مقایسه اثر ضد قارچی فلوکونازول به تنهایی و همراه با ذرات نانونقره بر روی کاندیداهای مولد ولوواژینیت مزمن کاندیدیایی

شیما نوذری: دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. shimanozari@yahoo.com
دکتر فریبا حیدری کهن: استادیار و متخصص زنان و زایمان. دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. dr_heidarie@yahoo.com
مهتاب اشرفی خوزانی: کارشناسی ارشد قارچ شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. asm2345@yahoo.com
فرزانه احمدی: دانشجوی کارشناسی ارشدآمار، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران. ahmadi.farzan@Gmail.com
زینب قاسمی: دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. zeinabghasemi@yahoo.com
صنم نامی: کارشناسی ارشد قارچ شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. sanamnami@yahoo.com
***دکتر مهربان فلاحتی:** دانشیارگروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران. (*مولف مسئول) .merabanfalahati@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۱ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: ولوواژینیت کاندیدیایی (VVC= Vulvovaginitis Candidal)، عفونت دستگاه تناسلی زنان است که بر اثر رشد بیش از حد گونه‌های کاندیدا به ویژه کاندیدا آلبیکنس (Candida albicans) ایجاد می شود و گاهی به صورت مزمن و عودکننده در می‌آید. فلوکونازول یکی از داروهای متداول است که در درمان این بیماری به کار می رود. البته مقاومت نسبت به این دارو نیز دیده شده است. بنابراین ما برآن شدیم تا در جهت بهبود درمان، اثر توام فلوکونازول با ذرات نانونقره را بر روی گونه های کاندیدای جداشده از ولوواژینیت مزمن و عودکننده کاندیدیایی بررسی کنیم.

روش کار: این مطالعه یک روش آزمایشگاهی تجربی است که بر روی ۳۰ نمونه از بیماران کاندیدیایی مزمن انجام شده است. نمونه ها مورد آزمایش مستقیم، کشت و آزمایش‌های تکمیلی برای شناسایی گونه های مختلف کاندیدا از قبیل کشت روی کاندیدا کروم آگار (Chrome agar)، جرم تیوب (Germ tube)، تست دما و آزمایش جذب قندها (Sugar Assimilation API 20 AUX) قرار گرفتند و سپس فلوکونازول و نانوسیلور هر یک به تنهایی و همراه با یکدیگر بر روی هر کدام از گونه‌ها به روش میکرودایلوشن براث (Broth (Dillution آزمایش و یافته ها بر اساس رگرسیون لجستیک و آزمون من-ویتنی بیان شد.

یافته‌ها: در بررسی ما ۳۰ نمونه ولوواژینیت مزمن کاندیدیایی شناخته شد که عامل آن‌ها به ترتیب فراوانی عبارت از کاندیدا آلبیکنس، گلابرات (Glabrata)، کروزی(Krusei)، تروپیکالیس(Tropicalis)، پاراپسیلوزیس(Parapsilosis) و فاماتا (Famata) بودند. هم چنین یافته ها نشان داد که فلوکونازول در دامنه گسترده‌ای از غلظت، بین ۴-۱۲۸میکروگرم درمیلی لیتر، قادر به مهار رشدگونه‌های کاندیدا می باشد. هم چنین فعالیت ضد قارچی آن، همراه با نانوسیلور در مقایسه با کاربرد تنهایی آن افزایش داشت.

نتیجه‌گیری: بهره‌گیری از آزمایشگاه برای تشخیص صحیح عفونت و نیز تعیین حساسیت در آزمایشگاه و تجویز نانوسیلور همراه با فلوکونازول در فرمولاسیون‌های داروهای موضعی برای درمان کاندیدیازیس مزمن واژینال و جلوگیری از موارد عود کننده می تواند مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: فلوکونازول، نانوسیلور، حساسیت ضد قارچی، اثر هم افزایی دارو(Synergism)، گونه‌های کاندیدا.

