Molecular Identification and Determination of Antifungal Susceptibility Profile of *Candida* Species Isolated from AIDS Patients in Ahwaz City

Maryam Hatami[1], Maryam Erfaninejad[2], Akbar Hosseinnejad[3,4], Mahnaz Fatahinia[5,6]

1. MSc in Medical Mycology, Department of Medical Mycology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0361-381X
2. Assistant Professor, Department of Basic Medical Sciences, Shoushtar Faculty of Medical Sciences, Shoushtar, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1071-9257
3. Ph.D. Candidate in Medical Mycology, Department of Medical Mycology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7466-4278
4. Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
5. Associate Professor, Department of Medical Mycology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. (Corresponding author) Cell Phone: +989163102952, Email: Fatahinia.m@ajums.ac.ir . ORCID ID: 0000-0001-6898-1309
6. Infectious and Tropical Diseases Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

ABSTRACT

Background and Aim: Candidiasis is a common opportunistic infection in HIV/AIDS patients caused by different *Candida* species. The aim of this study was to do molecular identification and determine the antifungal susceptibility profile of *Candida* species, isolated from the mouths of AIDS patients by the disk diffusion method.

Materials and Methods: This study included 50 samples collected from the oral cavity of 50 AIDS patients with oropharyngeal candidiasis (OPC) in Ahvaz City. After microscopic and macroscopic identification, these samples were finally identified by PCR RFLP method. For these 50 isolates, antifungal susceptibility testing was performed by the disk diffusion method, based on CLSI-M44-A standard protocol.

Results: In this study, among 50 samples collected from the oral cavity of AIDS patients, we found *Candida albicans* in 36% (18), *Candida glabrata* in 30% (15), *Candida tropicalis* in 26% (13), *Candida krusei* in 6% (3) and *Candida parapsilosis* in 2 % (1) of the cases. Our results showed that clotrimazole, amphotericin B, ketoconazole, voriconazole and itraconazole had the highest antifungal effect on *Candida* species, respectively. While fluconazole showed less antifungal activity compared to the other antifungal drugs.

Conclusion: Considering the better antifungal activity of voriconazole and itraconazole compared to fluconazole and the increasing resistance to fluconazole, which is the main antifungal used in the treatment of AIDS patients with OPC, itraconazole and voriconazole can be used as alternative oral antifungal drugs in the treatment of these patients.

Keywords: *Candida* species, HIV patients, Disk diffusion method, Oropharyngeal candidiasis.

Received: June 17, 2023 **Accepted:** March 21, 2024

How to cite the article: Maryam Hatami, Maryam Erfaninejad, Akbar Hosseinnejad, Mahnaz Fatahinia. Molecular Identification and Determination of Antifungal Susceptibility Profile of *Candida* Species Isolated from AIDS Patients in Ahwaz City. SJKU 2025;29(6):13-23.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و نه / بهمن و اسفند ۱۴۰۳/۲۳-۱۳

شناسایی مولکولی و تعیین الگوی حساسیت ضد قارچی گونه‌های *کاندیدا* جدا شده از بیماران مبتلا به ایدز در شهر اهواز

مریم حاتمی[۱]، مریم عرفانی نژاد[۲]، اکبر حسین نژاد [۳،۴]، مهناز فتاحی نیا[۵،۶]

۱. کارشناس ارشد قارچ شناسی پزشکی، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید:x -۳۶۱-۳۸۱ ۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. استادیار، گروه علوم پایه پزشکی، دانشکده علوم پزشکی شوشتر، شوشتر، ایران. کد ارکید: ۹۲۵۷-۱۰۷۱-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۳. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید:۴۲۷۸-۷۴۶۶- ۰۰۰۲-۰۰۰۰

۴. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵. دانشیار، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. (مولف مسئول) پست الکترونیک: Fatahinia.m@ajums.ac.ir، تلفن ثابت: ۹۸۹۱۶۳۱۰۲۹۵۲+، کد ارکید: ۱۳۰۹-۶۸۹۸-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۶. مرکز تحقیقات بیمارهای عفونی و گرمسیری خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: کاندیدیازیس یک عفونت فرصت‌طلب شایع در بیماران HIV/AIDS است که توسط گونه‌های مختلف *کاندیدا* ایجاد می‌شود. هدف از این مطالعه شناسایی مولکولی و تعیین پروفایل حساسیت ضد قارچی گونه‌های *کاندیدا* جدا شده از دهان بیماران ایدزی به روش دیسک دیفیوژن بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۵۰ نمونه جمع‌آوری‌شده از حفره دهان ۵۰ بیمار مبتلا به ایدز با کاندیدیازیس اوروفارنکس oropharyngeal candidiasis (OPC) در شهر اهواز انجام شد. پس از شناسایی میکروسکوپی و ماکروسکوپی، در نهایت نمونه‌ها با روش PCR RFLP شناسایی قطعی شدند. برای این ۵۰ ایزوله، تست حساسیت ضد قارچی با روش دیسک دیفیوژن بر اساس پروتکل استاندارد CLSI-M44-A انجام گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه، از ۵۰ نمونه جمع‌آوری شده از حفره دهان بیماران مبتلا به ایدز، *کاندیدا آلبیکنس* ۳۶٪(۱۸)، *کاندیدا گلابراتا* ۳۰٪ (۱۵)، *کاندیدا تروپیکالیس* ۲۶٪(۱۳)، *کاندیدا کروزه‌ای* ۶٪(۳) و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* ۲٪(۱)شناسایی شدند. یافته‌های ما نشان داد که آمفوتریسین B، کلوتریمازول، کتوکونازول، وریکونازول و ایتراکونازول بترتیب بیشترین اثر ضد قارچی را بر روی گونه‌های *کاندیدا* دارند. درحالی‌که فلوکونازول اثرات ضد قارچی کمتری نسبت به سایر داروها نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات ضد قارچی بهتر وریکونازول و ایتراکونازول نسبت به فلوکونازول و افزایش مقاومت به فلوکونازول که اصلی‌ترین ضد قارچ در درمان بیماران مبتلا به ایدز با OPC است، می‌توان ازایتراکونازول و همچنین وریکونازول به عنوان داروی ضد قارچی خوراکی جایگزین، در درمان این بیماران استفاده کرد.

