مقایسه اثر داروهای کتوکونازول، کلوتریمازول وفلوکونازول علیه ایزوله‌های کاندیداآلبیکنس در شرایط In vitro

حسین زرین فر*[۱]، محمد حسین یادگاری[۲]، صمد اطمینان [۳]، فرزاد کتیرایی[٤]

۱) گروه قارچ شناسی و انگل شناسی پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲) استادیار گروه قارچ شناسی پزشکی ، دانشگاه تربیت مدرس

۳) عضو هیات علمی ، دانشکده بهداشت ، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۴)گروه قارچ شناسی ، دانشگاه تهران

تاریخ دریافت:۸۵/۷/۵ **تاریخ پذیرش:۸٦/۱/۵**

چکیده:

مقدمه و هدف: ولوواژینیت کاندیدایی به عنوان یک بیماری مهم در زنان باردار، مبتلایان به دیابت، استفاده‌کنندگان از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و داروهای ضدبارداری بروز می‌کند و مقاومت نسبتاً بالایی به داروهای رایج از خود نشان می‌دهد. از طرفی واژینیت های عود کننده در بسیاری از بیماران پروسه درمانی را با شکست مواجه می‌سازد. هدف این مطالعه یافتن دارویی مناسب‌تر از بین داروهای کلوتریمازول، کتوکونازول و فلوکونازول با استفاده از تست تعیین حساسیت دارویی در شرایط آزمایشگاهی، قبل از درمان مجدد واژینیت های کاندیدایی عودکننده بوده است.

مواد و روش ها : به این منظور از ۱۰ ایزوله کاندیداآلبیکنس به دست آمده از ۳۱ بیمار مشکوک به ولوواژینیت کاندیدایی استفاده شد و با بکار بردن محیط RPMI 1640 و میکروپلیت‌های ۹۶ خانه‌ای و انجام روش میکرو دایلوش براث مقادیر MIC_{50} ، MIC_{90} و MFC این داروها در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد و pH = ۷/۲ اندازه‌گیری شد.

نتایج: در این شرایط MIC_{50} ، MIC_{90} و MFC داروی کتوکونازول به ترتیب ۱- ۰/۲۵ ، ۴- ۱ و۵۱۲ ≤- ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر ، داروی فلوکونازول به ترتیب۱- ۰/۲۵ و ۴- ۱و ۱۰۲۴≤- ۲۵۶ میکروگرم در میلی‌لیتر و داروی کلوتریمازول به ترتیب ۱- ۰/۱۲۵ ، ۸- ۱ و ۵۱۲ - ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بوده است.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاضر داروی کلوتریمازول نسبت به دو داروی دیگر اثر بهتری را بر روی کاندیداآلبیکنس داشته است.

واژه های کلیدی: کاندیداآلبیکنس، کلوتریمازول، کتوکونازول، فلوکونازول، ولوواژینیت

* **نویسنده مسئول:** گروه قارچ شناسی و انگل شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران E.mail:h.zreein@gmail.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

عفونتهای قارچی واژن در ۸۵-۹۵ درصد موارد در اثر کاندیداآلبیکنس بوجود می‌آیند. کاندیداآلبیکنس را می‌توان از واژن ۲۰ درصد زنان بدون علامت جدا کرد(۲،۱).عواملی که با کاندیدیاز ارتباط دارند شامل تجویز آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک، حاملگی، دیابت قندی و مصرف مواد سرکوب کننده ایمنی هستند. واژینیت عودکننده (RCCV)[1] در تعدادی از زنان که قبلا تحت درمان قرار گرفته‌اند دیده می‌شود به همین منظور اندازه‌گیری فعالیت ضد قارچی داروها در آزمایشگاه با استفاده از تست‌های حساسیت می‌تواند برای درمان ایده‌آل بیماران مبتلا به عفونت‌های مزمن و نیز سیستمیک ضروری باشد. برآورد شده که ۷۵ درصد از زنان حداقل یک بار در طول عمر خود دچار ولوواژینیت کاندیدایی می‌شوند(۳ ، ۴) و ۵ درصد از زنان مبتلا به شکل مزمن یا عودکننده واژینیت می‌شوند. مشخص گردیده که گونه‌های غیر آلبیکنس عامل واژینیت مزمن و عودکننده رو به افزایش است، که علت آن را استفاده وسیع‌الطیف و طولانی مدت داروهای ضدقارچی و آزول‌ها می‌دانند(۵). عوامل بسیار متعددی نظیر میزان قارچ کشت داده شده(میزان تلقیح)، نوع محیط کشت، درجه حرارت و مدت زمان انکوباسیون بر روی نتایج تست تعیین حساسیت دارویی موثر می‌باشد لذا برای به‌دست آوردن شرایط استاندارد و نتایج مناسب بایستی همه شرایط یکسان باشند(۶). در این تحقیق نیز سعی شد بیشتر از شرایطی که توسط NCCLS(کمیته ملی استاندارد آزمایشگاههای بالینی) جهت انجام تست پیشنهاد شده استفاده شود.

