

بررسی کاندیدوریا در بیماران دیابتی شهر زنجان در سال ۱۳۸۰

چکیده

دیابت ملیتوس شایع‌ترین بیماری غدد داخلی بدن است. بیماران دیابتی به علت نقص در عملکرد سیستم ایمنی دچار طیف وسیعی از عفونت‌ها می‌شوند که اغلب با تغییرات سطح گلوکز خون در ارتباط است. این مطالعه به منظور برآورد میزان کاندیدوریا، تعیین گونه‌های کاندیدایی و شمارش کلنی آن در بیماران دیابتی شهر زنجان در مقایسه با افراد سالم انجام شد. در این مطالعه آینده‌نگر نمونه ادرار از ۲۲۷ بیمار دیابتی که به درمانگاه دیابت شهر زنجان طی ۸ ماه مراجعه کرده بودند با رعایت شرایط استاندارد گرفته شد و آزمایش‌های مستقیم میکروسکوپی، کشت و شمارش کلنی روی آن‌ها صورت گرفت. در این مطالعه با استفاده از آزمایش‌های تکمیلی، هویت گونه مخمری تعیین شد سپس به کمک آزمون کای اسکور و آزمون t ارتباط بین متغیرها بررسی گردید. از ۲۲۷ نمونه ادرار گروه مورد، در ۳۱ مورد (۱۳/۶۵٪) و از ۲۲۶ نمونه گروه شاهد، در ۱۱ مورد (۴/۹٪) کاندیدوریا مشاهده گردید. عوامل مخمری جدا شده از ادرار گروه مورد به ترتیب فراوانی عبارت بودند از: کاندیدا گلابراتا (۶۲/۵٪)، کاندیدا آلیکانس (۲۸/۱۲٪)، کاندیدا کروز (۶/۲۵٪) و کریپتوکوکوس آلبیدوس (۲/۱۲٪). فراوانی کاندیدا گلابراتا به خصوص در ادراری که دارای سطوحی از گلوکز به میزان ۱۵۰-۵۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۳۲/۲۵٪) بود بیش‌تر مشاهده گردید. در مقابل عوامل مخمری جدا شده از افراد گروه شاهد شامل، کاندیدا آلیکانس (۵۴/۵۴٪)، کاندیدا گلابراتا (۲۷/۳٪) و کاندیدا کروز و کاندیدا کفایر (هر کدام ۹/۰۹٪) بود. براساس نتایج این مطالعه وجود کاندیدوریا در گروه مورد با سطح گلوکز ادرار ارتباط معنی‌داری داشت (P=۰/۰۱۲). حداکثر شمارش کلنی در گروه مورد ۵۲۹×۱۰^۲ میلی‌لیتر و در گروه شاهد ۴۳×۱۰^۲ بود اما اختلاف معنی‌داری بین شمارش کلنی در ۲ گروه مورد و شاهد وجود نداشت. با توجه به نتایج این مطالعه بیماران دیابتی با وجود داشتن شرایط مستعد کننده، در صورتی که بیماری آن‌ها به طور مناسبی کنترل شود از نظر شمارش کلنی با افراد سالم تفاوتی نخواهند داشت.

فرزانه فکور I

دکتر مهربان فلاحتی II*

دکتر فریده زینی III

دکتر نورالدین موسوی نسب IV

کلیدواژه‌ها: ۱- کاندیدوریا ۲- بیماران دیابتی ۳- گونه‌های کاندیدایی

۴- شمارش کلنی

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه خانم فرزانه فکور جهت دریافت مدرک کارشناسی ارشد قارچ شناسی به راهنمایی دکتر مهربان فلاحتی، سال ۱۳۸۱.

(I) کارشناس ارشد قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی زنجان.

(II) استادیار گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران (*مؤلف مسئول).

(III) استاد گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(IV) استادیار گروه آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی زنجان.

