# مقایسه تاثیر غلظت های مختلف کلرهگزیدین و نیستاتین بر تعداد کلونی های کاندیدا آلبیکانس (مطالعه آزمایشگاهی)

**دکتر شمس الملوک نجفی[۱]، دکتر بهزاد سالاری[۲#]**

**۱-استادیار گروه آموزشی بیماری های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران**

**۲-دستیار تخصصی گروه آموزشی ارتودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران**

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** دنچر استوماتیت پاسخ التهابی مزمن مخاط دهان به محرک‌های آسیب‌رسان می‌باشد. این ضایعه به عنوان شایع ترین درگیری مخاطی در افراد استفاده کننده از دندان های مصنوعی(دنچر) شناخته شده منشا عفونی این ضایعه بیشتر به خانواده کاندیدا (مخصوصا کاندیدا آلبیکانس) نسبت داده شده است. این مطالعه به منظور اثر کلرهگزیدین بر روی کلونی های کاندیدا آلبیکانس و مقایسه آن با نیستاتین به عنوان داروی انتخابی در درمان دنچر استوماتیت انجام گرفت.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به روش تجربی- آزمایشگاهی انجام شد. سه غلظت از کاندیدا آلبیکانس ($10^5$،$10^6$،$10^7$ CFU/mL) تهیه شد. کلرهگزیدین و نیستاتین به صورت جداگانه به هر یک سه غلظت اولیه کاندیدا آلبیکانس اضافه شدند و در زمان های۱، ۲ ، ۳ و ۴ دقیقه مورد نمونه برداری و کشت قرار گرفتند (۱۰ بار نمونه گیری برای هر زمان). در گروه کنترل، استریل سالین به هر کدام از سه غلظت اولیه کاندیدا اضافه شد و فرایند، تکرار شد. در نهایت تعداد کلونی های رشد کرده کاندیدا آلبیکانس در هر کدام از۳۶۰ پلیت کشت داده شده شمارش و توسط آزمون های آماری ANOVA و Friedman Test تحلیل شدند.آستانه معنا داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. (P<۰/۰۵)

**یافته‌ها:** کلرهگزیدین در غلظت‌های $10^5$و $10^6$ CFU/mL ، اثر ضد کاندیدیایی مشهودی از خود نشان داد. در این دو غلظت کلرهگزیدین اثر ضد کاندیدایی تقریبا مشابهی با نیستاتین داشت. در غلظت اولیه $10^7$ از کاندیدا آلبیکانس، نیستاتین به صورت معنا داری موثرتر از کلرهگزیدین بود. هر دو ماده در تمامی غلظت ها نسبت به گروه کنترل اثر ضد کاندیدایی بیشتری داشتند.

**نتیجه گیری:** کلرهگزیدین در شرایطی که غلظت اولیه یا به عبارتی عفونت کاندیدایی کم تا متوسط بود، اثر ضد کاندیدایی مشابه با نیستاتین دارد.

**واژگان کلیدی:** کلرهگزیدین، نیستاتین، کاندیدا آلبیکانس، دنچر استوماتیت

وصول مقاله: ۹۵/۳/۳ اصلاح نهایی: ۹۵/۵/۴ پذیرش مقاله: ۹۵/۵/۱۷

**مقدمه:**

دنچر استوماتیت پاسخ التهابی مزمن مخاط دهان به محرک‌های آسیب‌رسان می‌باشد. این ضایعه به عنوان شایع ترین درگیری مخاطی در افراد استفاده کننده از دندان های مصنوعی(دنچر) شناخته شده و در۱/۳ تا ۲/۳ این افراد گزارش شده است.[۱،۲] برای این ضایعه منشاء های عفونی و غیر عفونی ذکر شده است. عوامل غیر عفونی گزارش شده عبارتند از بهداشت پایین دهان، تحریکات فیزیکی مداوم، سرکوب ایمنی، سیگار، دارو ها و اختلالات تغذیه ای.[۳-۵] منشا عفونی این ضایعه بیشتر به خانواده کاندیدا (مخصوصا کاندیدا آلبیکانس) نسبت داده شده است.[۶]

