مقایسه مقاومت دارویی و اثر داروهای ضد قارچی نیستاتین، فلوکونازول، کتوکونازول، ایتراکونازول بر کاندیدا آلبیکنس جدا شده از بیماران واژینیت کاندیدایی استان قم در سال ۱۳۹۵

آمنه باسم حمید[۱]، محمد دخیلی[۲*]، محمد علی قاسم زاده[۳]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران

۲. دکتری قارچ شناسی پزشکی، دانشیار علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران

۳. دکتری شیمی، استادیار شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۱۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۹)

چکیده

زمینه و هدف: ولوواژینیت کاندیدایی عفونت دستگاه تناسلی زنان است که در اثر رشد قابل توجه کاندیدا به خصوص *کاندیدا آلبیکنس* ایجاد می‌شود. تجویز طولانی مدت داروهای ضد قارچی متداول سبب ایجاد مقاومت دارویی می‌شود. بنابراین آگاهی از الگوی مقاومت دارویی کاندیداهای جداشده از واژینیت در برابر داروهای متداول ضد کاندیدایی برای درمان صحیح ضرورت دارد.هدف ازاین پژوهش بررسی الگوی مقاومت دارویی در *کاندیدا آلبیکنس* جدا شده از بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدایی بود.

مواد و روش ها: این مطالعه توصیفی مقطعی بر روی ۱۰۰ نمونه واژینیتی انجام شد.. کشت بر روی کروم آگار، جرم تیوب، بررسی حساسیت به سیکلوهگزمید، آزمایش جذب قندها به منظور جداسازی نمونه‌های دارای *کاندیداآلبیکنس* انجام شد و اثر داروهای نیستاتین، کتوکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول به روش دیسک دیفیوژن براث آزمایش شد. نتایج بر اساس نرم افزار spss و آزمون کای بررسی شد.

یافته ها: از۱۰۰ نمونه واژینیتی ۳۵ نمونه مبتلا به *کاندیدا آلبیکنس* بودند. میانگین قطر هاله عدم رشد داروی کتوکونازول ۵/۸۵ ± ۲۱/۸۰ میلی متر، ایتراکونازول۵/۲۰ ± ۱۸/۴۲ میلی متر، نیستاتین۲/۲۸ ± ۱۵/۹۷ میلی متر و فلوکونازول ۱۲/۰۲ ± ۶/۸۲ میلی متر می‌باشد. بین میانگین قطر هاله عدم رشد نیستاتین و دیگر داروها اختلاف معنی داری مشاهده شد ($p<0.05$).

نتیجه گیری: ۳۵ درصد نمونه‌ها مبتلا به *کاندیدا آلبیکنس* بودند. بیشترین تأثیر را داروی کتوکونازول بر *کاندیدا آلبیکنس* داشت. نمونه‌ها به فلوکونازول مقاوم و به کتوکونازول حساس بودند. کتوکونازول می‌تواند به عنوان درمان در *کاندیدا آلبیکنس* مزمن استفاده شود.

کلیدواژگان

ایتراکونازول، فلوکونازول، کاندیدا آلبیکنس، کتوکونازول، نیستاتین.

* نویسنده مسئول، رایانامه: DR_dakhili@yahoo.com

مقدمه

عفونت‌های قارچی واژن در ۸۵-۹۵ درصد موارد در اثر *کاندیدا آلبیکنس* به وجود می‌آیند. *کاندیدا آلبیکنس* را میتوان از واژن ۲۰٪ زنان بدون علامت جدا کرد. واژینیت عود کننده درتعدادی از زنان که قبلاً تحت درمان قرار گرفته اند، دیده می‌شود(۱). اندازه گیری فعالیت ضد قارچی داروها در آزمایشگاه با استفاده از آزمون‌های حساسیت دارویی برای انتخاب داروی مناسب جهت درمان ایده ال بیماران مبتلا به عفونت‌های مزمن و سیستمیک ضروری است. برآورد شده است که ۷۵ درصد از زنان، حداقل یک بار در طول عمر خود دچار ولوواژینیت کاندیدیایی می‌شوند و ۵۰ درصد از زنان مبتلا به این عفونت نیز به شکل مزمن یا عود کننده ی واژینیت مبتلا می‌شوند (۲).

