

پاسخ به درمان و ارزیابی حساسیت دارویی نسبت به فلوکونازول در زنان مبتلا به ولوواژینیت کاندیدایی

زهرا واحدپور^۱، محمدجواد آزادچهر^۲، طه باغبانی^۳، طیبه فلغلیان فینی^۴، مهدی ناظری^{۵*}

چکیده

زمینه و هدف: ولوواژینیت کاندیدایی عفونت قارچی ناحیه واژن و ولو می‌باشد که کاندیدا/آلبیکینس به‌عنوان عامل اصلی آن مطرح است. در میان درمان‌های مختلف و نتایج بحث برانگیز آن، فلوکونازول خوراکی به‌عنوان یکی از درمان‌های رایج برای موارد حاد و مزمن بیماری، پذیرفته شده است. این مطالعه با هدف بررسی پاسخ به درمان فلوکونازول و ارزیابی همزمان حساسیت دارویی صورت پذیرفت.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی از ۱۰۷ نفر بیمار مبتلا به ولوواژینیت مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی زنان دانشگاه علوم پزشکی کاشان در سال (۱۳۹۹-۱۴۰۰) پس از کسب رضایت و ثبت اطلاعات و تکمیل پرسش‌نامه، نمونه‌برداری صورت پذیرفت. نمونه‌های گرفته شده بر روی محیط کشت کروم آگار کاندیدا و ساپرو دکستروز آگار تلقیح و در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. کلنی‌های مخمری با توجه به رنگ ایجادشده، شناسایی گردیدند. بیماران شناسایی شده بر حسب عدم و یا وجود سابقه عود، تحت درمان با تک دوز فلوکونازول (۱۵۰ mg/ml) یا دو دوز اضافه مستمر قرار گرفتند. بیماران، بعد از ۳۰-۳۵ روز از جهت بهبود علائم بالینی و قارچ‌شناسی مجدد ارزیابی شدند. حساسیت دارویی نسبت به فلوکونازول با روش میکرو دایلوژن و مطابق با صورت پذیرفت (CLSI, document M27-A3).

یافته‌ها: ۱۰۷ بیمار با ولوواژینیت کاندیدایی شناسایی شد و کاندیدا/آلبیکینس (۷۹/۴ درصد) بیشترین گونه جدا شده بود. در کل، پاسخ به درمان با فلوکونازول بر حسب یافته‌های قارچ‌شناسی (لام مستقیم و کشت منفی) ۶۲/۶ درصد بود (P=۰/۰۱۲) که این میزان بر حسب گونه، کاندیدا/آلبیکینس (۶۴/۷ درصد) و غیرآلبیکینس (۵۴/۵ درصد)، نوع عفونت کاندیدایی (عودکننده و غیرعودکننده) و حساسیت دارویی (MIC ≤ ۸) تفاوت معنی‌داری نداشتند (P>۰/۰۵). با انتخاب سطح غلظتی MICs ≤ ۱ و MICs > ۱ به‌عنوان نقطه غلظتی مقایسه‌ای بین دو گروه با موفقیت و شکست درمان، اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (P=۰/۰۱۴).

نتیجه‌گیری: با توجه به درمان مبتنی بر تجربه، ولوواژینیت کاندیدایی تشخیص آزمایشگاهی و ارزیابی همزمان حساسیت دارویی می‌تواند در انتخاب پروتکل درمانی مناسب کمک شایانی نماید و از ظهور و یا افزایش گونه‌های مقاوم جلوگیری نماید.

واژه‌های کلیدی: پاسخ درمانی، حساسیت دارویی، فلوکونازول، ولوواژینال کاندیدایزیس

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۱۵

پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۱۹

* نویسنده مسئول:

مهدی ناظری؛

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

Email :

nazeri_me@kums.ac.ir

۱ استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های اتو ایمنیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲ کارشناس ارشد آمار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴ کارشناس مامایی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۵ استادیار گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

مقدمه

ولوواژینیت کاندیدیایی (VVC) Vulvovaginal Candidiasis دو مین عفونت شایع واژن در زنان در سنین باروری است (۱). این بیماری یک عفونت شایع مخاط ژنیتال است که تقریباً ۷۵ درصد از زنان تجربه حداقل یکبار ابتلا به آن را در طول دوره حیات خویش داشته‌اند و از این میان نزدیک به ۴۰-۵۰ درصد علی‌رغم درمان، سابقه ابتلای مجدد دارند و این درحالی است که ۵ درصد از این زنان دچار ولوواژینیت عودکننده (Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (RVVC می‌شوند که به ابتلای حداقل چهارمرتبه به این بیماری در طول یک سال اطلاق می‌گردد (۲ و ۳). تقریباً ۹۰-۸۰ درصد از موارد بیماری، ناشی از *کاندیدا آلبیکنس* است و تنها ۲۰-۱۰ درصد از عوامل ایجادکننده بیماری را گونه‌های غیر *آلبیکنس* به خود اختصاص داده است که در میان گونه‌های غیر *آلبیکنس* بیشترین فراوانی مربوط به *کاندیدا گلابراتا* می‌باشد (۴). فاکتورهای مستعدکننده بیماری شامل آنتی‌بیوتیک‌تراپی، استروژن‌تراپی، افزایش استروژن اندوژن (ناشی از بارداری یا جاقی)، دیابت، پوشیدن لباس‌های تنگ و چسبان، روش‌های جلوگیری از بارداری، مصرف خوراکی داروهای پیشگیری از بارداری و بیماران دارای نقص ایمنی (مصرف خوراکی کورتیکواستروئیدها، ابتلا به ایدز، پیوند اعضا، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی) می‌باشد (۵ و ۶ و ۳). علائم و تظاهرات بالینی VVC شامل ترشحات واژینال پنیری شکل، تورم، خارش، درد، سوزش، مقاربت دردناک و سوزش هنگام ادرار است (۷). با وجود این کاندیدا را می‌توان از واژن حدود ۲۰ درصد از زنان سالم بدون علامت و ۳۰ درصد از زنان باردار جدا کرد (۸).