درمان دنچر استوماتیت به دلیل ماهیت مولتی فاکتوریال آن پیچیده می باشد.اکثر پروتکل های درمانی بر روی هر دو منشاء عفونی و غیر عفونی تمرکز می کند. این پروتکل ها شامل افزایش بهداشت دهان، بهبود تطابق دنچر، بر طرف کردن عوامل موضعی و استفاده از عوامل ضد قارچی موضعی می‌باشد.[۷،۸]

داروهای ضد قارچ سیستمیک به دلیل عوارض جانبی زیاد از جمله قیمت بالا، تاثیر روی فلور نرمال بدن و ایجاد مقاومت دارویی مصرف محدودی دارند.[۹]

نیستاتین یک دارو ضد قارچ موثر از خانواده poly-ene ها می‌باشد. این دارو به دلیل اثرات ضد کاندیدایی چشمگیر، مدت ها در خط اول درمان دارویی دنچر استوماتیت قرار داشته است. این دارو به ارگوسترول که ماده اصلی تشکیل دهنده دیواره

# نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر بهزاد سالاری تلفن: ۰۲۸۳۳۳۵۳۰۶۱ پست الکترونیک: b.salarii@gmail.com

سلولی قارچ ها می باشد باند شده و با نشت یون پتاسیم واسیدیفیکاسیون باعث تخریب آن می شود.[۱۰]

اگرچه نیستاتین و خانواده poly-ene ها به عنوان خط اول در درمان دارویی دنچر استوماتیت قرارگرفته اند، دارای عوارض جانبی همچون زخم های دهانی، تاثیر منفی روی فلور دهان، قیمت نسبتا بالا و طعم و مزه نامطلوب می باشد.[۱۰]

کلرهگزیدین سال ها در حوزه دندانپزشکی به عنوان یک ضدعفونی وسیع الطیف شناخته شده است و برای درمان بیماری های لثه و پاتوژن های آن که عمدتا باکتریال هستند استفاده شده است.[۱۱]

اخیرا در حیطه بیماری های دهان نیز مطالعات بر روی این ماده رو به افزایش بوده و در پاره ای از آن ها اثرات ضد قارچی مطلوبی از این ماده گزارش شده است.[۱۲]

گزارش شده کلرهگزیدین اثر خود را از طریق انعقاد نوکلئوپروتئین ها و تغییرات سیتوپلاسمی اعمال می کند. این فرآیند باعث خروج مواد سازنده و پروتئین های سلول و در نهایت مرگ آن می شود.[۱۳]

با توجه به عوارض جانبی نیستاتین از جمله بالا بردن خطر ایجاد عفونت های ثانویه قارچی و باکتریال در دهان بهتر است این دارو تحت نظر متخصص بیماری های دهان یا دندانپزشکان آموزش دیده استفاده شود اما، دنچر عموما توسط دندان پزشکان عمومی و متخصصین پروتز به بیمار تحویل داده می‌شود و در نتیجه آنها معمولا اولین افرادی هستند که با دنچر استوماتیت در بیمارانشان مواجه می شوند. تعدادی زیادی از این دندانپزشکان درمان موارد خفیف تا متوسط دنچر استوماتیت را خودشان انجام می دهند و معمولا در موارد شدید یا عدم پاسخ به درمان این بیمار را به متخصص بیماری های دهان ارجاع می‌دهند. برای رفع این مشکل مطالعات مختلفی برای پیدا کردن یک جایگزین کم خطر برای نیستاتین انجام شده است.

لذا هدف ما در این مطالعه بررسی اثر کلرهگزیدین به عنوان یک دهان شویه در دسترس، وسیع الطیف با حداقل اثرات جانبی و شناخته شده برای دندانپزشکان بر روی تعداد کلونی های کاندیدا آلبیکانس (به عنوان عامل عفونی اصلی دنچر استوماتیت) و مقایسه اثر آن با نیستاتین به عنوان خط اول درمان دارویی دنچر استوماتیت بود.