مقدمه

ولوواژینیت کاندیدیایی (VVC) بیماری است که در اثر رشد غیر طبیعی مخمرها در مخاط دستگاه تناسلی زنان ایجاد می شود (۱). این بیماری در اغلب خانم‌هایی که مراقبت های پزشکی دریافت می‌کنند، معمول می‌باشد و سالانه بیش از ۱۰ میلیون نفر به این عارضه مبتلا می شوند و به علت کاندیدا آلبیکنس و سایر گونه های کاندیدا ایجاد می‌شود (۲-۴).

فرآورده‌های دارویی برای درمان کاندیدیازیس وجود دارد از قبیل قرص‌های واژینال نیستاتین، ایمیدازول‌ها نظیر کرم‌های واژینال کلوتریمازول که به صورت معمولی و گسترده در کشورما استفاده می شود و فلوکونازول که یک ترکیب آزول خوراکی است که از سنتز (Synthesis) ارگسترول(Ergosterol) قارچ ممانعت می‌کند و به صورت تک دوز در درمان کاندیدیاز واژینال تجویز می‌گردد. بنابراین طول دوره درمان طولانی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]

عوارض جانبی آن‌ها باعث می شود، بیمار به محض کاهش علایم و نشانه‌ها، درمان را به طور ناقص رها کند (۵-۷). هم اکنون مشخص شده است که نقره در اندازه نانو به صورت چشمگیری دارای خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکال است. خواص این نانو ذرات به علت افزایش دسترسی‌شان به بافت، سلول‌ها و مولکول‌های بیولوژیکی در بدن انسان می باشد (۸و۹).

در مطالعه دیگری، اثر ضد میکروبی نانونقره علیه ایزوله های درماتوفیت‌ها و کاندیدا نشان داده شده است (۱۰). استفاده هم زمان از ۲ یا چند عوامل ضد میکروبیال دلایل خاصی دارد و در زمان های معینی سفارش شده است. دلایل عمده برای استفاده از ترکیب ۲ یا چند آنتی بیوتیک عبارت است از: ۱) حداقل مقاومت باکتری ها را به تأخیر می اندازد و ۲) ترکیبات آنتی بیوتیکی ممکن است اثرات هم افزایی مطلوبی را در درمان عفونت های باکتریال تولید کنند. بر این اساس ۲ روش مرسوم از تداخل آزمایشگاهی آنتی بیوتیک، تحت عنوان روش Checker board و روش Curve time killing ایجاد شد (۱۱). در چند سال اخیر، مقاومت گونه‌های کاندیدا به فلوکونازول به عنوان یک مشکل عمده در درمان عفونت های کاندیدیایی مطرح شده است. بنابراین درمان همراهی فلوکونازول با داروهای دیگر، با کاهش مشکلات کلیوی و معالجه عفونت همراه است. مثلا فعالیت ضد قارچی فلوکونازول به تنهایی و در همراه با لواستاتین و تأثیر آن بر روی بیان ژن در مسیر بیوسنتز ارگسترول کاندیدا آلبیکنیس ارزیابی شد. مطالعات بر روی حداقل غلظت ممانعت کنندگی از رشد نشان داد که لواستاتین به صورت هم افزایی با فلوکونازول در شرایط آزمایشگاهی عمل می کند (۱۲و۱۳).

در نتیجه با شیوع نسبتا بالای این بیماری و درمان های ناقص آن و کاهش اثرات سمی ناشی از ترکیبات ضد قارچی سنتتیک(Synthetic) مانند فلوکونازول، بر آن شدیم تا مطالعه ای را به منظور بررسی تأثیر داروی فلوکونازول به تنهایی و همراه با نانوسیلور در واژینیت مزمن کاندیدیایی روی مراجعین به مرکز درمانی لولاگر در شهر تهران در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام دهیم.

روش کار

این یک مطالعه تجربی بود که بر روی کاندیداهای جدا شده از زنان مبتلا به ولوواژینیت مزمن مراجعه کننده به بیمارستان لولاگر طی مراحل زیر انجام شد.