مواد و روش‌ها

نمونه‌گیری: در این تحقیق از ۳۱ بیمار مشکوک به واژینیت که ۳ تا ۴ بار در سال به خاطر این بیماری مراجعه کرده بودند نمونه‌برداری با سواپ استریل انجام شد که تعداد ۱۰ بیمار پس از انجام بررسی مستقیم میکروسکوپی وتهیه کشت تازه سابورودکستروزآگار و تولید لوله زایا در سرم اسب و ایجاد کلامیدوسپور در محیط کشت کورن‌میل آگار حاوی ۰/۵ درصد توین ۸۰ و جذب قندهای گلوکز، گالاکتوز، لاکتوز، مالتوز، رافینوز، ساکارز و سلوبیوز با کمک دیسک‌های قندی(روش اگزانوگرام)، بعنوان واژینیت کاندیدایی با عامل کاندیداآلبیکنس شناسایی شدند.

انجام تست حساسیت دارویی: برای انجام این تست مراحل زیر به دقت انجام شد:

الف) تهیه سوسپانسیون قارچی: سوسپانسیونی از هر یک از کشت‌های تازه (۴۸ ساعته) کاندیداآلبیکنس توسط سرم فیزیولوژی استریل تهیه گردید و مخمرها پس از خوب بهم زدن لوله ها با استفاده از لام نئوبار در زیر میکروسکوپ شمارش گردید و غلظتی معادل 1×10^{3} cfu/ml تنظیم گردید (۷) تا پس از اضافه کردن این غلظت به هر چاهک و رقیق شدن آن، تعداد مخمر مورد نظر(۵۰۰ مخمر در هر میلی‌لیتر برای هر چاهک) بدست آید.

ب) تهیه محیط کشت RPMI 1640 : پودر محیط RPMI 1640 را در آب خوب حل کرده و مقدار ۲ گرم بی‌کربنات سدیم را نیز به ازای هر لیتر محیط نیز به آن اضافه کردیم. سپس محیط کشت را نیز از فیلتر ۰/۲ میکرون عبور دادیم و محیط RPMI 1640 در لوله‌های درپیچ‌دار استریل داخل یخچال ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد و در هنگام استفاده از این محیط، یک میلی‌لیتر گلوتامین به ازای ۱۰۰ میلی‌لیتر محیط RPMI 1640 نیز به این محیط اضافه شد.

ج) تهیه محلول دارویی: برای تهیه استوک دارویی(بر اساس میزان حساسیت مخمرها به داروها)(۸) ۲۰۴۸ میکروگرم از پودر کتوکونازول و کلوتریمازول، ۴۰۹۶ میکروگرم از پودر فلوکونازول هرکدام بطور جداگانه در یک میلی‌لیتر حلال دی‌متیل‌سولفوکساید(DMSO) تهیه و به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری شد. قابل ذکر است برای حذف اثر کشندگی حلال دی‌متیل‌سولفوکساید بر روی مخمرها این حلال را تا ۱/۳۲ رقیق کردیم.

انجام مراحل آزمایش: در این تحقیق از روش میکرودایلوشن براث استفاده شد(۸) که با استفاده از

1. Recurrent Candica Vulvovaginitis

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

سرم‌فیزیولوژی استریل رقت‌های متوالی دو برابر از استوک داروهای فوق در حجم یک میلی‌لیتر در یک سری ۱۲ لوله‌ای برای دو داروی کتوکونازول و کلوتریمازول (بالاترین غلظت دارو ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و پایین‌ترین غلظت ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) و ۱۳ لوله‌ای برای داروی فلوکونازول (بالاترین غلظت دارو ۲۰۴۸ میکروگرم در میلی‌لیتر و پایین‌ترین غلظت ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) تهیه گردید. در این روش از pH ۷/۲ برای محیط کشت RPMI 1640 استفاده شد که از این محیط مقدار ۱۰۰ میکرولیتر به میکروپلیت‌های ۹۶ خانه‌ای اضافه شد. از طرفی سوسپانسیون مخمری را با توجه به تعداد 1×10^{3} cfu/ml (برای هر چاهک) در یک لوله تهیه و با محاسبه مقدار لازم برای هر چاهک، به همراه ۱۰۰ میکرولیتر از رقت دارویی به میکروپلیت‌ها اضافه کردیم. از بیشترین غلظت دی-متیل‌سولفوکساید بدون حضور دارو نیز بعنوان کنترل (شاهد) استفاده شد.