کلمات کلیدی: گونه‌های *کاندیدا*، بیماران HIV، روش دیسک دیفیوژن، کاندیدیازیس اوروفارنکس

وصول مقاله:۱۴۰۲/۳/۲۷ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۳/۲/۴ پذیرش:۱۴۰۳/۱/۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

مقدمه

عفونت‌های قارچی مهاجم فرصت‌طلب، یکی از علل اصلی عوارض و مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) به حساب می‌آیند(۱). ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) عامل اتیولوژیک بیماری ایدز است (۲). عفونت HIV منجر به افزایش بروز طیف وسیعی از عوامل تک یاخته‌ای، باکتریایی، قارچی و ویروسی از جمله گونه‌های *پنوموسیستیس*، *کاندیدا*، *کریپتوکوکوس*، *توکسوپلاسما*، *کریپتوسپوریدیوم*، *مایکوباکتریوم‌ها* و *سایتومگالوویروس* می شود(۳). گونه‌های *کاندیدا* شایع‌ترین قارچ‌های جدا شده از بیماران مبتلا به ویروس HIV می‌باشند(۴). بروز کاندیدیاز مخاطی و سیستمیک در بیماران HIV مثبت به طور قابل توجهی در حال افزایش است (۵). پنج گونه رایج *کاندیدا* که از بیماران مبتلا به ایدز به طور مکرر جدا می‌شوند شامل *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا تروپیکالیس*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و *کاندیدا کروزه‌ی* می‌باشند. اگرچه *کاندیدا آلبیکنس* شایع‌ترین علت کاندیدیازیس تهاجمی در این بیماران به‌حساب می‌آید؛ولی در سال‌های اخیر عفونت کاندیدیازیس با گونه‌های *کاندیدا* غیر *آلبیکنس* در حال افزایش است(۶,۷). کاندیدیاز اوروفارنکس(OPC) اولین تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به ویروس نقص ایمنی، قبل از درمان یا در مراحل پیشرفته درمان است(۸). بروز ضایعات دهانی به طور مستقیم با تعداد سلول‌های لنفوسیت $TCD4^+$ ارتباط دارد، به‌طوری‌که با کاهش تعداد سلول‌های $TCD4^+$ به کمتر از ۲۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب، علائم بالینی OPC آغاز می‌شود که یک شاخص تشخیصی برای پیشرفت بیماری است (۱۰, ۹). OPC در این بیماران بسته به شدت عفونت با داروهای ضد قارچی مخصوصاً داروهای گروه آزول درمان می‌شود. در این راستا، بیماران مبتلا به عفونت خفیف تا متوسط OPC معمولاً با تجویز خوراکی میکونازول، کلوتریمازول یا نیستاتین به مدت ۱-۲ هفته درمان می‌شوند. علاوه بر این، در موارد عفونت شدید معمولاً فلوکونازول یا انواع دیگری از داروهای ضد قارچی تجویز می‌شود (۱۱). این در حالی است که در سال‌های اخیر به دلیل استفاده مکرر و پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف و داروهای ضد قارچی و نیز با ظهور گونه‌های مقاوم *کاندیدا* به داروهای ضد قارچی، تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی بخصوص OPC در افراد آلوده به HIV با مشکل مواجه شده است؛ از سوی دیگر گزارش‌های عود OPC در این بیماران در دهه گذشته به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است(۱۲, ۹). با عنایت به مطالب ذکر شده، شناسایی عوامل کاندیدایی ایجاد کننده OPC در افراد آلوده به HIV و نیز یافتن الگوی حساسیت دارویی این عوامل، جهت پیشگیری از پیشرفت بیماری تا مرحله ایدز و نیز جلوگیری از مرگ‌ومیر این افراد، امری اجتناب ناپذیر و ضروری است. با در نظر گرفتن این پیشینه، مطالعه حاضر با هدف شناسایی مولکولی و تعیین پروفایل حساسیت ضد قارچی گونه‌های *کاندیدای* جدا شده از دهان بیماران HIV مثبت به روش دیسک دیفیوژن انجام گردید.

