عزل وتشخيص بعض انواع خمائر ال *Candida Spp* ودراسة حساسيتها لبعض المضادات الفطرية

رجاء علي حبيب **علي حمود السعدي**

جامعة القادسية / كلية الصيدلة جامعة بابل / كلية العلوم

نيران عبيد جاسم

جامعة القادسية / كلية الصيدلة

Neeranobied@yahoo.com

الخلاصة

تم جمع 107 عينة من حالات سريرية مختلفة شملت العينات (36 مسحة فموية من اطفال مصابون بالسلاق الفموي والذين راجعوا مستشفى النسائية و الاطفال في الديوانية ، 32 مسحة مهبلية من النساء المصابات بداء المبيضات المهبلي اللواتي يراجعن العيادات الخاصة في الديوانية و 39 عينة بولية من اشخاص مصابون بالتهاب المجاري البولية و راجعوا مستشفى النسائية و الاطفال في الديوانية). بينت نتائج الاختبارات المظهرية والكيموحيوية للعينات المعزولة ان 83 (77.5%) عزلة عائدة لخميرة *candida spp.* تضمنت 36/31 عزلة (86.1%) من العينات الفموية و32/24 عزلة (75%) من العينات المهبلية و39/28 عزلة (71.7%) من عينات الادرار، اظهرت نتائج فحص الحساسية الدوائية بطريقة الانتشار في الحـــفر ان المضاد Nystatin قد ثبط عزلات المبيضات بنسبة ٨٧,٨% من مجموع العزلات .

الكلمات المفتاحية: خميرة الكانديدا، المضادات الحيوية.

Abstract

The present study was aimed to determine ERG11-2 that responsible of resistance to some antifungal agents in candida spp. Atotal of 107 samples were obtained fromdifferent clinical cases included(36 oral swabs from children suffering from oral thrushwho attending Al-Dewaniya Maternity and Pediatrics Teaching Hospital in AL-Diwaniya , 32 vaginal swabs from women suffering from vaginal candidiasis who attending clinics in AL-Diwaniya ,39 urine samples from individuals suffering from urinary tract infection who attending Al-Dewaniya Maternity and Pediatrics Teaching Hospital in AL-Diwaniya).The result of morphological and biochemical tests showed For pathogenic samples that 83(77.5%) isolate of candida spp. Included 36/31(86.1%) from oral samples,32/28 (75%) from vaginal swabs, 28/39 isolates (71.7%) from urine samples , Agar well diffusion method results revealed that the nystatin was the most effective antifngal which inhibited 87.8%.

Key words: Candida spp. , antibiotics.

ألمقدمه Introduction

تعتبرالفطريات من الكائنات الحية حقيقية النواة اذ يوجد مايقارب 50000 نوع من الفطريات تعيش في الطبيعة منها (80) نوعا من الاعفان والخمائر تسبب امراضا عديدة للانسان والحيوان على حد سواء(Jawetz *et al.*,2004)، وتعرف الامراض التي تسببها الفطريات بالاخماج الفطرية Mycosis والتي هي عادةً اخماج مزمنة لكون الفطريات تنمو بشكل بطيء وتضم الاخماج السطحية والجها زيه والانتهازية التي تُصيب عادةً الأشخاص الضعاف مناعياً(Tortora *et al.*,2002). يعد جنس المبيضات جزءا من النبيت الطبيعي للجسم (Normal Human Flora)، يتواجد بشكل طبيعي في تجويف الفم في العديد من الاشخاص الاصحاء (healthy individuals) ولكن باعداد قليلة، اذ ان العديد من الدراسات تشير الى ان مستعمرات خميرة المبيضات تتواجد في تجويف الفم عند 20 % الى 40 % من الاشخاص الاصحاء،فضلا عن تواجده في المهبل والقناة التنفسية وغيرها (Lewis, 2000)، ولكن تحول الخميرة من كائن متعايش إلى ممرض بوصفها انتهازياً نتيجة لما تمتلكه الكانديدا من عوامل ضراوة مثل الالتصاق بسطوح الخلايا الطلائية وإنتاج الأنزيمات الهاضمة للدهون والبروتينات وتكوين أنبوبة الإنبات (Panagod *et al* ., 2001)، فهي تنتهز فرصة ضعف مناعة الجسم لتصبح ممرضة فتسمى عندها بالفطريات الانتهازية وتعرف

