [۱۳]. مقدسی و همکاران در سال ۱۳۸۷ شیوع واژینیت را ۶۶ درصد تخمین زده‌اند [۲۲]. در مطالعه فلاحتی و همکاران در سال ۱۳۸۸، ۸۰ نمونه از ۱۵۰ نمونه (۵۳ درصد) افراد مشکوک به کاندیدا مثبت بودند [۲۳]. همچنین در مطالعه فولادی و همکاران در سال ۱۳۹۴ از ۳۵۰ فرد مشکوک به واژینیت ۱۶۵ ایزوله کاندیدا (۴۷٫۷ درصد) جدا شده است [۲۴]. بر اساس نتایج مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۱۳، شیوع ولوواژینال کاندیدیازیس در آلمان حدود ۴۵ درصد، در فرانسه ۲۹ درصد و در ایتالیا ۴۹ درصد بوده است [۲۵]. در مطالعه پانچال و همکاران نیز در سال ۲۰۱۳ نتیجه ۴۰ نمونه از ۱۰۰ نمونه بیمار مستعد واژینیت، مثبت گزارش شد [۲۶]. این تفاوت‌های جغرافیایی را می‌توان به راهبردهای مختلف پیشگیری از بارداری در هر کشور، اختلاف فرهنگی در رفتارهای جنسی، حساسیت و ویژگی متفاوت روش‌های کشت در آزمایشگاه‌های مختلف، وضعیت سلامت زنان در هر یک از مطالعات و وضعیت اجتماعی-اقتصادی کشورها نسبت داد [۱۳].

در این مطالعه کاندیدا گلابراتا با ۲۳ ایزوله (۵۶٫۱ درصد) بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داد. پس از آن، کاندیدا آلبیکنس با ۱۶ ایزوله (۳۹ درصد) و سپس کاندیدا تروپیکالیس با ۲ ایزوله

(۴٫۹ درصد) در رتبه های بعدی قرار گرفتند. مطالعه مروری نظام‌مند ساسانی و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داد که در ۳۰ مطالعه (۷۶٫۹۲ درصد) انجام شده در ایران، کاندیدا آلبیکنس و در ۵ مطالعه (۱۲٫۸۲ درصد) گونه های کاندیدا غیر آلبیکنس عامل اصلی اتیولوژیک کاندیدیازیس ولوواژینال بودند [۱۳]. بنابراین، کاندیدا آلبیکنس همچنان شایع ترین گونه درگیر در کاندیدیازیس ولوواژینال در زنان ایرانی است. این یافته ها با نتایج حاصل از مطالعه اخیر هم‌خوانی ندارد. همچنین نتایج مطالعات انجام شده توسط کندی و همکاران در سال ۲۰۱۰ و سیمهان و همکاران در سال ۲۰۰۳ در ایالات متحده نشان داد که کاندیدا آلبیکنس شایع ترین گونه جدا شده از بیماران مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال است [۲۷، ۲۸]. همچنین ورمیتسکی و همکاران در سال ۲۰۰۸ در یک مطالعه گذشته‌نگر با استفاده از PCR از ۹۳۷۷۵ پاپ اسمیر سرویکوواژینال که برای آزمایش VVC جمع‌آوری شده بود، شیوع کاندیدا آلبیکنس را ۸۹ درصد گزارش کردند، در حالی که در ۹ درصد کاندیدا گلابراتا و در کمتر از ۲ درصد موارد سایر گونه‌ها شناسایی شدند [۲۸]. با این وجود، گوان و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش کردند که کاندیدیازیس ولوواژینال ناشی از گونه‌های غیر آلبیکنس در ایالات متحده در حال افزایش است [۲۹]. کاندیدا گلابراتا دومین گونه شایع کاندیدا در ولوواژینیت بود [۶]. کاندیدا گلابراتا نسبت به سایر گونه‌ها فاکتورهای ویرولانس کمتری دارد، اما زنان مبتلا به دیابت نوع دوم در مقایسه با زنان سالم، کلونیزاسیون بیشتری را با کاندیدا گلابراتا نشان داده‌اند [۳۰]. عوامل خطر برای عفونت‌های غیر آلبیکنس، به ویژه کاندیدا گلابراتا مبتلا به دیابت نوع ۲، یائسگی و سن بالا گزارش شده است [۳۱، ۳۲]. با توجه به این که در این مطالعه ۳۴ نفر (۸۲٫۹ درصد) از زنان کاندیدا مثبت سابقه استفاده از داروهای ضدقارچی داشته‌اند، شیوع بالای کاندیدا گلابراتا به دلیل حساسیت کم آزولی مورد انتظار بود.