میکروپلیت‌ها را به مدت ۴۸ ساعت بطور جداگانه در ۳۵ درجه سانتیگراد در داخل شیکر انکوباتور با سرعت ۱۵۰ دور در دقیقه نگهداری شدند. پس از انکوباسیون ۴۸ ساعته، ۱۰ میکرولیتر از هر یک از محتویات چاهک‌ها به پلیت‌های حاوی محیط سابورودکستروزآگار حاوی کلرامفنیکل (SC) تلقیح و توسط لوپ پخش گردید و پلیت‌ها به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. بر اساس شمارش تعداد کلنی‌های رشد کرده از هر یک از رقت‌های دارویی نسبت به گروه کنترل، مقادیر حداقل غلظت مهارکنندگی از رشد (MIC_{50} و MIC_{90}) و حداقل غلظت کشندگی قارچ (MFC) داروهای کتوکونازول ، کلوتریمازول وفلوکونازول محاسبه گردید.

نتایج

در دمای$35^{o}C$ و pH =۷/۲ نتایج حاصل از بررسی اثر غلظت‌های مختلف داروی کتوکونازول در محدوده ۰/۲۵-۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر بر روی ایزوله‌های کاندیداآلبیکنس بدین قرار است:

MIC_{50} مقادیر ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم در میلی لیتر به ترتیب برای ۵ ، ۲ و ۳ ایزوله بدست آمد. مقدار MIC_{90} دارای مقادیر ۱، ۲ و ۴ میکروگرم در میلی لیتر برای ۴، ۳ و ۳ ایزوله بدست آمد. مقدار MFC ۶۴، ۲۵۶، ۵۱۲ و بیشتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی لیتر برای ۳، ۱، ۳ و ۳ ایزوله تعیین گردید(جدول شماره۱).

اثر غلظت‌های مختلف داروی فلوکونازول در محدوده ۰/۵- ۲۰۴۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بر روی ایزوله‌های کاندیداآلبیکنس بدین قرار است:

MIC_{50} مقادیر ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم در میلی لیتر به ترتیب ۳، ۶ و ۱ ایزوله بدست آمد. میزان MIC_{90} برای این دارو ۱، ۲ و ۴ میکروگرم در میلی لیتر برای ۱، ۷ و ۲ ایزوله به ترتیب بدست آمد. میزان MFC برای این دارو ۲۵۶، ۵۱۲، ۱۰۲۴ و بیشتر از ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی لیتر به ترتیب برای ۱، ۱، ۷ و ۱ ایزوله بدست آمد(جدول شماره۲).

اثر غلظت‌های مختلف داروی کلوتریمازول در محدوده ۰/۲۵-۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر بر روی ایزوله‌های کاندیداآلبیکنس بدین قرار است:

مقدار MIC_{50} به ترتیب در غلظت‌های کمتر از ۰/۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم در میلی لیتر برای ۲،۱، ۶ و ۱ ایزوله بدست آمد. مقدار MIC_{90} در غلظت‌های۱، ۲ و ۴ میکروگرم در میلی لیتر برای ۲، ۶ و ۲ ایزوله بدست آمد.مقدار MFC در غلظت‌های ۱۲۸، ۲۵۶ و ۵۱۲ میکروگرم در میلی لیتر برای ۱، ۸ و ۱ ایزوله بدست آمد(جدول شماره۳).

بحث

از دلایل مهم ایجاد بیماری واژینیت کاندیدایی عودکننده، حذف ناقص کاندیدا از واژن پس از درمان ضدقارچی است، هر چند ممکن است علایم بالینی والتهابات بیمار کم شود، اما ارگانیسم به تعداد کم در واژن می‌ماند و منجر به ناقل شدن بیمار می-گردد(۹). هنگامی که شرایط هورمونی و فیزیولوژیک نرمال میزبان تغییر یابد، کلنیزاسیون ارگانیسم افزایش پیدا کرده و باعث بروز علایم بالینی جدید در فرد می‌گردد(۱۰).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