على انها فطريات رمية (Saprophytic fungi) وتُعد هذه الفطريات واسعة الانتشار(Cosmopolitan) وغير مقتصرة على منطقة جغرافية معينة (Rippon,1988)، تمتلك ضراوة واطئة وقابليتها على إحداث الإصابة تعتمد على الحالة المناعية للمضيف اذ تزداد ضراوتها عند الأشخاص الذين يعانون من الوهن المناعي كما في متلازمة نقص المناعة المكتسبة (Acquired Immunodeficiency Syndrome) (AIDS) والأورام الخبيثة (Malignant tumor) والسكري (Diabetes Mellitus) والحمل (Pregnancy) والإفراط في تناول المضادات الحيوية، أو الأدوية الكابحة للمناعة مثل الكورتيزونات (Robert,1990))، اذ تتسبب المبيضات في عدد من الحالات المرضية منها الإصابات الجلدية المخاطية (Mucocutaneous infections) وهذه تكون واسعة الانتشار و تشمل إصابات القضيب والمهبل (Blanitis & Vaginitis) والسلاق Oral thrush وبعض الإصابات الجلدية المخاطية المزمنة (Chronic Mucocutaneous)، كذلك فهي تسبب الإصابات الجلدية (Cutaneous) وهذه تشمل إصابات الأظافر (Onychia) وطيات الأظافر (Paronychia) والطيات الجلدية (Intertrigo)، كما ان المبيضات تسبب إصابات جهازية (Systemic) تشمل الدم والقلب والدماغ والرئتين والعظام وغيرها(Rex *et al.*,2000). لقد استخدمت العديد من المضادات الفطرية للتقليل من الاصابات الفطرية لدى الاشخاص المصابون إلاّ أن الاستخدام العشوائي للمضادات وبشكلٍ متكرر أدى إلى ظهور سلالات مقاومة لهذه المضادات (Paranhos *et al.*,2000). إن مقاومة السلالات الممرضة للمضادات يرجع إلى امتلاكها عدة اليات منها وراثية تشفر لآليات مقاومة المضادات كما تمتلك المسببات المرضية العديد من الوسائل لمقاومة المضادات الحيوية منها تغيير حاجز النفاذية وتغيير موقع الهدف إلى غير ذلك، وجميع هذه الوسائل تشفر من قبل عوامل وراثية تمتلكها الفطريات (Chelsea and Theodore,2010). هدفت دراستنا الحالية الى ما يأتي :-

١- عزل وتشخيص بعض أنواع خمائر *Candida* spp. من عينات سريرية مختلفة

٢- إجراء اختبار الحساسية الدوائية للعزلات الفطرية ضد بعض المضادات الفطرية باستخدام طريقة الانتشار في الحفر The agar –well–diffusion

المواد وطرق العمل Materials and methods:

جمع العينات Samples collection:

تم في الدراسة الحالية جمع 107 عينة سريرية من مستشفى النسائية والاطفال التعليمي، (36 مسحة فموية من اطفال مصابون بالسلاق الفموي والذين راجعوى مستشفى النسائية والاطفال في الديوانية، 32 مسحة مهبلية من النساء المصابات بداء المبيضات المهبلي اللواتي يراجعن العيادات الخاصة في الديوانية و39 عينة بولية من اشخاص مصابون بالتهاب المجاري البولية وراجعو مستشفى النسائية والاطفال في الديوانية). خلال المدة من تشرين الاول 2012–الى اذار2013.

العزل والتشخيص Isolation and identification :

زرعت العينات على Sabouraud's Dextrose–Agar/ Oxoid اذ خطط بالمسحات القطنية على سطح الوسط الغذائي ، اما بالنسبة لعينات الادرار فقد غمر ناقل زرعي معقم (Loop) فيها ثم خطط به على الوسط الغذائي المجهز مسبقا ،وقد تم عمل ثلاث مكررات من الزرع على الوسط المذكور انفا للتأكد من كون النمو الفطري ليس ملوثا اثناء عملية الزرع وحضنت الاطباق عند درجة حرارة 37 م°لمدة 24 ساعة (Atlas,1995) . شخص جنس المبيضات. *Candida Spp* والانواع التابعة له اعتماداً على مجموعة من

المواصفات المظهرية والبايوكيمائية وحسب ما جاء في (Baron *et al.*,1994; Murray *et al.*,1999) والتي شملت :

الفحص المجهري المباشر لعينات الخمائر: اجري الفحص بالاعتماد على طريقة (Sood, 1994;Morello *et al* .,2003).

