Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Molecular epidemiology of *Candida* species isolated from clinical specimens and evaluation of their antifungal susceptibility testing to ketoconazole and nystatin with a review of studies

Niusha Kaveh [1], Ayatollah Nasrolahi Omran [1*], Mohammad Taghi Hedatyati [2,4*], Mojtaba Taghizadeh-Armaki [3], Mahdi Abastabara [2,4], Saeed Mahdavi Omran [3]

[1] Dept of mycology, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran
[2] Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Dept of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[4] Dept of Medical mycology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Dec. 04, 2023
Revised: Jan. 21, 2024
Accepted: Jan. 27, 2024
Published Online: Jun. 22,2024

**** Correspondence to:***
Ayatollah Nasrolahi Omran

Dept of mycology, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

Mohammad Taghi Hedatyati

Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Email:
ayat51@yahoo.co.in
hedayatimt@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Candidiasis is a fungal infection caused by *Candida* yeasts in immunocompromised patients. This study aimed to assess antifungal susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to ketoconazole and nystatin by broth microdilution.

Material & Methods: In this descriptive-analytical study, 377 clinical isolates of *Candida* species were collected from different regions of Iran. The species were identified using polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. The antifungal susceptibility testing of clinical isolates of *Candida* species to ketoconazole and nystatin was performed using broth microdilution according to standard protocol CLSI (M27-A3 and M27-S4). The standard strain of *Candida parapsilosis* was used as the quality of control. The minimum inhibitory of concentrations was determined after 24h at 37 ºC.

Results: Based on molecular identification, *Candida albicans* 266 (70.7%), *C. krusei* 64 (17%), *C. parapsilosis* 40 (10.7%), and *C. tropicalis* 6 (1.6%) were identified. The MIC_{90} and MIC_{50} values of ketoconazole and nystatin for all isolates were 0.063 µg/ml, 0.031 µg/ml, 2 µg/ml, and 4 µg/ml, respectively.

Discussion & Conclusion: As evidenced by the results of this study, antifungal susceptibility testing along with the identification of fungi at the species level would certainly be very useful in selecting primary antifungal agents for treatment, especially in invasive fungal infections. According to our findings, ketoconazole was much more effective on *Candida* spp. than nystatin.

Keywords: Antifungal susceptibility testing, Candida, Molecular identification

➢ **How to cite this paper**
Kaveh N, Nasrolahi Omran A, Hedatyati MT, Taghizadeh-Armaki M, Abastabara M, Mahdavi Omran S. Molecular epidemiology of Candida species isolated from clinical specimens and evaluation of their antifungal susceptibility testing to ketoconazole and nystatin with a review of studies. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(2): 105-115.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

© The Author(s) Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

اپیدمیولوژی مولکولی گونه‌های *کاندیدای* جداشده از نمونه‌های بالینی و ارزیابی حساسیت دارویی آن‌ها نسبت به کتوکونازول و نیستاتین با مروری بر مطالعات

اپیدمیولوژی مولکولی و ارزیابی حساسیت دارویی گونه های *کاندیدا* جدا شده از نمونه های بالینی

نیوشا کاوه [۱]، آیت اله نصرالهی عمران [۱*]، محمدتقی هدایتی [۲و۴*]، مجتبی تقی زاده ارمکی [۳]، مهدی عباس تبار [۲و۴]، سعید مهدوی عمران [۳]

[۱] گروه قارچ شناسی ، دانشکده علوم پزشکی ، واحد تنکابن ، دانشگاه آزاد اسلامی ، تنکابن، ایران
[۲] مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، پژوهشکده بیماریهای واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
[۳] گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
[۴] گروه قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۱۳
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۷
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۴/۰۲

نویسنده مسئول:
آیت اله نصرالهی عمران
گروه قارچ شناسی ، دانشکده علوم پزشکی ، واحد تنکابن ، دانشگاه آزاد اسلامی ، تنکابن، ایران

محمدتقی هدایتی
مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، پژوهشکده بیماریهای واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

Email:
ayat51@yahoo.co.in
hedayatimt@gmail.com

چکیده

مقدمه: کاندیدیازیس عفونتی قارچی است که توسط مخمرهایی از جنس کاندیدا در شرایط ضعف دستگاه ایمنی ایجاد می‌شود. این مطالعه به‌منظور ارزیابی حساسیت دارویی ایزوله‌های کلینیکی کاندیدا نسبت به داروهای کتوکونازول و نیستاتین به روش براث میکرودایلوشن انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ توصیفی-تحلیلی، تعداد ۳۷۷ ایزولهٔ بالینی کاندیدای جداشده از شهرهای مختلف ایران با استفاده از روش PCR-RFLP شناسایی مولکولی گردید. آزمایش حساسیت دارویی ایزولهٔ بالینی کاندیدا به روش براث میکرودایلوشن بر اساس دستورالعمل استاندارد CLSI (M27-A3 و CLSI M27-S4) برای داروهای کتوکونازول و نیستاتین صورت گرفت. برای ارزیابی صحت کار از سویه‌های استاندارد *Candida parapsilosis* استفاده شد. حداقل غلظت بازدارندگی رشد (Minimum Inhibitory of Concentration: MIC) پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای 37°C تعیین گردید.

یافته‌های پژوهش: بر اساس شناسایی مولکولی، گونه‌های کاندیدا آلبیکنس ۲۶۶ (۷۰/۷ درصد)، کاندیدا کروزئی ۶۴ (۱۷ درصد)، کاندیدا پاراپسیلوزیس ۴۰ (۱۰/۷ درصد) و کاندیدا تروپیکالیس ۶ (۱/۶ درصد) شناسایی شدند. میزان MIC_{90} و MIC_{50} کتوکونازول و نیستاتین برای همهٔ این ایزوله‌ها به‌ترتیب 4 μg/mL، 2 μg/mL، 031/0 μg/mL و 062/0 μg/mL بود.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از آزمایش ارزیابی حساسیت دارویی همراه با شناسایی قارچ تا سطح گونه قطعاً در انتخاب عوامل ضدقارچی اولیه برای درمان، به‌ویژه در عفونت‌های قارچی تهاجمی، بسیار مفید خواهد بود. بر اساس نتایج مطالعهٔ ما، داروی کتوکونازول روی ایزوله‌های کاندیدا بسیار مؤثرتر از نیستاتین بوده است.