**مواد و روش ها:**

این مطالعه به روش تجربی- آزمایشگاهی انجام گرفت. گروه مورد مطالعه کاندیدا آلبیکانس ATCC1880 به عنوان سوش استاندارد و خالص شده کاندیدا آلبیکانس بود. این ماده توسط محلول سالین استریل (NaCl 0.85%) به غلظت CFU/mL $۱٫۵ \times ۱۰^{۸}$ رقیق شد. غلظت محلول تهیه شده توسط دستگاه اسپکتوفتومتر UV-1203 Shimadzu (Shimadzu Corp., Kyoto, Japan)تایید شد، سپس محلول به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در دستگاه انکوباتور نگهداری شد. در ادامه سه سوسپانسیون با غلظت های مشخص از کاندیدا آلبیکانس برای آزمایش آماده شدند. این سوسپانسیون ها با رقیق کردن سوسپانسیون CFU/mL $۱/۵ \times ۱۰^{۸}$ توسط محلول سالین استریل به سوسپانسیون هایی با غلظت هایCFU/mL $۱۰^{۵}$ (سوسپانسیون A)،CFU/mL $۱۰^{۶}$ (سوسپانسیون B) و CFU/mL $۱۰^{۷}$ (سوسپانسیون C) صورت گرفت و توسط دستگاه اسپکتوفتومتر تایید شد. این سه سوسپانسیون بر اساس غلظت های گزارش شده از کاندیدا آلبیکانس در مخاط افراد مبتلا به دنچر استوماتیت انتخاب شده و در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند[۶،۱۴،۱۵]

در گام بعدی حجم ۱۰ سی سی از کلرهگزیدین ۰/۱۲٪ (Peridex,Proctor and Gamble, Cincinnati,Ohio,US) به حجم مشابهی از سوسپانسیون A( سوسپانسیون کاندیدا آلبیکانس با غلظتCFU/mL $۱۰^{۵}$ ) اضافه شد و در حین لغزش روی ویبراتور (HY-4 Mechanical Vibrator, Winex Instrument, London, UK)در زمان‌های ۱، ۲ ، ۳ و ۴ دقیقه بعد از اضافه شدن ، توسط لوپ لابراتواری از آن نمونه گرفته شد، در هر کدام از این زمان ها ۱۰ بار نمونه برداری صورت گرفت (مجموعا ۴۰نمونه). حجم نمونه ها بر

اساس مطاعه Sousa و همکاران صورت گرفت.[۱۵] هر یک از نمونه ها به صورت جداگانه کدگذاری و در محیط Sabouraud's dextrose agarکشت داده شد و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. زمان های نمونه گیری بر اساس آزمون Time-kill Test تخمین زده شده بودند.

در قدم بعدی کلرهگزیدین ۰/۱۲٪ به هر کدام از سوسپانسیون های A و B ( سوسپانسیون کاندیدا آلبیکانس با غلظت $۱۰^{۶}$ CFU/mL ) AوC( سوسپانسیون کاندیدا آلبیکانس با غلظت$۱۰^{۷}$ CFU/mL ) اضافه شده و مراحلی مشابه با آنچه برای سوسپانسیون A انجام شده بود، برای این دو سوسپانسیون نیز انجام شد به صورتی که در انتهای این مرحله از مجموع سه سوسپانسیون کاندیدا آلبیکانس ترکیب شده با کلرهگزیدین در چهار زمان تعیین شده ۱۲۰ پلیت کشت داده وجود داشت.

طبق فرایندی مشابه با آنچه برای کلرهگزیدین ۰/۱۲٪ انجام شده بود ، نیستاتین ۱۰۰,۰۰۰ واحد (Lehigh Valley Technologies Inc., Allentown, US)به سوسپانسیون های تهیه شده از کاندیدا آلبیکانس (A,B,C) اضافه شد و در چهار زمان۱، ۲ ، ۳ و ۴ دقیقه مورد نمونه گیری، کشت و کدگذاری قرار گرفت. در گروه کنترل فرایند مشابهی انجام شد ولی فقط به جای دو ماده ذکر شده از استریل سالین استفاده شد. در پایان نمونه برداری از سه گروه مورد آزمایش (کلرهگزیدین، نیستاتین و کنترل) در چهار زمان ۱، ۲ ، ۳ و ۴ دقیقه بعد از اضافه شدن به سه غلظت اولیه کاندیدا آلبیکانس (A,B,C)مجموع ۳۶۰ پلیت کشت شده وجود داشت. به منظور به حداقل رساندن سوگیری مطالعه هر کدام از پلیت ها به صورت تصادفی کد گذاری عددی شدند. بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد تعداد کلونی های رشد کرده کاندیدا آلبیکانس در هر پلیت توسط دستگاه کلونی کانتر (TSC6, Techne Inc, NJ, US) شمارش شد. به منظور حفظ روایی و پایایی این فرآیند این کار به صورت جداگانه دو بار توسط دو تکنسین مجرب صورت گرفت.