النمو على وسط كروم اكار *Candida* Growth on ChromAg : اجري الفحص بالاعتماد على طريقة (Ellis *et al.*, 2007) .

تكوين الأنبوب الجرثومي Germt ube formation: اجري الفحص بالاعتماد على طريقة (Baker,1967;Forbes *et al* .,2007).

تكوين الابواغ الكلاميدية Chlamydospores formation: اجري الفحص بالاعتماد على طريقة (Ellis,1994;Kangogo *et al* .,2011)

الفحوصات الكيموحيوية Biochemical tests :

اختبار تخمر السكريات Sugars fermentation test: اجري هذا الاختبار طبقا لطريقة Robert (1990) .

اختبار تمثيل السكريات Sugars assimilation test: اجري الفحص بالاعتماد على طريقة (Bukly,1989).

طريقة الانتشار في الحفر The agar –well–diffusion: اجريت الطريقة بالاعتماد على (McGinnis,1980) .

التحليل الإحصائي : Statistical Analysis

كل النتائج حللت أحصائياً بأستخدام اختبار مربع كاي (X^2) chi–square واختبار الـ LSD عند مستوى احتمالية $P<0.05$ (الراوي ، ٢٠٠٠) .

النتائج والمناقشة Result &Discusion:

العزل و التشخيص Isolation and Diagnosis

أثبتت الدراسة الحالية عائدية 83 عزلة إلى خمائر المبيضات من خلال دراسة بعض الصفات الزرعية والمجهرية والفحوصات الكيموحيوية وكما يلي :

الصفات الزرعية Cultural Characteristics

ظهرت المستعمرات النامية على وسط السابرويد دكستروز اكار(SD) بشكل مستعمرات بيضاء الى كريمية اللون، ملساء، وبشكل مستعمرات دائرية (الشكل1). وبهذا الصدد يشير Ellis وجماعته (٢٠٠٧) الى ان مستعمرات الـ .*Candida* spp تمتلك مثل هذه الخصائص المظهرية عند زرعها على الوسط المذكور، وتتفق هذه النتيجة مع ما ذكره Singh وجماعته (٢٠١٣) بظهور مستعمرات ذات لون كريمي لماعه، ملساء ودائرية الشكل لتوفر ظروف الزرع الملائمة .

شكل (١) نمو النوع *C.albicans* على وسط SDA بدرجة حرارة ٣٧م° و لمدة ٧ أيام

الصفات المجهرية Microscopic Characteristics

اعطت الانواع المعزولة نتائج ايجابية التفاعل مع صبغة كرام حيث ظهرت الخلايا بيضوية الى كروية او بيضوية الى متطاولة او اسطوانية الشكل الخميري للفطر.وهذه النتيجة جاءت مطابقة مع Boon وجماعته (٢٠١٣) كما في (الشكل 2). وان ظهور خلايا الكانديدا متصبغة باللون الازرق نتيجة لاحتفاظ طبقة الـ peptidoglycan الموجودة في الجدار الخلوي بهذه الصبغة (Sudbery *et al.,* 2004) .

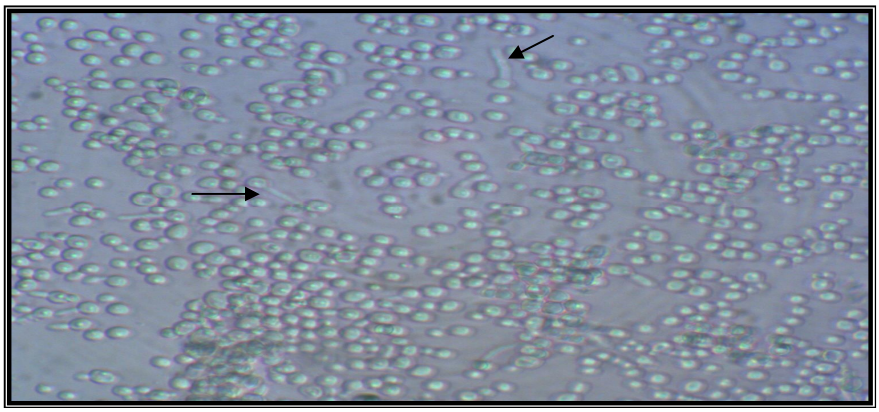
شكل (2) خلايا النوع *C.albicans* المصبوغة بصبغة كرام (قوة تكبير 40x)