مقدمه

دیابت ملیتوس شایع‌ترین بیماری غدد داخلی است که در سطح جهان حدود ۱۵۰/۰۰۰/۰۰۰ نفر به آن مبتلا هستند (۱).

در اغلب بیماران دیابتی به علت اختلال سیستم ایمنی و عوامل دیگر، مقاومت به میکروارگاناسم‌ها کاهش می‌یابد و این بیماران دچار عفونت‌های مختلف می‌شوند که با کنترل ناقص قند خون در این بیماران در ارتباط می‌باشد (۲ و ۳).

عفونت‌های قارچی نیز در بیماران دیابتی که قند خون آن‌ها به طور ناقص کنترل شده شایع می‌باشد. به طور مثال این بیماران در مقایسه با افراد سالم بیش‌تر به عفونت‌های پوست و بافت نرم، انیکومایکوزیس، واژینیت کاندیدیایی مبتلا می‌شوند و عفونت‌هایی مانند موکورومایکوزیس و عفونت‌های گاز گانگرن غیرکسترییدیومی اغلب در بیماران دیابتی مشاهده می‌گردد (۲، ۶-۴).

گونه کاندیدا به عنوان یکی از عوامل عمده قارچی و بیماری‌زا در این بیماران مطرح می‌باشد.

این ارگاناسم‌های فرصت‌طلب مخمری شکل، بخش قابل توجهی از فلور طبیعی مناطقی از بدن مانند پوست و غشاهای مخاطی را تشکیل می‌دهند که در صورت وجود شرایط مساعد می‌توانند بیماری‌زا شوند (۷).

دستگاه ادراری شایع‌ترین محل عفونت در افراد دیابتی است. از آن جا که در این بیماران سیستم ایمنی به درستی عمل نمی‌کند، عفونت ادراری با این گونه‌های قارچی می‌تواند زمینه را برای ورود ارگاناسم‌ها و در نتیجه عفونت‌های منتشر فراهم سازد که تهدید کننده زندگی هستند.

با توجه به اهمیت موضوع، هدف از این مطالعه برآورد میزان کاندیدوریا در جمعیت بیماران دیابتی

شهر زنجان، تعیین گونه‌های غالب کاندیدیایی جدا شده از ادرار افراد دیابتی و مقایسه آن با افراد سالم و برآورد شمارش کلنی کاندیدیایی ادرار افراد دیابتی و مقایسه آن با افراد سالم در شهر زنجان و تعیین اثر بیماری دیابت بر تجمع گونه‌های کاندیدا در دستگاه ادراری بوده است.

روش بررسی

در این بررسی که به روش توصیفی انجام شد، برای تعیین حجم نمونه از مطالعه مقدماتی (Pilot study) استفاده شد و با توجه به نتیجه آن میزان شیوع کاندیدوریا ۱۸٪ برآورد گردید.

با توجه به شیوع کاندیدوریا و در نظر گرفتن حدود اطمینان ۹۵٪، حجم نمونه ۲۲۷ نفر محاسبه شد.

نمونه‌گیری به مدت ۸ ماه از اول مردادماه تا پایان اسفندماه سال ۱۳۸۰ و از بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه دیابت زنجان برای گروه مورد و از ۴ درمانگاه واقع در ۴ نقطه مختلف شهر برای افراد گروه شاهد صورت گرفت.

روش نمونه‌گیری برای گروه مورد روش سرشماری و بر حسب مراجعه مداوم بیماران برای کنترل بیماری دیابت و برای گروه شاهد به صورت خوشه‌ای، تصادفی بوده است.

در صورت وجود سابقه بیماری‌های کلیه یا وجود سنگ‌های ادراری، حاملگی یا سابقه مصرف داروهای آنتی‌بیوتیکی، کورتیکواستروئیدی و ضدحاملگی، فرد مورد نظر از مطالعه حذف می‌شد.

افراد گروه شاهد از نظر سن، جنس و تاهل مشابه با گروه مورد بودند.