در چند سال اخیر به دلیل افزایش عوامل مستعدکننده و ابتلا به نقص سیستم ایمنی، عفونت‌های فرصت طلب حاصل ازگونه‌های کاندیدا افزایش چشمگیری یافته است .گونه‌های کاندیدا از عوامل عمده ولوواژنیت زنان در سنین بلوغ و حاملگی می‌باشند (۳-۵). موارد متعددی مانند حاملگی، دیابت، مصرف آنتی بیوتیک، مصرف ترکیبات ضدبارداری خوراکی و همچنین کورتیکواستروئیدها، با تغییر فلور طبیعی واژن، از عوامل مستعدکننده واژینیت کاندیدائی می‌باشند (۶-۷). داروهای آزولی، ترکیبات مصنوعی هستند که بسته به تعداد اتم‌های نیتروژن موجود در حلقه پنج ضلعی آزولی ، می‌توان آنها را در یکی از ۲ گروه ایمیدازول یا تریازول قرار داد. ایمیدازول‌ها عبارتند از: کتوکونازول، میکونازول تریازول‌ها عبارتند از : ایتراکونازول، فلوکونازول و وریکونازول. فعالیت ضد قارچی این داروها ناشی از ممانعت از سنتز ارگوسترول است، که این به صورت مهار آزیم‌های سیتوکروم P-450 دخیل در سنتز ارگوسترول، به ویژه لانسترول دی متیلاز است. آزول‌ها به عنوان یک گروه نسبتا غیر سمی هستند. شایع ترین واکنش نامطلوب، نسبتا خفیف گوارشی است.

قبل از ورود فلوکونازول و ایتراکونازول به بازار دارویی، کتوکونازول داروی انتخابی در درمان کاندیدیازیس مزمن جلدی مخاطی و یک درمان جایگزین موثرکاندیدیوزیس واژینال بود. داروهایی که برضد کاندیداها در بازار وجود دارد از نظر تعداد محدود هستند و این خود ممکن است باعث ایجاد مقاومت در آنها گردد (۸-۹).

تحقیقات روشن نمود که علت اثرات سوء متابولیکی پلی ان‌ها بر روی ارگانیسم‌های حساس، ممانعت از روند واکنش‌های هوازی و بی هوازی است که به خروج آنزیم‌ها، الکترولیت‌ها ودیگر مواد حیاتی سیتوپلاسمی از درون سلول می‌انجامد و در نتیجه، سبب افزایش نفوذ پذیری غشای سلولی می‌گردد. اثرات ضد قارچی این گروه بستگی به قابلیت اتصال آنها به غشای سلولی ارگانیسم دارد. استرول‌های غشایی، مولکول‌هایی هستند که آنتی بیوتیک‌های گروه پلی ان به آن متصل شده و اثرات تخریبی خود را بدین شکل به سلول‌های حساس القا می‌نمایند. چندین داروی ضد قارچی در این دسته قرار دارند، که از آن جمله می‌توان به نیستاتین و آمفوتریسین B اشاره کرد. نیستاتین توسط *استرپتومایسس آلبئوس (Streptomyces albus)*، *استرپتومایسس نوسئس (Streptomyces Nusses)* تولید می‌شوند (۱۰).

در مطالعات گذشته در اروپا نیز اثر این داروها بر روی قارچ کاندیدا آلبیکنس بررسی شده است چنانچه مارتین (Martin) و همکاران اثر داروی فلوکونازول و ایتراکونازول را بر روی بیماران مبتلا به ایدز بررسی کرده که داروی ایتراکونازول دارای اثر بیشتر را داشته است(۱۱).

همچنین بورگس (Burgess) و همکارانش نیز اثر سه داروی ضد قارچی ایتراکونازول، فلوکونازول و

آمفوتریسین B را بروی جدایه‌های قارچ کاندیدا آلبیکنس بررسی کردند و داروهای فلوکونازول و ایتراکونازول که در خانواده آزول‌ها هستند دارای بیشتربن اثر بودند(۱۲).