مواد و روش‌ها

۵۰ ایزوله *کاندیدا* مورد بررسی در این مطالعه از حفره دهان بیماران مبتلا به HIV که از اسفند۱۴۰۰ تا مهر ۱۴۰۱ به کلینیک بیماری‌های رفتاری بیمارستان ابوذر شهر اهواز، مراجعه کرده بودند جمع‌آوری شد. در این مطالعه ۲۵۰ نمونه بالینی مورد بررسی قرار گرفت. عفونت HIV در این بیماران با انجام ۳ آزمایش الایزا به طور قطعی تشخیص داده شده بود و بیماران داروهای ضد ویروسی مانند افاویر، زیوودین، متوفاویر، لامیوودین دریافت می‌کردند. این بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای مانند سل و ویروس هپاتیت C بودند و در برخی موارد طی ۲ سال گذشته تحت درمان ضد قارچی نیز قرار گرفته بودند. دهان بیماران از نظر ضایعات دهانی بررسی و نمونه برداری با استفاده از سوآپ استریل انجام شد، سپس سواپ استریل به صورت سفره‌ای روی محیط کشت CHROMagar *Candida* (شرکت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

CHROMagar، فرانسه)، کشت داده شد تا عوامل مخمری احتمالی شناسایی شوند.

تشخیص اولیه گونه‌های کاندیدا

ایزوله‌های *کاندیدا* به‌دست‌آمده از این بیماران ابتدا از نظر ویژگی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی مانند بررسی رنگ کلنی بر روی محیط CHROMagar *Candida* (شرکت CHROMagar، فرانسه)، تشکیل بلاستوکونیدیا و لوله‌ی زایا مورد ارزیابی قرار گرفتند. علاوه بر این آزمایش‌های جذب و تخمیر کربوهیدرات، آزمایش‌های جذب نیترات و اوره آز برای این ایزوله‌ها انجام گردید. برای شناسایی دقیق گونه‌های *کاندیدا* از روش RFLP-**PCR** استفاده کردیم.

تشخیص مولکولی با روش RFLP- PCR

ابتدا DNA هر یک از ایزوله‌های *کاندیدا* بر اساس روش جوشاندن استخراج شد(۱۳). در مرحله بعد، ناحیه ژنی ITS توسط دستگاه ترموسایکلر با استفاده از پرایمرهای یونیورسال (Forward: 5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3') ITS-1 و ITS-4 (Revers: 5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3') تکثیر شد. ناحیه ژنی ITS تقریباً در تمام قارچ‌ها از جمله کاندیداها جایگاه اتصال داشته و نواحی ITS1-5.8S-ITS2 از کمپلکس DNA ریبوزومی قارچی را تقویت می‌نمایند لیکن وزن قطعات تقویت شده در گونه‌های *کاندیدا*یی بعضاً متفاوت است (قطعات با وزن ملکولی bp ۹۰۰-۵۰۰). واکنش PCR با استفاده از کیت پره میکس شرکت آمپلیکون دانمارک انجام می‌شد و فرمول محلول کار برای واکنش در حجم ۲۵ میکرولیتر برای یک نمونه بود(۱۴). سپس محصولات PCR به‌دست‌آمده برای هر یک از جدایه‌ها تحت آنزیم محدودکننده *MSP1* قرار گرفته و هضم شدند. بدین ترتیب که بعد از ترکیب مواد مورد نیاز طبق دستورالعمل(10X Buffer Tango، آنزیم *MSPI*، آب مقطر، محصول PCR)، نمونه‌ها اسپین کوتاه شده و به مدت ۱ تا ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. بر اساس الگوی قطعات حاصل، مشابه جدول ۱، گونه‌های مختلف شناسایی شد. ژل آگارز ۲ درصد و نشانگر50 DNA جفت باز (GeneRuler، Fermentas، لیتوانی) برای ارزیابی طول قطعات هضم شده در واکنش RFLP-PCR استفاده شد. در نهایت، ژل‌ها با استفاده از دستگاه مستندسازی ژل (BioCell Azma, Cell Aria gel imaging system, Iran) و تحت نور UV مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند. مشخصات وزن مولکولی قطعات حاصل از تکثیر قطعه ITS وPCR-RFLP برای گونه‌های *کاندیدا* در جدول۱ ذکر شده است.

جدول ۱. مشخصات وزن مولکولی قطعات حاصل از تکثیر قطعه ITS وPCR-RFLP برای گونه‌های *کاندیدا*

Species	Length of ITS (bp)	Fragments' length after enzymatic digestion (*MSP1*) (bp)
C. albicans	537	239, 298
C. glabrata	881	320, 561
C. tropicalis	526	186, 340
C. famata	639	639
C. kefyr	720	720
C. krusei	510	250, 260
C. parapsilosis	530	530

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

ارزیابی حساسیت دارویی

آزمون ارزیابی حساسیت دارویی به روش دیسک دیفیوژن برای شش عامل ضد قارچی شامل فلوکونازول (۲۵ میکروگرم/دیسک)، کتوکونازول (۱۵ میکروگرم/دیسک)، کلوتریمازول (۱۰ میکروگرم/دیسک)، وریکونازول (۱ میکروگرم/دیسک)، آمفوتریسین B (۱۰۰ میکروگرم/دیسک) و ایتراکونازول (۱۰ میکروگرم/دیسک) بر اساس پروتکل (CLSI M44-A) انجام شد. دیسک‌های ضد قارچی از Mast Diagnostics (Mast Group Ltd UK)، تهیه شد. از پلیت‌های حاوی محیط مولر-هینتون آگار (قطر ۱۵۰ میلی‌متر)، با ۲٪ گلوکز و متیلن بلو با عمق ۴ میلی متر استفاده شد.