ولوواژینیت کاندیدیایی بر مبنای پروتکل مرکز کنترل بیماری‌های عفونی آمریکا به دو دسته ولوواژینیت کاندیدیایی پیچیده (Complicated VVC) و ولوواژینیت کاندیدیایی غیر پیچیده (Un complicated) تعریف شده است؛ که شکل پیچیده به بیمارانی اطلاق می‌شود که دارای بیماری زمینه‌ای و دیابت هستند، به فرم شدید بیماری مبتلا بوده، به شکل عودکننده مبتلا هستند و یا گونه‌های غیر *آلبیکنس* به عنوان عامل بیماری مطرح می‌باشند؛ درحالی که در شکل غیر پیچیده بیماری خفیف‌تر، بیماران فاقد بیماری زمینه‌ای بوده و گونه‌های ایجادکننده *کاندیدا آلبیکنس* می‌باشند (۹).

زنانی که مبتلا به عفونت‌های عودکننده کاندیدیایی می‌شوند با مشکلات

ناشی از رنج بیماری و تحمل هزینه روبرو هستند که علاوه بر این بیماری می‌تواند بر ارتباط جنسی بیمار با شریک جنسی خود تاثیر بگذارد (۱۱ و ۱۰). علاوه بر این، اشکال حاد بیماری توسط خود بیمار تشخیص داده شده و با داروهای خارج از سیستم تجویز توسط پزشک (over-the-counter) درمان می‌شوند و یا توسط پزشک بی‌نیاز از انجام کشت و اسمیر و تنها مبتنی بر علائم بالینی، بیماران مورد درمان ضدقارچی قرار می‌گیرند (۱۲).

درمان بیماران مبتلا به ولوواژینیت کاندیدیایی بر مبنای دو هدف بهبود علائم بالینی و کشت منفی است و استفاده از فلوکونازول خوراکی جهت درمان توصیه می‌شود؛ زیرا اکثر خانم‌ها مصرف داروهای خوراکی را راحت‌تر از داروهای داخل واژینال می‌دانند و همچنین غلظت درمانی فلوکونازول در ترشحات واژن حداقل تا ۷۲ ساعت پس از مصرف یک قرص ۱۵۰ میلی‌گرمی آن حفظ می‌شود و همچنین عوارض جانبی تک‌دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی برای درمان ولوواژینیت کاندیدیایی نادر است. فلوکونازول در حال حاضر به عنوان یک داروی در دسترس عموم که نسبت به سایر داروهای ضد قارچ موضعی بدون نسخه ارزان‌تر بوده مورد توجه قرار گرفته است ولی تجویز بی‌رویه، غیرمنطقی و طولانی آژول‌ها در موارد عودکننده شانس ظهور گونه‌های مقاوم را افزایش می‌دهد. هرچند گزارش‌های VVC ناشی از عوامل مقاوم به فلوکونازول فراوان نیست (۱۳ و ۱۰).

اختصاص واژه مقاوم به فلوکونازول به سویه‌های کاندیدای جدا شده از بیماران مبتلا به ولوواژینیت کاندیدیایی برخلاف عفونت‌های سیستمیک از اعتبار برخوردار نبوده زیرا اعداد معرفی شده $MIC \leq 8$ و $MIC \geq 64$ میکروگرم در میلی‌لیتر برای سویه‌های حساس و مقاوم تنها بر مبنای سویه‌های جدا شده از موارد کاندیدیایی بوده و مطالعات انجام شده بر روی زنان مبتلا به VVC بهبود یافته از لحاظ قارچ‌شناسی نشان داد که بهبودی در سویه‌هایی که از $MICs \leq 1$ برخوردارند از سویه‌های با $MICs > 1$ به مراتب بیشتر است (۱۴).

یکی از درمان‌های اصلی برای واژینیت کاندیدیایی که توسط مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا توصیه شده است درمان با یک تک‌دوز ۱۵۰ میلی‌گرم فلوکونازول است درحالی که برای موارد عودکننده این درمان به صورت سه تک‌دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرم هر ۷۲ ساعت یک عدد می‌باشد (۱۵).