هدف از این مطالعه بررسی اثر چهار داروی ضد قارچی فلوکونازول، کتوکونازول، ایتراکونازول و ایتراکونازول بر روی قارچ *کاندیدا آلبیکنس* جداسازی شده از واژینال زنان دراستان قم بوده است..

مواد و روش‌ها

انتخاب جامعه هدف: از ۱۰۰ بیمار خانم مشکوک به ولوواژینیت مراجه کننده به بیمارستان‌های قم در سال ۱۳۹۵ بدون در نظر گرفتن سن و وضعیت تاهل از ناحیه واژینال نمونه گیری شد.

در این مطالعه یک روش آزمایشگاهی توصیفی بود که بر روی ۱۰۰ بیمار مشکوک با استفاده از سوآپ استریل نمونه برداری شد. جامعه مورد پژوهش زنان مشکوک به عفونت *کاندیدا*یی دارای علایم بالینی ولوواژینیت عود کننده مراجعه کننده به درمانگاه‌های استان قم بودند. سوآپ‌ها بلافاصله به درون لولهِ محتوی ۱ میلی لیترسرم فیزیولوژی استریل منتقل و درب آن مجددا با پنبه مسدود شده تا به آزمایشگاه فرستاده شود.

الف) جداسازی کاندیدا آلبیکنس: سپس نمونه‌ها را بر روی محیط سابرو دکستروز آگار(محیط کشت انتخابی قارچی) کشت داده شدند. پلیت‌ها به مدت ۲۴-۴۸ ساعت دردمای ۳۰ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. کلنی هایی که به رنگ سفید و خامه ای شکل می‌باشد انتخاب شد و از آنها کشت داده شد. سپس به منظور آزمایش مستقیم از کلنی‌های حاصل لام تهیه کرده و پس از رنگ آمیزی گرم، از لحاظ مخمری بودن مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌ها از نظر میکروسکوپی بررسی شدند. نمونه هایی که در آزمایش میکروسکوپی آنها سلول‌های منفرد، کوچک، بیضی شکل با جدار نازک، جوانه دار یا بدون جوانه همراه با رشته‌های میسلیال و سلول‌هایی دارای لوله زایا و یا میسلیوم کاذب مشاهده شد، جهت انجام مراحل بعدی استفاده گردید. نمونه‌ها در محیط‌های سابورو دکستروز آگار+ کلر آمفنیکل + سیکلوهگزامید محیط SCC کشت داده شدند به دلیل حساسیت برخی از گونه‌های *کاندیدا* مانند *کاندیدا* کروزئی، *کاندیدا* پراپسیلوزیس و *کاندیدا* تروپیکالیس به سیکلوهگزامید، از این ماده استفاده شد کلنی‌های سفید تا کرم رنگ، صاف و براق انتخاب شده و در محیط کورن میل آگار+توئین۸۰ (CMA+TWEEN80)، این روش به منظور بررسی تولید کلامیدوسپور در کاندیدا آلبیکنس انجام گردید. تست‌های مصرف کربوهیدرات‌ها با استفاده از کیت API20C انجام شد که برای جداسازی بهتر گونه کاندیدا آلبیکنس می‌باشد. همچنین یک انس از کلنی‌های مشکوک برداشته در ۰/۵ سی سی سرم تازه انسان یا حیوان قرار داده شد، پس از قرار دادن در انکوباتور ۳۷ درجه به مدت ۲-۴ ساعت از تمام گونه‌های *کاندیدا*، تنها *کاندیدا آلبیکنس* درسرم ایجاد لوله زایا کردند. که این پدیده Reynolds-Braude می‌گویند. که یکی از راه‌های تشخیص آن می‌باشد. در نهایت جهت تشخیص قطعی کاندیدا آلبیکنس، از کلنی‌ها در محیط کروم آگار به صورت خطی کشت و در ۲۵ درجه سانتی گراد نگهداری شد. سیستم کروم آگار از مواد کروموژنیک برای شناسایی گونه‌های کاندیدا استفاده می‌کند که رنگ کلنی‌ها به رنگ سبز نشاندهنده کلنی‌های کاندیدا آلبیکنس می‌باشد. که شناسایی احتمالی سریع کاندیدا آلبیکنس را از تروپیکالیس، کروزه‌ای و دوبلینینسیس امکان پذیر می‌کند. کلنی‌های کاندیدا آلبیکنس جداسازی شد و برای انجام مراحل بعدی کشت داده شد.

