ORIGINAL ARTICLE

Pediatric Catheters Infectivity and Identification of Candida Species Isolated from Hospitalized Patients in Mashhad Pediatric Hospital

Bahar Nejati[1],
Seyed Javad Sayedi[2],
Tahereh Shokohi[3,4],
Mohammad Taghi Hedayati[3,4],
Mojtaba Nabili[5]
Seyed Jaber Mousavi[6],
Mohammad Esmaeeli[7],
Maryam Moazeni[3,8]

[1] MSc Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Neonatal Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Professor, Department of Medical Mycology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
[6] Associate Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Professor, Department of Pediatric Nephrology, Dr. Sheikh Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[8] Assistant Professor, Department of Medical Mycology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 15, 2020 ; Accepted May 29, 2021)

Abstract

Background and purpose: Invasive candidiasis in infants has high mortality rate and is often associated with colonization on medical devices such as catheters. *Candida* colonization is considered as a predisposing factor for *Candida* related infection. The aim of this study was to evaluate the rate of catheters infectivity by *Candida* species.

Materials and methods: In this descriptive cross-sectional study, sampling was done from catheters of hospitalized children (0-18 years old) in pediatric intensive care unit (PICU) in Mashhad Dr. Sheikh Hospital, June-November 2018. All catheters were evaluated to determine the extent of contamination and early identification of isolates was done by morphological and molecular methods.

Results: The types of catheter infectivity for 114 samples included colonization or infective (n=25 isolates, 21.92%), contamination (n=4, 3.5%), and no growth (n=85 isolates, 56.74%). The most isolated species was *C. albicans* (n=18, 13.39%), followed by *C. glabrata* (n=9, 19.56%), *C. krusei* and *C. parapsilosis* (n=7, 15.21%, each isolate), *C. tropicalis* (n=3, 6.25%), and *C. lusitaniae* and *C. kefyr* (n=1, 2.17% each isolate).

Conclusion: Isolation of *Candida* species in 25% of catheters raised the possibility of colonization, considering the catheters as an exogenous potential source of candidiasis which is very important in PICU.

Keywords: catheters, pediatrics, neonates, *Candida*

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(198): 48-59 (Persian).

* **Corresponding Author: Maryam Moazeni -** Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Moazeni.maryam@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 198 تیر سال 1400 (59-48)

ارزیابی میزان آلودگی کاتترهاو تعیین گونه ایزوله های *کاندیدا*جدا شده ازکاتترهای بیماران بستری در بیمارستان کودکان مشهد

بهار نجاتی[1]
سیّد جواد سیّدی[2]
طاهره شکوهی[3و4]
محمد تقی هدایتی[3و4]
مجتبی نبیلی[5]
سید جابر موسوی[6]
محمد اسماعیلی[7]
مریم موذنی[3و8]

چکیده

سابقه و هدف: کاندیدیازیس مهاجم در کودکان با میزان مرگ و میر بالایی همراه بوده واغلب اوقات با کلونیزاسیون بر روی دستگاه‌های پزشکی مانند کاتتر مرتبط است. به‌نظر می‌رسد کلونیزاسیون کاندیدا به‌عنوان یک پیش‌نیاز برای عفونت کاندیدایی مطرح است. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی میزان آلودگی کاتترها توسط گونه‌های *کاندیدا* می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-مقطعی نمونه‌گیری در بازه زمانی خرداد لغایت آبان ماه 1397 از کاتترهای کودکان بستری (18-0 سال) در بخش مراقبت ویژه کودکان (PICU) بیمارستان دکتر شیخ شهر مشهد صورت پذیرفت. هر یک از کاتترها جهت تعیین میزان آلودگی ارزیابی شدند و شناسایی ایزوله‌ها توسط روش‌های مورفولوژیک و مولکولار انجام شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج حاصل از شمارش کلنی، نوع آلودگی کاتترها برای 114 نمونه به‌صورت زیر به‌دست آمد: 25 نمونه با قابلیت ایجاد کلونیزاسیون و یا عفونت (21/92 درصد)، 4 نمونه آلوده (3/5 درصد) و 85 نمونه غیرآلوده (56/74 درصد). در بین استرین‌های رشد کرده، *کاندیدا آلبیکنس* با 18 ایزوله و بیش‌ترین فراوانی (13/39 درصد) و پس از آن به‌ترتیب 9 ایزوله *کاندیدا گلابراتا* (19/56 درصد)، *کاندیدا کروزه‌ای* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* هر کدام با 7 ایزوله شناسایی شده (15/21 درصد)، 3 ایزوله *کاندیدا تروپیکالیس* (6/25 درصد) و نهایتاً *کاندیدا لوزیتانیا* و *کاندیدا کفیر* هر کدام با 1 ایزوله شناسایی شده (2/17 درصد)، بیش‌ترین فراوانی را داشتند.

استنتاج: مجموعا میزان آلودگی مخمری در 25 درصد کاتترها، احتمال ایجاد کلونیزاسیون را مطرح نمود، بنابراین کاتترها می‌توانند به عنوان یک منبع بالقوه اگزوژن در ایجاد کاندیدیازیس نقش داشته باشند. که این امر در بخش PICU بسیار حائز اهمیت است.

واژه های کلیدی: کاتتر، کودکان و نوزادان، کاندیدا

مقدمه

اصطلاح کاندیدیازیس مهاجم، شامل طیف وسیعی از بیماری‌های حاد و مهاجم بوده که شامل کاندیدمی، کاندیدیازیس منتشره، درگیری ارگان‌های عمقی، اندوکاردیت و مننژیت می‌شود(1،2).