بیماران کشت مثبت تحت درمان با تک دوز ۱۵۰ میلی گرم فلوکونازول قرار گرفتند و بیماران با سابقه بیش از ۴ بار عود بیماری در طول یک سال گذشته تحت درمان با سه تک دوز فلوکونازول به صورت هر ۷۲ ساعت یکبار قرار گرفتند و کلیه بیماران بعد از ۳۵-۳۰ روز از شروع درمان مجدداً از جهت بهبود علائم بالینی (سوزش، خارش، ترشح واژینال و مقاربت دردناک) و بهبود از لحاظ یافته‌های آزمایشگاهی از طریق کشت مجدد ارزیابی گردیدند. ارزیابی حساسیت دارویی سویه‌های جدا شده نسبت به فلوکونازول با روش میکروداپلوشن و مطابق با (CLSI, document M27-A3) صورت پذیرفت (۱۸). به این منظور ابتدا دامنه غلظتی از ۶۴-۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر از داروی فلوکونازول (Sigma-Aldrich, USA) تهیه گردید و از کشت تازه سویه‌های کانیدیدا رشد نموده در محیط سابوردکستروز آگار به ۵ میلی لیتر آب مقطر استریل اضافه نموده و پس از ورتکس نمودن نمونه‌ها، کدورت سوسپانسیون تهیه شده با استفاده از اسپکتروفتومتر و در طول موج ۶۲۵ نانومتر برابر با استاندارد نیم مک فارلند (۵×۱۰^۶-۱×۱۰^۶) تنظیم گردید؛ سپس سوسپانسیون موجود با محیط کشت RPMI-1640 رقیق گردید (۲/۵×۱۰^۳-۰/۵×۱۰^۳). سپس در هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون نهایی تلقیح شده و در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد انکوبه گردید. نتایج بعد از ۲۴ ساعت در مقایسه با چاهک فاقد دارو مقایسه و ثبت گردید. در این بررسی از سویه‌های کانیدیدا پاراپسیلیوزیس (ATCC 22019) و کانیدیدا کروزه‌های (ATCC 6258) به عنوان نمونه کنترل استفاده گردید. مقادیر MIC⁵⁰ و MIC⁹⁰ ارزیابی شده شامل حداقل غلظت، فلوکونازول در نظر گرفته شده بود که در آن غلظت به ترتیب رشد ۹۰٪ و ۵۰٪ سویه‌های کانیدیدای مورد بررسی مهار می گردید.

آنالیز توسط نرم افزار SPSS با آمار توصیفی و آزمون‌های دقیق فیشر و مک‌نمار آنالیز گردید.

یافته‌ها

در این پژوهش تعداد ۱۰۷ نفر از زنان مبتلا به ولوواژینیت کانیدیدایی شناسایی شده و مورد مطالعه قرار گرفتند که میانگین سنی بیماران ۳۳/۷۸±۷/۸۰ سال (محدوده ۱۸ تا ۶۰) و عود آن‌ها ۳/۱۲±۱/۸۵ مرتبه (محدوده ۱ تا ۶) بود.

ظهور گونه‌های مقاوم به فلوکونازول می‌تواند به بروز بیشتر موارد عودکننده‌ی بیماری بیانجامد این درحالی است که درمان‌های جایگزین محدود است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی موارد ولوواژینیت کانیدیدایی عود و غیرعودکننده و اطلاعات دموگرافیک بیماران و شناسایی گونه‌های کانیدیدای جدا شده از بیماران در هر دو گروه به همراه پاسخ به درمان به فلوکونازول و ارزیابی حساسیت دارویی سویه‌های عامل بیماری در شهرستان کاشان جهت بررسی ارتباط پاسخ درمانی با میزان حساسیت دارویی صورت پذیرفت.

روش بررسی

در این مطالعه‌ی مقطعی از کلیه بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی زنان دانشگاه علوم پزشکی کاشان پس از بررسی علائم بالینی واژینیت که شامل سوزش، خارش، ترشحات پنیری شکل واژن و درد در هنگام مقاربت، مشکوک به واژینیت کانیدیدایی شناخته شده بودند و پس از معاینات فیزیکی، کسب رضایت‌نامه کتبی و تکمیل پرسش‌نامه (حاوی اطلاعات شخصی، علائم بالینی، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف دارو و دفعات ابتلا به ولوواژینیت کانیدیدایی) نمونه‌برداری صورت پذیرفت.

نمونه‌گیری به وسیله‌ی ۲ عدد سواب پنبه‌ای استریل و با جمع‌آوری ترشحات واژینال بالای فورنیکس خلفی واژن و دیواره‌های جانبی انجام شد و با تماس یکی از سواب‌ها با pH مترهای نواری کاغذی (Macherey-Nagel, Duren, Germany) pH واژن اندازه‌گیری و ثبت گردید (۱۶).