محیط‌های کشت از شرکت MERCK خریداری شده بودند.

ب) بررسی اثر ضد قارچی آنتی بیوتیک ها: برای بررسی۴ آنتی بیوتیک قارچی استاندارد، از دیسک‌های فلوکونازول(۲۵µg در هر دیسک)، نیستاتین(۱۰ µg در هر دیسک)، ایتراکونازول (۱۰ µg در هر دیسک) ، کتوکونازول (۱۰ µg در هر دیسک) از شرکت‌های مدیا استفاده گردید و بر اساس روش رفرانس M44-A که توسط کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی NCCLS توصیه شده است، الگوی حساسیت دارویی مخمرها تعیین گردید.

ج) بررسی اثر ضد قارچی داروها با روش انتشار دیسک (Disk diffusion): برای اندازه گیری قطر هاله عدم رشد در قارچ کاندیدا آلبیکنس قارچ‌های مورد آزمایش در برابر داروها ازروش انتشار دیسک استفاده گردید. در روش انتشار دیسک، از سوسپانسیون قارچی با غلظت استاندارد نیم مک فارلند معادل($1/5\times 10^8$cfu/ ml) ، 100 میکرولیتر به سطح محیط کشت سابرو دکستروز آگار (شرکت مرک) تلقیح و با استفاده از سواپ پنبه‌ای استریل به شکل یکنواخت در سطح محیط پخش شد سپس دیسک‌های داروها را با فاصله ۲ سانتی متر توسط پنس استریل در نزدیکی شعله بر روی محیط کشت قرار داده شد. محیط کشت‌ها در انکوباتوربه مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد و بعد قطر هاله عدم رشد داروها بررسی شد. و با نرم افزارهای آماری میانگین قطر هاله‌ها و اختلاف قطر هاله‌های عدم رشد بررسی شد.

یافته‌ها

از بین ۱۰۰ نمونه واژینیتی مشکوک دارای علایم بیماری‌های واژینیتی با کشت‌ها و روش‌های مختلف جداسازی قارچ کاندیدا آلبیکنس ، ۳۵ نمونه مبتلا به کاندیدا آلبیکنس بودند.

میانگین قطر هاله عدم رشد داروهای ایتراکونازول ۵/۲۰ ±۱۸/۴۲ میلیمتر، کتوکونازول ۵/۸۵ ± ۲۱/۸۰ میلیمتر، نیستاتین ۲/۲۸ ± ۱۵/۹۷میلی متر و فلوکونازول ۱۲/۰۲± ۶/۸۲ میلی‌متر می‌باشد.

از بین ۳۵ نمونه کاندیدا آلبیکنس ۷۴/۲۸ درصد به کاندیدا آلبیکنس مقاوم و ۱۱/۴۲درصد به ایتراکونازول و ۸/۵۷ درصد به نیستاتین و کتوکونازول مقاوم بودند (جدول ۱).