در پایان کد پلیت ها به اسم هرکدام از زیرگروه های مورد مطالعه برگردانده شد و داده های بدست آمده توسط آزمون های آماری ANOVA و Friedman Test تحلیل شدند. حد آستانه معنا داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته ها:**

در بررسی تاثیر زمان مجاورت مواد مورد آزمایش با غلظت های مختلف کاندیدا، بر تعداد کلونی های نهایی کاندیدا آلبیکانس، تفاوت معنا داری بین هیچ کدام از زمان های ۱، ۲ ، ۳ و ۴ دقیقه در هیچ کدام از مواد مورد آزمایش وجود نداشت. این وضعیت برای تمامی سوسپانسیون های کاندیدا آلبیکانس ($۱۰^{۵}$،$۱۰^{۶}$،$۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر) صادق بود. (P>۰/۰۵)

در بررسی تاثیر مواد مورد آزمایش بر تعداد کلونی های کاندیدا آلبیکانس، به دلیل مشابه بودن نتایج در زمان های مختلف صرفا نتایج در زمان یک دقیقه ذکر می شود.

کلرهگزیدین:

در سوسپانسیون A غلظت $۱۰^{۵}$ سلول زنده در میلی لیتر ) تعداد کلونی های گروه کلر هگزیدین فقط با گروه کنترل تفاوت معنا داری نشان داد (P =۰/۰۲) ولی با نیستاتین تفاوت معنا داری نداشت. (P=۰/۳۲) در این غلظت کلرهگزیدین و نیستاتین تعداد کلونی ها را به صفر سلول زنده در میلی لیتر رسانده بودند.

در سوسپانسیون B (غلظت $۱۰^{۶}$ سلول زنده در میلی لیتر ) تعداد کلونی های گروه کلرهگزیدین فقط با گروه کنترل تفاوت معنا داری نشان داد. (P =۰/۰۰) و با نیستاتین تفاوت معنا داری نداشت. (P=۰/۲۹) در این غلظت نیز کلرهگزیدین و نیستاتین تعداد کلونی ها را به صفر سلول زنده در میلی لیتر رسانده بودند.

در سوسپانسیون C (غلظت $۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر ) تعداد کلونی های گروه کلر هگزیدین با نیستاتین (P=۰/۰۳) و گروه کنترل تفاوت معنا داری نشان داد. (P=۰/۰۰) در این سوسپانسیون کلرهگزیدین تعداد کلونی ها را به ۱۵۱۴۲ سلول زنده در میلی لیتر رسانده در صورتی که نیستاتین تعداد

کلونی ها را به صفر سلول زنده در میلی‌لیتر رسانده بود. (جدول ۱و ۲).

**جدول ۱- میزان کلونی کاندیدا آلبیکانس بر حسب غلظت و به تفکیک گروه های مورد مطالعه**

| گروه ها | غلظت | انحراف معیار ± میانگین |
|---|---|---|
| کنترل | $۱۰^{۵}$ | ۲۲۶۶۰/۶۷±۹۲۷/۳۶ |
| | $۱۰^{۶}$ | ۱۶۳۰۰۰±۳۹۴۲/۰۸ |
| | $۱۰^{۷}$ | ۶۷۴۴۰۰±۱۷۴۶۴/۸۳ |
| نیستاتین | $۱۰^{۵}$ | .00±.000 |
| | $۱۰^{۶}$ | .00±.000 |
| | $۱۰^{۷}$ | .00±.000 |
| کلرهگزیدین | $۱۰^{۵}$ | .00±.000 |
| | $۱۰^{۶}$ | .00±.000 |
| | $۱۰^{۷}$ | ۱۵۱۴۲/۸۶±۷۴۱۷/۷۳ |

**نیستاتین:**

در سوسپانسیون A (غلظت $۱۰^{۵}$ سلول زنده در میلی لیتر ) تعداد کلونی های گروه نیستاتین فقط با گروه کنترل تفاوت معنا داری نشان داد. (P=۰/۰۰) اما با گروه های کلرهگزیدین تفاوت معنا داری نشان نداد. در این غلظت نیستاتین و کلرهگزیدین هر دو تعداد کلونی های کاندیدا آلبیکانس را به صفر سلول زنده در میلی لیتر رسانده بودند.