نتایج

از ۲۲۷ نمونه ادرار مربوط به گروه مورد، تعداد ۳۱ مورد کاندیدوریا (۱۳/۶۵٪) و در گروه شاهد از ۲۲۶ نمونه ادرار، ۱۱ مورد کاندیدوریا (۴/۹٪) مشاهده شد.

در آزمایش مستقیم ادرار تمام افراد گروه مورد و شاهد، تنها اشکال مخمری بدون جوانه یا جوانه‌دار دیده شد و هیچ موردی از سودومیسلیوم مشاهده نگردید.

در گروه مورد تنها در ۱ بیمار (۴/۴٪) نتیجه کشت مثبت و نتیجه آزمایش مستقیم میکروسکوپی منفی بود.

در ۲ مورد نیز (۸۸٪) نتیجه آزمایش مستقیم میکروسکوپی مثبت بود در حالی که در محیط کشت هیچ ارگانیزی رشد نکرد. در مقابل در گروه شاهد از ۱۱ مورد کاندیدوریا تنها در ۱ مورد (۴/۴٪) آزمایش مستقیم، بدون تایید کشت مثبت و در ۸ مورد نتیجه کشت مثبت بود در حالی که در آزمایش مستقیم میکروسکوپی عناصر قارچی مشاهده نگردید (۳/۵۴٪). از ۲۲۷ بیمار گروه مورد، ۱۶۷ نفر زن (۷۳/۶٪) و ۶۰ نفر مرد (۲۶/۴٪) بودند که از این تعداد ۱۵ نفر (۶/۶٪) مجرد، ۲۰۳ نفر (۸۹/۴٪) متاهل بوده و ۹ نفر نیز از همسر خود جدا شده بودند.

کاندیدوریا در ۲۳ مورد (۷/۲٪) در افراد متاهل، در ۴ مورد (۱۲/۹٪) در افراد مجرد و در ۳ مورد (۹/۷٪) در افرادی که از همسر خود جدا شده بودند، مشاهده گردید.

در گروه شاهد نیز کاندیدوریا در ۱۰ مورد (۹/۹٪) از افراد متاهل و در یک فرد مجرد (۹/۰۹٪) شناسایی شد. با وجود این به کمک آزمون کای اسکوئر رابطه معنی داری بین کاندیدوریا و تاهل مشاهده نگردید.

اغلب موارد کاندیدوریا در گروه مورد (۹ نفر یا ۲۹/۰۳٪)، در محدوده سنی ۵۰-۵۹ سال و پس از آن (۶ مورد یا ۱۹/۳۵٪) در محدوده سنی ۴۰-۴۹ سال رخ داده بود در گروه شاهد نیز اغلب موارد کاندیدوریا در محدوده سنی ۵۰-۵۹ و ۴۰-۴۹ سال (در هر کدام ۳ مورد یا ۲۷/۲۷٪) مشاهده گردید اما آزمون کای اسکوئر رابطه معنی داری را

به بیماران آموزش لازم برای نمونه گیری داده می‌شد بدین ترتیب که پس از تمیز کردن خود با مواد ضدعفونی کننده، گرفتن نمونه وسط ادرار (Midstream) آن را در ظرف در دار استریل ریخته و به سرعت و حداکثر طی مدت ۱ ساعت به آزمایشگاه منتقل نمایند.

نمونه‌ها پس از انتقال به کمک پی‌پت استریل و در حجم‌های ۰/۱، ۰/۰۱ میلی‌لیتر به سطح محیط‌های کشت ساابروکستروز آگار (S)، ساابروکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل (SC) و ساابروکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل و سیکلوهگزامید (SCC)، توسط پخش کننده شیشه‌ای استریل در سطح محیط پخش می‌شدند. پلیت‌ها پس از انکوبه شدن دردمای ۳۰ و ۳۷ درجه به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت، از نظر رشد و تعداد کلنی بررسی می‌گردیدند.