النمو على وسط كروم اكار كانديدا Growth on CHROMagar *candida* medium

عند تنمية انواع المبيضات المعزولة على الوسط المذكور انفا لمدة ٢٤-٤٨ ساعة بدرجة ٣٧م°اظهرت نتائج ذات الوان مختلفة أي كل نوع له لون خاص به، ان النوع *C.albicans* نما بلون اخضر Green بينما النوع *C.tropicalis* فقد نما بلون ازرق Blue والنوع *C.parapsilosis* بلون ارجوانيPurple والنوع *C.krusei* بلون ورديPink اذ تم استخدام هذا الوسط بوصفه وسط تفريقي ذو نتائج دقيقة في تشخيص انواع المبيضات وهذه النتيجة تتفق مع Raut and Varaiya (2009) وكذلك جاءت مطابقة لدراسة Manikandan and Asmath (2013) حول العزل والتشخيص السريع لانواع الكانديدا المعزولة من الفم ،بوصفه واحدا من اهم الاوساط التي استخدمت في مجال تشخيص الفطريات اذ يعتمد في التشخيص عى التلوين في الوسط.

تكوين الانبوب الجرثومي Germ Tube Formation

اظهرت نتائج الاختبار ان جميع العزلات العائدة للنوع *C.albicans* قد كونت الانبوب الجرثومي عند حضنها بدرجة حرارة ٣٧ م° ولمدة٢-٣ ساعة في ٠,٥ مل من مصل دم الانسان لكن جميع الانواع الاخرى *C.krusei , C.parapsilosis , C.tropicalis* لم تكون الانبوب الجرثومي تحت نفس الظروف (الشكل ٣) وهذه النتائج تتفق مع Akortha وجماعته (٢٠٠٩) الذي اظهرت نتائج دراسته ان النوع *C.albicans* فقط له القدرة على تكوين الانبوب الجرثومي وكذلك جاءت هذه النتيجة مشابهة لما ذكره Boon وجماعته (٢٠١٣). ان النوع *C.albicans* فقط له القدرة على تكوين الانبوب الجرثومي في هذا الاختبار وبوجود المحفز (المصل) الذي يعمل على تكوينه حول خلية الخميرة وان الانبوب الجرثومي يلعب دور مهم في عمية اختراق طبقة الخلايا الطلائية المبطنة للجسم والانسجة والوصول الى مجرى الدم فضلا عن ذلك يعتقد بأنه ضروري لتغذية الخميرة (Sudbery ,2001) .



شكل (٣) الانبوب الجرثومي المؤشر بسهم للنوع *C.albicans* (قوة تكبير 100x)

تكوين الابواغ الكلاميدية Chlamydospores formation

بينت نتائج هذا الاختبار بأن جميع العزلات العائدة للنوع *C.albicans* كونت الابواغ الكلاميدية بينما الانواع المشخصة الاخرى , *C.parapsilosis,C.krusei C.tropicalis* لم تكونه تحت نفس الظروف لم تكونه تحت نفس الظروف (٢٥ م° ولمدة ٢٤ ساعة) وكانت نتيجة هذا الفحص مطابقة لنتيجة Saroj وجماعته (٢٠١٣) اذ بينت نتائج الدراسة ان النوع *C.albicans* كون الابواغ الكلاميدية على وسط Corn meal agar اذ يعد هذا الوسط صفة تشخيصية للنوع *C. albicans*، كذلك اتفقت مع Bose وجماعته (٢٠١١)، تكونت الابواغ ذات الجدران السميكة الدائرية الشكل عند نهاية الخيوط الفطرية (Hypha) والتي قد تكون منفردة او متجمة بشكل عناقيد Cluster عند زرعها على وسط (CMA) نتيجة لتجويع الخمائر لحصول نقص في المصادر الغذائية حيث تتكون عندما تكون الظروف غير مائمة لها حيث يوصف هذا الوسط بأنه وسط تجويع للخمائر.