تهیه نمونه‌های مورد آزمایش: ابتدا زنانی که دارای علایمی مثل خارش، سوزش، ترشحات غلیظ پنیری شکل، قرمزی ولوواژن بودند و با شکایت از واژینیت کاندیدیایی و در طی یکسال بیش از ۳ بار به بیمارستان مراجعه نموده بودند و پزشک آن‌ها را مشخص و معرفی می‌نمود، مورد آزمایش قرار می‌گرفتند، از ترشحات واژن آن‌ها توسط سوآب استریل نمونه برداری شده، در یک میلی لیتر سرم فیزیولوژی استریل نگهداری کرده و به آزمایشگاه منتقل می شد. برای تایید آزمایشگاهی واژینیت کاندیدیایی، از نمونه، لام مرطوب تهیه و مطالعه میکروسکوپی می شد. هم چنین در شرایط استریل با لوپ(Loop) استاندارد روی پلیت (Plate) محتوی محیط کروم آگار کاندیدا منتقل کردیم و بعد از ۳۶ ساعت کلونی‌ها را شمارش کردیم. پلیت هایی را که نماینده تعداد کلونی بیش از ۱۰۰۰ در یک میلی‌لیتر بودند و لام میکروسکوپی آن‌ها مثبت بود، به عنوان نمونه مثبت تلقی می شدند و به این ترتیب از میان آن‌ها ۳۰ بیمار، جمعیت پژوهشی و نمونه ترشحات آن‌ها گزاره این جستار شدند(۵).

تشخیص نمونه‌ها: با کشت ترشحات روی محیط کاندیدا کروم آگار و رویش حاصل از آن بعضی از گونه‌های کاندیدا شناسایی شد. برای شناسایی کامل‌تر گونه ها از تست‌های تکمیلی استفاده شد که شامل موارد زیر بودند: ۱) تست جرم تیوب ۲) تولید کلامیدوکونیدی در محیط کورن میل آگار حاوی توین ۸۰، ۳) تست تحمل دما و ۴) تست جذب قندها توسط مخمرها با استفاده از کیت API 20 AUX(۵).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]

۳)تعیین حساسیت گونه های کاندیدا نسبت به نانوذره نقره و فلوکونازول به تنهایی و همراه با یکدیگر.

کشت نمونهٔ قارچی مورد آزمایش: گونه‌های کاندیدایی شناسایی شده در مرحله پیش روی محیط سابورودکستروز آگار کشت داده شده و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۰ درجه سلسیوس نگهداری گردید. پس از طی مدت انکوباسیون، از نمونه قارچی برای تهیه سوسپانسیون مخمری استفاده شد.

تهیه سوسپانسیون ازسلول مخمری کاندیدا: برای تهیه سوسپانسیون کاندیدایی ۱۰۳×۱سلول بر میلی لیتر، سلول مخمری ۲۴ ساعته بالا به کمک یک لوپ از سطح محیط کشت جمع آوری و در یک میلی لیتر سرم فیزیولوژی استریل معلق گردید. با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۵۳۰ نانومتر و تغییر دادن تراکم سلولی، عبور نوری (Transmitance) ۹۰٪ را ایجاد نمودیم که معادل دربردارندگی ۱۰۶×۱ سلول در هر میلی‌لیتر بود. سپس آن را ۱۰۰۰ بار رقیق نمودیم و در عمل در یک لوله 5cc سرم فیزیولوژی استریل ریخته، ۵ میکرولیتر از آن خارج کرده و 5μL از سوسپانسیون مخمری ۱۰۶×۱ سلول را به آن افزودیم. سوسپانسیون به دست آمده حاوی ۱۰۳×۱ سلول در میلی لیتر بود (۱۴-۱۶).

تهیه رقت پشت سر هم نانونقره: ابتدا محلول کلوییدی نانونقره با غلظت PPM ۴۰۰۰را که از شرکت نانو نصب پارس خریداری شده بود باآب مقطر استریل رقیق کرده تا رقت ۱۲۸میکروگرم در میلی لیتر از این محلول به دست آید و سپس آن را با سابورو رقیق سازی کردیم تا یک رقت پشت سر هم از ۶۴ تا ۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به دست آید.