با در نظر گرفتن عکس ضریب رقت و میانگین کلنی، تعداد ارگانیزم در ۱ میلی‌لیتر از ادرار محاسبه می‌شد. علاوه بر آن از رسوبات ادراری نیز برای کشت و آزمایش مستقیم میکروسکوپی (به روش لام مرطوب، مرکب‌چین) استفاده می‌گردید. هم چنین به کمک نوار ادرار تغییرات میزان گلوکز ادرار بررسی و ثبت می‌شد.

برای هر کلنی مخمری رشد کرده، آزمایش‌های تکمیلی مانند آزمایش تشکیل لوله زایا (germ tube test)، کشت در محیط‌های کورن میل آگار حاوی توین ۸۰ و محیط عصاره برنج حاوی توین ۸۰، کشت در محیط کروم آگار کاندیدا (chrom agar candida)، کشت و رشد در دماهای ۴۵، ۴۲ و ۳۷ درجه، کشت روی محیط‌های ساابروبراس و کریستینس اوره آگار و آزمون‌های تخمیر کربوهیدرات (fermentation test) و جذب کربوهیدرات به کمک کیت API۲۰ AUX انجام می‌شد. سپس اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS از نظر آماری تجزیه و تحلیل شد و توسط آزمون کای اسکوئر و آزمون t ارتباط بین متغیرها بررسی گردید.

بین کاندیدوریا و گروه‌های سنی در ۲ جمعیت مورد و شاهد نشان نداد.

از نظر ابتلا به انواع دیابت، در گروه مورد ۲۲ نفر به دیابت نوع یک یا IDDM (۹/۷٪)، ۱۹۳ نفر به دیابت نوع دو یا NIDDM (۸۵٪)، ۱۰ نفر به دیابت بالغین با شروع در جوانی یا MODY (۴/۴٪) و ۲ نفر به دیابت حاملگی یا GDM (۹٪) مبتلا بودند که از این تعداد کاندیدوریا در ۲۳ مورد (۷۴/۲٪) از بیماران دیابت نوع دو (NIDDM)، در ۵ مورد (۱۶/۱٪) از بیماران دیابت نوع یک (IDDM)، در ۲ مورد (۶/۴۵٪) از بیماران دیابت بالغین با شروع در جوانی (MODY) و در ۱ مورد (۳/۲٪) دیابت حاملگی (GDM) مشاهده گردید.

با استفاده از آزمون کای اسکوئر رابطه معنی‌داری بین کاندیدوریا و گروه‌های مختلف بیماری دیابت مشاهده نگردید.

از ۳۱ مورد کاندیدوریا در گروه بیماران، در ۹ مورد (۲۹٪) شمارش کلنی بالای 10^2 CFU میلی‌لیتر بود که در آزمایش مستقیم میکروسکوپی با درشت‌نمایی زیاد (high power filed=hp) در ۸ مورد (۲۵/۸٪) به طور میانگین ۱-۲ مخمر و در سایر موارد صفر تا ۱ مخمر در هر زمینه میکروسکوپی مشاهده گردید.

از ۳۱ مورد کاندیدوریا، در ۵ مورد لکوسیتوری (۱۶/۱٪) وجود داشت که تنها در ۱ مورد همراه با کاندیدوریا بود (۳/۲۲٪) و در ۴ مورد لکوسیتوری به دلیل باکتری‌آوری همراه رخ داده بود (۱۲/۹٪). در سایر موارد افزایش لکوسیت به میزان بیش از میانگین صفر تا ۱ لکوسیت در هر میدان میکروسکوپی، با درشت‌نمایی زیاد (high power filed)، مشاهده نگردید.

از ۳۱ مورد کاندیدوریا در ۸ مورد پروتئین‌آوری وجود داشت (۲۵/۸٪) که از این تعداد در ۷ مورد پروتئین‌آوری به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۲۲/۶٪) و در ۱ مورد به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۳/۲٪) بود.