واژه‌های کلیدی: شناسایی مولکولی، کاندیدا، حساسیت دارویی

استناد: کاوه نیوشا، نصرالهی عمران آیت اله، هدایتی محمدتقی ، تقی زاده ارمکی مجتبی،عباس‌تبار مهدی، مهدوی‌عمران سعید. اپیدمیولوژی مولکولی گونه‌های کاندیدای جداشده از نمونه‌های بالینی و ارزیابی حساسیت دارویی آن‌ها نسبت به کتوکونازول و نیستاتین با مروری بر مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی و ارزیابی حساسیت دارویی گونه های کاندیدا جدا شده از نمونه های بالینی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، خرداد ۱۴۰۳؛۳۲(۲): ۱۱۵-۱۰۵.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

CC BY NC

مقدمه

الگوی حساسیت دارویی ضدقارچی عامل مهم و تعیین‌کننده‌ای در نتیجهٔ درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های قارچی است. در چند دههٔ اخیر، شیوع عفونت‌های ناشی از *کاندیدا* در حال افزایش است. از سوی دیگر، انتخاب عوامل ضدقارچی مناسب به علت مقاومت برخی از گونه‌ها به چندین عامل ضدقارچ، بسیار محدودشده است (۲، ۱). گونه‌های کاندیدا می‌توانند باعث عفونت‌های سطحی تا کاندیدمی تهدیدکنندهٔ زندگی شوند. این قارچ همچنین از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی در افراد با نقص سیستم ایمنی است. کاندیدا آلبیکنس عامل اصلی عفونت کاندیدیازیس است؛ اما انتشار گونه‌های غیر آلبیکنس کاندیدا در حال افزایش است (۴، ۳). این گونه‌ها باعث ایجاد عفونت در بیماران به‌ویژه مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای می‌شوند. روش‌های مختلف در شناسایی کاندیداها شامل روش‌های بیوشیمیایی، کشت و روش‌های مولکولی است. در سال‌های اخیر، روش‌های مولکولی به علت داشتن سرعت و دقت بیشتر در تشخیص کاندیداها متداول‌تر شده و استفاده از این روش‌ها را اجتناب‌ناپذیر کرده است. فعالیت‌های عوامل ضدقارچی گزینه‌های درمانی مهمی برای کنترل عفونت‌های ناشی از این مخمرها هستند. درمان مناسب به وضعیت ایمنی و بیماری‌های زمینه‌ای بیماران، گونه‌های خاص کاندیدای درگیر و الگوی حساسیت آن به عوامل ضدقارچی بستگی دارد (۵). مؤسسهٔ استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) نقاط شکست (breakpoints) بالینی ویژهٔ گونه‌های کاندیدا را برای برخی از عوامل ضدقارچی مانند آزول‌ها، پلیانها و اکینوکاندینها توصیف کرده است. استفاده از چنین معیار تعریف‌شده از الگوهای تأثیر حساسیت گونه‌های کاندیدا نسب به داروهای ضدقارچ مختلف، به مدیریت درمانی بهتر بیماران منجر می‌گردد. داروی کتوکونازول هم نخستین آزول خوراکی بود که کمتر کاربرد سیستمیک دارد. ازجمله عوارض این دارو مشکلات گوارشی، تهوع، خارش، راش پوستی و ژنیکوماستی است. گزارش‌های اخیر از کشورها و بیمارستان‌های مختلف نشان داده‌اند که میان غیرآلبیکانس‌ها و میزان مقاومت به آزول ارتباط وجود دارد (۷، ۶). نیستاتین یک داروی ضدقارچی است که اولین بار از *استرپتومایسس نورسئی* به‌دست‌آمده است و به‌وفور به‌صورت پماد جلدی و یا خوراکی مصرف می‌گردد. این دارو فونژیسید است و به علت پیوستن به استرول‌های غشا (استرول)، بر روی نفوذپذیری غشای قارچ اثر می‌گذارد. این آنتی‌بیوتیک پلی‌ان به‌سبب فعالیت ضدقارچی بالا در برابر پاتوژن‌های قارچی نظیر کاندیدا، به‌صورت گسترده در کاندیدیازیس استفاده می‌شود. البته افزایش استفاده از آن در سال‌های اخیر به افزایش چشمگیر مقاومت به این منجر دارو شده است؛ بنابراین، شناسایی زودهنگام و دقیق گونه‌های کاندیدا و توجه به الگوهای حساسیت ضدقارچی آن‌ها برای ایجاد راهبردهای مناسب برای کنترل، پیشگیری و درمان کاندیدیازیس بسیار مهم است. نیستاتین رایج‌ترین عامل درمان عفونت‌های قارچی دهانی و واژینیت قارچی ایجادشده به‌وسیلهٔ کاندیدا آلبیکنس است. بسته به غلظت‌های تجویزشده، این دارو می‌تواند هم خواص کشندگی و هم مهارکنندگی قارچ را داشته باشد. به دلیل نبودِ اطلاعات زمینه‌ای دربارهٔ مطالعات آزمایشگاهی در ارتباط با آزول‌های بسیار جدید و نبودِ اطلاعات کمتری در مقایسه با مقاومت به آزول‌ها در ارتباط با گونه‌های کاندیدایی مقاوم به آزول‌ها، کار با نیستاتین بر روی نمونه‌های جمع‌آوری‌شده در این تحقیق به‌عنوان یک عامل سنجش انجام گرفت تا تهیهٔ گزارش مناسبی از این بخش صورت گیرد؛ همچنین از سویی، نمونه‌های کاندیدا آلبیکنس نسبت به داروهای کتوکونازول و نیستاتین از حساسیت خوبی برخوردارند، درحالی‌که دیگر داروها ظاهراً حساسیت مناسبی ندارند (۹، ۸). با عنایت به گزارش‌های بررسی‌های مختلف انجام‌گرفته و ارائه‌شده در اطلاعات جدول شمارهٔ ۱، دربارهٔ نتایج جداسازی نمونه‌های کاندیدایی از شهرهای مختلف و حساسیت دارویی آن‌ها، می‌توان اطلاعات اپیدمیولوژی مناسبی برای پیشگیری در اختیار سیاست‌مداران بهداشتی مناطق مختلف قرار داد تا اقدامات پیشگیری مناسب‌تری انجام گیرد؛ ازاین‌رو، این مطالعه با هدف شناسایی مولکولی گونه‌های کاندیدای جداشده از نمونه‌های بالینی مختلف