مولف مسئول: مریم موذنی - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی E-mail:Moazeni.maryam@gmail.com
1. دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، مرکز تحقیقات نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
3. مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. استاد، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استادیار، دانشکده پزشکی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
6. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
7. استاد، گروه نفرولوژی کودکان، بیمارستان دکتر شیخ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
8. استادیار، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1399/5/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1399/5/28 تاریخ تصویب : 1400/3/8

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

کاندیدیازیس مهاجم دارای میزان مرگ و میر قابل توجه (40 تا 50 درصد) و درمان بسیار پر هزینه می‌باشد(7-3). شرایط مستعدکننده در بیماران بستری در بیمارستان‌ها شامل جراحی قلب باز و تعویض دریچه، اقدامات پزشکی از قبیل کاتترگذاری داخل عروقی و سوندگذاری درون مجاری، تضعیف سیستم‌های دفاعی متعاقب شرایط فیزیولوژیک ازقبیل بارداری، بیماری‌های ناتوان‌کننده، بیماری‌های اتوایمیون و دیابت و سایر عوامل تضعیف‌کننده سیستم دفاعی بدن می‌باشد. تمامی موارد ذکر شده منجر به افزایش رشد مخمر و ایجاد کلونیزاسیون می‌شوند(8). هرچند انتقال بیمارستانی ممکن است از طریق منابع خارجی (exogenous) مانند دستگاه‌های پزشکی آلوده و دست پرسنل مراقبت سلامتی رخ دهد(9). اپیدمیولوژی کاندیدمی طی چند دهه اخیر تغییر کرده است(10). اگرچه *کاندیدا آلبیکنس* مسئول اکثر موارد کاندیدمی بیمارستانی می‌باشد، اما گونه‌های کاندیدا غیر *آلبیکنس* شامل: *کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا تروپیکالیس*، *کاندیدا کروزه ای* و *کاندیدا گیلرموندی* منجر به قسمت عمده ای از عفونت‌های مرتبط با کاندیدا می‌شوند(13-11). *کاندیدا اوریس* (*Candida auris*) مقاوم به چندین دارو به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک نگرانی کلینیکی نوظهور و مهم برای سلامتی انسان‌ها، مخصوصاً در بیماران بستری که دارای بیماری‌های زمینه‌ای جدّی می‌باشند، شناخته می‌شود(14). این جابه‌جایی در عامل مسبّب عفونت از *کاندیدا آلبیکنس* به سمت گونه‌های کاندیدا غیرآلبیکنس، به‌طرز چشمگیری با افزایش مرگ و میر و کاهش حساسیت به داروهای ضدّقارچی همراه می‌باشد. مواجهه قبلی با آزول‌ها جهت پروفیلاکسی و اکینوکندین‌ها جهت درمان ممکن است به عنوان یک فاکتور مهم که منجر به افزایش موارد کاندیدیازیس توسط گونه‌های کاندیدا غیر آلبیکنس می‌شوند، محسوب گردد(15،14). کودکان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (PICU) جمعیت ناهمگنی از کودکان هستند که دارای ریسک‌های قطعی بالایی جهت ابتلا به بیماری قارچی مهاجم می‌باشند. این ریسک ها نتیجه ترکیب منحصر به فرد شرایط کلینیکی پیچیده و حیاتی می‌باشد که عبارت از نیاز به بستری طولانی مدّت، مداخلات تهاجمی مکرر و حضور دستگاه‌های خارجی از قبیل کاتترها و لوله‌های تراشه هستند. عامل غالب در ایجاد بیماری قارچی مهاجم در PICU کاندیدیازیس مهاجم می‌باشد(16). ارزیابی میزان مرگ و میر ایجاد بیماری قارچی مهاجم در PICU به دلیل تنوع بالا در شدّت و پیچیدگی شرایط زمینه‌ای بیماران، بسیار مشکل می‌باشد. با این حال با توجه به منابع موجود، 72 تا 78 درصد از کاندیدمی، مرتبط با کاتتر در بیماران بخش مراقبت ویژه در نظر گرفته می‌شود(18،17). کودکان مبتلا به بدخیمی‌های خونی (مخصوصاً لوکمی حاد)، گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی، گیرندگان پیوند اندام‌های سخت، افراد دارای نقص ایمنی اولیه یا اکتسابی و نوزادان نارس بیش‌تر در معرض خطر ابتلا می‌باشند(20،19). اهمیت روزافزون عفونت‌های کاندیدایی مهاجم مرتبط با کاتتر در بیمارستان‌ها و مخصوصا در بخش PICU و توجه به اهمیت کاتترها به عنوان یکی از منابع اصلی ابتلا به کاندیدیازیس مهاجم، این ایده را مطرح نمود که به بررسی نوع عفونت‌زایی کاتترها و همچنین تعیین هویت ایزوله‌های احتمالی جدا شده از آن‌ها بپردازیم. بنابراین مطالعه حاضر با هدف انجام موارد ذکر شده در جمعیت کودکان بستری در بخش PICU بیمارستان تخصصی کودکان دکتر شیخ در مشهد که به عنوان سانتر شمال شرق کشور محسوب می شود، طراحی گردید. بر اساس دانسته‌های ما این روش تحقیق بر روی کاتترها و در جمعیت کودکان تاکنون در ایران انجام نگرفته بود.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع توصیفی- مقطعی است که به مدت 6 ماه در بازه زمانی خرداد لغایت آبان ماه در سال 1397 صورت پذیرفت. نمونه‌گیری به‌صورت سرشماری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

با شرط استفاده از کاتترها به مدت حداقل 72 ساعت برای بیماران و همچنین عدم خروج کاتتر قبل از نمونه گیری انجام شد. مطالعه حاضر به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با شناسه اخلاق IR.MAZUMS.REC 1397.1233 رسید.