از ۵۰ ایزوله *کاندیدا* و نیز نمونه‌های استاندارد، سوسپانسیون سلولی به تعداد $1x10^6$ سلول در یک میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی، با استفاده از استاندارد ۰/۵ مک فارلند و خوانش آن توسط اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۰ نانومتر تهیه شد. سپس سوسپانسیون تهیه شده بر روی محیط مولر-هینتون آگار (قطر ۱۵۰ میلی متر)، حاوی ۲٪ گلوکز و متیلن بلو با عمق ۴ میلی‌متر به صورت چمنی کشت داده شد. پلیت‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده و ظرف ۲۴ ساعت مطالعه شدند. در نهایت قطر هاله طبق استاندارد CLSI و با استفاده از کولیس مورد بررسی قرار گرفت. نقاط پایانی قطر هاله در حدود ۸۰٪ مهار رشد خوانده شد(۱۵). در این مطالعه، جهت کنترل کیفی آزمایش حساسیت دارویی از نمونه‌های استاندارد *C. parapsilosis* ATCC 22019و *C. krusei* ATCC 6258 استفاده گردید.

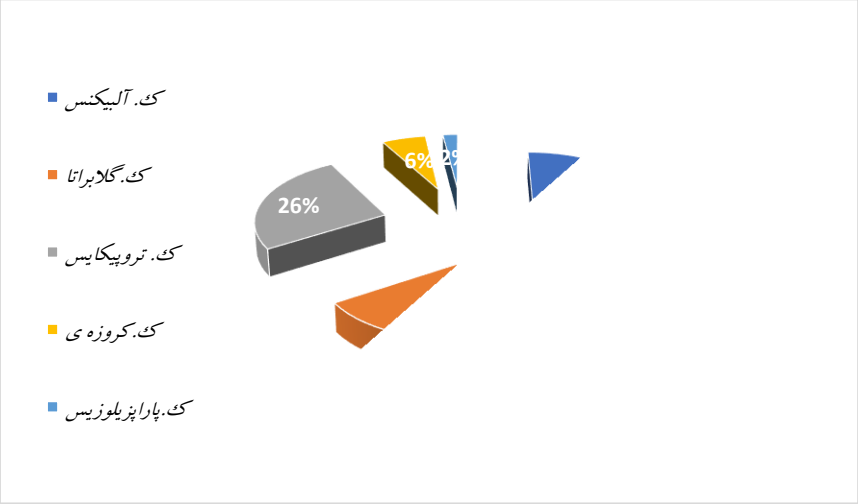
داده ها پس از جمع‌آوری وارد نرم افزار spss23 شد. داده‌ها به‌صورت Number (percent) گزارش شدند. جهت تجزیه‌وتحلیل در صورت لزوم از آزمون‌های T-Test مستقل و کای اسکوئر chi 2 استفاده شد. در تمام تحلیل‌ها سطح معنی‌داری کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

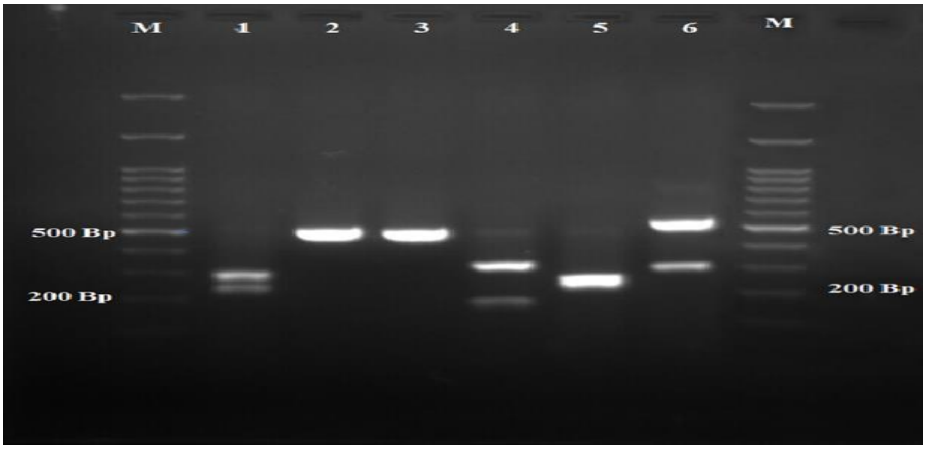
در این مطالعه ۵۰ ایزوله *کاندیدا* از بیماران مراجعه کننده به کلینیک بیماری‌های رفتاری بیمارستان ابوذر شهر اهواز جمع‌آوری شد که ۳۴/۱ درصد از بیماران زن و۶۵/۹ درصد مرد بودند. میانگین سنی بیماران ایدز مبتلا به کاندیدیازیس ۴۴/۲۳ سال بود. پس از انجام تست‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی و همچنین با استفاده از روش مولکولی RFLP-PCR، *کاندیدا آلبیکنس* ۳۶٪ (۱۸)، *کاندیدا گلابراتا* ۳۰٪ (۱۵)، *کاندیدا تروپیکالیس* ۲۶٪(۱۳)، *کاندیدا* کروزه ای ۶٪ (۳) و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* ۲٪(۱) تشخیص داده شد(نمودار ۱، شکل ۱). تست حساسیت ضد قارچی برای ۵۰ ایزوله *کاندیدا آلبیکنس* و *کاندیدای غیر آلبیکنس* جدا شده از دهان بیماران HIV به روش دیسک دیفیوژن ارزیابی شد. حساسیت دیسک‌های دارویی مورد استفاده در این مطالعه بر اساس پروتکل CLSI-M44A در جدول ۲ آمده است. با توجه به نتایج حاصل از آزمون ارزیابی حساسیت دارویی، داروی آمفوتریسین B دارای بهترین اثر بود و تمام گونه‌های *کاندیدای* به دست آمده از بیماران HIV مثبت به این دارو حساسیت خوبی نشان دادند. همچنین داروهای کتوکونازول، کلوتریمازول، وریکونازول و ایتراکونازول اثر ضد قارچی خوبی بر روی تمام گونه‌های *کاندیدا* داشتند، بطوری که هیچ‌کدام از این گونه‌ها به دو داروی کتوکونازول و کلوتریمازول مقاوم نبودند همچنین تنها دو مورد از این جدایه‌ها به ایتراکونازول و وریکونازول مقاوم بودند. از سوی دیگر گونه‌های *کاندیدا* نسبت به فلوکونازول دارای حساسیت کمتری بودند و ۴ مورد(۸٪) از آن‌ها به این دارو مقاومت نشان دادند. *کاندیدا آلبیکنس* نسبت به همه داروهای مورد بررسی دارای حساسیت خوبی بود. در مقابل *کاندیدا گلابراتا* با ۳ مورد (۲۰٪) مورد مقاومت به فلوکونازول و ۱ مورد (۶/۶۶٪)به وریکونازول، بیشترین مقاومت را در بین گونه‌های *کاندیدا* به خود اختصاص داد. همچنین *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا*