میانگین سنی مراجعه‌کنندگان با کشت مثبت کاندیدا ۳۸٫۶۸ سال و افراد با کشت منفی ۳۵٫۴۴ سال بود که نشان می‌دهد کلونیزاسیون و حضور کاندیدا در سن بالا بیشتر است (P=۰٫۰۲۱).

ایمنی و رفتارهای جنسی پرخطر هم از مهم‌ترین عوامل ابتلا به واژینیت کاندیدی است [۳۱، ۵]. هرچند در اغلب مواقع عامل زمینه‌ای مشخصی برای بروز این عفونت قابل تعریف نیست [۳۳، ۱۴، ۹].

همان‌گونه که در جدول ۲ نشان داده شده است سابقه عفونت واژینیت به طور معناداری در گروه زنان کاندیدی مثبت بیشتر از گروه زنان کاندیدی منفی بود ($P=0/004$)، به طوری که از بین ۴۱ بیمار دارای عفونت واژینیت کاندیدی ۳۹ نفر (۹۵/۱ درصد) سابقه عفونت داشته و فقط ۲ نفر (۴/۹ درصد) از آن‌ها سابقه عفونت نداشته‌اند. همچنین ارتباط معناداری بین عود عفونت و سابقه عفونت وجود داشت ($P<0/001$)، به طوری که در بین گروه زنان کاندیدی مثبت ۳۲ نفر (۷۸ درصد) مبتلا به واژینیت نوع عود کننده و ۹ نفر (۲۲ درصد) به نوع حاد آن مبتلا بودند. در مطالعه فولادی و همکاران در سال ۱۳۹۴، از ۳۵۰ فرد مشکوک به واژینیت (۴۷/۷ درصد) ۱۶۵ ایزوله کاندیدا جدا شده شامل ۷۱/۵ درصد کاندیدیازیس عود کننده و ۲۸/۵ درصد فرم حاد بود ($P=0/021$) (۲۴)، که تقریباً با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. کاندیدیازیس عود کننده طبق تعریف به عفونتی اطلاق می‌شود که بیش از سه بار در سال بروز کند. این شکل از عفونت نزدیک به ۸ درصد از زنان را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار داده است. یک بررسی نظام‌مند بزرگ در سال ۲۰۱۸، شیوع سالانه آن را در جهان ۱۳۸ میلیون نفر تخمین زده و پیش‌بینی می‌شود که این میزان تا سال ۲۰۳۰ به ۱۵۸ میلیون نفر افزایش یابد [۹]. اغلب زنان مبتلا به کاندیدیازیس عود کننده مدت بیماری را بین ۱ تا ۲ سال گزارش کرده‌اند، ولی در برخی موارد مدت عفونت به ۴ تا ۵ سال یا حتی برای چندین دهه نیز مشاهده شده است [۵]. بارهای روانی و اقتصادی قابل توجهی که زنان مبتلا به این بیماری با آن مواجه می‌شوند و افزایش شیوع و چالش‌های درمان عفونت قارچی ولوواژینال، آزمایش سریع، دقیق و جامع و تشخیص VVC و RVVC را برای اتخاذ راهبردهای بالینی آگاهانه اجتناب ناپذیر می‌کند [۱۶].