جمع آوری نمونه ها و تعیین نوع آلودگی کاتترها (Types of Catheter Infectivity)

جهت جمع‌آوری ایزوله‌ها از هر کاتتر (کاتتر ورید مرکزی/ کاتتر ادراری/ کاتتر نافی/ لوله تراشه/ کاتتر دیالیز/ chest tube)، دو نمونه گرفته شد که شامل : 1- قبل از خارج کردن کاتتر یک سوآب پنبه‌ای مرطوب شده با سرم فیزیولوژی استریل را به داخل لومن بخش hub کاتتر برده و از قسمت داخل آن نمونه‌گیری انجام گرفت(21)، 2- انتهای کاتتر(Tip) را با قیچی استریل قطع نمودیم. یک نمونه سوم هم از سطح پوست اطراف کاتتر با سوآب مرطوب شده با سرم فیزیولوژی استریل گرفته شد. هر کدام از نمونه‌ها را در یک لوله فالکون استریل جداگانه حاوی 2 میلی‌لیتر محیط سابورو دکستروز براث (SDB) (QUELAB-LABORATORIES INC.,Canada) همراه با پن استرپ (Thermo Fisher Scientific,USA)، قرار داده و لوله‌های حاوی نمونه در vortex mixer به مدت 1 دقیقه تکان داده شدند(22)، از سوسپانسیون به دست آمده جهت رقت‌سازی استفاده گردید. از رقّت‌های 1، 0/1، 0/01 در محیط کشت سابورو دکستروز آگار (SDA) (QUELAB-LABORATORIES INC.,Canada) همراه با پن استرپ کشت داده شد. CFU/ml با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید: تعداد کلنی‌های شمارش شده ضربدر فاکتور رقت، تقسیم بر حجم سوسپانسیون کشت داده شده در پلیت. در نهایت تعیین نوع کاتتر (آلودگی و یا قابلیت ایجاد کلونیزاسیون)، با توجه به آستانه معنی‌دار بیش‌تر/ مساوی 10^3 ($\geq 10^3$) براساس مطالعات مشابه قبلی(23،24) انجام پذیرفت.

تعیین هویت ایزوله های به دست آمده

تست تولید جرم تیوب و کشت بر روی محیط کروم آگار کاندیدا

جهت شناسایی اولیه گونه‌های *کاندیدا آلبیکنس* و *کاندیدا دابلینینسیس* از تست تولید جرم تیوب استفاده شد(26،25). جهت شناسایی اولیه ایزوله‌های احتمالی، هر یک از نمونه‌ها بر روی محیط CHROMAgar Candida (QUELAB-LABORATORIES INC., Canada)، کشت داده شدند. افتراق براساس رنگ کلنی‌ها صورت گرفت. به این ترتیب که: *کاندیدا آلبیکنس* (سبز)، *کاندیدا گلابراتا* (ارغوانی)، *کاندیدا کروزه‌ای* (صورتی)، *کاندیدا تروپیکالیس* (آبی متالیک) و کلنی‌های سفید یا شیری مربوط به سایر گونه‌ها، عنوان شدند(27).

روش‌های مولکولار مبتنی بر PCR

جهت شناسایی مولکولی ایزوله‌های جداشده، DNA ایزوله‌های مخمری با استفاده از روش جوشاندن استخراج شد(28). ناحیه Internal Transcribed Spacer (ITS) توسط واکنش Polymerase Chain Reaction (PCR) و با استفاده از جفت پرایمرهای ITS1 (5-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3) و ITS4 (5-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3) تکثیر شدند(29). شرایط دمایی واکنش PCR به‌صورت زیر تعریف شد: دناتوراسیون اولیه در دمای 94 درجه سانتی‌گراد به مدت 5 دقیقه؛ 25 سیکل جهت دناتوراسیون در دمای 94 درجه سانتی‌گراد به مدت 30 ثانیه، اتصال در 56 درجه سانتی‌گراد به مدت 45 ثانیه، گسترش در 72 درجه سانتی‌گراد به مدت 1 دقیقه؛ در آخرین مرحله گسترش نهایی در 72 درجه سانتی‌گراد به مدت 7 دقیقه. سپس محصولات PCRتحت تأثیر هضم آنزیمی به‌وسیله آنزیم محدودالاثر *Msp* I (Thermo Fisher Scientific,USA)، قرار گرفتند. سپس در دستگاه Thermal Cycler (BioRAD,C1000-USA) به مدت 5 دقیقه و در دمای 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

نمودیم. در مرحله بعد جداسازی قطعات هضم شده توسط آنزیم از یکدیگر، به‌واسطه الکتروفورز محصولات (Restriction Fragment Length Polymorphism) PCR-RFLP بر روی ژل آگارز 2 درصد انجام گرفت(31،30). اجزای واکنش PCR-RFLP عبارت بودند از: آب عاری از نوکلئاز، 10X FastDigest or 10X FastDigest Green Buffer، DNA یا همان محصول PCR و FastDigest enzyme یا همان *Msp* I. شناسایی نهایی ایزوله‌ها از طریق مقایسه باندهای حاصل از الکتروفورز با الگوهای استاندارد حاصل از نتایج مطالعات گذشته بر روی گونه‌های کاندیدا صورت گرفت(32). جهت افتراق گونه‌های درون کمپلکس *آلبیکنس* (*کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا آفریکانا* و *کاندیدا دابلینینسیس*) از جفت پرایمرهای (Hyphal Wall Protein(HWP، شامل: HWP-F(5-GCTACCACTTCAGAATCATCATC-3) و HWP-R(5-GCACCTTCAGTCGTAGAGACG-3) [سنتز شده توسط شرکت سیناکلون (ایران، تهران)] جهت تکثیر ناحیه ژنی *hwp 1* استفاده شد. شرایط دمایی واکنش PCR به‌صورت زیر تعریف شد: دناتوراسیون اولیه در دمای 95 درجه سانتی‌گراد به مدت 5 دقیقه؛ 35 سیکل جهت دناتوراسیون در دمای 94 درجه سانتی‌گراد به‌مدت 30 ثانیه، اتصال در 56 درجه سانتی‌گراد به مدت 45 ثانیه، گسترش در 72 درجه سانتی‌گراد به مدت 1 دقیقه؛ در آخرین مرحله گسترش نهایی در 72 درجه سانتی‌گراد به مدت 10 دقیقه. شناسایی از طریق مقایسه باندهای حاصل از الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگارز 1/5درصد با الگوی استاندارد حاصل از نتایج مطالعات قبلی انجام گرفت(33). به منظور افتراق گونه‌های درون کمپلکس *پاراپسیلوزیس* (*کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا متاپسیلوزیس* و *کاندیدا اُرتوپسیلوزیس*) از جفت پرایمرهای (orthopsilosis-metapsilosis(OM، شامل: OM-F(5'-GAGAAAGCACGCCTCTTTGC-3') و OM-R (5'-TCAGCATTTTGGGCTCTTGC-3') [سنتز شده توسط شرکت سیناکلون (ایران، تهران)]، استفاده شد(34). شرایط دمایی واکنش PCR به‌صورت زیر تعریف شد: دناتوراسیون اولیه در دمای94درجه سانتی‌گراد به مدت 5 دقیقه؛ 35 سیکل جهت دناتوراسیون در دمای 94 درجه سانتی‌گراد به مدت 30 ثانیه، اتصال در 60 درجه سانتی‌گراد به‌مدت 30 ثانیه،گسترش در72 درجه سانتی‌گراد به مدت30 دقیقه؛ در آخرین مرحله گسترش نهایی در 72 درجه سانتی‌گراد به مدت 8 دقیقه. در نهایت شناسایی از طریق جداسازی قطعات هضم شده به‌واسطه الکتروفورز بر روی ژل آگارز 2 درصد و مقایسه با نتایج مطالعات قبلی میسر شد(30). تمامی واکنش‌های PCR در حجم نهایی 25 میکرولیتر انجام شد که اجزای آن شامل Ready-to-Use 2x Taq DNA Polymerase Master Mix RED(AMPLIQON,DENMARK)، پرایمرهای الگو، آب مقطر استریل و DNA الگو بود. همچنین جهت تأیید نتایج به‌دست آمده، 8 ایزوله بصورت تصادفی انتخاب شدند و جهت انجام سکانس ناحیه ITS ارسال شدند. نتایج به‌دست آمده توسط نرم‌افزار MEGA6 مورد بررسی قرار گرفتند. از پارامترهای آمار توصیفی جهت بررسی فراوانی، تعداد و درصد یافته‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ver. 18 استفاده شد.