تهیه رقت پشت سر هم فلوکونازول: ابتدا ۰/۰۱۲۸ گرم از پودر فلوکونازول تهیه شده از شرکت سیگما با ترازوی حساس وزن شد، در ۱۰cc آب مقطر ریخته و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه قرار گرفت تا کاملا حل شود و محلول دارویی با غلظت ۱۲۸۰μg/mL به دست آید. سپس برای تهیه محلول دارویی جهت اندازه‌گیری MIC، ۱ میلی لیتر از محلول استوک دارویی مورد آزمایش را با 9mL از محیط سابورو مایع استریل، رقیق کرده، غلظت ۱۲۸μg/mL را به دست آمد. برای تهیه رقت های پشت سر هم از ۱۲۸ تا ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر آن را با سابورو رقیق نمودیم (۱۴-۱۶).

اندازه‌گیری MIC: در این مرحله از پلیت‌های استریل۹۶ خانهایU شکل دردار استفاده شد. ۵۰ میکرولیتر از محلول دارویی فلوکونازول را که در رقت های ۰/۵ تا ۱۲۸ میکروگرم درمیلی لیتر تهیه کرده بودیم، در ۸ ردیف عمودی در چاهک‌ها ریختیم. سپس ۵۰ میکرولیتر از محلول کلوییدی نانونقره را در رقت های پشت سر هم ۰/۲۵ تا ۳۲ میکروگرم درمیلی لیتر در ۸ ردیف افقی به آن افزودیم. (به این ترتیب غلظت داروی مورد نظر ما در اولین ردیف عمودی، ۶۴ میکروگرم درمیلی لیتر و در هشتمین ردیف عمودی ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتربود وغلظت محلول کلوییدی نانوسیلور در اولین ردیف افقی ۳۲ میکروگرم در میلی لیتر و در هشتمین ردیف افقی ۰/۲۵ میکروگرم در میلی لیتر بود. به این ترتیب بیش ترین غلظت دارو در اولین چاهک عمودی و افقی و کم ترین غلظت دارو، در هشتمین چاهک عمودی و افقی بود. هم چنین ۱۰۰μL از هر دارو را در رقت های پشت سرهم به تنهایی در ۹چاهک دیگر ریخته و در نهایت ۱۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون مخمری با تراکم ۱۰۳×۱ سلول بر میلی لیتر را به همه چاهک ها اضافه کردیم وبه مدت ۳-۵ دقیقه روی شیکر(Shaker) قرار داده و میکروپلیت را داخل انکوباتور ۳۷ درجه سلسیوس گذاشته بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مورد بررسی قرار دادیم. این فرآیند برای هر نمونه ۳ بار تکرار شد و میانگین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]

جدول ۱: محدوده MIC, FIC دو دارو بر حسب میکروگرم در میلی لیتر

نوع گونه	تعداد گونه	MIC نانوسیلور	MICفلوکونازول	FIC دو دارو
آلبیکنس	۱۹	۱۶ –۱۶۴	۴ –۱۲۸	۰/۲۵ ۱/۰۴
گلابراتا	۴	۱۶ –۱۶۴	۱۶ –۶۴	۰/۵ –۲/۰۶
کروزی	۳	۳۲ –۶۴	۴ –۱۲۸	۰/۰۳–۱/۰۶
تروپیکالیس	۲	۳۲	۳۲	۲/۰۳
پاراپسیلوزیس	۱	۳۲	۶۴	۱/۰۱
فاماتا	۱	۱۶	۴	۰/۳۷

جدول ۲: مقایسه میانگین MIC در دو داروی فلوکونازول و نانوسیلور در زمان های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ساعت