در سوسپانسیون B (غلظت $۱۰^{۶}$ سلول زنده در میلی لیتر ) تعداد کلونی ها در گروه نیستاتین فقط با گروه کنترل تفاوت معنا داری نشان داد. (P=۰/۰۰) اما این تفاوت با گروه کلرهگزیدین معنا دار نبود. در این غلظت نیز نیستاتین و کلرهگزیدین تعداد کلونی ها را به صفر سلول زنده در میلی لیتر رسانده بودند.

در سوسپانسیون C (غلظت $۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر ) تعداد کلونی ها در گروه نیستاتین با هر دو گروه کلرهگزیدین (P=۰/۰۳)و کنترل(P=۰/۰۰) تفاوت معنا داری نشان داد. در این سوسپانسیون کلرهگزیدین تعداد کلونی ها را به ۱۵۱۴۲ سلول زنده در میلی لیتر رسانده در صورتی که نیستاتین تعداد کلونی ها را به صفر سلول زنده در میلی لیتر رسانده بود.

-تاثیرغلظت های مختلف مورد آزمایش کاندیدا بر تعداد کلونی های نهایی کاندیدا آلبیکانس:

در مورد نیستاتین ۱۰۰,۰۰۰ واحد در هیچ یک از زمان ها تفاوت معنا داری بین غلظت های مختلف کاندیدا آلبیکانس ($۱۰^{۵}$،$۱۰^{۶}$،$۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر) دیده نشد.(P=۱/۰۰) تعداد تمامی کلونی های در تمامی این موارد به صفر سلول زنده در میلی لیتر رسیده بود .

در مورد کلرهگزیدین ۰/۱۲٪ تفاوت معنا داری بین تاثیر آن در غلظت $۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر با $۱۰^{۶}$ و$۱۰^{۵}$ سلول زنده در میلی لیتر وجود داشت.(P=۰/۰۰). بیشترین اثر گذاری در کاهش تعداد کلونی های کاندیدا بر روی سوسپانسیون های AوB (غلظت های $۱۰^{۵}$، $۱۰^{۶}$ سلول زنده در میلی لیتر) و کمترین اثر آن بر روی سوسپانسیون گروه C ($۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر)مشاهده شد.

در گروه کنترل در هیچ یک از زمان ها تفاوت معنا داری بین غلظت های مختلف کاندیدا آلبیکانس ($۱۰^{۵}$،$۱۰^{۶}$،$۱۰^{۷}$ سلول زنده در میلی لیتر) دیده نشد.(P=۱/۰۰) (جدول ۱).

**بحث:**

این مطالعه نشان داد اثر بخشی هیچ کدام از مواد مورد مطالعه در هیچ کدام از سه سوسپانسیون مورد آزمایش تحت تاثیر زمان های مختلف نمونه برداری(۱، ۲ ، ۳ و ۴ دقیقه) قرار نگرفتند. به عبارت دیگر افزایش زمان تماس کلرهگزیدین۰/۱۲٪ و نیستاتین با سوسپانسیون های حاوی کاندیدا در بازه های زمانی انتخاب شده باعث افزایش اثر بخشی آن ها و کاهش تعداد کلونی های باقی مانده کاندیدا آلبیکانس نشده بود.

این موضوع می تواند بیان کننده این حقیقت باشد که هر دو ماده بیشترین اثر خود را در طی یک دقیقه اول مجاورتشان با سوسپانسیون های کاندیدا آلبیکانس می گذارند و بعد از این زمان تاثیر معنا داری در کاهش کلونی های کاندیدا آلبیکانس ایجاد نمی کند.

بنابراین می توان اینگونه برداشت کرد که استفاده از آن به میزان بیشتر از یک دقیقه سودی نداشته و غیرمنطقی خواهد بود. این یافته استفاده بالینی این مواد را هم تسهیل می کند، چرا که استفاده بیش از یک دقیقه از این مواد برای بیمار هم دشوار است.