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

جمع‌آوری‌شده از نقاط مختلف ایران و ارزیابی حساسیت دارویی آن‌ها نسبت به دو داروی کتوکونازول و نیستاتین انجام شد.

جدول شماره ۱. منابع ۴۸۱ گونه از کاندیدای جداشده از نمونه‌های بالینی در ایران

تعداد نمونه برحسب درصد	خصوصیت منابع عفونت	نوع نمونه
۴۰۰ (۸۳/۲)	کلنیزاسیون	نمونه‌های بال
۳۰ (۶/۲)	کلنیزاسیون	خلط
۳۰ (۶/۲)	انیکومایکوزیس	پوسته‌های ناخن
۲ (۰/۴)	کاندیدیمی	خون
۲ (۰/۴)	کاندیدیوزیس کشالهٔ ران	پوست
۲ (۰/۴)	برفک دهانی	دهان
۱ (۰/۲)	عفونت دستگاه اعصاب مغزی	مایع مغزی نخاعی
۱۰ (۲/۱)	کلنیزاسیون	ادرار
۴ (۰/۸)	کاندیدیوزیس واژینال	واژن
۴۸۱ (۱۰۰)		کل

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری ایزوله‌ها: در مطالعهٔ حاضر، جامعهٔ آماری تعداد ۳۷۷ ایزولهٔ کاندیدای جداشده از نمونه‌های بالینی گوناگون از نقاط مختلف ایران است که در دانشگاه علوم پزشکی مازندران جمع‌آوری و کارهای عملی آن انجام گردید. با توجه به همکاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران در تأمین بیشتر هزینه‌های این تحقیق، همهٔ نمونه‌های جمع‌آوری‌شده شناسایی مولکولی شدند که نظر به چندین کار عملی، به‌ویژه در انجام آزمایش دارویی، گزارش بخشی از انجام پژوهش در این مقاله ارائه گردیده است. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول شمارهٔ ۲ ذکرشده است.

جدول شماره ۲. خلاصه‌ای از نتایج آزمایش‌های حساسیت ایزوله‌های بالینی کاندیدا نسبت به دو داروی نیستاتین و کتوکونازول در مطالعات مختلف از ایران در سالهای اخیر

تعداد گونه‌های کاندیدا	داروهای قارچی	MIC rang(μg/ml)	MIC 50 (μg/ml)	MIC 90 (μg/ml)	GM	P-value
کاندیدا آلبیکنس (۲۶۶)	کتوکونازول	۰/۰۳۱ – ۱۶	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۶	< ۰/۰۵
	نیستاتین	۰/۵ – ۸	۲	۴	۲/۰۳	
کاندیدا کروزی (۶۴)	کتوکونازول	۰/۰۳۱ – ۲	۰/۰۳۱	۰/۱۲۵	۰/۰۴۶	
	نیستاتین	۱ – ۱۶	۲	۴	۲/۰۶	
کاندیدا پارپسیلوزیس (۴۰)	کتوکونازول	۰/۰۳۱ – ۰/۰۶۳	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۳	
	نیستاتین	۰/۵ – ۴	۲	۲	۱/۵۶	
کاندیدا تروپیکالیس (۶)	کتوکونازول	۰/۰۳۱ – ۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	
	نیستاتین	۱ – ۲	۲	۲	۱/۷۸	
کل ایزوله‌های *کاندیدا* (۳۷۷)	کتوکونازول	۰/۱۶–۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۶۳	۰/۰۳۷	
	نیستاتین	۰/۱۶–۵	۲	۴	۱/۹۸	

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

شناسایی فنوتیپی: برای کشت اولیه از محیط سابورو دکستروز آگار حاوی کارامفنیکل (مرک، آلمان) استفاده شد. شناسایی اولیهٔ گونه‌های کاندیدا بر روی محیط کروم آگار (کروم آگار، فرانسه) صورت گرفت. پس از رشد کلونی‌های مخمری، با استفاده از لوپ استریل، مقدار مشخصی از کلونی مخمری برداشت شد و به لوله‌های اپندورف حاوی آب مقطر استریل منتقل و تا موقع لازم در فریز ۸۰- نگهداری گردید (۹، ۸).