یافته ها

از 27 بیمار بستری منطبق بر معیارهای ورود و خروج، مجموعا 29 کاتتر جمع‌آوری شده که از این تعداد کاتتر، 114 نمونه [پوست/ Hub(s)/ Tip] حاصل شد.

نتایج تعیین CFU/ml و نوع کاتاتراز نظر نظر قابلیت بیماریزایی

از مجموع 12 بیمار که کاتترهای جمع‌آوری شده از آن‌ها شمارش کلنی بیش‌تر از 10^3 کلنی در هر میلی‌لیتر را نشان دادند، اطلاعات 10 بیمار در دسترس بود که بیانگر نتایج زیر بودند: 8 بیمار بیش‌تر از 2 هفته در بیمارستان بستری بودند، که از این تعداد برای 7 بیمار، کاتتر به مدت بیش‌تر از 7 روز مورد استفاده قرار گرفته

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

بود؛ همچنین از آن 8 بیمار، 7 بیمار بیش‌تر از 1 کاتتر در بدنشان جایگذاری شده بود و فقط 1 بیمار با بیش از بود. سایر اطلاعات دموگرافیک در جدول شماره 1 نشان داده شده‌اند. طی اطلاعات دموگرافیک در جدول شماره 2 نشان داده شده‌اند. طی انجام مطالعه، در هیچکدام از این بیماران کاندیدمی و یا عفونت‌های سیستمیک مربوط به کاندیدا دیده نشد. از مجموع 29 کاتتر جمع‌آوری شده از بیماران، در مجموع تعداد 114 نمونه از بخش‌های مختلف کاتترها [، هاب(ها) و]Tip و همچنین پوست نزدیک محل ورود کاتتر حاصل شدند. 29 نمونه از نظر کشت مثبت از نظر کاندیدا گزارش شدند. از این تعداد نمونه مثبت، با در نظر گرفتن معیار ذکر شده در مطالعات قبلی(23،22)، 25 نمونه قابلیت ایجاد کلونیزاسیون و عفونت زایی احتمالی را داشتند و تحت عنوان Colonization/Infective-CFU/ml≥ 10^3 شناسایی شدند، که از این تعداد 9 نمونه سر کاتتر(Tip)، 9 نمونه هاب (Hub) و 7 نمونه پوست بودند. 4 نمونه تحت عنوان Contamination-CFU/ml<10^3 شناسایی شد (جدول شماره 2).

جدول شماره 1: اطلاعات دموگرافیک بیماران متناظر با کاتترها با CFU/ml≥10^3

اطلاعات دموگرافیک بیماران (n:12) متناظر با کاتتر ها با CFU/ml≥10^3		تعداد (درصد)
سن*	نوزاد (<1 سال)	1 (10)
	کودک (1-18 سال)	9 (90)
جنس	مذکر	5 (41/66)
	مونث	7 (58/33)
مدت زمان استفاده از کاتتر*	(7-3 روز)	3 (30)
	(14-8 روز)	1 (10)
	(28-15 روز)	4 (40)
	(<28 روز)	2 (20)
نوع بیماری زمینه ای*		
	Wilms Tumor	3 (30)
	Necrotizing Pneumonia	1 (10)
	Infection in the previous site of surgery	1 (10)
	Drowning and CP(Cerebral Palsy)	1 (10)
	ALL(Acute Lymphoblastic Leukemia)	1 (10)
	Acute Renal Failure	1 (10)
	Posterior Urethral Valve (PUV)	2 (20)
نوع کاتاتر	ورید مرکزی	5 (41/66)
	ادراری	5 (41/66)
	لوله تراشه	1 (8/3)
	Chest tube	1 (8/3)

*: این اطلاعات برای 2 بیمار در دسترس نبودند.