این داده‌ها می‌توانند در ارتباط با ویژگی ای به نام post anti-fungal effect نیز معنا پیدا کنند که برای هر دو ماده کلرهگزیدین و نیستاتین گزارش شده است. این پدیده بدین معنی است که با وجود اکسپوژر کوتاه مدت به محیط قارچی، این مواد اثرات ضد قارچی خود را برای مدت طولانی تری اعمال خواهند کرد[۱۶،۱۷]

به دلیل مشابه بودن نتایج در تمام زمان های مورد آزمایش، در ادامه فقط به بحث در مورد اثرات کلرهگزیدین و نیستاتین در زمان یک دقیقه پرداخته می شود.

در این مطالعه مشاهده شد در سوسپانسیون ($10^7$ سلول زنده در میلی لیتر) ، نیستاتین در مهار رشد کاندیدا آلبیکانس به صورت معنا داری قوی تر از کلرهگزیدین۰/۱۲٪ عمل کرد. هم راستا با این نتایج، Falah-Taftiو همکاران در مطالعه خود بر روی سطح دنچر مشاهده کردند که نیستاتین به صورت کامل باعث مهار کلونیزاسیون کاندیدا آلبیکانس روی سافت لاینر دنچر می شود. [۱۸] Bergendal و همکاران نیز اثر بخشی قوی نیستاتین را در یک مطالعه بالینی تایید کرده و مشاهده کردند طی یک دوره مصرف نیستاتین علایم بالینی دنچر استوماتیت ناشی از کاندیدا به صورت برگشت پذیری از بین می رود. [۱۹] لذا بر اساس نتایج مطالعات مختلف خانواده Polyeneها از جمله نیستاتین مدت ها به عنوان خط اول درمان بر علیه کاندیدا آلبیکانس در بیماران مبتلا به دنچر استوماتیت به کار رفته است. این دارو با اتصال به ارگوسترول موجود در دیواره سلولی کاندیدا باعث نشت یون پتاسیم، اسیدیفیکاسیون و سوراخ شدن دیواره سلولی و در نهایت مرگ کاندیدا می شود.[۱۰]

Liuو همکاران نشان دادند خانواده Polyene ها قسمتی از این اثرات را از طریق تغییر در بیان ژن های کاندیدا اعمال می کنند.[۲۰]

اگرچه یک مشکل قابل تامل در ارتباط با تجویز این گروه از داروها، مقاومت رو به افزایش کاندیدا آلبیکانس به درمان های مرسوم از جمله درمان توسط خانوادهPolyene ها می باشد.[۲۱]

بر خلاف نتایج مطالعه حال حاضر ، Epsteinو همکاران در مطالعه خود مشاهده کردند نیستاتین نمی‌تواند یک ضدقارچ مناسب برای درمان مشکلات دهانی بعد از پیوند مغز استخوان باشد و در ضایعات موکوزیت دهان در افراد مبتلا به لوسمی راهگشا نیست.[۲۲] بر خلاف پیش فرض مطالعه ذکر شده، عامل اصلی ایجاد موکوزیت بعد پیوند استخوان، باکتری های گرم منفی هستند و قارچ ها نقش کوچکی در ایجاد این ضایعات را بر عهده دارند، بنابر این اثر کم نیستاتین بر روی آن دلیل بر ضعف دارو نمی باشد بلکه این نتیجه به دلیل انتخاب نامناسب دارو است.

Fallah-tafti و همکاران مشاهده کردند که نیستاتین حتی با اضافه شدن به ماده بهسازی بافتی با وجود اثرات قوی در کوتاه مدت ،تنها سه روز می تواند اثرات ضد کاندیدایی خود را در مجاورت با بزاق اعمال کند و نمی تواند به صورت طولانی مدت اثر ضد ضد کاندیدایی از خود بروز دهد که این اثر به ناپایداری، شسته شدن و تضعیف آن در حضور بزاق نسبت داده شده است.[۲۳]

بر اساس نتایج مطالعه ما در غلظت های$10^5$و $10^6$ سلول زنده در میلی لیتر از کاندیدا آلبیکانس، توانایی ضد کاندیدایی کلرهگزیدین۰/۱۲٪ هیچ تفاوت معنا داری با نیستاتین نداشته است و به خوبی نیستاتین، در مهارکردن کاندیدا آلبیکانس موثر بوده و توانسته همچون نیستاتین تعداد کلونی های کاندیدا آلبیکانس را به صفر سلول زنده در میلی لیتر برساند.