Odds در سال ۱۹۹۳ میلادی مشاهده کرد که ایزوله های کاندیداآلبیکنس در دمای ۲۵ درجه نسبت به ۳۷ درجه حساسیت کمتری را به داروی فلوسیتوزین نشان می دهند (۱۱). Hacek و همکاران در سال ۱۹۹۵ میلادی در بررسی دو دمای ۳۰ و۳۵ درجه بر روی حساسیت مخمرهای مختلف نسبت به کتوکونازول، فلوکونازول، فلوسیتوزین و آمفوتریسین B نشان دادند که در دمای ۳۰ درجه مخمرها مقاومت بیشتری از خود نشان می‌دهند(۱۲). Cook و همکاران نیز در سال ۱۹۹۰ میلادی پس از بررسی عوامل مختلف از جمله دمای انکوباسیون بر روی تستهای میکرو و ماکرودایلوشن انجام شده بر روی مخمرها مشاهده کردند که دمای انکوباسیون ۳۵ درجه نسبت به ۳۷ درجه و ۳۰ درجه بهتر است(۱۳) که به همین جهت در این تحقیق از دمای ۳۵ درجه سانتیگراد (از بین دماهای بالاتر از دمای آزمایشگاه) استفاده شد که در این دما نیز نسبت به دمای آزمایشگاه (۲۷ درجه) نتایج مطلوب‌تری به‌دست می‌آید.

رحیم زاده و رحیمی در سال ۱۳۸۴ در بررسی میزان حساسیت دارویی مبتلایان به واژینیت کاندیدایی مشاهده کردند که پاسخ به کلوتریمازول موضعی ۸۴/۶ درصد، کتوکونازول خوراکی (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) ۶۹/۲ درصد و فلوکونازول تک دوز خوراکی (۱۵۰ میلی‌گرم) ۴۶/۷ درصد بوده است (۱۴).

Sobel و همکاران در سال ۲۰۰۳ میلادی مشاهده کردند که در زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی پیچیده MIC داروی فلوکونازول به روش میکرودایلوشن در ۹۶ درصد موارد کمتر از ۸ µg/ml و در ۳/۶ درصد موارد بیشتر از ۶۴ µg/ml بوده است (۱۵).

شهبازیان و همکاران در سال ۱۳۸۵ در دانشگاه علوم پزشکی اهواز با بررسی ۱۹۲ بیمار مبتلا به ولوواژینیت کاندیدایی و حساسیت آنها نسبت به درمان فلوکونازول خوراکی و کلوتریمازول واژینال، پاسخ ۹۷ درصدی به کلوتریمازول و پاسخ ۸۶ درصدی به فلوکونازول را پس از ۱ تا ۳ روز مشاهده کردند (۱۶) و ملاحظه می‌شود که اثر داروی کلوتریمازول واژینال بر روی ولوواژینیت کاندیدایی همانند این تحقیق بیشتر بوده است.

در بررسی MIC_{50} ، MIC_{90} و MFC ایزوله‌های استفاده شده در این تحقیق ملاحظه می‌شود که نتایج بدست آمده با نتایج سایر محققین، بخصوص در میزان دقیق حساسیت کاندیداها به داروها نسبتاً ناهمخوانی داشته، منتها در بین داروهای استفاده شده کلوتریمازول همانند برخی دیگر از تحقیقات انجام شده اثر مطلوب‌تری را داشته است. به نظر می‌رسد اختلافات موجود در نتایج بعضی محققین به واسطه محل ضایعه و مزمن بودن بیماری و درمانهای مکرر قبلی، تفاوت در سیستم ایمنی میزبانهای مختلف و روش انجام تست به روشهای مختلف و شرایط انجام تست باشد. در مجموع، نتایج بدست آمده مؤید این نکته است که در شرایط بکار رفته pH= ۷/۲ و دمای ۳۵ درجه سانتیگراد بر ایزوله‌های کاندیداآلبیکنس جدا شده از واژینیت‌های عودکننده همانند شرایط پیشنهاد شده توسط NCCLS و دیگر محققین برای دیگر ایزوله‌های کاندیداآلبیکنس دارای اثر بهتری می‌باشد و داروی کلوتریمازول می‌تواند اثر بهتری نسبت به داروهای کتوکونازول و فلوکونازول بر روی ایزوله‌های ولوواژینیت کاندیدایی داشته باشد.البته برای مشخص شدن میزان تطابق آن با شرایط بدن بایستی بررسی‌های بیشتری بر روی بیماران درمان شده با این داروها انجام شود.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

جدول۱: اثر داروی کتوکونازول در pH ۷/۲ و دمای ۳۵ درجه سانتیگراد بر حسب میکروگرم بر میلی‌لیتر

ایزوله‌ها	MIC_{50}	MIC_{90}	MFC
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۱	۱	۴	۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۲	۰/۵	۲	>۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۳	۰/۲۵	۲	۶۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۴	۱	۴	>۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۵	۱	۴	>۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۶	۰/۵	۲	۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۷	۰/۲۵	۱	۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۸	۰/۲۵	۱	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۹	۰/۲۵	۱	۶۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۱۰	۰/۲۵	۱	۶۴