تظاهرات بالینی ثبت شده از بیماران نشان داد که خارش ۳۲ نفر (۷۸ درصد)، لکوره ۲۶ نفر (۶۳/۴ درصد)، ترشح واژن ۲۳ نفر (۵۶/۱ درصد) و دیس پارونی ۲۲ نفر (۵۳/۷ درصد) شایع‌ترین موارد شکایت در گروه زنان کاندیدی مثبت است. بررسی آماری تظاهرات بالینی و ارتباط احتمالی آن‌ها با نتایج آزمایش‌های قارچ شناسی نشان داد که میزان خارش ($P<0/001$) و لکوره ($P=0/024$) به طور معناداری در گروه زنان کاندیدی مثبت بیشتر از گروه زنان کاندیدی منفی است. در مطالعه مروری ساسانی و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داده شد که در ۹ مطالعه (۲۳/۰۷ درصد) ترشحات پنیر مانند واژینال و در ۸ مطالعه

مطالعه مروری ساسانی و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داد در ایران بیشترین مبتلایان به کاندیدیازیس واژینال در بازه سنی ۲۵ تا ۳۴ سال هستند که یکی از دلایل شیوع بیشتر آن رفتارهای جنسی پرخطر در این گروه سنی عنوان شده است. علاوه بر این، برخی تغییرات فیزیولوژیکی و بافتی ناشی از هورمون‌های تولید مثلی در این گروه سنی حساسیت به عفونت کاندیدا را افزایش می‌دهد [۱۳]. مطالعه نلسون و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد که واژینیت کاندیدی در گروه سنی ۲۳ تا ۲۶ سال (۳۷/۳ درصد) شیوع بیشتری دارد [۳۲]. از طرفی، کمترین میزان شیوع (۱۲/۱ درصد) در گروه سنی بالای ۳۵ سال مشاهده شد. همچنین ۶۰ درصد واژینیت کاندیدی در زنان باردار ۳۵-۲۶ سال مشاهده شد. علت افزایش بروز عفونت در این گروه سنی را می‌توان به استفاده بی‌رویه از داروهای ضد بارداری مرتبط دانست [۳۲]. این موارد با یافته‌های مطالعه اخیر همخوانی ندارد. با توجه با این که شایع‌ترین گونه جداسازی شده در این مطالعه کاندیدا گلابراتا است که بر اساس مطالعات پیشین بالا بودن سن از عوامل خطر ابتلا به آن اعلام شده است، این ناهمخوانی قابل توجیه است. افراد کاندیدی مثبت و منفی از نظر وزن، مدت ازدواج، تعداد باروری و تعداد سقط مشابه هم بودند و تفاوت آماری معناداری بین این دو گروه مشاهده نشد ($P>0/05$).

در مطالعه حاضر ۱۸ نفر (۴۳/۹ درصد) از زنان کاندیدی مثبت از قرص خوراکی یا IUD بمنظور پیشگیری از بارداری استفاده کرده بودند، ولی از نظر آماری ارتباط معناداری با کشت مثبت کاندیدا مشاهده نشد ($P=0/845$). در مطالعه جاسیم در سال ۲۰۲۰، بیشترین فراوانی VVC در ۹۳ نفر (۷۳/۲ درصد) از ۱۲۷ بیماری مشاهده شد که قرص ضدبارداری استفاده کرده بودند و به‌کارگیری IUD با ۳۴ نفر (۲۶/۸ درصد) در رتبه بعدی قرار داشت. بین روش پیشگیری از بارداری و فراوانی کاندیدیازیس ولوواژینال ارتباط معناداری وجود داشت ($P=0/01$) [۳۳]. استفاده از قرص‌های ضدبارداری خوراکی حاوی ترکیبات استروژن و پروژسترون مهم‌ترین عامل خطر برای ایجاد کاندیدیازیس ولوواژینال در زنان است. بسیاری از مقالات ارتباط مستقیم بین استروژن و رشد کاندیدا/لیکنس در واژن را نشان داده‌اند [۳۴]. اعتقاد بر این است که استروژن در رشد و افزایش چسبندگی گونه‌های کاندیدا به سلول‌های اپیتلیال واژن نقش داشته و می‌تواند باعث افزایش سطح گلیکوژن در سلول‌های اپیتلیال واژن شود. گلیکوژن یک منبع تغذیه‌ای برای کاندیدا محسوب می‌شود. لاکتوباسیل‌های واژن نیز با شکستن گلیکوژن و تبدیل آن به گلوکز، اسید لاکتیک تولید می‌کنند که محیط اسیدی مناسبی برای رشد کاندیدا ایجاد می‌کند [۱۳]. علاوه بر روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده شده، دیابت، بارداری، ضعف سیستم

باشد، بنابراین، باید از روش‌های کشت حساس‌تری برای شناسایی گونه‌ها انجام شود [۳۱].