نوع دارو	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت
فلوکونازول	۶۱,۳۷±۵,۴۵	۸۰,۳۷±۵۲,۲	۸۷,۲۰±۵۰,۳۸
نانوسیلور	۲۹,۸۷±۱۱,۶۸	۲۹,۸۷±۱۱,۶۸	۳۷,۳۳±۱۵,۹۱
P-مقدار*	۰,۲۴۵	۰,۰۰۱	۰,۰۰۱

جدول ۳: توزیع فراوانی اثر هم افزایی در کاندیدا آلبیکنس و غیرآلبیکنس

	اثر هم افزایی وهم افزایی نسبی دارد	اثر هم افزایی وهم افزایی نسبی ندارد	کل
آلبیکنس	۱۷(۸۹,۵٪)	۲(۱۰,۵٪)	۱۹(۱۰۰٪)
غیرآلبیکنس	۶(۵۴,۵٪)	۵(۴۵,۵٪)	۱۱(۱۰۰٪)
کل	۲۳(۷۶,۷٪)	۷(۲۳,۳٪)	۳۰(۱۰۰٪)

آن بـه عنـوان MIC (Minimal Inhibitory Concentration) در نظر گرفته شـد و سـپس از آزمون من-ویتنی بـرای در زمـان هـای مختلـف استفاده کردیم .برای تعیین اثـر هـم افزایـی دارو FIC(Fractional Inhibitory Concentration) آن را طبق فرمول ذیـل بـه دسـت آوردیـم و در نهایت، رگرسیون لجستیک برای تعیـین اثـر آن در گونه ها انجام شد(۱۴-۱۶).

$$FIC = \frac{\text{MIC داروی دوم در ترکیب}}{\text{MIC داروی دوم به تنهایی}} + \frac{\text{MIC داروی اول در ترکیب}}{\text{MIC داروی اول به تنهایی}}$$

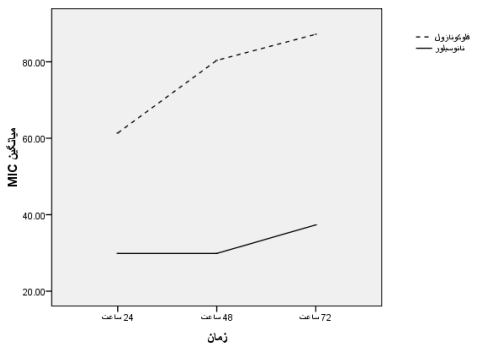
(FIC≤ ۰/۵ = سینرژیسم، ۱ >FIC> ۰/۵ = سینرژیسم نسبی، FIC= ۱ = اثـر افزایشـی، ۴>FIC>۱=بـی اثـر، FIC> ۴ =آنتاگونیسم) (۱۶).

یافته‌ها

پس از انجام آزمایش های تشخیصی ۳۰ مـورد واژینیـت مـزمن مشـخص شـدند، کـه عوامـل اتیولوژیکی آن به ترتیب فراوانی، شامل ۱۹ مورد کاندیـدا آلبیکـنس (۶۳/۳٪)، ۴ مـورد کاندیـدا گلابراتـا (۱۳/۳٪)، ۳ مـورد کاندیـدا کروزیـی (۱۰٪)،۲ مورد کاندیدا تروپیکالیس (۶/۶٪)، یـک مورد کاندیدا پاراپسیلوزیس (۳/۳٪) و یـک مـورد کاندیـدا فاماتـا (۳/۳٪) بودنـد. محـدوده MIC نانوسیلور بر روی گونـه‌هـای کاندیـدا بعـد از ۷۲ سـاعت انکوباسـیون بـین ۶۴-۱۶μg/mL بـود (جدول ۱).

محدوده MIC فلوکونازول بـر روی گونـه‌هـای کاندیـدا بعـد از ۷۲ سـاعت انکوباسـیون بـین ۴-۱۲۸μg/mL بود (جدول۱).

طبـق جـدول ۲، بـرای میـانگین MIC در دو داروی فلوکونـازول و نانوسـیلور در زمـان‌هـای مختلف از آزمون من-ویتنی استفاده شد که ایـن



نمودار ۱: مقایسه میانگین MIC در دو دارو

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]

آزمون معنی‌دار بود یعنی این دو دارو اثر متفاوتی با یکدیگر داشتند.