جدول۲ : اثر داروی فلوکونازول در pH ۷/۲ و دمای ۳۵ درجه سانتیگراد بر حسب میکروگرم بر میلی لیتر

ایزوله‌ها	MIC_{50}	MIC_{90}	MFC
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۱	۰/۵	۲	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۲	۰/۵	۲	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۳	۰/۵	۴	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۴	۰/۲۵	۲	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۵	۰/۵	۲	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۶	۰/۵	۲	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۷	۰/۲۵	۱	۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۸	۰/۲۵	۲	۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۹	۱	۴	>۱۰۲۴
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۱۰	۰/۵	۲	۲۵۶

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

جدول۳: اثر داروی کلوتریمازول در pH ۷/۲ و دمای ۳۵ درجه سانتیگراد بر حسب میکروگرم بر میلی لیتر

ایزوله‌ها	MIC_{50}	MIC_{90}	MFC
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۱	۰/۵	۲	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۲	۰/۵	۲	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۳	۰/۵	۲	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۴	< ۰/۲۵	۱	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۵	۰/۵	۲	۵۱۲
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۶	۰/۵	۲	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۷	۰/۲۵	۱	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۸	< ۰/۲۵	۲	۲۵۶
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۹	۰/۵	۴	۱۲۸
کاندیداآلبیکنس بیمار شماره ۱۰	۱	۴	۲۵۶

References:

1.Nyiryesy P.S, Seeney M.H , Terry G , Card J , Helen R. Chronic fungal vaginitis: The value of cultures. *Am. J. obstet.gynecol. 1995, 173: 820-823.*

2. Kinghorn. G.R. Vulvovaginal candidosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1991. 928 supp. A 59-66.*

3. McCormack, W. M., Jr. S. H. Zinner , W. M. McCormack. The incidence of genitourinary infections in a cohort of healthy women. *Sex. Transm. Dis. 1994, 21:63-64.*

4. Jonathan S Berek. Novak´s Gynecology, 12th ed, Baltimor, Williams & Wilkins, 1996, PP 432-4.

5. Saporiti AM, Gomez D, Levalle S , Galeano M , Vivit W , Rodero L. Vaginal Candidiasis: etiology and sensitivity profile to antifungal agent in clinical use. *Rev Argent Microbiol. 2001; 33(4): 217-222.*

۶. زینی، فریده ؛ مهبد، امیر سید علی ؛ امامی مسعود. قارچ شناسی پزشکی جامع. تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۸۳.

7. Michelle A. Tornatore., Gary A. noskin. Effects of incubation time and buffer concentration on in vitro Activities of Antifungle Agents Against candida Albicans. *J. clin. Mic.1997, 35: 1473-1476.*

8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standard M27-A. Wayne, Pa: *National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997.*

9. Sandra S. Richter, Rudolph P. Galask, Shawn A. Messer, Richard J. Hollis et al. Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. *J Clin Micr. May 2005, p 2155-2162, Vol 43, No 5*

10. Anassie, E., Mc Ginnis, M.R. Pfaller, M.A. *Clinical Mycology. 2003.*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

11. Frank C. Odds. Effects of temperature on anti candida activities of antifungal antibiotics. *Anti. Age.Che.1993, 37: 685-691.*
12. Donna M. Hacek, Gary A. Boskin. Initial use of a broth microdilution method suitable for in vitro testing of fungal isolates in a clinical microbiology laboratory. *J. clin. Micr.1995, 33: 1884-1889.*
13. Cook, R.A., K.A. Mcintyre. Effects of incubation temperature, inoculum size, and medium on agreement of macro and microdilution broth susceptibility test results for yeasts. *Ant. Age. Che.1990, 34: 1542-1545.*
۱۴. رحیم زاده آ.؛ رحیمی ع. مقایسه اثر درمان سیستمیک و موضعی واژینیت کاندیدایی. مجله پزشکی هرمزگان، سال نهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۴، ۱۴۸-۱۴۳.
15. J.D. Sobel , M. Zerros. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated candida vaginitis: clinical implications. *Anti. Agen. Chem. 2003, 47: 34-38.*
۱۶. شهبازیان، ن؛ نجفیان م؛ رجب زاده ع. مقایسه اثر درمانی کلوتریمازول با فلوکونازول در ولوواژینیت کاندیدیایی. مجله علمی پزشکی(علوم پزشکی اهواز)، دوره ۵، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۵، ۵۲۲-۵۱۹.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]