عواملی که از ادرار افراد گروه مورد جدا شدند به ترتیب عبارت بودند از: کاندیدا گلابراتا (۶۲/۵٪)، کاندیدا

آلیکانس (۲۸/۱٪)، کاندیدا کروز (۶/۲۵٪)، کریپتوکوکوس آلییدوس (۳/۱٪). در این گروه در یک مورد عفونت همراه کاندیدا آلیکانس و کاندیدا گلابراتا مشاهده شد (۳/۲٪).

عوامل جدا شده از ادرار افراد شاهد به ترتیب شیوع عبارت بودند از کاندیدا آلیکانس (۵۴/۵٪)، کاندیدا گلابراتا (۲۷/۳٪) و کاندیدا کروز و کفایر (هر یک ۹/۱٪).

میزان متغیری از گلکز (صفر تا بیش از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در ادرار افراد گروه مورد مشاهده شد. از ۳۱ مورد کاندیدوریا گروه مورد، در ۲۳ نفر (۷۴/۲٪) ادرار حاوی گلکز بود. کاندیدا گلابراتا شایع‌ترین ارگانسمی بود که از ادرار حاوی بیش از میزان طبیعی گلکز جدا گردید [۱۵ مورد (۴۸/۴٪)].

کاندیدا آلیکانس [۵ مورد (۱۵/۱٪)]، کاندیدا کروز [۲ مورد (۶/۴۵٪)] و کریپتوکوکوس آلییدوس [۱ مورد (۳/۲٪)] از نظر فراوانی در مرتبه بعدی قرار داشتند. اغلب موارد کاندیدوریا در گروه مورد در ادرار حاوی غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گلکز (۱۰ مورد یا ۳۲/۲٪) مشاهده گردید (جدول شماره ۲).

آزمون کای اسکوئر رابطه معنی‌داری را بین سطح گلکز ادرار و کاندیدوریا در گروه مورد نشان داد (p=۰/۰۱۲).

حداکثر شمارش کلنی در گروه مورد $10^2 \times 529$ CFU میلی‌لیتر بوده که ۳ نفر (۹/۷٪) شمارش کلنی بالای 10^2 CFU میلی‌لیتر داشتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی شمارش کلنی در ۲ گروه مورد و شاهد زنجان سال ۱۳۸۰

شمارش کلنی	مورد	شاهد
۱-۹۹۹	۱۰ (۳۲/۲۵)	۸ (۷۲/۸)
۱۰۰۰-۹۹۹۹	۱۲ (۳۸/۷)	۲ (۱۸/۱۸)
۱۰۰۰۰-۹۹۹۹۹	۶ (۱۹/۳۵)	۱ (۹/۰۹)
۱۰۰۰۰۰-۹۹۹۹۹۹	۳ (۹/۷)	۰
جمع (درصد)	۳۱ (۱۰۰)	۱۱ (۱۰۰)

مقادیر داخل پرانتز بیان کننده درصد است

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی گونه‌های مخمری در سطوح مختلف گلوکز ادرار در گروه مورد زنجان سال ۱۳۸۰