شناسایی مولکولی با روش polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP): برای استخراج DNA ایزوله‌های مخمری از روش فنل-کلروفورم و پرل شیشه‌ای استفاده شد. در این مطالعه، برای شناسایی مولکولی گونه‌های کاندیدا از پرایمرهای (۵ `3-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-′) ITS1 و (۵ `3-TCCTCCGCTTATTGATAT-′) ITS4 به‌کاررفته در مطالعات پیشین استفاده گردید. PCR در یک حجم نهایی 50 µl صورت گرفت که شامل 2 µl از DNA الگو، 5 µl از ۱۰×buffer PCR، 5 µl از گلیسرول ۵۰ درصد، 1 µl داکسی نوکلئوزید تری فسفات (5 mM، محصول شرکت BIRON)، 5/0 µl از هر پرایمر (با غلظت 25 µM، شرکت سیناکلون، ایران) و 4/0 µl از polymerase DNA Taq (250 U، محصول Roche) بود. واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر مدل (BioRAD) انجام گردید. سیکل‌های گرمایی بدین شرح بود: دناتورهٔ ابتدایی ۹۴۰ C به مدت ۵ دقیقه که با ۳۶ سیکل به‌صورت زیر دنبال می‌شد: دناتوره: ۹۴۰ C به مدت ۱ دقیقه، اتصال ۵۲۰ C به مدت ۱ دقیقه و تکثیر ۷۲۰ C به مدت ۱ دقیقه؛ و یک مرحلهٔ تکثیر انتهایی ۷۲۰ C به مدت ۵ دقیقه (۲۲). به‌طور خلاصه، 5 µl محصول PCR با 5/0 µl آنزیم I MSP، 5/1 µl بافر آنزیم و 8 µl آب مقطر در میکروتیوب‌های 200 µl مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷۰ C قرار داده شد. محصول PCR روی ژل ۱ درصد و محصول RFLP روی ژل ۲ درصد الکتروفورز گردید. ژل‌ها پس از رنگ‌آمیزی با محلول اتیدیوم بروماید، با ژل داک مشاهده شد. باندهای ایجادشده توسط ایزوله با استاندارد مقایسه و تعیین گونه گردیدند (۱۱، ۱۰).

ارزیابی حساسیت دارویی نسبت به کتوکونازول و نیستاتین: آزمایش حساسیت دارویی با توجه به دستورالعمل استاندارد (M27-A3 و CLSI M27-S4) برای قارچ‌های مخمری انجام شد (۱۳، ۱۲). ابتدا حجم اولیهٔ داروی نیستاتین و کتوکونازول (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) برای هریک از داروهای ضدقارچی تهیه گردید. به علت غیرمحلول بودن این دو دارو در آب، پودر خالص این داروها در ۱ میلی‌لیتر از محلول دی‌متیل سولفوکساید (DMSO (Sigma, Germany حل شد و غلظت نهایی ۳۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تهیه گردید. در مرحلهٔ بعد، هر دارو با محیط RPMI1640 حاوی گلوتامین و بدون بی‌کربنات (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)، بافرشده با مورفولینوپروپان سولفونیک اسید (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) که در pH=۷ تنظیم‌شده بود، به نسبت ۱ به ۱۰۰ رقیق گردید و رقت‌های ۱۶- ۰/۰۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر (µg/mL) به‌دست آمد. محدودهٔ رقت‌های دارویی استفاده‌شده برای نیستاتین ۶۴- ۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بود که برای تهیهٔ آن، حدود ۶۴ میلیگرم از دارو را در ۵ میلی‌لیتری متیل سولفوکساید حل کردیم تا غلظتی معادل ۱۲۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به‌دست آید. رقت‌های دارویی استفاده‌شده برای کتوکونازول در محدودهٔ ۶۳/۴۵-۰/۰۳۱ میکروگرم در میلی‌لیتر بود که برای تهیهٔ آن، ۱/۱۴ میلی‌گرم از پودر این دارو در ۱ میلی‌لیتری متیل سولفوکساید حل گردید تا غلظت استوک معادل ۱/۱۴ گرم در میلی‌لیتر به‌دست آید. بر اساس دستورالعمل استاندارد، با استفاده از لوپ استریل با اندازهٔ مشخص، مقداری از کلونی تازه (۲۴ ساعته) مخمری رشدیافته بر روی محیط سابورو دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل (مرک، آلمان) برداشته شد و در یک لولهٔ استریل حاوی ۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی استریل حل گردید؛ سپس جذب نوری سوسپانسیون قارچی به‌وسیلهٔ دستگاه اسپکتوفتومتری و در طول‌موج ۵۳۰ خوانده و غلظت نهایی سوسپانسیون قارچی در کووت با ترانزمیشن ۷۷- ۷۵ درصد خوانده شد. درنهایت، ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون قارچی تهیه‌شده با محیط RPMI به همهٔ

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

چاهک‌ها به غیر از کنترل منفی اضافه گردید. میکروپلیتهای ۹۶ خانه‌ای در دمای C35° به مدت ۲۴ ساعت انکوبه و کمترین غلظت مهاری (MIC) به‌صورت چشمی و با آینهٔ مخصوص تعیین شد (۱۴، ۱۳، ۹). در مطالعهٔ حاضر از نمونه‌های استاندارد *paecilomyces variotii* (ATCC22319) و *candida parapsilosis* (ATCC22019) برای کنترل کیفی آزمایش حساسیت استفاده گردید.

تجزیه‌وتحلیل آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.23 تجزیه‌وتحلیل شد. محدودهٔ MIC، MIC_{50}، MIC_{90} و ژئومتریک مین (GM) برای داروهای کتوکونازول و نیستاتین مشخص گردید. ارتباط میان میزان حساسیت به ضدقارچ و توزیع گونه‌های کاندیدا با استفاده از آزمون دقیق فیشر و من‌ویتنی تعیین و سطح معنی‌داری در آزمون‌های آماری $P<0.05$ در نظر گرفته شد. IR.IAU.TON.REC.1401.009 کد اخلاق مقاله می باشد.