الفحوصات الكيموحيوية Biochemical Tests

شخصت العزلات بالاعتماد على الفحوصات الكيموحيوية حيث اظهرت نتائج اختبار تخمر السكريات للعزلات قيد الدراسة ان النوع *C.albicans* له القدرة على تخمير سكريات الكلوكوز والمالتوز والكالاكتوز والتريهالوز اما السكروز فلم تستطع العزلات العائده لهذا النوع على تخميره، اما النوع

C.tropicalis استطاعت جميع العزلات العائده لهذا النوع ان تخمر السكريات مالتوز و كلوكوز والسكروز و كالاكتوز والتريهالوز، اما النوع *C.parapsilosis* فان جميع العزلات العائده لهذا النوع قد خمرت سكر الكلوكوز ولم تخمر السكريات الاخر مالتوز، كالكتوز، التريهالوز، سكروز، وبالنسبة للنوع *C.Krusei* فان جميع العزلات العائده لهذا النوع قد خمرت سكر الكلوكوز ولم تخمر السكريات الكالاكتوز ، التريهالوز، سكروز في حين كانت هناك عزلات قد خمرت الكالكتوز وعزلات اخر لم تخمره ،إذ بينت النتائج ان سكر الكلوكوز من السكريات البسيطة التي تميل معظم الانواع المعزولة الى استعماله كمصدر غذائي بسيط و غني بالطاقة، و كذلك بينت النتائج ان جميع الانواع خمرت الكلوكوز وهذه النتائج تتفق مع (Nassir,2010) التي بينت ان الانواع *c.albicans* ،*c.tropicalis* ،*c.krusei* خمرت سكر الكلوكوز و تختلف عن نتائج (الشبلي ،٢٠٠٦) الذي اظهر ان الانواع *c.albicans c.krusei*، *C.parapsilosis* ، خمرت الكلوكوز ولم يخمره النوع *c.tropicalis* . في حين اظهرت نتائج اختبارتمثيل السكريات ان جميع العزلات التابعة للنوع *C.albicans* قد مثلت جميع السكريات المختبرة، اما العزلات التابعة للنوع *C.tropicalis* فقد مثلت السكريات كلوكوز، التريهالوز، كالكتوز والمالتوز بينما هناك عزلات مثلت السكروز وعزلات اخر لم تمثله، اما النوع *C.parapsilosis* فان جميع العزلات التابعة لهذا النوع لم تمثل السكريات كلوكوز، مالتوز، كالكتوز ومثلت سكر التريهالوز في حين مثلت السكروز بعد مدة اطول من بقية السكريات، اما النوع *C.krusei* فان جميع العزلات العائدة لهذا النوع مثلت سكر الكلوكوز بشكل متاخر ولم تمثل بقية السكريات، اما النوع *C.glabrata* فان جميع العزلات التابعة لهذا النوع قد مثلت الكلوكوز ولم تمثل بقية انواع السكريات، ان *C.albicans* و *C.tropicalis* يمتلكان قدرة عالية على استغلال معظم السكريات و هذا ما يفسر تواجدهما بنسب عالية ضمن الانواع المعزولة هذه النتيجة تتفق مع. وهذه النتيجة تتفق مع Ellis وجماعته (٢٠٠٧) الذي بين ان النوعين *C.albicans* و *C.tropicalis* يمتلكان كفاءة عالية في تمثيل معظم انواع السكريات مما يوضح احد اسباب عزلهما بشكل متكرر من الانسجة المصابة بالمبيضات Candidiasis .

الاعداد والنسب المئوية لعزل الانواع المرضية من المبيضات .*Candida Spp* Pathogeic

شخصت 83 عزلة (بنسبة عزل 77.5% من مجموع العينات 107) حيث تم عزل وتشخيص اربعة انواع تابعة لجنس المبيضات .*Candida* spp في الدراسة الحالية بالاعتماد على الصفات الكيموحيوية، حيث عزلت من عينات سريرية مختلفة شملت المهبل والادرار والفم بنسب مختلفة (75%،71.7% ، 86.1%) على التوالي كما موضح في جدول (١).

الجدول (١) الاعداد والنسب المئوية لعزل المبيضات المعزولة من عينات سريرية مختلفة.