جدول ۱- تعداد و درصد حساسیت‌های نمونه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکنس* نسبت به چهار آنتی بیوتیک

نوع انتی بیوتیک	تعداد نمونه	S (حساس)		I (نیمه حساس)		R (مقاوم)	
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
نیستاتین	۳۵	۵/۷۱	۲	۸۵/۷۱	۳۰	۸/۵۷	۳
فلوکونازول	۳۵	۲۲/۸۵	۸	۲/۸۵	۱	۷۴/۲۸	۲۶
کتوکونازول	۳۵	۸۵/۷۱	۳۰	۵/۷۱	۲	۸/۵۷	۳
ایتراکونازول	۳۵	۲۰	۷	۶۸/۵۷	۲۴	۱۱/۴۲	۴

جدول۲- میانگین و انحراف معیار قطر هاله‌های عدم رشد چهار آنتی بیوتیک بر روی نمونه‌های کاندیدا آلبیکنس

گروه	میانگین قطر هاله‌های عدم رشد به میلی‌متر	
نیستاتین	۱۵/۹۷۱ ± ۲/۲۸۱	a
فلوکونازول	۶/۸۲۸ ± ۱۲/۰۲۵	b
ایتراکونازول	۱۸/۴۲۸ ± ۵/۲۰۹	c
کتوکونازول	۲۱/۸۰ ± ۵/۸۵۰	d

عددی که باحروف غیر مشترک نشان داده شده است دارای اختلاف معنی‌داری هستند.

$P< 0.05$ mean±SEM (a-d).

مقایسه میانگین قطر هاله عدم رشد داروهای ضد قارچی نیستاتین، ایتراکونازول، کتوکونازول و فلوکونازول با استفاده از آزمون دانکن با ارزش P-Value<0/05 انجام شد. که اختلاف بین میانگین قطر هاله داروی نیستاتین با فلوکونازول، نیستاتین با

ایتراکونازول، نیستاتین با کتوکونازول، فلوکونازول با ایتراکونازول، فلوکونازول با کتوکونازول وکتوکونازول با ایتراکونازول دو به دو دارای اختلاف معنی دار می‌باشد جدول(۲)

بحث

برای تعیین میزان حساسیت گونه‌های کاندیدا نسبت به داروهای ضد قارچی از روش‌های میکرودایلوشن، 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(۱۳).

در این تحقیق که بر روی ۱۰۰ بیمار مشکوک واژینیتی انجام شد ۳۵ نمونه قارچ *کاندیدا آلبیکنس* جداسازی شد و اثر چهار داروی فلوکونازول، کتوکونازول، فلوکونازول و ایتراکونازول بررسی شد. داروی ایتراکونازول دارای بیشترین اثر ضد قارچی بر روی قارچ *کاندیدا آلبیکنس* بیماران درقم بود.

بیشترین قطر هاله عدم رشد مربوط به کتوکونازول و کمترین قطر هاله عدم رشد مربوط به فلوکونازول می‌باشد. تفاوت قطر هاله‌های عدم رشد نیستاتین با دیگر آنتی بیوتیک‌ها دو به دو معنی دار بود. همچنین نیز حسین نوروزی(Nowrozi) و همکاران در سال ۲۰۱۵ اثر آمفوتریسین B و فلوکونازول بر قارچ‌های جدا شده از بیمارستان امام خمینی را بررسی کردند و نشان داد که سویه‌های قارچی جدا شده از محیط بیمارستان نسبت به دو داروی آمفوتریسین و فلوکونازول مقاوم بودند که در این تحقیق نیزاکثریت نمونه‌های قارچی جدا شده به فلوکونازول مقاوم بودند(۱۴).

در این تحقیق کاندیدا آلبیکنس‌های جدا شده بیشترین حساسیت را نسبت به داروی کتوکونازول که ۸۵/۷۱ در صد بوده است و بیشترین مقاومت را به داروی فلوکونازول داشته اند. که دلیل آن شاید به علت استفاده روزافزون از این دارو منجر به بروز موارد مقاوم در بین گونه‌های کاندیدا به ویژه کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزه ای می‌گردد(۱۵).

مشابه تحقیق حاضرکه بیشتر سویه‌ها به کتوکونازول حساس بودند کوئیدوس (Quindos) و همکاران در سال ۲۰۰۰حساسیت آزمایشگاهی *کاندیدا دابلینینسیس* نسبت به عوامل ضد قارچی مختلف بررسی شده است؛ ۷۵٪ ایزوله‌ها به کتوکونازول حساس بودند و ۸۶٪ به ایتراکونازول حساس بودند(۱۶).