آزول‌ها به دلیل دسترسی زیستی خوب، اثر ضد قارچی و بی‌خطری نسبی، متداول‌ترین داروهای ضدقارچی برای درمان کاندیدیازیس واژن به شمار می‌روند. با این حال، به دلیل فعالیت مهارکنندگی رشد، اثربخشی آنها به عملکرد موثر سیستم ایمنی میزبان وابسته است [۱۴]. آزمون تعیین حساسیت دارویی در این پژوهش به روش برات میکروداپلوشن و بر اساس استاندارد پیشنهادی CLSI برای فلوکونازول، کتوکونازول و ایتراکونازول که به عنوان پرکاربردترین داروهای مصرفی در عفونت واژینیت کاندیدایی هستند، انجام شد. نتایج حاکی از مقاومت بالای ایزوله‌های کاندیدا نسبت به داروهای آزولی بود، به طوری که ۱۱ مورد (۲۶/۸ درصد) ایزوله‌ها نسبت به فلوکونازول مقاوم و ۲۴ مورد (۵۸/۵ درصد) حساس وابسته به دوز بودند. همچنین مقاومت در برابر داروهای ایتراکونازول و کتوکونازول به ترتیب برابر با ۵۸/۵ درصد و ۶۵/۹ درصد به دست آمد. مطالعات اپیدمیولوژیک قبلی نشان داده است که تقریباً تمام زنان مبتلا به کاندیدا/آلبیکس مقاوم به فلوکونازول، مواجهه قبلی با فلوکونازول داشتند [۳۹]. میزان مقاومت به آزول بسیار متغیر است و می‌تواند تحت تأثیر الگوهای تجویز پزشکان قرار گیرد. علاوه بر این، استفاده بیش از حد از آزول‌های موضعی می‌تواند پیامدهای نامطلوب دیگری مانند ادم، تحریک پذیری پوست و شاید حتی درد مزمن فرج داشته باشد [۴۰]. نوری‌بهای و همکاران در سال ۲۰۰۷ در یک مطالعه مروری کاکرین با هدف مقایسه میزان موفقیت درمان موضعی با درمان خوراکی در عفونت VVC نشان دادند که هیچ تفاوتی در اثربخشی درمان خوراکی و واژینال وجود ندارد، اما زنان عموماً درمان خوراکی را ترجیح می‌دهند [۴۱]. انتخاب روش درمان مناسب برای واژینیت کاندیدایی را می‌توان بر اساس عامل/گونه کاندیدا، الگوی حساسیت ضدقارچی، ترجیح بیمار، راحتی، هزینه و تاریخچه پاسخ یا واکنش نامطلوب به درمان قبلی تعیین کرد [۴۲]. از آن جایی که هیچ داروی مورد تأیید انجمن غذا و دارو برای RVVC وجود ندارد، درمان‌های توصیه‌شده برای دوره‌های حاد VVC در زنان مبتلا معمولاً شامل ۷ تا ۱۴ روز درمان با یک عامل موضعی یا خوراکی و سپس درمان نگهدارنده هفتگی به مدت شش ماه است [۴۲]. از طرفی، استفاده مکرر از فلوکونازول خطر ایجاد سویه‌های مقاوم را افزایش می‌دهد [۱۶].

با توجه به کمبود فعلی داروهای ضد قارچ جایگزین، درمان واژینیت مقاوم به آزول یک چالش بالینی بزرگ برای درمان عفونت‌های قارچی است [۴۳].

درمان با پروبیوتیک، یا تجویز میکروب‌های مفید به سطح مخاط، برای درمان یا پیشگیری از واژینیت کاندیدا پیشنهاد شده است.