بررسی کانیدیدایزیس با مشاهده‌ی میکروسکوپی عوامل فارچی (مخمر و سودوهایف) در گسترش با هیدروکسیدپتاسیم ۱۰ درصد و رنگ‌آمیزی گرم صورت پذیرفت. همزمان بخشی از نمونه نیز به محیط سابوردکستروز آگار (biolife, Italy) حاوی (کلرامفنیکل ۵۰۰ میلی گرم در لیتر) تلقیح شد. پلیت‌های حاوی محیط کشت به مدت ۴۸-۲۴ ساعت در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد انکوبه گردید و نمونه‌های کشت مثبت با استفاده از کشت بر روی محیط کروم آگار کانیدیدا (Dr. A. Rambach, France) و انکوبه نمودن در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و مشاهده‌ی رنگ کلنی شناسایی و تعیین گونه گردیدند (۱۷).

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران بر حسب وضعیت اشتغال، فعالیت جنسی، روش پیشگیری از بارداری و حساسیت دارویی

متغیر	زیرگروه	فراوانی	درصد
وضعیت اشتغال	خانه‌دار	۹۶	۸۹/۷
	کارمند	۸	۷/۵
	محصل	۳	۲/۸
فعالیت جنسی*	عدم فعالیت در هفته	۳	۲/۸
	یک‌بار در هفته	۴۱	۳۸/۷
	دو بار در هفته	۳۵	۳۳/۰
	سه بار در هفته	۲۴	۲۲/۷
	بیش از سه بار در هفته	۳	۲/۸
روش پیشگیری از بارداری	قرص	۸	۷/۵
	IUD	۴۱	۳۸/۳
	کاندوم	۲۸	۲۶/۲
	بستن لوله‌ها	۲	۱/۹
	مقطع (طبیعی)	۲۱	۱۹/۵
	واژکتومی	۲	۱/۹
حساسیت دارویی	حساس ($MIC \leq 8 \mu g/ml$)	۹۵	۸۸/۸
	مقاوم ($MIC \geq 64 \mu g/ml$)	۱۲	۱۱/۲

* یک نفر به متغیر فعالیت جنسی پاسخ نداده است.

از لحاظ وضعیت اشتغال بیشتر بیماران خانه‌دار بودند (۸۹/۷ درصد) و بیشترین تعداد فعالیت جنسی در هفته یک‌بار (۳۸/۷ درصد) بود و از میان روش‌های بارداری بیشترین روش پیشگیری از بارداری (۳۸/۳ درصد) استفاده از IUD بوده است و ۸۸/۸ درصد از سویه‌های جدا شده نسبت به داروی فلوکونازول حساس بودند (جدول ۱). بیشترین گونه جدا شده از بیماران مربوط به کاندیدا/آلبیکنس (۷۹/۴ درصد) بود و از میان گونه‌های غیر آلبیکنس کاندیدا/گلابراتا (۱۵/۹ درصد) بیشترین گونه‌ی جدا شده را به خود اختصاص داده بود.

جدول ۲: نتایج آزمون مکنمار جهت مقایسه فراوانی شکایات بیماران قبل و بعد از مداخله

P	بعد از مداخله			شکایات
	ندارد	دارد		
۰/۰۰۰	(۵۷/۹)۶۲	(۱۷/۸)۱۹	دارد	سوزش واژینال
	(۲۳/۴)۲۵	(۰/۹)۱	ندارد	
۰/۰۰۰	(۵۹/۴)۶۳	(۲۲/۶)۲۴	دارد	خارش واژینال*
	(۱۶/۱)۱۷	(۱/۹)۲	ندارد	
۰/۰۰۰	(۴۹/۵)۵۳	(۲۹/۹)۳۲	دارد	ترشحات واژینال
	(۱۶/۹)۱۸	(۳/۷)۴	ندارد	
۰/۰۰۰	(۳۰/۸)۳۳	(۸/۴)۹	دارد	مقایرت دردناک
	(۵۸/۹)۶۳	(۱/۹)۲	ندارد	

* اطلاعات مربوط به یکی از بیماران در ارتباط با خارش واژینال کامل نبود.



از لحاظ وضعیت بهبود بیماران بر حسب علائم بالینی سوزش، خارش، ترشحات واژینال و دیسپارونیا بعد از درمان به ترتیب ۵۷/۹، ۵۹/۴، ۴۹/۵ و ۳۰/۸ درصد بود که کاهش معنی‌داری پس از درمان مشاهده گردید ($P < 0.001$) (جدول ۲).