هم چنین طبق جدول ۳، در بررسی اثر هم افزایی و هم افزایی نسبی، اثر گونه در رگرسیون لجستیک، معنی‌دار بود یعنی احتمال داشتن اثر هم افزایی و هم افزایی نسبی در گونه آلبیکنس، ۹۵درصد و در گونه های غیر آلبیکنس ۴۵ درصد می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، گونه غالب جدا شده، کاندیدا آلبیکنس با فراوانی ۶۳/۳ درصد بود و کاندیدا پاراپسیلوزیس و کاندیدافاماتا با ۳/۳٪ کم ترین فراوانی را داشتند. هم چنین کاندیدا گلابراتا با فراوانی ۱۳/۳ درصد بیش ترین فراوانی را بعد از کاندیدا آلبیکنس داشت.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که عفونت‌های با اهمیت قارچی عمدتا به وسیله گونه‌های مقاوم به داروهای ضد قارچی ایجاد می‌شوند (۱۷). این موضوع به ویژه در مورد گونه‌های کاندیدا در رابطه با تأثیر داروی ضد قارچی فلوکونازول مورد تأکید قرار گرفته است. بنابر دلایل فوق و ایجاد مقاومت دارویی، گرایش نسبت به یافتن ترکیبات ضد قارچی جدید افزایش یافته است (۱۷).

به این ترتیب افزایش فعالیت فلوکونازول در ترکیب با آنتی اکسیدان ها بر روی ارگانیسم‌های مقاوم به فلوکونازول مورد بررسی قرار گرفته و مشاهده شده که فلوکونازول به تنهایی هیچ فعالیتی بر روی ارگانیسم های مقاوم ندارد و آنتی اکسیدان‌ها فعالیت فلوکونازول را از طریق افزایش نفوذ پذیری غشای سلولی افزایش می‌دهند [۱۷].

در همین راستا، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر داروی ضد قارچی فلوکونازول به صورت جداگانه و همراه با نانوسیلور بر روی مخمرهای بیماری‌زا شامل گونه‌های مختلف کاندیدا انجام شد. در این مطالعه، (جدول ۱) مشخص گردید که فلوکونازول اثر چندانی بر روی گونه‌های کاندیدیایی جدا شده از واژینیت کاندیدیایی مزمن ندارد و فقط در غلظت‌های بالا قادر به مهار نسبی یا کامل رشد عوامل مخمری می‌باشد. محدوده MIC این دارو بر روی گونه‌های کاندیدا بین ۴-۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر می باشد. هم چنین بین گونه های کاندیدا آلبیکنس جدا شده از بیماران، فقط ۵/۲۶ درصد از آن‌ها، به فلوکونازول حساس بودند در مطالعه دیگری نیز ۷/۱۴درصد از کاندیدا آلبیکنس جداشده از بیماران، به فلوکونازول حساس بودند که این نتایج با یکدیگر هم خوانی دارد (۱۸). در این تحقیق مشخص گردید که دامنهMIC نانوسیلور برای گونه‌های کاندیدا بین ۱۶-۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. در مطالعه‌ای دیگر MIC نانوذرات نقره روی گونه‌های کاندیدا بین ۱- ۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بود که احتمالا این اختلاف مربوط به نوع سوش استانداردی می‌باشد که استفاده شده است (۱۰). سرانجام پس از بررسی‌های لازم مشخص گردید که MIC فلوکونازول (طبق جدول ۲) در برابر گونه‌های کاندیدا آلبیکنس، در ۷۲ ساعت بیشتر از زمان‌های ۲۴ و ۴۸ می باشد. میانگین MIC نانوسیلور نیز همین طور و طبق آزمون من-ویتنی اختلاف دو دارو با یکدیگر معنی دار می‌باشد. هم چنین بر اساس جدول ۳، طی آزمون انجام شده مشخص شد که اثر گونه در بررسی اثر هم افزایی و هم افزایی نسبی معنی‌دار می‌باشد، یعنی احتمال داشتن اثر هم افزایی و هم افزایی نسبی در گونه کاندیدا آلبیکنس ۹۵درصد و در گونه غیر آلبیکنس ۴۵درصد است. هم چنین در مطالعات دیگر، محققان نشان داده‌اندکه ترکیب فلوکوناوزل با نانوسیلور تولید شده از خود قارچ‌ها بر روی سوش استاندارد کاندیدا آلبیکنس موثر بوده است که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (۱۹). بنابراین، بر اساس اثر هم افزایی دیده شده در تداخل نانوسیلور با فلوکونازول، این آزمایش در مدل‌های حیوانی کاندیدیازیس نیز باید جستجو گردد.