جدول شماره 2: نتایج میزان و نوع عفونت‌زایی نمونه‌های جمع‌آوری شده پس از محاسبه CFU/ml

شمارش کلنی		فراوانی	مجموع(تعداد)	مجموع(درصد)
10^3≤	سر	9		
	هاب	9	25	21/92
	پوست	7		
10^3>	سر	1		
	هاب	1	4	3/5
	پوست	2		
عدم رشد		-	85	74/56

نتایج جداسازی و شناسایی ایزوله های کاندیدا

نتایج جداسازی و شناسایی ایزوله های کاندیدا با استفاده از روش های مرسوم قارچ شناسی

پس از کشت نمونه‌ها بر روی محیط اختصاصی CHROMAgar Candida، کلنی‌هایی با رنگ‌های متفاوت رشد نمودند و بعضاً از یک نمونه کلنی‌هایی با رنگ‌های متفاوت، که احتمال چند گونه متفاوت (Multiple-Species)، را مطرح می‌کنند. نتایج حاصل در جدول شماره 3 قابل مشاهده می‌باشند. با توجه به نتایج به‌دست آمده برای کلنی‌های رشد کرده، 14 ایزوله *کاندیدا آلبیکنس* (31/8 درصد)، 9 ایزوله *کاندیدا گلابراتا* (20/4 درصد)، 4 ایزوله *کاندیدا کروزه‌ای* (9/1 درصد)، 1 ایزوله *کاندیدا تروپیکالیس* (2/3 درصد) و 16 ایزوله به صورت گونه‌های دیگر کاندیدا (36/4 درصد) تعیین شدند. 2 ایزوله بر روی این محیط رشد نکردند.

نتایج مثبت این تست برای تمامی نمونه‌ها هم راستا با نتایج کشت بر روی محیط CHROMAgar Candida و روش‌های مولکولی تعیین هویت ایزوله‌ها بودند، به غیر از نمونه Tip حاصل از کاتتر شماره 18 که نتایج تست تولید لوله زایا فقط با جواب‌های حاصل از روش‌های مولکولی همخوانی داشت، زیرا کلنی‌های حاصل از کشت بر روی محیط کروم آگار کاندیدا نشانگر 3 گونه بود که بر اساس مورفولوژی عبارت بودند از: *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا کروزه ای* و یک کلنی هم به رنگ سفید و ناشناخته؛ اگرچه که هر 3 کلنی پس از تعیین هویت به روش مولکولار، *کاندیدا آلبیکنس* شناسایی شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

نتایج جداسازی و شناسایی به روش های مولکولی

از مجموع تعداد 114 نمونه جمع‌آوری شده، پس از شناسایی به روش‌های مرسوم و مولکولی، 46 ایزوله جدا گردیدند. از این تعداد به ترتیب فراوانی، 18 ایزوله *کاندیدا آلبیکنس* (39/13درصد)، 9 ایزوله *کاندیدا گلابراتا* (19/56 درصد)، *کاندیدا کروزه‌ای* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* هر کدام با 7 ایزوله شناسایی شده (15/21 درصد)، 3 ایزوله *کاندیدا تروپیکالیس* (6/52 درصد) و نهایتاً *کاندیدا لوزیتانیا* و *کاندیدا کفیر* هر کدام با 1 ایزوله شناسایی شده (2/17درصد)، تعیین گونه شدند. پس از انجام PCR با پرایمرهای HWP و الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگارز 1/5درصد، نتایج با الگوی استاندارد مقایسه شد(47) و تمامی ایزوله ها آلبیکنس شناسایی شدند. پس از انجام PCR جهت 7 ایزوله *کاندیدا پاراپسیلوزیس* با پرایمرهای اختصاصی OM و الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگارز 2 درصد، نتایج با الگو استاندارد مقایسه شدند(48)، نتایج تمامی آن‌ها *کاندیدا پاراپسیلوزیس* گزارش شد. نتایج مربوط به شناسایی ایزوله‌های رشد کرده، به تفکیک نوع نمونه گرفته شده از هر کاتتر، نوع کاتتر در جدول شماره 3 و نمودار شماره 1 نشان داده شده است.

بحث

در مطالعه حاضر درصد کاتترهایی که شمارش کلنی آن‌ها بیش‌تر از 10^3 بوده و به صورت بالقوه می‌توانند ایجاد کلونیزاسیون یا عفونت احتمالی را نمایند برابر با 21/92 درصد است؛ این در حالی است که تنها در 3/5 درصد از نمونه‌های کاتتر شمارش کلنی کم‌تر از 10^3گزارش شدند که بیانگر اهمیت و نقش احتمالی و مهم کاتترها به‌عنوان یک منبع عفونت‌زایی می‌باشند. در این مطالعه، گونه *کاندیدا آلبیکنس* فقط از 3 گروه از کاتترها جداسازی شد (کاتتر ورید مرکزی، کاتتر ادراری و لوله تراشه)؛ که در کاتترهای ورید مرکزی

جدول شماره 1: نتایج تعیین هویت ایزوله های جدا شده با استفاده از روش های مرسوم و مولکولی به تفکیک نوع کاتتر