جدول ۳: توزیع فراوانی نوع پاسخ درمانی بیماران مبتلا به ولوواژینیت کاندیدیایی بر حسب گونه کاندیدا، نوع عفونت کاندیدیایی، مساسیت دارویی و روش پیشگیری از بارداری

p	شکست درمان		موفقیت درمان		پاسخ درمانی متغیر	
	%	%	%	%		
۰/۳۸۰	۳۰ (۳۵/۳)	۵۵ (۶۴/۷)	آلبیکنس	گونه کاندیدا		
	۱۰ (۴۵/۵)	۱۲ (۵۴/۵)	غیرآلبیکنس			
۰/۱۶۹	۸ (۵۳/۳)	۷ (۴۶/۷)	عودکننده	نوع عفونت کاندیدیایی		
	۳۲ (۳۴/۸)	۶۰ (۶۵/۲)	غیرعودکننده			
۰/۱۱۱	۳۳ (۳۴/۷)	۶۲ (۶۵/۳)	حساس	حساسیت دارویی		
	۷ (۵۸/۳)	۵ (۴۱/۷)	مقاوم و وابسته به دوز			
۰/۱۴۰	۲۲ (۴۴/۹)	۲۷ (۵۵/۱)	قرص و IUD	روش پیشگیری بارداری		
	۱۸ (۳۱/۰)	۴۰ (۶۹/۰)	سایر روش‌ها			

در این مطالعه پاسخ به درمان بر حسب یافته‌های قارچ‌شناسی (لام مستقیم و کشت منفی) پس از درمان با فلوکونازول ۶۲/۶ درصد بود که از لحاظ آماری معنادار می‌باشد ($P = 0.012$).

در میلی‌لیتر تعیین گردید و در این پاسخ درمانی بر حسب گونه‌های کاندیدا، کاندیدا آلبیکنس (۶۴/۷ درصد) و غیرآلبیکنس (۵۴/۵ درصد)، نوع عفونت کاندیدیایی (عودکننده و غیرعودکننده)، حساسیت دارویی و روش جلوگیری از بارداری از لحاظ آماری تفاوت معناداری یافت نگردید ($P > 0.05$) (جدول ۳).

MIC^{50} و MIC^{90} برای سویه‌های مورد بررسی به ترتیب ۱ و ۸ میکروگرم

جدول ۴: ارتباط مساسیت دارویی ($MICs \leq 1$ و $MICs > 1$) سویه‌های جدا شده از بیماران مبتلا به ولوواژینیت کاندیدیایی بر حسب موفقیت درمان و موارد عودکننده و غیرعودکننده

P	غلظت دارویی $\mu g/ml$		گروه بیماران
	$MICs > 1$	$MICs \leq 1$	
	%	%	
۰/۰۱۴	۱۸ (۴۶/۲)	۴۹ (۷۲/۱)	موفقیت درمان
	۲۱ (۵۳/۸)	۱۹ (۲۷/۹)	شکست درمان
۰/۵۵۰	۷ (۱۷/۹)	۸ (۱۱/۸)	عودکننده
	۳۲ (۸۲/۱)	۶۰ (۸۸/۲)	غیرعودکننده

برخوردار است با وجود این پاتوژن آن هنوز مشخص نیست. در حال حاضر، اعتقاد بر این است که پاتوژن و عود ولوواژینیت کاندیدیایی به عوامل زیادی مانند افزایش مقاومت گونه‌های کاندیدا، پاسخ ایمنی موضعی میزبان علیه کاندیدا و تغییر در فاکتورهای بیماری‌زایی گونه‌های کاندیدا ارتباط دارد (۱۹).

در این بررسی کاندیدا آلبیکنس به عنوان غالب‌ترین گونه‌ی جدا شده از بیماران دارای علائم ولوواژینیت کاندیدیایی شناسایی گردید که این فراوانی

با انتخاب سطح غلظتی $MICs \leq 1$ و $MICs > 1$ به عنوان نقطه غلظتی مقایسه‌ای بین دو گروه با موفقیت و شکست درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید ($P = 0.014$) (جدول ۴).

بحث

ولوواژینیت کاندیدیایی یکی از بیماری‌های زنان بوده که از بروز و عود بالایی

نزدیک به سایر مطالعات بود (۲۱ و ۲۰) و در میان گونه‌های غیرآلبیکنس کاندیدا/گلایراتا بیشترین گونه‌ی جدا شده (۱۵/۹ درصد) را به خود اختصاص داده بود که علی‌رغم پاسخ به درمان، در مقایسه با کاندیدا/آلبیکنس از حساسیت کمتری نسبت به درمان برخوردار هستند (۲۲ و ۲۱). حدس نتایج متعدد بر این است که درمان با آزول‌ها و ضد قارچ‌های پلی انی می‌تواند باعث انتخاب گونه‌های غیرآلبیکنس به‌عنوان عامل بیماری گردد که از مقاومت بالاتری در مقایسه با کاندیدا/آلبیکنس برخوردار هستند (۲۳).

فلوکونازول به‌عنوان یک تری‌آزول در طی سال‌های اخیر از جنبه‌های کلینیکی مورد ارزیابی قرار گرفته است و این دارو نشان داده که از لحاظ میکروبیولوژی و کلینیکی از ایمیدازول موثرتر بوده و میزان زیادی از بهبودی کلینیکال و آزمایشگاهی را به همراه داشته است. اگرچه مصرف موضعی این داروها بدون عوارض خاصی نیست ولی بیشتر زنان مبتلا به ولوواژینیت کاندیدایی به‌دلیل طول درمان کوتاه‌تر (یک تا سه روز) و نحوه‌ی مصرف ساده‌تر به مصرف خوراکی این گروه از داروها تمایل دارند (۱۳).