العينات السريرية	عدد العينات المختبرة	عدد العزلات الايجابية+ve	%	عدد العزلات السالبة-ve	%	العدد الكلي	
						%	العدد
Oral	36	31	86.1	5	13.8	100	107
Vaginal	32	24	75	8	25		
Urine	39	28	71.7	11	28.2		
العدد الكلي	107						

$X^2_{tab} = 0.266$ $X^2_{cal} = 2.64$

*يوجد فرق معنوي عند مستوى احتمالية ٠,٠٥ >p .

كما واظهرت النتائج ان نسبة عزل *c.albicans* مثلت النسبة الاكبر من الانواع المعزولة من العينات السريرية المختلفة المذكورة انفا وهذا يتفق مع (Al-Obady, 2012) إذ عزلت خمسة انواع عائدة لجنس المبيضات من تجويف الفم والمهبل والادرار و قد جاء النوع *C. albicans* في مقدمتها وكذلك تتفق مع (Hussain, 2011). إذ عزل خمسة انواع عائدة لجنس المبيضات من تجويف الفم و قد جاء النوع *C. albicans* في مقدمتها و تلته الانواع التالية *C. rugosa* ، *C. parapsilosis, C. krusei,C. tropicalis.* كما في الجدول (٢).

الجدول (٢) يبين النسبة المئوية لانواع المبيضات المعزولة من عينات سريرية

الانواع المعزوله	عينات الفم	%	عينات المهبل	%	عينات الادرار	%
c.*albicans*	16	51.6	9	37.5	14	50
c.*tropicalis*	6	19.3	7	29.1	10	35.7
c.*parapsilosis*	5	16.1	5	20.8	3	10.7
c.*krusei*	4	12.9	3	12.5	1	3.6
العدد الكلي	31	100	24	100	28	100

LSD = 7.4 بين العزلات لكل عينة

LSD = 6.34 بين العينات لكل عزلة

LSD التداخل = يوجد فرق معنوي عند مستوى احتمالية ٠,٠٥ > p.

اختبار الحساسية للمضادات الفطرية Antifungal susceptibilit test

تم اختبار الحساسية الدوائية لجميع عزلات الكانديدا قيد الدراسة باستعمال 5 أنواع من محاليل المضادات الفطرية، وحددت النتائج بقياس مناطق منع النمو Zone's of Inhibition كما هو مثبت في الجدول (٣) بالاعتماد على (prize *et al.*,1990) *إذ* أظهرت النتائج ان هناك تبايناً في مقاومة العزلات قيد الدراسة تجاه المضادات المستخدمة اذ اظهرت عزلات الخمائر مقاومة عالية تجاه مضادي fluconazole و gresiofulvin اذ بلغت نسبة المقاومة (100%) لل gresiofulvin ,(84.3 %) لل fluconazole اما المضاد clotrimazole جاءت نسبة المقاومة (73.4%)، مضاد Ketoconazole فقد ابدت العزلات مقاومة تجاهه بنسبة (25.3%) اما بالنسبة لمضاد nystatin فقد بينت النتائج انه من افضل الخيارات العلاجية اذ بلغت نسب المقاومة (12 %).

الجدول (٣) معدل أقطار مناطق التثبيط لأنواع *Candida* الناتجة من استخدام المضادات الفطرية

المضادات	معدل اقطار التثبيط (ملم)	المقاومة		الحساسية	
		عدد	%	عدد	%
NS	30-17	10	12	73	87.9
KT	22-16	21	25.5	62	74.6
CC	19-15	61	73.4	22	26.5
FLC	10-9	70	84.3	13	15.6
GRE	5-0	83	100	0	0