عبدالمجید فتی (Fata) و همکاران در سال ۱۳۸۸ اثرات درمانی کلوتریمازول، نیستاتین و پوویدون ایوداین در درمان واژینیت کاندیدائی را بررسی کردند که نتایج نشان داد که در میان افراد مراجعه کننده با علائم واژینیت، ۴۳٪ مبتلا به واژنیت کاندیدائی بودند. از نظر پاسخ درمانی، کلوتریمازول کارآیی بیشتری در درمان داشت ولی تفاوت معنی داری با نیستاتین نداشت(۱۷). اما در تحقیق حاضر ۳۵٪ مبتلا به واژینیت کاندیدایی بودند.

فاطمه اربابی(Arbabi) در سال ۱۳۹۲ مقایسه اثر ضدقارچی گیاه شیرین بیان با نیستاتین در محیط آزمایشگاه بر روی کاندیدا آلبیکنس دهانی انجام داد نشان داده که قطر هاله عدم رشد نیستاتین ۰/۸۴± ۳۲/۶ میلی متر است که در مقایسه با این تحقیق تفاوت بالایی دارد شاید به این علت که تحقیق اربابی در مورد *کاندیدا آلبیکنس* دهانی می‌باشد(۱۸).

در سال ۱۳۸۴ رحیم زاده (Rahimzade) و همکاران نیز میزان حساسیت استرین‌های جدا شده از مبتلایان

به واژینیت کاندیدیایی در برابر فلوکونازول را ۴۰٪ گزارش کردند. اما در این تحقیق میزان حساسیت به فلوکونازول ۲۲/۸۵ در صد می‌باشد(۱۹).

در تحقیق ما نیز ایتراکونازول بعد از کتوکونازول از داروهای موثر بر روی کاندیدا آلبیکنس بود که مینون (Menon) و همکاران در سال ۲۰۰۱ میزان تأثیر داروهای ایتراکونازول و فلوکونازول بر روی ۳۰ ایزوله *کاندیدا آلبیکنس* بررسی شد که ایتراکونازول اثر بیشتری به مراتب بیشتر از فلوکونازول بود که در تحقیق ما نیز ایتراکونازول بعد از کتوکونازول از داروهای موثر بر روی کاندیدا آلبیکنس بود(۲۰). معلایی (Moallaie) و کریستینا و ریسیمو در سال ۱۳۸۸، حساسیت و مقاومت مخمرهای جدا شده از مبتلایان به ولوواژینیت کاندیدیایی به داروهای ضد قارچی به روش انتشار دیسک را بررسی کردند. که در آن، هیچگونه مقاومتی نسبت به داروی نیستاتین مشاهده نشد ولی نسبت به فلوکونازول ۴۴/۹ درصد مقاوم و ۲۷٪ به کتوکونازول مقاوم هستند. که در مطالعه ما نیز بیشترین مورد مقاومت به فلوکونازول می‌باشد(۲۱).

نتیجه گیری

در این تحقیق که ۳۵٪ نمونه‌های جدا شده از بیماران مشکوک، مبتلا به کاندیدا آلبیکنس بودند و تأثیر داروهای ضد قارچی برآنها نشان داد که ایتراکونازول بهترین داروی موثر بر روی نمونه‌های مزمن وولوواژینیت بود که می‌توان به عنوان درمان در افراد مقاوم به فلوکونازول از آن استفاده کرد. داروی فلوکونازول بیشترین مقاومت بر روی کاندیدا آلبیکنس‌های جدا شده داشتند که نشاندهنده استفاده زیاد از این آنتی بیوتیک و مقاوم شدن قارچ کاندیدا می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از تمام اساتیدی که در این تحقیق مرا یاری فرمودند و همچنین مسئول آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشگاه آزاد قم جناب دکتر جوادی تقدیر و تشکر می‌کنم. این مقاله دارای کد اخلاق به شماره IR.IAu.Qom.REC.1396.61 در مورخ ۹۶/۲/۱۷ می‌باشد.