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

کروزه‌ی به ترتیب با یک مورد مقاومت به ایتراکونازول و فلوکونازول در رتبه‌ی بعدی قرار گرفتند. اطلاعات دقیق مربوط به ارزیابی حساسیت دارویی گونه‌های *کاندیدا* به طور کامل در جدول ۳ آمده است.



نمودار ۱. فراوانی گونه‌های کاندیدای جدا شده از حفره دهان بیماران مبتلا به ایدز



شکل ۱. ۱-*کاندیدا آلبیکنس*، ۲ و۳-*کاندیدا پاراپسیلوزیس*، ۴-*کاندیدا تروپیکالیس*، ۵-*کاندیدا کروزه‌ی* ، ۶-*کاندیدا گلابراتا* M- نشانگر DNA 50 جفت باز

جدول ۲. مقیاس‌های تعیین حساسیت برحسب اندازه‌ی هاله عدم رشد (میلی متر) برای داروهای آزولی و غیر آزولی (پروتکل CLSI M44-A)

داروی ضدقارچی	اندازه‌های هاله عدم رشد (میلی متر)		
	حساس	بینابینی	مقاوم
آمفوتریسین B	>۱۶	۱۲-۱۶	<۱۲
وریکونازول	≥۱۷	۱۴-۱۶	≤۱۳
کلوتریمازول	≥۲۰	۱۲-۱۹	≤۱۱
فلوکونازول	≥۱۹	۱۵-۱۸	≤۱۴
ایتراکونازول	>۱۶	۱۰-۱۵	<۹
کتوکونازول	≥۳۰	۲۳-۲۹	≤۲۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

جدول۳. فراوانی حساسیت گونه‌های کاندیدای جدا شده از بیماران ایدزی به داروهای ضد قارچی مورد بررسی

داروی ضد قارچی	گونه *کاندیدا*	حساس	بینابینی	مقاوم
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
آمفوتریسین B	*کاندیدا آلبیکنس*	۱۸(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا گلابراتا	۱۵(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا تروپیکایس	۱۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا کروزه‌ی	۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	۱(۱۰۰)	–	–
	کل ایزوله‌ها	۵۰(۱۰۰)	–	–
ایتراکونازول	*کاندیدا آلبیکنس*	۱۷(۹۴/۴۴)	۱ (۵/۵۶)	–
	کاندیدا گلابراتا	۱۳ (۸۶/۶۶)	۲ (۱۳/۳۳)	–
	کاندیدا تروپیکایس	۱۲(۹۲/۳۱)	–	۱(۷/۶۹)
	کاندیدا کروزه ی	۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	–	۱ (۱۰۰)	–
	کل ایزوله‌ها	۴۵(۹۰)	۴ (۸)	۱(۲)
کلوتریمازول	*کاندیدا آلبیکنس*	۱۶(۸۸/۸۸)	۲(۱۱/۱۲)	–
	کاندیدا گلابراتا	۱۴(۹۳/۳۳)	۱(۶/۶۷)	–
	کاندیدا تروپیکایس	۱۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا کروزه‌ی	۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	۱(۱۰۰)	–	–
	کل ایزوله‌ها	۴۷ (۹۴)	۳ (۶)	–
فلوکونازل	*کاندیدا آلبیکنس*	۱۸(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا گلابراتا	۱۰(۶۶/۶۶)	۲(۱۳/۳۳)	۳(۲۰)
	کاندیدا تروپیکایس	۱۲(۹۲/۳)	۱(۷/۷)	–
	کاندیدا کروزه‌ی	۱(۳۳/۳۳)	۱(۳۳/۳۳)	۱(۳۳/۳۳)
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	۱(۱۰۰)	–	–
	کل ایزوله‌ها	۴۲(۸۴)	۴(۸)	۴(۸)
کتوکونازول	*کاندیدا آلبیکنس*	۱۸(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا گلابراتا	۱۳(۸۶/۶۶)	۲(۱۳/۳۳)	-
	کاندیدا تروپیکایس	۱۲(۹۲/۳)	۱ (۷/۷)	–
	کاندیدا کروزه‌ی	۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	۱(۱۰۰)	–	–
	کل ایزوله‌ها	۴۷(۹۴)	۳(۶)	-
وریکونازول	*کاندیدا آلبیکنس*	۱۸(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا گلابراتا	۱۳(۸۶/۶۶)	۱(۶/۶۶)	۱(۶/۶۶)
	کاندیدا تروپیکایس	۱۲(۹۲/۳)	۱(۷/۷)	-
	کاندیدا کروزه‌ی	۳(۱۰۰)	–	–
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	۱(۱۰۰)	–	–
	کل ایزوله‌ها	۴۷(۹۴)	۲(۴)	۱(۲)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