Ercanو همکاران نیز در مطالعه خود اثر گذاری کلرهگزیدین با غلظت بالا را تایید کرده و گزارش کردند این ماده باعث حذف کامل کاندیدا در کانال ریشه شده است.[۲۴]

Yaghooti Khorasaniو همکاران اثر مهاری کلرهگزیدین بر روی کاندیدا آلبیکانس را با روش اندازه گیری هاله عدم رشد، تایید کردند اگرچه در مطالعه ذکر شده، کلرهگزیدین در مقایسه با هیپیوکلریت اثر کمتری از خود بروز داده است.[۲۵]

مطالعات دندانپزشکی که اثر ضدقارچی کلرهگزیدین را در حیطه دندانپزشکی را بررسی کرده اند مکانیسم عمل آن را به صورت انعقاد نوکلئو پروتین ها و مهار جوانه زدن مخمر توضیح داده اند.[۲۶،۲۷]

Sharonو همکاران مشاهده کردند با وجود اثر بخشی آزمایشگاهی مطلوب کلرهگزیدین بر روی کاندیدا، کلرهگزیدین در بیماران مبتلا به لوسمی اثر مهاری کمی بر روی کاندیدا دارد.[۲۸]

این نتیجه‌گیری بالینی ممکن است تحت تاثیر مقاومت دارویی ایجاد شده در این بیماران قرار گرفته باشد. زیرا بیماران لوسمیک به دلیل نقص ایمنی برای پیشگیری و درمان عفونت های فرصت طلب به صورت مداوم از دارو های ضد قارچ سیستمیک و موضعی استفاده می کنند که ممکن است باعث مقاومت گونه های کاندیدا به داروهای ضعیف تر از جمله کلرهگزیدین شده باشد.

**نتیجه گیری:**

کلرهگزیدین ۰/۱۲٪ به عنوان یک ماده کم خطر، ارزان و در دسترس می توانند در غلظت های پایین تا متوسط کاندیدا آلبیکانس جای گزین مناسبی برای نیستاتین باشند و نقش موثری در درمان دنچر استوماتیت با منشا کاندیدایی ایفا کند. در غلظت های بالاتر کاندیدا آلبیکانس، نیستاتین اثر مهاری بیشتری دارد .

**تشکر و قدردانی:**

صمیانه از همفکری دکتر رضا یزدانی و کمک های خانم هما فروهش تهرانی(میکروبیولوژیست) و آقای دکتر محمد جواد خرازی فرد( مشاور آماری) تشکر و قدر دانی می کنیم.

## References:


1- Cueto A, Martinez R, Niklander S, Deichler J, Barraza A, Esguep A. Prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of Valparaiso, Chile. Gerodontology 2013; 30:201-6.

2-Zissis A, Yannikakis S, Harrison A. Comparison of denture stomatitis prevalence in 2 population groups. Int J prosthodont 2006;19:621-5.

3-Wilson J. The aetiology, diagnosis and management of denture stomatitis. Br Dent J 1998;185:380-4.

4-Dorko E, Jenca A, Pilipcinec E, Danko J, Svicky E, Tkacikova L. Candida-associated denture stomatitis. Folia microbiol 2001;46:443-6.

5-Lesan S, Darnahal A, Rahbar M, Hajifattahi F. Evaluation of relation between cigarette smoking and colony count of salivary candida. J Res Dent Sci. 2016; 13 (1) :20-24

6-Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL, Redding SW. Denture stomatitis: a role for Candida biofilms. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod
2004; 98:53-9.

7-Pires FR, Santos EB, Bonan PR, De Almeida OP, Lopes MA. Denture stomatitis and salivary Candida in Brazilian edentulous patients. J Oral Rehabil 2002;29:1115-9.