(۵۱/۲۰ درصد) خارش و سوزش دستگاه تناسلی تظاهرات بالینی غالب در زنان ایرانی مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال بودند [۱۳]. تقریباً در ۹۰ درصد موارد ابتلا به این بیماری، خارش علامت غالب است، اگرچه تنها ۳۵-۴۰ درصد زنانی که از خارش شکایت دارند، واقعاً واژینیت کاندیدایی دارند [۳۱]. ترشحات واژن می‌تواند از نظر میزان قوام از رقیق، اغلب در شروع VVC حاد تا دلمه‌ای برفکی متفاوت باشد و در موارد RVVC ممکن است وجود نداشته باشد. برخلاف واژینوز باکتریایی، ترشحات واژن در VVC معمولاً بوی نامطبوع ندارد. علاوه بر خارش قبل از قاعدگی در فرج و یا واژن، اکثر زنان مبتلا به VVC از قرمزی واژن، درد، سوزش، دیسپارونی و دیزوری شکایت دارند [۳۵]. با این حال، علائم به تنهایی نمی‌تواند به طور قابل اعتماد عوامل مختلف اتیولوژی واژینیت را تعیین کند، زیرا خارش و قرمزی همیشه توسط زنان مبتلا به VVC گزارش نمی‌شود [۳۶]. علائم عفونت کاندیدا/گلابرتا و کاندیدا/غیرآلبیکس عموماً از نظر بالینی قابل تشخیص نیستند [۱۶]. هرچند علائم نوعی عفونت‌های واژینیت کاندیدا/آلبیکس در واژینیت کاندیدا/گلابرتا نادر است و معمولاً در اواخر دوره قبل از یائسگی ایجاد می‌شود [۳۱]، اما ملاحظات تشخیصی و درمانی متفاوتی دارند [۱۴].

در یک مطالعه آینده نگر با هدف بررسی دقت تشخیص بالینی واژینوز باکتریایی، تریکومونیاژیس و کاندیدیازیس ولوواژینال در ۵۳۵ سرباز زن با شکایات ولوواژینال، حساسیت و اختصاصیت تشخیص با روش‌های کلاسیک به ترتیب ۸۳/۸ درصد و ۸۴/۸ درصد گزارش شد [۳۷]. در این مطالعه، تشخیص آزمایشگاهی از طریق کشت نمونه سواب ترشحات واژن و آزمایشات تکمیلی و افتراقی انجام گرفت. مشخص شد که تشخیص فقط می‌تواند کلونیزاسیون و حضور کاندیدا را در افراد مورد مطالعه نشان دهد. اگر چه روش کشت قارچ به عنوان استاندارد مرجع برای تشخیص واژینیت کاندیدایی در نظر گرفته می‌شود و باید برای زنانی که علائم مشکوک به این عفونت، اما دارای نتیجه منفی در بررسی میکروسکوپی و pH طبیعی واژن هستند، انجام شود [۱۶]، ولی برای تشخیص صحیح واژینیت کاندیدایی به ویژه برای افتراق آن از کلونیزاسیون بدون علامت، علاوه بر شرح حال و معاینه بالینی، مشاهده میکروسکوپی لام مستقیم ترشحات واژن نیز ضروری است [۳۸]. بلاستوکونیدی، هیف و هیف کاذب را می‌توان در بررسی میکروسکوپی در ۵۰ تا ۸۰ درصد موارد واژینیت کاندیدایی یافت، در حالی که آنها را فقط در نیمی از موارد در طول کلونیزاسیون می‌توان تشخیص داد. در مواردی مثل RVVC مزمن ممکن است مقدار میکروارگانیسم‌ها بسیار کم بوده و در نتیجه آزمایش مستقیم میکروسکوپی حساسیت پایینی داشته

نتیجه‌گیری:

با وجود گزارش‌های قبلی مبنی بر شیوع بالای کاندیدا آلبیکنس، در مطالعه حاضر کاندیدا گلابراتا بیشترین شیوع عفونت را داشته و نشان دهنده تغییر الگوی عفونت‌های کاندیدایی به سمت گونه‌های غیر آلبیکنس است. بروز مقاومت دارویی بالا از جمله مقاومت به داروهای آزولی یکی از معضلات پیش رو در درمان عفونت‌های کاندیدایی واژن است که منجر به عفونت‌های عود شونده و مقاوم به درمان می‌شود.