یافته‌های پژوهش

از ۳۷۷ ایزولهٔ مخمری که به روش مولکولی-PCR RFLP شناسایی گردیدند، ۲۶۶ مورد *کاندیدا آلبیکنس* (۷۰/۷ درصد)، ۴۰ مورد *کاندیدا پاراپسیلوزیس* (۱۰/۷ درصد)، ۶ مورد *کاندیدا تروپیکالیس* (۱/۶ درصد) و ۶۴ مورد *کاندیدا کروزی* (۱۷ درصد) بودند. با توجه به نتایج ارزیابی حساسیت دارویی ایزوله‌های کاندیدا، میزان MIC90 و MIC50 کتوکونازول برای همهٔ این ایزوله‌ها ۰/۰۳۱ $\mu g/mL$ و ۰/۶۲ $\mu g/mL$ بود. ۸ مورد (۲/۱۲ درصد) از زولهها MIC بالاتری نسبت به کاتاف اپیدمیولوژیکی تعیین‌شده برای کاندیداها داشتند که نشاندهندهٔ مقاومت این ایزوله‌ها به کتوکونازول است ($MIC > 1\mu g/mL$). سایر ایزوله‌ها حساسیت قابلقبولی را در برابر این دارو نشان دادند ($MIC < 1\mu g/mL$). میزان MIC_{90} و MIC_{50} نیستاتین برای همهٔ این ایزوله‌ها $2\mu g/mL$ و $4\mu g/mL$ بود؛ همچنین همهٔ ایزوله‌ها حساسیت خوبی نسبت به داروی نیستاتین از خود نشان دادند ($MIC < 8\mu g/mL$)، به‌جز یک ایزوله که $MIC=16\mu g/mL$ داشت و در برابر نیستاتین از خود مقاومت نشان داد. بر اساس جدول شمارهٔ ۳، دامنهٔ MIC داروی کتوکونازول نسبت به ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس آ*، *کاندیدا کروزئی*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و *کاندیدا تروپیکالیس* به‌ترتیب ۰/۰۳۱–۱۶ ml، ۰/۰۳۱–۲ µg/ml، ۰/۰۶۲ –۰/۰۳۱ و ۰/۰۳۱–۰/۰۳۱ µg/ml بود، درحالی‌که این میزان برای داروی نیستاتین به‌ترتیب ۰/۵–۸ µg/ml، ۱–۱۶ µg/ml، ۰/۵ –۴ µg/ml و ۱–۲ µg/ml بود. بر اساس یافته‌های ژئومتریک مین (GM)، نتایج نشان داد که داروی کتوکونازول تأثیر به‌مراتب بهتری نسبت به داروی نیستاتین علیه گونه‌های کاندیدا داشته است. نتایج تجزیه‌وتحلیل آماری نشان داد که ارتباط معنی‌داری میان گونه‌های کاندیدا با داروهای ضدقارچ وجود نداشته است ($P<0.05$).

جدول شماره ۳. الگوی پروفایل حساسیت دارویی ایزوله‌های کاندیدایی مطالعه‌شده نسبت به دو داروی ضدقارچی کتوکونازول و نیستاتین.

ارجاع	میزان (µg/ml) MIC-rang	نام دارو	تعداد ایزوله‌ها	محل نمونه‌برداری	نام محقق (سال)
۲۳	۲–۱۶	نیستاتین	۱۷۳	ناخن	رزاقی و همکاران (۲۰۱۴)
	۰/۰۳۱–۰/۸	کتوکونازول			
۲۷	۱–۴	نیستاتین	۵۸	واژن	سمیعی و همکاران (۲۰۱۴)
۲۴	۰۶–۰/۱	نیستاتین	۱۰۰	اوروفارنژیال	کتیرایی و همکاران (۲۰۱۵)
	۰۶–۰/۸	کتوکونازول			
۲۸	۲۵–۰/۱۶	کتوکونازول	۴۰	سوختگی، تنفسی، دیابت و ...	امیررجب و همکاران (۲۰۱۶)
۲۲	۰۱–۰/۱۶	کتوکونازول	۳۹۷	خون، ادرار، BAL و خلط	بدیعی و همکاران (۲۰۱۶)
۳۱	۱۶< –۰/۰۶۴	نیستاتین	۱۲	دهان (سرطان)	دهقان و همکاران (۲۰۱۷)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

۲۸	۰/۸-۰۳۲	کتوکونازول	۱۱۱	مخاط دهان، زیر بغل و واژن	هدایتی و همکاران (۲۰۱۸)
۳	۰/۴-۰۱۶	کتوکونازول	۱۳۴	دهان	مهدوی و همکاران (۲۰۱۸)
۳۲	۰/۱۶-۲۵	نیستاتین	۹۵	واژن	هاشمی و همکاران (۲۰۱۹)
	۰/۱۶-۰۱۶	کتوکونازول			
۱۹	۰/۱۶-۰۳	نیستاتین	۲۱	ناخن، پوست، واژن و ...	موسوی و همکاران (۲۰۱۹)
۵	۰/۲-۰۳۱	نیستاتین	۱۵	ناخن، پوست، واژن و ...	آقایی و همکاران (۲۰۲۰)
	۰/۲-۰۰۸	کتوکونازول	۲۳	ناخن، پوست، واژن و ...	
۱۷	۰/۴-۰۰۶	نیستاتین	۱۴۹	واژن	شکوهی و همکاران (۲۰۲۰)
	۰/۲-۰۳۱	کتوکونازول			
۳	۰/۸-۵	نیستاتین	۵۵	دهان	کرمانی و همکاران (۲۰۲۱)
	۰/۱۶-۰۱۶	کتوکونازول			
	۰/۲-۰۳۱	کتوکونازول			
۲۵	۸-۲	نیستاتین	۲۳	دهان و مری	جعفریان و همکاران (۲۰۲۱)
--	۰/۱۶-۵	نیستاتین	۳۷۷	بالینی مختلف	مطالعهٔ حاضر
	۰/۱۶-۰۳۱	کتوکونازول			