به نظر می‌رسد که فلوکونازول بهترین درمان برای ولوواژینیت کاندیدایی محسوب گردد و دستورالعمل‌های آمریکایی و اروپایی با توجه به نتایج تعداد زیادی از روش‌های بالینی مبتنی بر شواهد، استفاده از فلوکونازول (۱۵۰ میلی‌گرم) را برای درمان ولوواژینیت کاندیدایی متوسط تا شدید توصیه نموده‌اند (۱۳). هر چند در یک بررسی در ایران که به بررسی مقایسه درمان ولوواژینیت کاندیدایی در روز ۳۵ بعد از درمان با تک‌دوز و دوز مستمر فلوکونازول پرداخته بود شکست بر مبنای وجود یافته‌های آزمایشگاهی (کشت مثبت) به ترتیب ۴/۶ و ۲۵/۴ درصد بود که افزایش این میزان شکست با افزایش زمان بررسی را به‌عنوان یک محدودیت برای درمان با فلوکونازول قلمداد نموده بودند (۲۴).

در این بررسی ۶۲/۶ درصد از زنان پس از درمان از لحاظ لام مستقیم و یا کشت منفی بودند. این میزان بر حسب گروه عودکننده و غیرعودکننده به ترتیب ۶۷/۷ و ۶۵/۲ درصد بود که علی‌رغم کمتر بودن پاسخ به درمان در گروه عودکننده، این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود و با توجه به پروتکل درمانی در گروه عودکننده (۳ عدد فلوکونازول خوراکی به‌صورت هر ۷۲ ساعت یک عدد) در مقابل یک تک‌دوز در گروه غیرعودکننده دور از انتظار نبود. نتایج این مطالعه با مطالعات Mikamo و همکاران (۲۵) و O-Prasertsawat و Bourlert (۲۶) که این میزان را ۷۰ و ۶۰/۴ درصد گزارش نموده بودند نزدیک بود.

در بررسی Akhtar و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کراچی پاکستان بهبود علائم بالینی ترشح، خارش و سوزش واژینال پس از تک‌دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی به ترتیب ۵۰، ۶۷/۷ و ۱۶/۷ درصد بود که در بهبود علائم ترشح و خارش واژینال مشابه با بررسی مطالعه‌ی حاضر بود اما بهبودی بر حسب یافته‌های قارچ‌شناسی ۷۸/۹ درصد بود که بالاتر از مطالعه ما بود که این اختلاف می‌تواند ناشی از فاصله زمانی کوتاه پیگیری پس از درمان (۷ و ۲۱ روز) نسبت به مطالعه‌ی حاضر باشد (۲۷). در مطالعه‌ی Sobel و همکاران در سال ۲۰۰۱ بر روی ۵۵۶ زن مبتلا به ولوواژینیت کاندیدایی حاد و مزمن درمان شده با فلوکونازول، بهبود علائم قارچ‌شناسی (لام مستقیم و کشت منفی) در روزهای ۱۴ و ۳۵ بعد از درمان با تک‌دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی فلوکونازول پس از ۳۵ روز ۵۷/۳ درصد و در گروه عودکننده درمان شده با دو دوز مستمر فلوکونازول ۵۴/۷ درصد بود و مقایسه‌ی نتایج تک‌دوز و دوز مستمر در دو گروه نشان داد که دوز مستمر در گروه عودکننده در بهبود از نظر قارچ‌شناسی پس از ۳۵ روز نسبت به روز ۱۴ تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای داشت (۲۸). نبود تفاوتی معنادار در بهبود از نظر قارچ‌شناسی در دو گروه عودکننده و حاد در مطالعه‌ی فوق شبیه به مطالعه‌ی حاضر بود.

Sobel و همکاران در سال ۲۰۰۳ در مطالعه‌ی خود نشان دادند که سویه‌های بیماران مبتلا به ولوواژینیت کاندیدایی با $MICs \leq 1 \mu g/ml$ در مقایسه با سویه‌های که از $MICs > 1 \mu g/ml$ برخوردار بودند از میزان پاسخ به درمان (بالینی و قارچ‌شناسی) بالاتری در پیگیری روز ۳۵ بعد از درمان بودند که ارزیابی در این سطح در مطالعه‌ی حاضر نیز مشابه نتایج مطالعه‌ی فوق بود به طوری که موفقیت درمان در بیماران با $MICs \leq 1 \mu g/ml$ در مقایسه با بیماران با $MICs > 1 \mu g/ml$ با $(P=0/014)$ معنی‌دار بود (۱۴).