شمارش کلنی	۱-۹۹۹	۱۰ ^۲ -۹۹۹۹	۱۰ ^۴ -۹۹۹۹۹	۱۰ ^۶ -۹۹۹۹۹۹	جمع(درصد)**	گونه مخمری	گلوکز ادرار
۳(۹/۴)	۱	۱	۰	۰	۲(۶/۲۵)	کاندیدا گلابراتا	۰
	۰	۰	۰	۰	۱(۳/۱۲)	کاندیدا آلبیکانس	
	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا کروز	
	۰	۰	۰	۰	۰	کریپتوکوکوس آلبیدوس	
۶(۱۸/۷۵)	۱	*۱	۱	۰	۳(۹/۴)	کاندیدا گلابراتا	طبیعی
	۰	۰	*۱	۰	۳(۹/۴)	کاندیدا آلبیکانس	
	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا کروز	
	۰	۰	۰	۰	۰	کریپتوکوکوس آلبیدوس	
۴(۱۲/۵)	۰	۰	۱	۰	۱(۳/۱۲)	کاندیدا گلابراتا	۵۰ میلی گرم/دسی لیتر
	۰	۰	۱	۰	۲(۶/۲۵)	کاندیدا آلبیکانس	
	۰	۰	۰	۰	۱(۳/۱۲)	کاندیدا کروز	
	۰	۰	۰	۰	۰	کریپتوکوکوس آلبیدوس	
۸(۲۵)	۲	۰	۰	۱	۶(۱۸/۷۵)	کاندیدا گلابراتا	۱۵۰ میلی گرم/دسی لیتر
	۱	۰	۰	۰	۱(۳/۱۲)	کاندیدا آلبیکانس	
	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا کروز	
	۱	۰	۰	۰	۱(۳/۱۲)	کریپتوکوکوس آلبیدوس	
۱۰(۳۱/۲۵)	۲	۱	۰	۰	۷(۲۱/۹)	کاندیدا گلابراتا	۵۰۰ میلی گرم/دسی لیتر
	۱	۰	۰	۰	۲(۶/۲۵)	کاندیدا آلبیکانس	
	۰	۱	۰	۰	۱(۳/۱۲)	کاندیدا کروز	
	۰	۰	۰	۰	۰	کریپتوکوکوس آلبیدوس	
۱(۳/۱۲)	۰	۰	۰	۰	۱(۳/۱۲)	کاندیدا گلابراتا	≥۱۰۰۰ میلی گرم/دسی لیتر
	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا آلبیکانس	
	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا کروز	
	۰	۰	۰	۰	۰	کریپتوکوکوس آلبیدوس	
جمع	۱۰	۱۳	۶	۳	۳۲(۱۰۰)		

*مقادیر ستاره‌دار مربوط به یک نمونه توام است **مقادیر داخل پرانتز بیان‌کننده درصد است

بحث

گونه‌های کاندیدا ارگانسیم‌های مخمری هستند که در اشخاص دارای بیماری زمینه‌ای به علت تغییر در مکانیسم‌های دفاعی یا درمان‌های پزشکی به صورت عوامل بیماری‌زای فرصت طلب عمل کرده و عامل عفونت‌های قابل توجهی می‌شوند.

تعدادی از محققان اعتقاد دارند که تعیین این مخمرها در کشت ادرار بیماران دارای بیماری زمینه‌ای، ممکن است

در گروه شاهد نیز حداکثر شمارش کلنی $CFU \times 10^2$ ۴۳ میلی لیتر بود. علاوه بر آن میانگین شمارش کلنی در گروه مورد $CFU \times 10^4$ ۳۷۴۴۸ با انحراف معیار ۱۰۸۴۰۴ به دست آمد. در مقابل در گروه شاهد میانگین شمارش کلنی $CFU \times 10^6$ ۴۶۵۶ با انحراف معیار ۱۲۷۴۲ محاسبه شد.

آزمون آماری t اختلاف معنی‌داری را بین شمارش کلنی در ۲ گروه مورد و شاهد نشان نداد.

در اغلب مقالات به کاندیدا گلابراتا به عنوان دومین ارگانسیم قارچی جدا شده از عفونت ادراری بعد از کاندیدا آلبیکانس اشاره شده است. این ارگانسیم در عفونت‌های بیمارستانی نیز در مقام‌های بعدی، پس از کاندیدا آلبیکانس قرار دارد (۱۸-۱۵ و ۱۲-۱۱) در حالی که در این مطالعه، در گروه بیماران دیابتی، کاندیدا گلابراتا بیش‌ترین درصد فراوانی را به خود اختصاص داده بود.