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعهٔ حاضر، سویه‌های مخمر جداشده از کشت نمونه‌های بالینی بیماران مبتلا به کاندیدیازیس در سطح گونه با روش‌های مرسوم و مولکولی PCR-RFLP شناسایی شدند. PCR-RFLP روش قابل‌اعتمادی برای تعیین گونه‌های کاندیدا نظیر *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا پارپسیلوزیس* و *کاندیدا تروپیکالیس* است (۱۵). در این مطالعه، از مجموع ۳۷۷ ایزوله، ۷۰/۷ درصد ایزوله‌ها مربوط به *کاندیدا آلبیکنس* و ۲۹/۳ درصد ایزوله‌ها غیر *آلبیکنس* بودند که نشان‌دهندهٔ شیوع بالای کاندیدا *آلبیکنس* در نمونه‌های بالینی مختلف از ایران بود. مطالعات مختلفی از ایران میزان شیوع کاندیدا *آلبیکنس* را به‌ترتیب با نرخ‌های ۱۷/۵ درصد، ۴۸ درصد، ۵۵ درصد، ۵۶/۸ درصد و ۸۲/۲ درصد از شیراز (۱۶)، مازندران (۱۷)، تهران (۱۸) و کرمان (۱۹) گزارش کردند. این میزان در مطالعهٔ حاضر ۷۰/۵۵ درصد بود. به علت افزایش بیماری‌های ناشی از کاندیدا در افراد مستعد مانند مبتلایان به ایدز، افراد دیابتی، افرادی که از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و شیمی‌درمانی استفاده می‌کنند و همچنین افزایش مقاومت دارویی در انواع کاندیدا به‌ویژه گونه‌های غیر آلبیکانس، توجه محققان به ارزیابی حساسیت ضدقارچی جلب شده است. کتوکونازول معمولاً برای عفونت‌های قارچی پوست و غشاهای مخاطی (به شکل‌های دارویی متنوع) تجویز می‌شود و مصرف خوراکی آن به‌سبب خطر آسیب کبدی محدود است. داروی نیستاتین متعلق به کلاس پلی‌ین از عوامل ضدقارچی و داروی مؤثری برای برخی از عفونت‌های قارچی نظیر کاندیدیازیس است (۲۰). نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که میزان MIC_{50}، MIC_{90}، GM و دامنهٔ MIC کتوکونازول برای همهٔ این ایزوله‌های کاندیدا به‌ترتیب ۰/۰۳۱ mL، ۰/۰۶۲ μg/mL، ۰/۷ mlμ و μg/mL ۰/۱۶-۰۳۱بود، درحالیکه این میزان برای نیستاتین به‌ترتیب ۲ μg/mL، ۴ μg/mL، ۱/۹۸ μg/mL و ۱۶ μg/mL - ۰/۵ بود. میزان مقاومت نسبت به داروی کتوکونازول در شیراز، ایلام و ترکیه به‌ترتیب ۷ درصد (۱۶)، ۳۴/۹ درصد (۴) و ۳۲ درصد (۲۱) گزارش‌شده است (که دو نرخ اول متعلق به شیراز است). در مطالعهٔ حاضر، میزان MIC_{50} کتوکونازول برای همهٔ این ایزوله‌ها ۰/۰۳۱ μg/mL بود. میزان مقاومت به داروی کتوکونازول در مطالعهٔ رزاقی و همکاران ۳۴ درصد (۲۳)، مطالعهٔ کتیرایی و همکاران (۲۰۱۵)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

۴۷ درصد (۲۴) و جعفریان و همکاران (۲۵) ۴۷/۵ درصد گزارش گردید، درحالی‌که میزان مقاومت به داروی کتوکونازول در مطالعهٔ حاضر ۲/۱۲ درصد است. تفاوت در منشأ ایزوله‌های جمع‌آوری‌شده از اصلی‌ترین علل تفاوت در نتایج مطالعهٔ ما با مطالعات اشاره‌شده است. در مطالعهٔ رزاقی و همکاران ایزوله‌های کاندیدا بیشتر از ضایعات ناخن و در مطالعهٔ کتیرایی و همکاران از ضایعات مری افراد مبتلا به ایدز تحت درمان با داروی فلوکونازول جمع‌آوری شده بود (۲۴، ۲۳).

میزان دامنهٔ MIC برای داروی نیستاتین در مطالعهٔ رزاقی و همکاران (۲۰۱۴) ۲-۱۶ μg/mL (۲۳)، سمعی و همکاران (۲۰۱۴) ۲ μg/mL (۲۷) گزارش گردید. نتایج مطالعهٔ حاضر برای نیستاتین برای همهٔ ایزولههای آزمایش‌شده، MIC=2 μg/mL و تنها یک ایزوله از کاندیدا واجد MIC≥۱۶ بود. نتایج مطالعهٔ کتیرایی و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که همهٔ ایزوله‌ها نسبت به نیستاتین (μg/mL MIC_{50}=0.125) حساس بودند که نتایج آنان با مطالعهٔ حاضر تقریباً مطابقت دارد (۲۴). میزان مقاومت به داروی نیستاتین در مطالعهٔ موسوی و همکاران (۲۰۱۹) ۱۴/۲۸ درصد گزارش شد (۱۹). جعفریان و همکاران (۲۰۲۰) دامنهٔ MIC=8-2 μg/ml را برای داروی نیستاتین علیه گونه‌های کاندیدای جداشده از مری تعیین کردند (۲۵) که نتایج مطالعهٔ آنان با مطالعهٔ حاضر مطابقت دارد. امیررجب و همکاران (۲۰۱۶) ژئومتریک مین داروی کتوکونازول علیه گونهٔ کاندیدا را 1.85 μg/ml گزارش نمودند (۲۸)، درحالیکه در مطالعهٔ حاضر این میزان ۰/۳۷ μg/ml است. در مطالعهٔ امیررجب و همکاران (۲۰۱۶)، همهٔ ایزوله‌های بررسی‌شده از نوع کاندیدا گلابراتا بود. ژئومتریک مین داروی کتوکونازول و نیستاتین برای همهٔ ایزوله‌های کاندیدا در مطالعهٔ شکوهی و همکاران (۲۰۲۰) به‌ترتیب ۰/۲۸ μg/ml و ۰/۸۸ μg/ml گزارش شد (۲۹)، درحالی‌که ژئومتریک مین این دو دارو در مطالعهٔ حاضر به‌ترتیب ۰/۰۳۷ μg/ml و ۱/۹۸ μg/ml است. کرمانی و همکاران (۲۰۲۱) کمترین مقدار μg/ml MIC_{50}=0.032 را برای داروی کتوکونازول در برابر ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا گلابراتا* و *کاندیدا تروپیکالیس* گزارش کردند (۳۰)؛ درحالی‌که این میزان برای داروی نیستاتین MIC_{50}=2 μg/ml گزارش گردید که با نتایج مطالعهٔ حاضر تقریباً مطابقت دارد. در مطالعهٔ حاضر، میان گونه‌های کاندیدا و ارزیابی حساسیت دارویی آن‌ها نسبت به داروهای کتوکونازول و نیستاتین ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P<0.05$) که با نتایج سایر مطالعات مطابقت دارد (۳۰، ۲۹). خلاصه‌ای از حساسیت ایزوله‌های بالینی کاندیدا نسبت به دو داروی نیستاتین و کتوکونازول در مطالعات مختلف انجام‌شده از ایران در جدول شمارهٔ ۲ ارائه گردید. میزان دامنهٔ MIC به‌دست‌آمده در مطالعهٔ حاضر با بیشتر مطالعات انجام‌شده در ایران (جدول شمارهٔ ۲) مطابقت دارد و اختلافات گزارش‌شده بسیار جزئی است. این تفاوت به‌سبب توزیع و فراوانی گونه‌های مختلف کاندیدا، بروز منطقه‌ای کاندیدیازیس، دموگرافیک بیماران، شرایط بیماری زمینه‌ای به‌ویژه بیماران با نقص سیستم ایمنی و مقاومت به داروهای ضدقارچ است..