مطالعه انجام شده توسط پرکولینی و همکاران نشان داد که تلقیح ساکارومیسیس سرویسیه به واژن موش می‌تواند به محافظت در برابر چالش کاندیدا آلبیکنس کمک کند [۴۴]. هرچند مزایای بالینی استفاده از مکمل‌های پروبیوتیک در حال بررسی است. Xie و همکاران در سال ۲۰۱۷ در یک مطالعه مرور کاکرین گزارش کردند که استفاده از پروبیوتیک‌ها به همراه درمان ضد قارچی متداول برای واژینیت کاندیدایی در زنان غیرباردار، موجب کاهش طول دوره بالینی، افزایش موفقیت درمان ضدقارچی و کوتاه شدن دوره عود بیماری می‌شود [۲].

References:

- Martins N, Ferreira IC, Barros L, Silva S, Henriques M. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia*. 2014;177:223-40.
- Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(11).
- Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Jama*. 2016;315(1):58-67.
- Jr PLF. Distinct protective host defenses against oral and vaginal candidiasis. *Med Mycol*. 2002;40(4):359-75.
- Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21.
- Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans Candida species: new insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:465-70.
- Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An update on the roles of non-albicans Candida species in vulvovaginitis. *J Fungi*. 2018;4(4):121.
- Hamad M, Kazandji N, Awadallah S, Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses*. 2014;57(3):184-90.
- Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautema-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339-e47.
- Sharma C, Muralidhar S, Xu J, Meis JF, Chowdhary A. Multilocus sequence typing of Candida africana from patients with vulvovaginal candidiasis in New Delhi, India. *Mycoses*. 2014;57(9):544-52.
- Dan M, Poch F, Levin D. High rate of vaginal infections caused by non-C. albicans Candida species among asymptomatic women. *Med Mycol J*. 2002;40(4):383-6.
- Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-63.
- Sasani E, Rafat Z, Ashrafi K, Salimi Y, Zandi M, Soltani S, et al. Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog*. 2021;154:104802.
- Willems HM, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. *J Fungi*. 2020;6(1):27.
- Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(4):637-52.
- Neal CM, Martens MG. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221115201.
- Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):1-10.
- Powell AM, Gracely E, Nyirjesy P. Non-albicans Candida vulvovaginitis: treatment experience at a tertiary care vaginitis center. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(1):85-9.
- Wayne PA. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. CLSI document M27-A3, 2008; 2nd edition.
- Wayne PA. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. CLSI document M27-S4, 2012; Fourth informational supplement.
- Jeanmonod R, Jeanmonod D, Christopherson N, Spivey R. Vaginal candidiasis (vulvovaginal candidiasis). *StatPearls*. 2019.
- moghadas b, shams ghahfarokhi m, zeini f, razaghi abyaneh m. In vitro Antifungal Effects of Ketoconazole against Clinical Isolates of Candida from Vulvovaginal Candidiasis. *Daneshvar Med*. 2009;16(78):75-82.
- Falahati M, Sharifinia S, Foroumadi AR, Bolouri F, Akhlagh L, Yazdan Parast A, et al. Drug Resistance Pattern in Candida Species Isolated from Vaginitis. *Razi Med Sci*. 2009;16(0):40-5.
- Fouladi B, Rajabibazl M, Fazaeli A, Hashemzadeh Chaleshtori M. Identification of candida species in patients with vulvovaginitis presenting different