شماره ایزوله	شماره کاتتر	نوع نمونه	نوع کاتتر	نتایج کشت بر روی محیط کروم آگار کاندیدا	نتایج PCR-RFLP
1	1	هاب 1	CVC	*C. glabrata*	*C. glabrata*
2		سر		*C. glabrata*	*C. glabrata*
3		پوست		*C. glabrata*	*C. glabrata*
4	2	پوست	CVC	*Candida* spp.	*C. parapsilosis*
5		سر		*Candida* spp.	*C. parapsilosis*
6		پوست		*Candida* spp.	*C. parapsilosis*
7		هاب 1		*C. albicans*	*C. albicans*
8		هاب 1		*Candida* spp.	***C. parapsilosis*
9	5	هاب 2	CVC	*Candida* spp.	*C. parapsilosis*
10		هاب 2		*Candida* spp.	*C. parapsilosis*
11		سر		*Candida* spp.	*C. parapsilosis*
12		پوست		*C. albicans*	*C. albicans*
13		سر		*C. glabrata*	*C. glabrata*
14		سر		*C. albicans*	*C. albicans*
15	7	سر	TT	*Candida* spp.	*C. kefyr*
16		سر		*C. albicans*	*C. albicans*
17		سر		*Candida* spp.	*C. glabrata*
18		سر		*C. glabrata*	*C. glabrata*
19	8	سر	CT	NG	*****C. glabrata*
20		پوست		*C. glabrata*	***C. glabrata*
21		پوست		*C. albicans*	*C. albicans*
22		هاب		*C. albicans*	*C. albicans*
23	16	هاب	UC	Candida spp.	***C. glabrata*
24		سر		*C. albicans*	*C. albicans*
25		سر		*Candida* spp.	***C. tropicalis*
26		پوست		*C. albicans*	*C. albicans*
27		سر		*C. glabrata*	*C. albicans*
28	18	سر	CVC	*C. krusei*	*C. albicans*
29		سر		*Candida* spp.	***C. albicans*
30		هاب		*C. albicans*	*C. albicans*
31	20	سر	UC	*C. albicans*	*C. albicans*
32		پوست		*Candida* spp.	***C. krusei*
33		پوست		*C. krusei*	***C. krusei*
34		هاب		*Candida* spp.	*C. krusei*
35	9	هاب	UC	*C. krusei*	*C. krusei*
36		سر		*Candida* spp.	*C. krusei*
37		سر		*C. krusei*	*C. krusei*
38	10	پوست	UC	NG	*C. krusei*
39		پوست		*C. tropicalis*	*C. tropicalis*
40	11	پوست	UC	*C. glabrata*	*C. lusitaniae*
41		پوست		*Candida* spp.	*C. tropicalis*
42		پوست		*C. albicans*	*C. albicans*
43		هاب 1		*C. albicans*	*C. albicans*
44	12	هاب 2	CVC	*C. albicans*	*C. albicans*
45		هاب3		*C. albicans*	*C. albicans*
46		سر		*C. albicans*	*C. albicans*

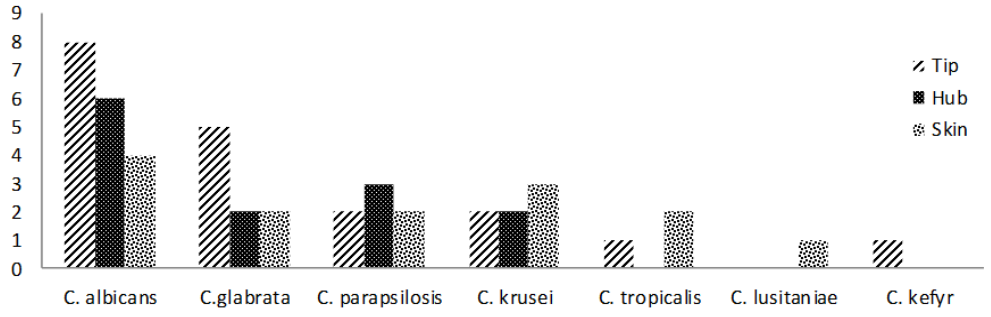
CVC: Central Venous Catheter,
TT: Tracheal Tube,
CT: Chest Tube,
UVC: Umbilical Vascular Catheter,
UC: Urinary Catheter, NG: No Growth

* :نمونه فقط بر روی محیط سابورو دکستروز آگار (SDA) رشد کرده بود و در محیط کروم آگار رشد نداشت. تعیین هویت مولکولی با استفاده از کلنی برداشت شده از محیط SDA صورت گرفت.

** :ایزوله هایی که جهت تأیید نتایج تست‌های تعین هویت مولکولی انجام شده سکانس شدند؛ نتایج تعیین توالی مشابه با نتایج حاصل از روش های مولکولار مشخص شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]



نمودار شماره 1: فراوانی گونه های جداشده از بخش های مختلف کاتترها

دارای بالاترین فراوانی (55/5 درصد) بود. *کاندیدا گلابراتا* از تمامی کاتترها به جز کاتتر دیالیز و کاتتر نافی جدا شد؛ لوله تراشه و کاتتر ورید مرکزی با فراوانی مشابه یکدیگر، بالاترین مقدار را به خود اختصاص دادند (33/3 درصد). کاتتر ورید مرکزی، به‌عنوان تنها منبع *کاندیدا پاراپسیلوزیس* مشخص شد. گونه‌های *کاندیدا کروزه‌ای*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا لوزیتانیا* فقط از کاتتر ادراری جدا شدند. لوله تراشه، به‌عنوان تنها منبع جداسازی *کاندیدا کفیر* شناسایی گردید. نتایج کاتترهای دیالیز و نافی منفی گزارش شد.کودکانی که نیازمند استفاده طولانی مدت از کاتترهای عروق مرکزی می‌باشند در معرض ریسک ابتلا به عفونت‌های جریان خون مرتبط با سنترال لاین ها بوده که در افزایش میزان مرگ و میر و طولانی شدن مدت بستری شدن نقش دارند(36،35).