در مطالعهٔ ما، بیشترین فراوانی گونه‌های ایزوله‌شده مربوط به *کاندیدا آلبیکنس* و سپس *کاندیدا کروزی* بود. بر اساس نتایج مطالعهٔ ما، برای ایزوله‌های کاندیدا داروی کتوکونازول بسیار مؤثرتر از نیستاتین است. الگوی مقاومت دارویی بیانگر تأثیر بهتر کتوکونازول نسبت به نیستاتین است.

سپاس‌گزاری

این مقاله مستخرج از پایان‌نامهٔ مقطع دکترای تخصصی قارچ‌شناسی دانشکدهٔ علوم پزشکی مربوط به خانم نیوشا کاوه به راهنمایی آقایان دکتر محمدتقی هدایتی و دکتر آیت‌الله نصرالهی عمران در دانشگاه علوم پزشکی مازندران و دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن است..

تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان اعلام می‌کنند که نتایج این تحقیق با منافع هیچ سازمان یا فردی تعارض ندارد.

کد اخلاق

این مطالعه در دانشگاه آزاد واحد تنکابن و با کد اخلاق IR.IAU.TON.REC.1401.009 به تصویب رسیده

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

است.

سهم نویسندگان

دکتر محمد تقی هدایتی طرح اولیه مطالعه را مطرح و راهنما یی آن را با دکتر آیت الله نصرالهی عمران بر عهده داشتند، اجرا ی مطالعه و نوشتن متن اولیه مقاله توسط خانم نیوشا کاوه ، آنالیزها ی آماری و سازماندهی مطالب توسط دکتر مجتبی تقی زاده و مشاوران علمی و کمک به انجام بهتر تحقیق توسط آقایان دکتر سعید مهدوی عمران و دکتر مهدی عباس تبار انجام شد. متن نها یی با همکاری همه محققین صورت گرفت.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

References

1. Arastehfar A, Khodavaisy S, Daneshnia F, Najafzadeh MJ, Mahmoudi S, Charsizadeh A, et al. Molecular identification, genotypic diversity, antifungal susceptibility, and clinical outcomes of infections caused by clinically underrated yeasts, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis: an Iranian multicenter study (2014–2019). Front Cell Infect Microbiol 2019; 9:264-75. doi: 10.3389/fcimb.2019.00264.
2. Hedayati MT, Armaki MT, Charati JY, Hedayati N, Seyedmousavi S, Denning DW. Burden of fungal infections in Iran. J Infect Dev Ctries 2018;12:910-18. doi: 10.3855/jidc.10476.
3. Mahdavi Omran S, Rezaei Dastjerdi M, Zuashkiani M, Moqarabzadeh V, Taghizadeh-Armaki M. In vitro antifungal susceptibility of Candida species isolated from Iranian patients with denture stomatitis. Biomed Res Int 2018; 2018:3086586. doi: 10.1155/2018/3086586.
4. Fazeli A, Kordbacheh P, Nazari A, Ghazvini RD, Mirhendi H, Safara M, et al. Candiduria in hospitalized patients and identification of isolated Candida species by morphological and molecular methods in Ilam, Iran. Iran J Public Health 2019;48:156-61.
5. Aghili S R , Abastabar M , Soleimani A , Haghani I , Azizi S. High prevalence of asymptomatic nosocomial candiduria due to Candida glabrata among hospitalized patients with heart failure: a matter of some concern? Curr Med Mycol 2020;6:1-8.doi: 10.18502/cmm.6.4.5327.
6. Sinh CT, Loi CB, Minh NTN, Lam NN, Quang DX, Quyet D, et al. Species Distribution and Antifungal Susceptibility Pattern of Candida Recovered from Intensive Care Unit Patients, Vietnam National Hospital of Burn (2017–2019). Mycopathologia 2021;186: 543-51.doi: 10.1007/s11046-021-00569-7.
7. Khadka S, Sherchand JB, Pokhrel BM, Parajuli K, Mishra SK, Sharma S, et al. Isolation, speciation and antifungal susceptibility testing of Candida isolates from various clinical specimens at a tertiary care hospital, Nepal. BMC Res Notes 2017;10:1-5. doi: 10.1186/s13104-017-2547-3.
8. Khan M, Ahmed J, Gul A, Ikram A, Lalani FK. Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal Candida species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar. Infect Drug Resist 2018;11:447-56. doi: 10.2147/IDR.S153116.
9. Nenoff , P Krüger C, Neumeister C, Schwantes U, Koch D. In vitro susceptibility testing of yeasts to nystatin–low minimum inhibitory concentrations suggest no indication of in vitro resistance of Candida albicans, Candida species or non-Candida yeast species to nystatin. Clin and Med Invest 2016;1:71-6. doi: 10.15761/CMI.1000116.
10. Rezaei-Matehkolaei A, Shafiei S, Zarei-Mahmoudabadi A. Isolation, molecular identification, and antifungal susceptibility profiles of vaginal isolates of Candida species. Iran J Microbiol 2016;8:410-17.
11. Abastabar M, Mirhendi H, Rezaei-Matehkolaei A, Shidfar MR, Kordbacheh P, Makimura K. Restriction analysis of β-tubulin gene for differentiation of the common pathogenic dermatophytes. J Clin Lab Anal 2014;28:91-6. doi 10.1002/jcla.21649.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard–3Th Ed: M27-A3. CLSI, Wayne, PA, USA, 2012.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 4th Ed. M27-S4. CLSI, Wayne, PA, USA, 2017
14. Berkow E L, Lockhart SH R, Ostrosky-Zeichner L. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. Clin Microbiol Rev 2020; 33: e00069-19. doi: 10.1128/CMR.00069-19.
15. Mohammadi F, Hemmat N, Bajalan Z, Javadi A. Analysis of Biofilm-Related Genes and Antifungal Susceptibility Pattern of Vaginal Candida albicans and Non-Candida albicans Species. Biomed Res Int 2021; 28:2021:5598907 . doi: 10.1155/2021/5598907.
16. Badiee P, Alborzi A. Susceptibility of clinical Candida species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: A five year study. Iran J Microbiol 2011;3:183- 8.
17. Shokouhi T, Bandalizdeh Z, Hedayati MT, Mayahi S. In vitro antifungal susceptibility of Candida species isolated from oropharyngeal lesions of patients with cancer to some antifungal agents. Jundishapur J Microbiol 2011; 4: S19-S26.
18. Mohammadi R, Mirhendi H, Rezaei-Matehkolaei A, Ghahri M, Shidfar MR, Jalalizand N, et al. Molecular identification and distribution profile of Candida species isolated from Iranian patients. Med Mycol 2013;51:657-63. doi: 10.3109/13693786.2013.770603.
19. Hamzehee S, Kalantar-Neyestanaki D, Afshari SAK, Mousavi SAA. Molecular identification of Candida species, assessment of the antifungal susceptibility and the genetic relationship of Candida albicans isolated from immunocompromised patients in Kerman,