منابع و مآخذ

1. Ferrer. J. Vaginal candidiasis: Epidemiological and etiological factors, International journal of gynecology of and obstrics.2000; 71(1):21-27.

2. Larry S, Skokos an evaluation of butoconazole nitrate 2site release vaginal cream (gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (diflucan)in the time to relief of systems in patients with vulvovaginal candidiasis, Iraviav journal of clinical infections disease.2007;2(1):17-22.

3. Elizabeth RB. Alternative therapies for bacterial vaginosis: review and acceptabilitty survey. Altern Ther Health Med. 2005 Sep; 11(5): 38-43.

4. Avijgan M, Mirzadeh F, Ahmadi Nia E. The comparative study of anti-fungal effect of pharmaceutical products containing hydro alcoholic extract of Echinophora platyloba DC and fluconazole in women with chronic recurrent vaginitis caused by Candida albicans. Research J Med Sciences. 2012 Mar; 1(17): 103-107.

5. Ahmad Khan MS, Malik A, Ahmad I. Anti-candidal activity of essential oils alone and in combination with amphotericin B or fluconazole against multi-drug resistant isolates of Candida albicans. Med Mycol. 2012 Jan; 50(1): 33-42.

6. Moreira D, Paula CR. Vulvovaginal candidiasis Int J Gynaecol Obstet 2006 Mar; 92(3):266-7. Epub 2006 Jan 24.

7. Ferahbas A, Koc AN, Uksal U, Aygen E, Mistik S, Yildiz S. Terbinafine versus itraconazole and fluconazole in the treatment of Vulvovaginal candidiasis Am J Ther 2006 Jul-Aug;13(4):332-6.

8. Vincent JL , Anaissie E , Bruining H ,Demajo W.Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. Intensive CareMed.1998**;** 24:206–216.

9. Yun-Liang Y. The trend of susceptibilities to Amphotericin B and fluconazole of Candida species from 1999 to 2002 in Taiwan.BMC Infectious Diseases. 2005:5:99-105.

10. Zaini F, Mahbod ASA, Emami M. Comprehensive Medical Mycology. Third edition. Tehran, 2009: 330-48.

11. Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of Candida albicans infections: a review. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1999;44(4):429-37.

12. Burgess DS, Hastings RW, Summers KK, Hardin TC, Rinaldi MG. Pharmacodynamics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against Candida albicans☆. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2000;36(1):13-8.

13. Sandven P. Detection of fluconazole-resistant Candida Strains by a disc diffusion screeningTest.J.Clin.Microbio.1999; 37(12): 3856–9.

14. Nowrozi H, Kazemi D, Kazemi A, Khaji L. Effect of amphotericin B and fluconazole on hospital wards fungi. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2015;16(4). [Article in Persian]

15. 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.

16. Quindos G, Carrillo Munoz AJ, 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 (6): 395-401.

17. Fata A, Tavasoli F, Mousavi H, Ebrahim BAAS. Efficacy of clotrimazole, NYSTATIN AND POVIDONE IODINE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH VAGINAL CANDIDIASIS. 2007: 373-378. [Article in Persian]

18. Arbabi-Kalati F, Porzamani M. Comparison the antifungal effect of licorice and nystatin, invitro study. Journal of Dental Medicine. 2013;26(1):71-4. [Article in Persian]

19. Rahimzade A, Rahimi A. Comparition effect of systemic treatment and topical treatment on vaginal candidiasis.Hormozgan University Medical Journal.2006;9(2):143-148. [Article in Persian]

20. Menon T, Umamaheswari K, Kumarasamy N, Solomon S, Thyagar SP. Efficacy of fluconazole and Iitraconazole in the treatment of a Candidiasis in HIV patients. Acta Trop. 2001; 80 (2): 151-54.

21. Moallaie H, Verissimo C, Brandão J, Rosado L. The Sensitivity and Resistance of Yeasts Isolated from Women with Vulvovaginal Candidiasis to Common Antifungal drugs Using Disc Diffusion. Journal of Sabzevar School of Medical Sciences. 2010:213-9. [Article in Persian]