درمطالعه حاضر بیش‌ترین گونه شناسایی شده *کاندیدا آلبیکنس* است که هم راستا با بسیاری از مطالعات مختلف بود، که عنوان نموده اند *کاندیدا آلبیکنس* به عنوان بیش‌ترین گونه در عفونت‌های قارچی مرتبط با کاتتر بوده است(21، 22، 39-37). سایر گونه‌های کاندیدا غیرآلبیکنس که در مطالعه حاضر جداسازی و شناسایی شدند به ترتیب فراوانی عبارتند از: *کاندیدا گلابراتا* (19/56 درصد)، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و *کاندیدا کروزه‌ای* با در صد مشابه یکدیگر (15/21درصد)، *کاندیدا تروپیکالیس* (6/52 درصد)، در نهایت *کاندیدا لوزیتانیا* و *کاندیدا کفیر* با کم‌ترین میزان و درصد مشابه یکدیگر (2/17 درصد). اگرچه در مطالعه‌ای که Bendjelloul در سال 2016 انجام داد(40)، درصد گونه‌های مخمری جداشده از کاتترهای ورید محیطی دارای اختلافاتی با مطالعه حاضر بود و بر اساس نتایج، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* با بالاترین فراوانی (64 درصد) در صدر عوامل گزارش شده بود و پس از آن به ترتیب کاندیدا *آلبیکنس* (12 درصد)، *کاندیدا کروزه‌ای* و *کاندیدا گلابراتا* (8 درصد)، *کاندیدا فاماتا* و *کاندیدا لوزیتانیا* (4 درصد) گزارش شدند. این یافته‌ها در مجموع نشانگر این موضوع می‌باشد که درصد گونه‌های *غیرآلبیکنس* مخصوصاً *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و *کاندیدا کروزه‌ای* قابل توجه بوده و همان‌گونه که مطالعات متعدد در گذشته نیز عنوان نموده‌اند میزان گونه‌های غیرآلبیکنس رو به فزونی می‌باشند(38،44-41). در یک مطالعه مروری، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* به عنوان یک پاتوژن قارچی نوظهور که بعد از *کاندیدا آلبیکنس* به‌عنوان یک تهدید جدی برای آینده محسوب می‌شود و متأسفانه بروز عفونت‌های ناشی از آن به دلایلی از قبیل: میل ترکیبی بالا این پاتوژن با محلول‌های تغذیه مصنوعی، کلونیزاسیون بر روی دست‌های کارمندان سیستم مراقبت سلامتی در بیش‌تر اوقات و توانایی تشکیل بیوفیلم بر روی سطوح پروتزها و کاتترهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

عروق مرکزی رو به افزایش است، معرفی گردید(41)؛ در مطالعه حاضر نیز، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* با 21/15 درصد در سومین جایگاه از لحاظ فراوانی گونه‌های شناسایی شده قرار گرفته است که نسبت قابل توجهی می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای دیگر بر روی *کاندیدا پاراپسیلوزیس* در نوزادان، این گونه به‌عنوان یک پاتوژن قابل توجه در موارد کاندیدیازیس نوزادان ظهور نموده و حتی در بعضی از مراکز به عنوان عامل مسبّب بیماری مهاجم از *کاندیدا آلبیکنس* پیشی گرفته و رتبه نخست را به‌دست آورده است(45)؛ در مطالعه ما، از میان نمونه‌های کاتترهای گرفته شده از نوزادان، 3 کاتتر گونه‌هایی از کاندیدا را داشتند که از مجموع 12 نمونه‌ای که از بخش‌های مختلف این 3 کاتتر به‌دست آمد درصد گونه های *کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا گلابراتا* و *کاندیدا کروزه‌ای* به ترتیب عبارت بودند از: 42، 8 ، 8 و 8 درصد که این نتایج هم راستا با نتایج مطالعه مذکور می‌باشند.

در مطالعه حاضر، بیش‌ترین موارد کشت مثبت از کاتترهای عروق مرکزی (CVCs) بوده که این نتیجه همراستا با مطالعه آهنگرکانی و همکاران در سال 2020 می‌باشد(46). لازم به ذکر است مدت زمان باقی ماندن کاتترهای عروق مرکزی در عروق بسیار بیش‌تر از انواع کاتترهای دیگر در افراد بستری دربخش مراقبت ویژه می‌باشد که شاید یکی از دلایل فراوانی بالای آلودگی این کاتترها در میان انواع کاتترها است. به علاوه، این نوع کاتترها به دلیل تماس مستقیم با پوست می‌توانند به عنوان به‌وسیله مکانیکی ناقل برای انتقال مخمرهای فلور پوست بیمار به داخل خون شوند.

از محدودیت‌های این طرح می‌توان به تعداد کم کاتترهای جمع‌آوری شده اشاره کرد که از دلایل آن می‌توان به مشکلات پذیرش و ترخیص در بیمارستان و همین‌طور اجرای طرح فقط در بیمارستان کودکان دکتر شیخ در مشهد و تنها بخش‌های مراقبت ویژه کودکان آن اشاره نمود. باتوجه به اهمیت آلودگی کاتترها به مخمرهای کاندیدا و احتمال بالقوه ایجاد کاندیدمی و کاندیدیازیس سیستمیک از طریق اگزوژن، توجه به تعویض به موقع کاتترها، آلوده نبودن خود کاتترها به هنگام اتصال، بهداشت فردی پرسنل و پرستاران اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. لذا پیشنهاد می‌گردد در صورت طراحی مطالعات مشابه در آینده، نمونه‌گیری از بیمارستان‌های مختلف و حتی از شهرهای مختلف مدّ نظر قرار گیرد، به این ترتیب یک مطالعه مولتی سنترال صورت خواهد گرفت که نتایج آماری گسترده‌تر و قابل استنادتری را جهت مطالعات و تصمیم‌گیری‌های آتی فراهم خواهد نمود. همچنین پیشنهاد می شود جهت ایزوله‌های جدا شده، تست حساسیت دارویی انجام گردد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله مراتب قدردانی از دانشگاه علوم پزشکی مازندران به جهت حمایت مالی طرح (گرنت شماره 1233) و پرسنل بیمارستان دکتر شیخ مشهد جهت همکاری در نمونه گیری از بیماران اعلام می‌گردد.