بهره‌گیری از آزمایشگاه برای تشخیص صحیح عفونت، تعیین حساسیت در آزمایشگاه و تجویز نانوسیلور همراه با فلوکونازول در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]

فرمولاسیون‌های داروهای موضعی برای درمان کاندیازیس مزمن واژینال ممکن است مفید باشد. در این مطالعه درجه خلوص با منابع مختلفی که آن دارو فراهم می شود تفاوت دارد و این می‌تواند باعث ایجاد تغییر در یافته‌ها گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه خانم شیما نوذری در مقطع کارشناسی ارشد به راهنمایی دکترمهربان فلاحتی و مشاوره دکتر فریده حیدری‌کهن در سال ۱۳۹۰ و کد۱۰۶۴می باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است. نویسندگان این مقاله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و زحمات کارکنان این معاونت نهایت تشکر را دارند.

منابع

1. Ferrer J.Vaginal candidiosis: epidemiological and etiological factors. international Journal of gynecology and obstetrics.2000; 71: 21-27.

2. Owen MK. Clenney management of vaginitis. Am Fam physicion J .2004;70: 1-10.

3. Mardh PA, Wagsttom J, land G renm. Usage of Antifungal drags for theraphy of genital candida infectionParthenon publishing. A Member of the taylor and Francis Group. 2004;12: 91-97.

4. Zaini F, Mehbod A, Emami M Gharch shenasie pezeshkie jamee. Tehran university publications. 1388;3: 339.

5. Kinghorn GR. Valvovaginal condidiasis, J Anti micro chemotherapy .1991;28: 59-66.

6. Maznei kova V.Vaginal candidiasis treatment protocols using miconazole and fluconazde. Akush ginekol (sofila) .2003;42: 30-40.

7. Medling W, Kruass C, Fladung B. Comparing efficacy and tolonability of typical combination therapy with clotrimazole and single dose fluconazole in vulovaginal my cases. Mycoses. 2004; 47: 136-42.

8. Chen X, Sch luesener H.J. Nano silver: A nano a product in medical application. Toxicology letters. 2008; 176: 1-12.

9. Choloupla K, Malam Y.Nanosilver as a new generation of nano products in biomedical application .Trends in biotechnology .2010;11: 580-588.

10. Keuk- Jun. K, Song sung W. Anti fugal effect of silver nanoparticles on dermatophytes. Journal microbiological and biotechnological Korea. 2008; 18: 1482- 1484.

11. Jackson C, Agboke A. In vitro evaluation of antimicrobial activity of combination of nystatin and Euphorbia hirta leaf extract against condida albicans by the checker board method. Journal of Medical plants research. 2009; 3: 666-669.

12. Gemenia C, Veditti M. Fluconazole in combination with flucytosine in the treatment of fluconazole- resistant condida infections, diagnostic microbiology and infections Disease. 2003; 227-231.

13. Razzaghparast A,Shams Ghahfarokhi M. barrasie asarate zede gharchie piaz va barkhi az daroohaye azoli be soorate monfared va dar tarkib ba yekdigar bar rooye mokhammerhaye bimariza. Kosar medical journal. 1387;2: 103-113. [Persian]

14. Warnock WD, Evans EGN FGN, Richardson MD. Method with antifungal drugs, Medical mycology apractical approach1st. New York: Oxford university press; 1989: P: 35-259.