- clinical symptoms. *J Adv Med Biomed Res.* 015;23(98):53-67.
25. Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):340-5.
 26. Panchal PA, Katara RK, Mehta RC, Soni ST, Nanera A, Trivedi NA, Desai KJ, Vegad MM. Microbiological study of various candida species and its antifungal sensitivity testing isolated from antenatal women with vaginitis, in tertiary care teaching hospital, western india. *Int J Microbiol Res.* 2013 1;5(6):486.
 27. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct;189(4):1150-4.
 28. Vermitsky J-P, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, et al. Survey of vaginal-flora Candida species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1501-3.
 29. Quan M. Vaginitis: diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2010;122(6):117-27.
 30. Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P, et al. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care.* 2007;30(2):312-7.
 31. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021;64(6):583-602.
 32. Nelson M, Wanjiru W, Margaret MW. Prevalence of vaginal candidiasis and determination of the occurrence of Candida species in pregnant women attending the antenatal clinic of Thika District Hospital, Kenya. *Open J Med Microbiol.* 2013;2013.
 33. Jasim ST. The relationship between vulvovaginal candidiasis and some predisposing factors in prevalence among Baghdad women. *Syst Rev Pharm.* 2020;11(12):1318-22.
 34. Van de Wijgert JH, Verwijs MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *Aids.* 2013;27(13):2141-53.
 35. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health.* 2019;19:1-9.
 36. Anderson MR, Klink K, Cohn A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004 Mar 17;291(11):1368-79.
 37. Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared to a DNA probe laboratory standard. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):89.
 38. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(6):359-68.
 39. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant Candida albicans vulvovaginitis. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1407-14.
 40. Leusink P, van de Pasch S, Teunissen D, Laan ET, Lagro-Janssen AL. The relationship between vulvovaginal candidiasis and provoked vulvodinia: a systematic review. *J Sex Med.* 2018;15(9):1310-21.
 41. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond CM, Mollison JA, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4).
 42. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-e50.
 43. Sobel J, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(9):971-7.
 44. Pericolini E, Gabrielli E, Ballet N, Sabbatini S, Roselletti E, Cayzele Decherf A, et al. Therapeutic activity of a Saccharomyces cerevisiae-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis. *Virulence.* 2017;8(1):74-90.

Determining the Frequency and Antifungal Drug Resistance Patterns of *Candida* Species Isolated from Patients with Vaginitis in Health and Treatment Centers in Zanjan City

Saeid Amanloo^{1*}, Sahar Serajian², Masoomeh zanjani², Farzaneh Ahmadi³,
Firoozeh kakavand⁴

Received: 2023.09.05

Revised: 2023.10.20

Accepted: 2023.10.23

1. Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2. Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
3. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
4. Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.2, Summer 2023

Pars J Med Sci 2023;21(2):42-52

Abstract:

Introduction:

The management of *Candida*-related infectious diseases and the recognition of drug susceptibility patterns in each region depend on local epidemiological studies and population structure of each region. The present study was carried out with the aim of identifying the common species associated with VVC and determining their antifungal susceptibility profile.

Materials and Methods:

In this study, 140 clinical isolates of *Candida* species were collected from people with vaginitis referred to a number of health centers in Zanjan, Iran. The collected samples were identified and differentiated using CHROMagar *Candida*. Antifungal susceptibility tests for fluconazole, itraconazole and ketoconazole was performed by broth microdilution method, and the results were statistically analyzed using SPSS software.

Results:

Overall, 41 *Candida* species were isolated from vaginal discharge samples. *C. glabrata* was the most frequent with 23 isolates (56.1%), followed by *C. albicans* (16 isolates, 39%) and *C. tropicalis* (2 isolates, 4.9%) respectively. *Candida* isolates showed high resistance to azoles, so that 11 isolates (26.8%) were resistant to fluconazole. Also, the resistance to itraconazole and ketoconazole was found to be 58.5% and 65.9%, respectively.

Conclusions:

In this study *C. glabrata* had the highest prevalence and it shows the change in the pattern of *Candida* infections towards non-*albicans* species. The occurrence of high drug resistance to azoles is one of the problems facing vaginal candidiasis, which leads to recurrent and treatment-resistant infections.

Keywords: *Candida*, Candidiasis, Vulvovaginitis, Antifungal, Azoles

* Corresponding author Email: s.amanloo@zums.ac.ir