بحث

در مطالعه حاضر، ارزیابی حساسیت ضد قارچی ایزوله‌های *کاندیدای* جداشده از بیماران مبتلا به ایدز با OPC نشان داد که ظهور گونه‌های *کاندیدای* مقاوم به داروهای ضد قارچی معمول می‌تواند برای این افراد که در معرض طیف وسیعی از عفونت‌های مختلف قارچی، باکتریایی، انگلی و ویروسی قرار دارند، خطرات قابل توجهی به دنبال داشته باشد. با توجه به ظهور گونه‌های *غیر آلبیکنس* و گزارش‌های متعددی که از مقاومت این گونه‌ها به داروهای ضد قارچی به ویژه داروی فلوکونازول وجود دارد و همچنین چالش‌های درمانی پیش رو، شناسایی گونه‌های *کاندیدای* عامل OPC در این بیماران و نیز تعیین پروفایل‌های حساسیت دارویی آن‌ها ضروری هست. در مطالعه حاضر، پس از شناسایی گونه‌های *کاندیدای* جداشده از بیماران مبتلا به ایدز توسط روش RFLP-PCR، با استفاده از روش دیسک دیفیوژن حساسیت دارویی این گونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه ما *کاندیدا آلبیکنس* بیشترین درصد ایزوله‌ها را به خود اختصاص داد و به دنبال آن *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا تروپیکالیس*، *کاندیدا کروزه‌ی* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند که این یافته ما با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حسین پور و همکاران در سال ۲۰۱۸(۱۶) ونیز موسوی و همکاران در سال ۲۰۱۲(۱۷) مطابقت دارد. باید توجه داشت که گونه‌های *غیرآلبیکنس* در مجموع بیشتر از گونه *آلبیکنس* جدا می‌شوند که با گذشت زمان به این درصد در مطالعات افزوده می‌شود(۱۹, ۱۸). مطلب قابل توجه‌تر این است که درصد بیشتر ایزوله‌های مقاوم جدا شده از بیماران ایدزی مربوط به گونه‌های *غیرآلبیکنس* می‌باشد همچنان که در مطالعه حاضر ایزوله‌های مقاوم مربوط به سه گونه‌ی *کاندیدا تروپیکالیس*، *کاندیداگلابراتا* و نیز *کاندیدا کروزه‌ی* بود. در مطالعه ما داروهای آمفوتریسین B، کتوکونازول و کلوتریمازول اثرات ضد قارچی خوبی بر روی تمام گونه‌های *کاندیدا* جداشده از افراد ایدزی داشتند به طوری که هیچ کدام از گونه‌های *کاندیدا* به این سه دارو مقاوم نبودند. در مطالعه‌ی بدیعی و همکاران در سال ۲۰۱۰(۲۰) و Mokaddas و همکاران در سال ۲۰۰۷(۲۱) نیز گونه‌های *کاندیدا* حساسیت قابل توجهی به سه داروی آمفوتریسین B، کلوتریمازول و کتوکونازول از خود نشان دادند. طبق یافته‌های ما داروی فلوکونازول کمترین حساسیت را در مقایسه با ۵ داروی ضد قارچی دیگر داشت. این یافته ما با نتایج حاصل از مطالعه‌ی Nweze و همکاران در سال ۲۰۱۱ (۲۲)، Lomeli-Martinez و همکاران در سال ۲۰۲۲(۲۳)، خدری و همکاران در سال ۲۰۱۸(۲۴) مطابقت داشت. دلیل این یافته می‌تواند به خاطر این باشد که در حال حاضر فلوکونازول یکی از داروهای پر مصرف جهت درمان بیماران ایدزی با OPC است و به صورت مکرر برای درمان این افراد استفاده می‌شود. این استفاده مکرر داروی فلوکونازول جهت درمان بیماران ایدزی با OPC می‌تواند علت اصلی افزایش مقاومت گونه‌های عامل کاندیدیازیس به این داروی ضد قارچی باشد. یافتن داروی خوراکی جایگزین مانند ایتراکونازول و وریکونازول به جای فلوکونازول برای درمان افراد ایدزی که دچار کاندیدیازیس اوروفارنکس هستند، می‌تواند مفید باشد. در مطالعه ما و همچنین چندین مطالعه دیگر مانند Ngouana و همکاران در سال۲۰۱۹ (۲۵)، Ambe و همکاران در سال ۲۰۲۰(۲۶)، Tercas و همکاران در سال ۲۰۱۷(۲۷)، ایتراکونازول و وریکونازول خاصیت ضد قارچی خوبی بر روی گونه‌های کاندیدا از خود نشان دادند و این داروهای ضد قارچی خوراکی می‌توانند جایگزین مناسبی برای فلوکونازول که مقاومت به آن روز به روز در حال افزایش است، باشد؛ البته ذکر این نکته هم ضروری است که در چندین بررسی مانند مطالعه Goulart و همکاران در سال ۲۰۱۸ (۲۸) و Khan و همکاران در سال ۲۰۲۱ (۲۹) گونه‌های *کاندیدای* جدا شده از بیماران ایدزی با OPC دارای حساسیت کمتری به ایتراکونازول بودند که دلیل این اختلاف می‌تواند به دلیل تفاوت مناطق جغرافیایی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