ولقد أشارت النتائج الى مقاومة نسبية لمعظم عزلات الخميرة قيد الدراسة لأغلب المضادات الحيوية المستعملة حيث كان مضاد nystatin من اكثر المضادات تأثيرا بظهور اعلى مناطق تثبيط (Sheehan *et al.*,1999) يرجع ذلك الى ان مضاد nystatin يعمل على تثبيط تصنيع Ergosterol المهم في بناء الغشاء الخلوي للخميرة حيث كانت اقطار مناطق التثبيط بين (١٧-٣٠) ملم هذه النتيجة تتفق مع ماتوصل اليه (الشبلي،2006) الذي وجد بان النستاتين كان من افضل المضادا في تثبيط نمو المبيضات . اما مضاد Ketoconazole فتراوحت اقطار التثبيط بين (١٦-٢٢) ملم كان ذو تأثير واضح حيث ثبط 62 % من انواع الخمائر المعزولة . اما Clotrimazole احتل المرتبة الثالثة من حيث القدرة على تثبيط نمو انواع المبيضات وقد اوضح Hussein (2011) الى ان هذا المضاد كفوء في تثبيط نمو المبيضات.اما المضاد فلوكونازول (Fluconazole) فقد جاء في المرتبة الرابعه في تثبيط النمو لأنواع المبيضات قيد الدراسة حيث كانت نسب التثبيط 15.6 % وهذه النتيجة قد تكون بسبب كثرة الأستخدام للمضادات الحيوية، فضلاً عن تطور نوع المقاومة التي تمتلكها هذه العزلات ضد أغلب المضادات المستعملة , Sibanda and Okoh) (2007، واخيرا المضاد كريسيوفولفين (Grisofulvin) بالمرتبة الاخيرة في تثبيط النمو لأنواع المبيضات قيد الدراسة حيث كانت نسب التثبيط 100 % هذا مالاحظه (الشبلي ،2006)، حيث أن مضاد Griseofulvin لم يبد أي تأثير على خميرة الكانديدا لم يظهر تثبيط للنمو ضمن التراكيز المستخدمة وبالتالي توافقت نتائجنا مع ما توصل إليه (Myrvik,1988) الذي وجد أن هذا المضاد من ان هذا العقار ذو تأثير ضيق المدى اتجاه الفطريات وليس له تأثير على خميرة المبيضات ولعل ذلك يعزى لكون هذا المضاد ذو تأثير على الفطريات الجلدية (Darmatophyts) فقط.

المصادر

الشبلي، ماجد كاظم ،2006، تأثير العزلات السريرية لخميرة المبيضات .*Candida* spp دراسة بايلوجية ونسيجية مرضية في محافظة الديوانية. اطروحة دكتوراه. كلية التربية – جامعة القادسية.

الراوي، خاشع محمود ،٢٠٠٠، مدخل الى الاحصاء الحياتي . الطبعة الاولى جامعة بغداد .

Al-Obady, M.,A., 2012. Detection of Intgrin-Like protein gene by polymerase chain reaction and it's correlation with phenotypic characteristic of *candida* species. Athesis, college of **medicine**.university of Al-Qadisiya.

Akortha, E.E.; Nawaugo,V.O.; Chikwe, N.O.,200.Antifungal resistance among candida species from patient with genitourinary tract infection isolated in Benin city, Edo state ,Nigeria. Afri J Micribiol; 3:694-699.

Atlas, R.M.,1995. Principle of Microbiolgy . 1st ed. Mosby year book .Inc. p.888 .

Buckly, H.R.,1989.Identification of yeast in Evans, E.G. & Richard, M .D .Medical Mycology: A practical approach. IRL. Press. Oxford Univ. Prss.

Baker, F.J.,1967. Hanbook of bacteriological technique, 2nd ed. Butterworth and C. Ltd.,London.

Bose, S.; Ghosh, A.K. and Barapatre, R.,2011. The incidence of Candiduria in an ICU – A study. Journal of Clinical and Diagnostic Research. Vol. 5(2):227-230.

Boon, p.h.,Ismail,A., Ong, E. and Sreenivasan, S., 2013. Phynotyping identification of candida albicans for the production of in house helicase for nucleic acid-based detections for fast diagnosis. 2th ed. Pulau pinang . Malysia .

Chelsea Marie and Theodore C.white.,2010. Genetic Basic of Antifungal Drug Resistance.Curr Fungal Infect Rep.1;3(3):163-169.

Ellis, D.; Stephen, D.; Helen, A.; Rosemary, H. and Roben, B.,2007. Description Of Medical Fungi. Second Edition.

Ellis,D.H. ,1994**.**Clinical mycology**.**The human opportunistic. mycoses gillingham. Printters pty.Ltd,Australia.166P.

Forbes, B.E.; Sham,D.F. and Wiessfeld, A.S.,2007. Bailey&Escott's Diagnostic Microbiology. 12th ed. Mosby Elsevier. Taxas , USA. University.

Hussain, R.,A.,2011. Acomparsion of biological and molecular parameters of some candida species sensitive and resistance to some antifungal agents. Athesis. College of science. Kufa university.