بالا بودن درصد فراوانی کاندیدا گلابراتا در جمعیت گروه مورد، با مطالعات قبلی در ایران که روی جمعیت محدودی از بیماران دیابتی انجام شده بود مطابقت داشت (۱۳ و ۱۴).

علاوه بر آن این ارگانسیم بالاترین فراوانی را در ادرار حاوی گلوکز (بویژه ادرار محتوی ۵۰۰-۱۵۰ میلی گرم در دسی‌لیتر) به خود اختصاص داده بود و در گروه مورد بیش‌ترین شمارش کلنی نیز به این ارگانسیم تعلق داشت در حالی که در گروه شاهد بیش‌ترین شمارش کلنی متعلق به کاندیدا آلبیکانس بود.

با وجود این یافته، احتمال دارد که دیابت ملیتوس به عنوان یک عامل مستعد کننده برای کاندیدوری ناشی از کاندیدا گلابراتا مطرح باشد.

این ارگانسیم مانند کاندیدا آلبیکانس می‌تواند پروتئیناز تولید کرده و دارای ئیدورفوبیسیته سطحی قابل مقایسه با کاندیدا آلبیکانس باشد که بر خلاف کاندیدا آلبیکانس به تغییرات شرایط رشد حساس نیست که هر دو عامل از عوامل مهم تاثیر گذار بر بیماری‌زایی این ارگانسیم می‌باشند (۱۹).

در اغلب مقالات از این ارگانسیم به عنوان عامل بیماری‌زا با قدرت پایین یاد شده که معمولاً عفونت با آن را با شدت ناتوانی بیماران در ارتباط می‌دانند.

این ارگانسیم از جمله گونه‌های کاندیدایی مقاوم به ترکیبات ضد قارچی آزول طبقه‌بندی شده که می‌تواند مشکلات درمانی زیادی را ایجاد نماید (۲۰).

کاندیدا آلبیکانس به عنوان ارگانسیم فرصت طلب و مسئول اغلب عفونت‌ها در دستگاه گوارش و ادراری تناسلی

علامت مهم و زودرسی برای عفونت‌های سیستیمیک باشد. دیابت ملیتوس به عنوان یکی از عوامل زمینه ساز برای عفونت های قارچی مطرح است (۱۲-۸).

عفونت‌های موضعی و منتشر در افراد دیابتی ممکن است شایع‌تر از افراد سالم نباشد اما در صورت بروز می‌تواند بیماری را با شدت بیش‌تری ایجاد کنند. بیماران دیابتی اغلب به عفونت‌های پوست، ریه و دستگاه ادراری مبتلا می‌شوند که دستگاه ادراری شایع‌ترین محل عفونت در این بیماران است. این عفونت اغلب بدون علامت بوده و وجود دیابت می‌تواند زمینه را برای عفونت‌های خطرناک آماده سازد.

کنترل ناقص بیماری، تغییر در مکانیسم‌های دفاعی بدن، غیرطبیعی بودن مثانه و وجود بیماری عروق خونی در کلیه در بروز عفونت دستگاه ادراری می‌توانند موثر باشند (۲).

در مطالعه حاضر از ۲۲۷ مورد بیمار دیابتی که به طور سرپایی به مرکز دیابت زنجان مراجعه کرده بودند، ۳۰ نفر از نظر آزمایش مستقیم میکروسکوپی و کشت و ۱ نفر تنها از نظر کشت مثبت بود که میزان شیوع کاندیدوریا در بیماران دیابتی ۱۳/۶٪ برآورد گردید.

چعباویزاده با مطالعه کاندیدوریا در بیماران دارای زمینه، میزان شیوع را ۱۱/۴۴٪ و پاکشیر، با مطالعه بیماران بستری در بیمارستان میزان شیوع را ۱۱/۸٪ بیان کرد (۱۳ و ۱۴).