باشد که ژنوتایپ‌های مختلف گونه‌های *کاندیدا* از آن‌ها جدا شده و یا به دلیل تفاوت در روش ارزیابی حساسیت دارویی باشد که در مطالعه ما روش بکار گرفته شده دیسک دیفیوژن بوده درحالی که در سه مطالعه دیگر روش به کارگرفته شده میکرودایلوشن بوده است. ذکر این نکته هم ضروری است که وریکونازول در مطالعات ذکر شده دارای حساسیت خوبی برای اغلب گونه‌های کاندیدایی جدا شده از بیماران ایدزی بود. ارزیابی حساسیت دارویی به روش‌های دیسک دیفیوژن و میکرودایلوشن در اکثر موارد نتایج یکسان یا نزدیک به هم دارند به طور مثال در مطالعه ما که به روش دیسک دیفیوژن انجام شد، گونه‌های *کاندیدا* حساسیت خوبی به آمفوتریسین B، کتوکونازول، کلوتریمازول، ایتراکونازول و وریکونازول نشان دادند و همچنین حساسیت کمتری به فلوکونازول داشتند که به نتایج حاصل از مطالعه رزاقی و همکاران در سال ۲۰۱۴(۳۰) که به روش میکرودایلوشن انجام شده بود، نزدیک است. هرچند بعضی از مطالعات مانند shafi و همکاران در سال ۲۰۱۵ (۳۱) و Pawar و همکاران در سال ۲۰۱۵(۳۲) تفاوت قابل توجهی در نتایج به دست آمده از این دو روش را عنوان کرده‌اند؛ ولی این تفاوت‌ها می‌تواند علل مختلفی مانند تفاوت در نحوه انجام، نوع گونه‌های جدا شده از بیماران مبتلا به ایدز با OPC، استفاده از پروتکل‌های دیگر مثل EUCAST به جای CLSI و یا به دلیل استفاده از داروهای ضد قارچی با برندهای متفاوت باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این مطالعه ارزیابی حساسیت دارویی به روش دیسک دیفیوژن به علت سادگی در انجام کار و هزینه کمتر و نیز زمان کمتر در به دست آوردن پاسخ، می‌تواند به عنوان یک روش بهینه و قابل انجام در اغلب آزمایشگاه‌های روتین، بکار گرفته شود تا با انجام به موقع این آزمون و تعیین پروفایل حساسیت گونه *کاندیدای* جدا شده از بیماران ایدزی، روند درمانی مناسبی اتخاذ گردد. در ضمن با توجه به اثرات ضد قارچی بهتر وریکونازول و ایتراکونازول نسبت به فلوکونازول و افزایش مقاومت به فلوکونازول که اصلی‌ترین ضد قارچ در درمان بیماران مبتلا به ایدز با OPC است، می‌توان ازایتراکونازول و همچنین وریکونازول به عنوان جایگزین امیدوارکننده‌ای برای کاندیدیازیس دهانی استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی و نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.AJUMS.REC.1402.516 و با شماره گرنت U-02354 مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز صورت پذیرفت. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از گروه قارچ‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز تقدیر و تشکر نمایند. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در انتشار این مقاله وجود ندارد.

منابع

1.Armaki MT, Farahbakhsh E, Yadegari MH, Bazl MR, Katiraee F. Evaluating the Sensitivity of Candida Albicans Isolates from Oral Candidiasis of AIDS Patients to Fluconazole by Microdilution Broth and Disk Diffusion Methods. J Isfahan Med Sch. 2011;29(158): 1368-1377.

2.Pathakumari B, Liang G, Liu W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. Biomed Pharmacother. 2020;130:110550.

3.Ali M, Razok A, Gassim M, Elmaki N, Goravey W, Alkhal A, et al. HIV and AIDS-defining opportunistic illnesses in the state of Qatar: A cohort population-based retrospective study covering 17 years (2000-2016). Ann med surg. 2022;78:103842.