Kangogo, M.C.; Wanyoike, M.W.; Revathi, G. and Bii, C.C.,2011. Phenotypic charectarization of candida albicans from clinical sources in Nairobi, Kenya. African Journal of Health Sciences , 19(3_4):21_25.

Lewis, R. E.; Klepser, M. E. & Pfuller, M. A.,2000. Invitro pharmocodynomic characteristics of flucytosine determined by time-kill methods.Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 36:101-105.

Myrvik, Q. N. ,1988. Fundamentals of medical Bacteriology and Mycology. 2nd ed. Phildadelphia.

Murray, P. R.; Baron, E. J.; Pfaller, M. A.; Tenover, F. C. & Yolken, R. H.,1999. Manual of clinical Microbiology.7th ed. ASM press. Wash- ington.

Morello, J. A.; Granato, P.A. and Mizer, H. E. ,2003 .Laboratory Manual and Workbook in Microbiology Application to Patient Care 7th Edition . The McGraw – Hill Companies , PP.304.

McGinnis, M. R.,1980.Laboratory hand book of medical Mycology. Academic press. New Yorck.

Nassir, Noor Ismaeel.,2010. Incidence of *C. albicans* isolates from oral and vaginal candidiasis, study of their susceptibility and cross-resistance to some antifungal agents.Thesis. College of Medicine / Al-Qadisiya University .

Prize,C.;Pauli,M.&Bazerque,P.,1990.Anantibiotic assay by the agar-well diffusion Method.J.Actabiologiae .15:113-115.

Panagoda, G.J.; Ellepola, A.V. & Samaronyake, L.P.,2001. Adhesion of *Candida parapsilosis* to Epithelial & a crylic surface correlates with surface hydrophobicity-Mycoses. 44(1-2):29-35.

Paranhos, Y. T. ; Cambel, S. ; Samarany & Bush, F.,2000. Resistant of some antibiotics by some species of yeast exposure for randomized concentrations of drugs . J. Med. Mycol. 38 (10): 449-451.

Rippon, J.W.(1988).Medical Mycology.3rd.W. B. Saunders Co. Philadelphia .U.S.A.

Robert,G.D.,1990.Laboratory method for basic Mycology .In Baily & Scotts: Diagnostic Microbiology (Ed. E.J.Barron & S.M.Finegold).The C.V.Mosby Co.

Rex, J. H. ; Hwalsh, T. J. ; Sobel, S. G. ; filler, P. G. Pappas, W. E. ; Dismukes, T. W. & Edwards, J. E.,2000. Practice guide lines for the treatment of Candidiasis. Clin. Infect. Dis. 30: 662- 678.

Raut, S.H. and Varaiya , A.,2009.Differentiation of *candida dubliniensis* on Chromagar and pal's Agar .Indian Journal of Medical icrobiology, 27(1):55-8.

Sheehan, D. J. ; Hitchock, C. A. & Sibely, C. M.,1999. Current and emerging azole antifungal agent. Clin. Microbiol. 12 : 40 – 79 .

Sibanda,T. and Okoh,A.I.,2007. The Challenges of Overcoming Antibiotic Resistance : Plant Extracts as Potential Sources of Antimicrobial and Resistance Modifying Agents. Afr. J. Biotechnol. 6(25),2886-2896 .

Singh S., Kumar,A. and Kumar, A.,2013. Species identification , antifungal susceptibilty testing and genetic variability among *Candida* species isolated from clinical samples. Journal of drug discovery and therapeutic . 1(3):01-11 .

Sood, R.(1994). Medical Laboratory Technology: methods & interpretation. 4th ed. Jaype Brothers Medical publishers.

Sudbery, P., Gow, N., and Berman, J.,2004. Trend Microbial; 38(6): 869-881.

Seleivra-Gmes, F.;Sarmento, D.N. and Espirito-Santo, E.P.T.,2011.Differentiatin between candida albicans and candida dubliensis using hypertonic sabroud broth and tobacco agar Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 44(4):457-460.

Saroj, G.K., Mallika R.k., Sugatha,K., Vivek, H.,2013.Speciation of *candida* using chromogenic and corn meal agar with determination of fluconazole sensitivity.

Tortora,G.J.;Funke,B.R.&Case,Ch.L.,2002.Microbiology AnIntroduction.7th ed., Benjamin Cummings,Sanfrancisco.Boston New york.