در میان روش‌های متفاوت پیشگیری از بارداری تفاوت آماری معناداری در روش فیزیکی با قرص و IUD گزارش نشد اما با توجه به این که میزان موفقیت در درمان افراد با روش پیشگیری فیزیکی بیشتر بوده می‌توان احتمال داد که روش‌های پیشگیری فیزیکی در هنگام مقاربت می‌توانند در روند درمان موثرتر باشند و نتایج یک بررسی نشان داد که کاندوم یک عامل محافظتی است که به جلوگیری از ولوواژینیت کاندیدایی کمک می‌کند. ولی در رابطه با استفاده از IUD و مصرف OCP با ولوواژینیت کاندیدایی شواهد ضد و نقیضی ذکر شده است (۲۹). به‌رغم محدودیت‌هایی همچون کوتاه‌بودن زمان پیگیری و احتمال این که بیماران در طول بررسی در معرض ریسک خطر ابتلای مجدد کاندیدایزیس همانند

و از ظهور و یا افزایش گونه‌های مقاوم جلوگیری نموده و بازنگری و تعریف سطوح مقاومت و حساسیت بر مبنای محل عفونت کمک شایانی به انتخاب نوع دارو و پروتکل درمانی می‌نماید.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی و نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی ۴۰۰۰۷۳ با کد اخلاق IR.KAUMS.REC.1400.042 مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان صورت پذیرفت. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و همچنین همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی کاشان تقدیر و تشکر نمایند. همچنین از کلیه بیمارانی که اجازه دادند تا این تحقیق انجام شود و از جناب آقای دکتر حسین هوشیار که بازنگری مقاله را عهده‌دار بودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

نوسانات در تعادل هورمونی (قاعدگی، استفاده از داروهای ضدباروری)، استفاده از داروهای آنتی‌بیوتیک‌ها، کورتیکواستروئیدها، تغییرات در رفتار بهداشتی، رژیم غذایی و یا رفتار جنسی قرار گرفته باشند، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که انتخاب رژیم درمانی مستمر با فلوکونازول برای موارد عودکننده می‌تواند به افزایش سطح پاسخ به درمان به فلوکونازول به‌عنوان یک داروی ضدقارچی خوراکی که سازگاری به مصرف آن در بیماران مبتلا نسبتاً بالا بوده می‌تواند در کاهش شکست درمان (یافته‌های آزمایشگاهی) موثر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که با توجه به اینکه امروزه اکثراً درمان ولوواژینیت کاندیدایی مبتنی بر تجربه می‌باشد، تشخیص آزمایشگاهی و ارزیابی همزمان مقاومت دارویی می‌تواند در انتخاب پروتکل درمانی مناسب کمک شایانی نماید

References

1. Aguin TJ & Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Current Infectious Disease Reports* 2015; 17(6): 462.
2. Goncalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J & Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology* 2016; 42(6): 905-27.
3. Mendling W & Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the german society for gynecology and obstetrics, the working group for infections and infectimmunology in gynecology and obstetrics, the german society of dermatology, the board of german dermatologists and the german speaking mycological society. *Mycoses* 2012; 55(S 3): 1-13.
4. Sobel JD & Vazquez JA. Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a female who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22(4): 726-7.
5. Saleki S, Farid M, Azizi L, Amiri M & Afrakhteh M. Probiotics and treatment of vulvovaginal candidiasis. *International Journal of Enteric Pathogens* 2018; 6(1): 22-6.
6. Foxman B, Barlow R, D'arcy H, Gillespie B & Sobel JD. Candida vaginitis: Self-reported incidence and associated costs. *Sexually Transmitted Diseases* 2000; 27(4): 230-5.
7. Fan SR, Liu XP & Li JW. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2008; 34(4): 561-6.
8. Abu Lubad MA, Helaly GF, Aqel AA, Jarajreh DA, Al kharabsheh AM, Abufraijeh SM, et al. Putative virulence factors of *Candida* species colonising asymptomatic pregnant Jordanian women. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science* 2021; 75(1): 51-6.
9. Workowski KA & Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports* 2010; 59(RR-12): 1-110.
10. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS & Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* Vulvovaginitis. *Obstetrics and Gynecology* 2012; 120(6): 1407-14.



11. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet* 2007; 369(9577): 1961-71.
12. Bahadori F, Broomand F, Diba K, Yekta Z & Namaki A. Comparison of fluconazole and clotrimazole in the treatment of acute *Candida albicans* vulvovaginitis. *Journal of Family and Reproductive Health (Quarterly)* 2008; 2(4): 179-83.
13. 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 of Systematic Reviews* 2007; 1(4): CD002845.
14. Sobel JD, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: Clinical implications. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; 47(1): 34-8.
15. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports* 2021; 70(4): 1-187.
16. Vahedpoor Z, Abastabar M, Sehat M, Talebian P, Felfelian Fini T, Dastanpour Z, et al. Vaginal and oral use of probiotics as an adjunctive therapy to fluconazole in the vulvovaginal candidiasis: A clinical trial in Iranian women. *Current Medical Mycology* 2021; 7(3): 36-43[Article in Persian].
17. Nazeri M, Mesdaghinia E, Moravej SAR, Atabakhshiyani R & Soleymani F. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and frequency of candida species in women. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2012; 21(86): 254-62[Article in Persian].
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M27; Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Available at: https://clsi.org/media/1897/m27ed4_sample.pdf. 2017.
19. Qin F, Wang Q, Zhang C, Fang C, Zhang L, Chen H, et al. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of vulvovaginal candidiasis: A bayesian network meta-analysis. *Infection and Drug Resistance* 2018; 11(1): 1893-901.
20. Naji S, Diba K, Yosefzadeh R & Mansouri F. Interspecies differences of candida species causing recurrent vulvovaginal candidiasis in response to fluconazole treatment. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications* 2017; 75(4): 280-7[Article in Persian].
21. Sojakova M, Liptajova D, Borovsky M & Subik J. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. *Mycopathologia* 2004; 157(2): 163-9.
22. Ribeiro MA, Dietze R, Paula CR, Da Matta DA & Colombo AL. Susceptibility profile of vaginal yeast isolates from Brazil. *Mycopathologia* 2001; 151(1): 5-10.
23. Sobel JD. Limitations of antifungal agents in the treatment of *Candida* vaginitis: Future challenges. *Drug Resistance Updates* 1999; 2(3): 148-52.
24. Ashrafi M, Behdani R & Komijani Z. Single and multiple dose fluconazole in the treatment of *Candida* vulvovaginitis: A prospective comparative study. *Tehran University Medical Journal* 2007; 65(5): 19-24[Article in Persian].
25. Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Hayasaki Y & Tamaya T. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy* 1998; 44(5): 364-8.
26. O-Prasertsawat P & Bourlert A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Sexually Transmitted Diseases* 1995; 22(4): 228-30.
27. Akhtar Sh, Masood S, Tabassum S & Rizvi DA. Efficacy of itraconazole versus fluconazole in vaginal candidiasis. *Journal of Pakistan Medical Association* 2012; 62(10): 1049-52.
28. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: Comparison of single and sequential doses of fluconazole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185(2): 363-9.



29. Zeng X, Zhang Y, Zhang T, Xue Y, Xu H & An R. Risk factors of vulvovaginal candidiasis among women of reproductive age in Xi'an: A cross-sectional study. *BioMed Research International* 2018; 2018(1): 1-8.

Therapeutic Response and Antifungal Susceptibility to Fluconazole in Women with Vulvovaginal Candidiasis

Zahra Vahedpoor¹ (M.D.), Mohammad Javad Azadchehr² (M.S.), Taha Baghbani³ (M.D. Student),
Tayebeh Felfelian Fini⁴ (B.S.), Mehdi Nazeri^{5*} (Ph.D.)

1 Assistant Professor, Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

2 Master of Science in Biostatistics, Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

3 General Medicine Student, Student Research Committee, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

4 Bachelor of Science in Midwifery, Shahid Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

5 Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Abstract

Received: 4 Feb. 2022

Accepted: 9 May. 2022

Background and Aim: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a vaginal fungal infection that mainly caused by *Candida albicans*. Among various treatments and their controversial outcomes, oral fluconazole has been accepted as a common and efficient treatment for acute and chronic cases. The aim of this study is about therapeutic effect of fluconazole and evaluation of its antifungal susceptibility.

Materials and Methods: In this cross-sectional study Samples were collected from 107 suspected patients to vulvovaginal candidiasis who went to the gynecology clinic of Kashan University of Medical Sciences in (2020-2022). At first consent and then demographic registrations were obtained. All samples were collected and cultured on Chromagar and Sabouraud's dextrose agar and incubated at 30°C for 72 h. Yeast colonies were identified based on their colors and morphologic criteria.

All patients were treated by a single dose of fluconazole (150 mg/ml) or two continuous additional doses, depending on the absence or history of recurrence. Improvement of clinical and mycological symptoms in patients were followed for 30-35 days. Antifungal susceptibility to fluconazole was determined by microdilution method (CLSI, document M27-A3).

Results: A total of 107 patients were diagnosed with vulvovaginal candidiasis. *Candida albicans* (79.4%) was the most common identified species. total response to fluconazole treatment based on mycological findings (negative culture and direct smear) was 62.6% (P=0.012), there was no significant difference between candida species, albicans (64.7%) and non-albicans (54.5%), type of vaginal candidiasis forms (recurrent and non-recurrent) and antifungal susceptibility to fluconazole (MIC ≤ 8)(P>0.05). Consideration of MICs ≤ 1 and MICs > 1 as a cutoff point there was a significant difference between failure and response to treatment (P=0.014).

Conclusion: According to empiric treatment of Vulvovaginal candidiasis, concurrent Laboratory diagnosis with anti-fungal susceptibility could help us in selecting the appropriate treatment protocol and prevent the emergence or increase of resistant species.

Keywords: Therapeutic Response, Antifungal Susceptibility, Fluconazole, Vulvovaginal Candidiasis

* Corresponding Author:

Nazeri M

Email:

nazeri_me@kums.ac.ir