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]

Iran. Gene Rep 2019;17:100484 .doi: 10.1016/j.genrep.2019.100484.
20. Mohamadi J, Motaghi M. Anti-fungal resistance in candida isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. Bioinformation 2014;10:667-70. doi: 10.6026/97320630010667.
21. Yenisehirli G, Bulut N, Yenisehirli A, Bulut Y. In vitro susceptibilities of Candida albicans isolates to antifungal agents in Tokat,Turkey. Jundishapur J Microbiol 2015;8:e28057. doi: 10.5812/jjm.28057.
22. Badiee P, Badali H, Boekhout T, Diba K, Moghadam AG, Nasab AH, et al. Antifungal susceptibility testing of Candida species isolated from the immunocompromised patients admitted to ten university hospitals in Iran: comparison of colonizing and infecting isolates. BMC Infect Dis 2017;17:727. doi: 10.1186/s12879-017-2825-7.
23. Razzaghi-Abyaneh M, Sadeghi G, Zeinali E, Alirezaee M, Shams-Ghahfarokhi M, Amani A, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from superficial candidiasis in outpatients in Iran. J Mycol Med 2014;24:e43-e50. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.01.004.
24. Katiraee F, Teifoori F, Soltani M. Emergence of azole-resistant Candida species in AIDS patients with oropharyngeal Candidiasis in Iran. Curr Med Mycol 2015;1:11-16. doi: 10.18869/acadpub.cmm.1.3.11
25. Jafarian H, Gharaghani M, Seyedian SS, Mahmoudabadi AZ. Genotyping, antifungal susceptibility, enzymatic activity, and phenotypic variation in Candida albicans from esophageal candidiasis. J Clin Lab Anal 2021;35:e23826. doi: 10.1002/jcla.23826.
26. Lotfali E, Cheraghi Z, Farzaneh Y, Dehbashi Z, Dorrian M, Keymaram M, et al. Antifungal susceptibility to azoles drugs in Candida species isolated from patients with onychomycosis. J Cosmet Dermatol Cosmet 2021;12:91-100.
27. Samiei F, Ajudani Far H, Moazeni M. Molecular identification and antifungal susceptibility of Candida albicans isolated from Vulvovaginitis Candidiasis. Int J Mol Clin Microbiol 2014;4:383-8.
28. Amirrajab N, Badali H, Didehdar M, Afsarian MH, Mohammadi R, Lotfi N, et al. In vitro activities of six antifungal drugs against Candida glabrata isolates: an emerging pathogen. Jundishapur J Microbiol 2016;9: e36638. doi: 10.5812/jjm.36638.
29. Shokoohi G, Rasekh-Jahromi A, Solhjoo K, Hasannezhad A, Nouripour-Sisakht S, Ahmadi B, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility of Candida species isolated from vulvovaginitis in Jahrom City, south of Iran. Jundishapur J Microbiol 2020;13:e106825. doi:10.5812/jjm.106825.
30. Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of Candida species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Curr Med Mycol 2021;7:44-50. doi: 10.18502/cmm.7.1.6242. 10.18502/CMM.7.1.6242
31. Mohammadi F, Javaheri MR, Nekoeian S, Dehghan P. Identification of Candida species in the oral cavity of diabetic patients. Curr Med Mycol 2016;2:1.7 .doi: 10.18869/acadpub.cmm.2.2.4.
32. Hashemi SE, Shokohi T, Abastabar M, Aslani N, Ghadamzadeh M, Haghani I. Species distribution and susceptibility profiles of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of C. lusitaniae. Curr Med Mycol 2019;5:26-34. doi: 10.18502/cmm.5.4.2062.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-10-14]