8-Bilhan H, Sulun T, Erkose G, Kurt H, Erturan Z, Kutay O, et al. The role of Candida albicans hyphae and Lactobacillus in denture-related stomatitis. Clin Oral Investig 2009;13:363-8.

9-Girois SB, Chapuis F, Decullier E, Revol BG. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:138-49.

10-Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. Am J Med 2012;125:S3-13.

11-Tabary N, Chai F, Blanchemain N, Neut C, Pauchet L, Bertini S, et al. A chlorhexidine-loaded biodegradable cellulosic device for periodontal pockets treatment. Acta Biomater 2014;10:318-29.

12-Barasch A, Safford MM, Dapkute-Marcus I, Fine DH. Efficacy of chlorhexidine gluconate rinse for treatment and prevention of oral candidiasis in HIV-infected children: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97:204-7.

13-Nittayananta W, DeRouen TA, Arirachakaran P, Laothumthut T, Pangsomboon K, Petsantad S, et al. A randomized clinical trial of chlorhexidine in the maintenance of oral candidiasis-free period in HIV infection. Oral Dis 2008;14:665-70.

14-Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: development, architecture, and drug resistance. J Bacteriol 2001;183(18):5385-94.

15- Sousa FA, Paradella TC, Koga-Ito CY, Jorge AO. Effect of sodium bicarbonate on Candida albicans adherence to thermally activated acrylic resin. Braz Oral Res. 2009;23:381-5.

16-Samaranayake YH, Yau JY, Thein ZM, Jayatilake JA, Yeung KW, Samaranayake LP. The post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, nystatin, ketoconazole and 5-fluorocytosine and its impact on the colonization traits of Candida glabrata. Med Mycol 2010;48:725-34.

17-Calamari SE, Bojanich MA, Barembaum SR, Berdicevski N, Azcurra AI. Antifungal and post-antifungal effects of chlorhexidine, fluconazole, chitosan and its combinations on Candida albicans. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16.

18-Falah-Tafti A, Jafari AA, Lotfi-Kamran MH, Fallahzadeh H, Hayan RS. A Comparison of the eFficacy of Nystatin and Fluconazole Incorporated into Tissue Conditioner on the In Vitro Attachment and Colonization of Candida Albicans. Dent Res J (Isfahan) 2010;7:18-22.

19-Bergendal T, Isacsson G. Effect of nystatin in the treatment of denture stomatitis. Scand J Dent Res 1980;88:446-54.

20- Liu TT, Lee RE, Barker KS, Lee RE, Wei L, Homayouni R, et al. Genome-wide expression profiling of the response to azole, polyene, echinocandin, and pyrimidine antifungal agents in Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(6):2226-36.

21- Nett JE, Crawford K, Marchillo K, Andes DR. Role of Fks1p and matrix glucan in Candida albicans biofilm resistance to an echinocandin, pyrimidine, and polyene. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(8):3505-8.

22-Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:682-9.

23-Fallah-tafti A, Jafari A, Mirzaeiipoorm L, Ashoori H. Stability and duration of antifungal effects of Nystatin and Fluconazole mixed with a tissue conditioner on colonization of Candida Albicans (in vitro). J Res Dent Sci. 2014; 11 (1) :21-26

24-Ercan E, Dalli M, Dulgergil CT. In vitro assessment of the effectiveness of chlorhexidine gel and calcium hydroxide paste with chlorhexidine against Enterococcus faecalis and Candida albicans. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102(2):e27-31.

25-Yaghooti Khorasani M, Bahramabadi R, Moghbeli H. In vitro comparison of the antimicrobial efficacy of Zataria multiflora®, Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite against Enterococcus faecalis and Candida albicans . J Res Dent Sci. 2015; 12 (1) :21-26

26-Fathilah AR, Himratul-Aznita WH, Fatheen AR, Suriani KR. The antifungal properties of chlorhexidine digluconate and cetylpyrinidinium chloride on oral Candida. J Dent 2012;40:609-15.

27-Pizzo G, Giuliana G. Antifungal activity of chlorhexidine containing mouthrinses. An in vitro study. Minerva Stomatol 1998;47:665-71.

28-Sharon A, Berdicevsky I, Ben-Aryeh H, Gutman D. The effect of chlorhexidine mouth rinses on oral Candida in a group of leukemic patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977;44:201-5.