4.Farahbakhsh E, Yadegari M, Rajabi Bazl M, Taghizadeh Armaki M. Evaluation of susceptibility of strains of candida albicans isolated from AIDS patients to fluconazole and

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

determination of CDR2 resistance gene in resistant strains by RT-PCR Method. Armaghane danesh. 2011;16(3):201-10.
5.Mirhendi H, Makimura K, Khoramizadeh M, Yamaguchi H. A one-enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important Candida species. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2006;47(3):225-9.
6.Jafarzadeh L, Ranjbar M, Nazari T, Naeimi Eshkaleti M, Aghaei Gharehbolagh S, Sobel JD, et al. Vulvovaginal candidiasis: An overview of mycological, clinical, and immunological aspects. J Obstet Gynaecol Res. 2022;48(7):1546-60.
7.Papon N, Courdavault V, Clastre M, Bennett RJ. Emerging and emerged pathogenic Candida species: beyond the Candida albicans paradigm. PLoS pathog. 2013;9(9):e1003550.
8.Pfaller MA, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63.
9.Ranganathan K, Reddy BV, Kumarasamy N, Solomon S, Viswanathan R, Johnson N. Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. Oral Dis. 2000;6(3):152-7.
10.Dockrell D, O'Shea D, Cartledge J, Freedman A. British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of Candidiasis 2019. HIV med. 2019;20:2-24.
11.Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez M-G, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. J Clin Exp Dent. 2014;6(5):e576.
12.Zeng B-S, Zeng B-Y, Hung C-M, Chen T-Y, Wu Y-C, Tu Y-K, et al. Efficacy and acceptability of different anti-fungal interventions in oropharyngeal or esophageal candidiasis in HIV co-infected adults: a pilot network meta-analysis. Expert Rev Anti Infect The. 2021;19(11):1469-79.
13.Lim DH, Jee H, Moon KC, Lim CS, Jang WS. Development of a Simple DNA Extraction Method and Candida Pan Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Diagnosis of Candidemia. J Pathog. 2022;11(2):111.
14.Shokohi T, Soteh MH, Pouri ZS, Hedayati M, Mayahi S. Identification of Candida species using PCR-RFLP in cancer patients in Iran. Indian J Med Microbiol. 2010;28(2):147-51.
15.Clinical, Institute LS. Zone diameter interpretive standards and corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne^ ePA PA; 2006.
16.Pour AH, Salari S, Almani PGN. Oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients and non-HIV subjects in the Southeast of Iran. Curr Med Mycol. 2018;4(4):1.
17.Mousavi S, Salari S, Rezaie S, Nejad N, Hadizadeh S, Kamyabi H, et al. Identification of Candida species isolated from oral colonization in Iranian HIV-positive patients, by PCR-RFLP method. Jundishapur J Microbiol. 2012;5(1):336-40.
18.Spalanzani RN, Mattos K, Marques LI, Barros PFD, Pereira PIP, Paniago AMM, et al. Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51:352-6.
19.Aboualigalehdari E, Tahmasebi BM, Fatahinia M., Hosseinzadeh M. Oral colonization by *Candida* species and associated factors in HIV-infected patients in Ahvaz, southwest Iran. Epidemiol Health. 2020;42:e2020033. doi: 10.4178/epih.e2020033.
20. Badiee P, Alborzi A, Davarpanah MA, Shakiba E. Distributions and antifungal susceptibility of Candida species from mucosal sites in HIV positive patients. Arch Iran Med. 2010;13(4):282-287.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]

21.Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of Candida bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. J Med Microbiol. 2007;56(2):255-9.
22.Nweze EI, Ogbonnaya UL. Oral Candida isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(3):172-7.
23.Lomeli-Martinez SM, González-Hernández LA, Villanueva JFA, Valentín-Goméz E, Ratkovich-González S, Alvarez-Zavala M, et al. In vitro Azole antifungals susceptibility of Candida spp. isolates from HIV-infected patients with periodontitis. J Mycol Med. 2022;32(3):101294.
24.Khedri S, Santos A, Roudbary M, Hadighi R, Falahati M, Farahyar S, et al. Iranian HIV/AIDS patients with oropharyngeal candidiasis: identification, prevalence and antifungal susceptibility of Candida species. Lett Appl Microbiol. 2018;67(4):392-9.
25.Ngouana TK, Toghueo R, Kenfack I, Lachaud L, Nana A, Tadjou L, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility testing of non-albicans Candida species colonizing mucosae of HIV-infected patients in Yaoundé (Cameroon). J Mycol Med. 2019;29(3):233-8.
26.Ambe NF, Longdoh NA, Tebid P, Bobga TP, Nkfusai CN, Ngwa SB, et al. The prevalence, risk factors and antifungal sensitivity pattern of oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Kumba District Hospital, South West Region, Cameroon. Pan Afr Med J. 2020;36(1).
27.Terças AL, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CM, Siqueira WL, et al. Antifungal drug susceptibility of Candida species isolated from HIV-positive patients recruited at a public hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. Front Microbiol. 2017;8:298.
28.Goulart LS, Souza WW, Vieira CA, Lima JS, Olinda RA, Araújo C. Oral colonization by Candida species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. einstein (São Paulo). 2018;16(3): eAO4224.
29.Khan N, Malak N, Baradkar V, Shastri JS. Antifungal susceptibility of Candida by disc diffusion method of isolates from clinical cases of vulvovaginitis of a tertiary care hospital in Mumbai. IJHCR. 2021;4(4):71-6.
30.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(2):e43-e50.
31.Shafi FT, Padmaraj SR, Mullessery NP. Species distribution and antifungal susceptibility pattern of Candida causing oral candidiasis among hospitalized patients. Arch Med Health Sci. 2015;3(2):247.
32.Pawar M, Misra RN, Gandham NR, Angadi K, Jadhav S, Vyawahare C, Hatolkar S. Prevalence and antifungal susceptibility profile of Candida species isolated from tertiary care hospital, India. J Pharm Biomed Sci. 2015;05(10):812–6.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-31]