References

1. Edwards Jr JE, Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25(1): 43-59.
2. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg B-J. Deeply invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2002;16(4):821-835.
3. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost ofillness. Clin Infect Dis 1998; 27(4): 781-788.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

4. Miller LG, Hajjeh RA, Edwards Jr JE. Estimating the cost of nosocomial candidemia in the United States. Clin Infect Dis 2001; 32(7): 1110.
5. Diekema D, Messer S, Brueggemann A, Coffman S, Doern G, Herwaldt L, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol 2002; 40(4): 1298-1302.
6. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. J Crit Care 2002; 17(3): 168-175.
7. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Berg JV, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37(9): 1172-1177.
8. Diba K.Essential medical mycology, 1th ed. Tehran: Shahed; 2011 (Persian).
9. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasivecandidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. Burns 2011; 37(2): 181-195.
10. Warris A, Pana Z-D, Oletto A, Lundin R, Castagnola E, Lehrnbecher T, et al. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: an 11-year multinational retrospective study. Pediatr Infect Dis J 2020; 39(2): 114-120.
11. Goemaere B, Becker P, Van Wijngaerden E, Maertens J, Spriet I, Hendrickx M, et al. Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiologyin patients preexposed to antifungals. Mycoses 2018; 61(2): 127-133.
12. Bergamasco M, Garnica M, Colombo A, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. Mycoses 2013; 56(3): 256-263.
13. PfallerMA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in Candida spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 68(3): 278-283.
14. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, et al. Control of Candida auris in healthcare institutions: Outcome of an International Society for Antimicrobial Chemotherapy expert meeting. Int J Antimicrob Agents 2019; 54(4): 400-406.
15. Patterson L, McMullan R, Harrison DA. Individual risk factors and critical care unit effects on Invasive Candida Infection occurring in critical care units in the UK: A multilevel model. Mycoses 2019;62(9):790-795.
16. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. Ann Intensive Care 2012; 2(1): 1-8.
17. Rex J, Bennett J, Sugar A, Pappas P, van der Horst C, Edwards J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994; 331(20): 1325-1330.
18. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP, System NNIS. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the UnitedStates. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(8): 510-515.
19. Hale KA, Shaw PJ, Dalla Pozza L, MacIntyre CR, Isaacs D, Sorrell TC. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

case control study of risk factors in acute leukaemiaor post stem cell transplant. Br J Haematol 2010; 149(2): 263-272.

20. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, et al. A prospective, international cohort study of invasive mold infections in children. J Pediatric Infect Dis Soc 2014; 4(4): 313-322.
21. Phan QT, Myers CL, Fu Y, Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, et al. Als3 is a Candida albicans invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. PLoS Biol 2007; 5(3): e64.
22. Boucherit-Atmani Z, Seddiki S, Boucherit K, Sari-Belkharoubi L, Kunkel D. Candida albicans biofilms formed into catheters and probes and their resistance to amphotericin B. J Mycol Med 2011; 21(3): 182-187.
23. Gowardman JR, Jeffries P, Lassig-Smith M, Stuart J, Jarrett P, Deans R, et al. A comparative 7 Care Med 2013; 39(1): 109-116.
24. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med 1987; 147(5): 873-877.
25. Carriere C, Marchandin H. Infection linked to central venous catheters: diagnosis and definitions. Nephrologie 2001; 22(8): 433-437.
26. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. Candida dubliniensis sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology 1995; 141(7): 1507-1521.
27. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Direct isolation of Candidaspp. from blood cultures on the chromogenic medium CHROMagar Candida. J Clin Microbiol 2003; 41(6): 2629-2632.
28. Yamada Y, Makimura K, Merhendi H, Ueda K, Nishiyama Y, Yamaguchi H, et al. Comparison of different methods for extraction of mitochondrial DNA from human pathogenic yeasts. Jpn J Infect Dis 2002; 55(4): 122-125.
29. White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics In: PCR-protocols and applications. Cambridge, Academic Press, Inc; 1990. p.315-322.
30. Mirhendi H, Makimura K, Khoramizadeh M, Yamaguchi H. A one-enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important Candida species. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2006; 47(3): 225-229.
31. Mirhendi H, Bruun B, Schønheyder HC, Christensen JJ, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Molecular screening for Candida orthopsilosis and Candida metapsilosis among Danish Candida parapsilosis group blood culture isolates: proposal of a new RFLP profile for differentiation. J Med Microbiol 2010; 59(4): 414-420.
32. 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(6): 657-663.
33. Romeo O, Criseo G. First molecular method for discriminating between Candida africana, Candida albicans, and Candida dubliniensis by using hwp1 gene. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62(2): 230-233.
34. Arastehfar A, Fang W, Pan W, Liao W, Yan L, Boekhout T. Identification of nine cryptic species of Candida albicans, C. glabrata, and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]

C. parapsilosis complexes using one-step multiplex PCR. BMC Infectious Diseases 2018; 18(1): 480.

35. Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, et al. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. Int J Hyg Environ Health 2009; 212(5): 541-546.
36. Huerta LE ,Nelson GE, Stewart TG, Rice TW. Factors associated with recurrence and mortality in central line-associated bloodstream infections: a retrospective cohort study. Crit Care 2018; 22(1): 1-8.
37. Beck-Sagué CM, Jarvis WR, System NNIS. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993: 1247-1251.
38. Dekeyser S, Desmettre T, Scala L, Dufossez M-C, Belletante D. Candidémie a candida utilis chez un patient de réanimation , résistant au traitement par fluconazole. Med Mal Infect 2003; 33(4): 221-223.
39. Pereira Gonzales F, Maisch T. Photodynamic inactivation for controlling Candida albicans infections. Fungal Biol 2012; 116(1): 1-10.
40. Bendjelloul M, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K. Study of strains of Candida spp. Isolatedfrom catheters in UHC of Oran (Algeria): Identification and antifungal susceptibility. J Mycol Med 2016; 26(3): 212-216.
41. Trofa D, Gácser A, Nosanchuk JD. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21(4): 606-625.
42. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. Lancet Infect Dis 2011; 11(2): 142-151.
43. Taieb F, Méchaï F, Lefort A, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lortholary O. Prise en charge des infections systémiques à Candida spp. Rev Med Interne 2011; 32(3): 173-180.
44. Seddiki S, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, Kunkel D. Fungal infectivities of implanted catheters due to Candida sp. Biofilms formation and resistance. J Mycol Med 2015; 25(2): 130-135.
45. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. Candida parapsilosis is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(5): e206-e216.
46. Ahangarkani F, Shokohi T, Rezai MS, Ilkit M, Mahmoodi Nesheli H, Karami H, et al. Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: a multicentre study in Iran. Mycoses 2020; 63(4): 382-394.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.198.1.3]