15. John H R, David A .Reference method for broth dillution antifungal susceptibility testing of yeast fungi. Approved standard second edition (formarly NCCLS m27A2), Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania,USA.16, 2008.

16. Khodavandi A, Alizadeh F. Invitro Investigation of antifungal activity of allicin Alone and in Combination with Azoles Against candida Species. Mycopathologia. 2010;169:287-295.

17.Shams Ghahfarrokhi M, Razzaghparast A. Tasire darooye zede gharchie fluconazole, itraconazole va ketokonazole be soorate monfared va makhloot ba yekdigar bar rooyre mokhammerhaye bimarizay. Gonabad University of Medical Sciences. .1386,44: 21-28[persian].

18. Falahati M Sharifinia S, .Olgooye moghavemate darooee dar goonehaye candidiaee joda shode az vaginit nesbat be daroohaye motedavel va chand darooye santeticejadedMajalleye Oloompezeshkie Iran.1386-87[Persian].

19. Gajbhiye M, Kesharvani J. fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole.department of biotechnology Amravati universityNanomedicine: Nanotechnology, Biology, Medicine.2009;5: 382-386.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]

Original Article

Comparision of antifungal effect of fluconazole alone and in combination with nanosilver particles against candida species isolated from chronic candidal vulvovaginitis

Shima Nozari, MSc student of Mycology, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. shimanozari@yahoo.com.
Fariba Haydari kohan, MD. Assistant professor of gynecology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. dr_heidarie@yahoo.com .
Mahtab Ashrafi khozani, MSc. Mycologist, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. asm2345@yahoo.com:
Farzaneh Ahmadi, MSc Student of statistics, Paramedicine Faculty ,Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ahmadi.farzan@gmail.com.
Zeinab Ghasemi, MSc student of Mycology, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. zeinabghasemi @yahoo.com.
Sanam Nami, MSc. Mycologist, Medicine Faculty, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. sanamnami@yahoo.com.
***Mehraban Falahati, PhD.** Associate Professor of Mycology, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (*Corresponding author). mehrabanfalahati@yahoo.com

Abstract

Background: Candidal vulvovaginitis is a female genital infection that is occured by the over growth of candida species and specially Candida -albicans and occasionally it appears as recurrent and chronic and resist to therapy. Fluconazole is one of the current drugs that is used in treatment of this disease and sometimes resistance is observed to this. Therefore indirection of making the therapy better we decided to investigate the activitiy of fluconazole in combination with silver nanoparticles against candida species isolated from chronic and recurrent candidal vaginitis.

Methods: This was an experimental study with convenient sampling that was performed on 30 patients. All specimens were examined in direct microscopy, culturingand differential tests to identify different candida species from each other such as culture on candida chrom agar, germ tube, temperature test and sugar assimilation with API. Then the antifungal effects of fluconazole and silver nanoparticles, each of them alone and in combination with each other, were examined .Findings were described on the base of logestic regression and man-vitni exam.

Results: In our study 30 specimens of chronic genital candidiasis were diagnosed with isolated agents Candida albicans, glabrata, krusei, tropicalis, parapsilosis and Candida famata respectively. Also findings suggested that fluconazole was able to inhibit the growth of candida species at an expanded range of concentration between 4-128 microgeram per milliliter.As well antifungal activity of Fluconazole with silver nanoparticles was increased in comparision with using Fluconazole alone.

Conclusion: For the prevention of recurrent cases and to stabilish correct diagnosis it is essential to carry out sensitivity and diagnostic tests in laboratory and also administration of silver nanoparticle in combination with fluconazole in drug formulation for topical uses in treatment of chronic vaginal candidiasis and inhibition of recurrent cases, can useful.

Keywords: Fluconazole, Nanosilver, Antifungal susceptibilty, Synergism, Candida species.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-05-26]