عوامل مخمری که از ادرار افراد دیابتی جدا شدند به ترتیب فراوانی عبارت بودند از: کاندیدا گلابراتا، کاندیدا آلبیکانس، کاندیدا کروزوی، کریپتوکوکوس آلبیدوس. در مقابل، در گروه شاهد عوامل جدا شده از ادرار به ترتیب شیوع عبارت بودند از: کاندیدا آلبیکانس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزوی و کاندیدا کفایر.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا گلابراتا مخمرهای اصلی ایجاد کننده عفونت ادراری قارچی بوده و کلیه برای عفونت‌های ناشی از کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا گلابراتا می‌تواند عضو هدف باشد.

دلیل مسایل پزشکی، مانند داشتن کاتتر (ادراری، وریدی) از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد.

کریپتوکوکوس آلبیدوس ارگانیزم دیگری بود که از ۱ مورد بیمار مرد دیابتی با شمارش کلنی قابل توجه، جدا گردید (788 CFU میلی‌لیتر). در این بیمار نیز کنترل ناقص قند خون به چشم می‌خورد. با پی‌گیری و کشت مجدد این نمونه، ادرار پس از ۱/۵ ماه پاک شده بود. ادرار حاوی گلوکز را می‌توان در ایجاد زمینه مناسب برای تجمع ارگانیزم موثر دانست و از سوی دیگر با توجه به این که گونه‌های کریپتوکوکوس قادر به مصرف کراتینین هستند می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که حضور گلوکز و وجود کراتینین در ادرار می‌تواند محیط و شرایط مطلوبی را برای رشد این گونه‌های مخمری فراهم نماید (۲۹). در ۲ مطالعه انجام شده دیگر در ایران نیز گونه کریپتوکوکوس لارنتسی از ۲ بیمار مرد جدا شده بود (۱۳ و ۱۴).

کاندیدای کفایر ارگانیزم دیگری است که به صورت تک‌گیر از موارد عفونت‌های ادراری و واژینال و دستگاه گوارشی جدا شده است (۹). در این مطالعه این ارگانیزم با شمارش پایین کلنی از گروه شاهد جدا گردید که احتمالاً این نمونه با ترشحات واژینال یا فلور دستگاه گوارش آلوده شده بود.

در گروه شاهد ۹۰٪ از شمارش کلنی‌ها زیر محدوده $3 \times 10^2 \text{ CFU}$ میلی‌لیتر قرار داشتند که این محدوده در گروه مورد ۵۰٪ از شمارش‌ها را به خود اختصاص داده بود. با توجه به این موضوع در این مطالعه می‌توان مرز میان سلامت و بیماری را از نظر شمارش کلنی، میزان شمارش بیش از $3 \times 10^2 \text{ CFU}$ میلی‌لیتر در نظر گرفت که این معیار به معیارهای ذکر شده در مقالات موجود نزدیک می‌باشد.

در این بررسی با آزمایش مجدد (پس از ۱ ماه) از ۱ مورد مثبت در گروه مورد، در ۲ مورد ارگانیزم مشابه، با روند افزایش شمارش کلنی (clony count) به دست آمد در حالی که در ۱ مورد با وجود تعداد بالای کلنی، وقوع کاندیدوریا به صورت گذرا و موقتی رخ داده بود و وجود آن با کشت مجدد تأیید نشده بود.

تجمع یافته و به عنوان چهارمین عامل بیماری‌زای غالب در عفونت‌های دستگاه ادراری مطرح می‌باشد.

این ارگانیزم با توانایی اتصال به مولکول‌های میزبان و تغییر شکل مخمری به رشته‌ای و ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک و به کمک مکانیزم‌های دیگر مانند تبدیل فنوتیپی، بیماری‌زایی قابل توجهی دارد (۲۶-۲۱).

کاندیدای کروزای ارگانیزم دیگری بود که از ۲ مورد بیمار دیابتی و ۱ مورد فرد سالم جدا گردید.

در گروه "مورد" این مطالعه، مانند مطالعه چعباویزاده بیش‌ترین شمارش کلنی مربوط به این ارگانیزم متعلق به فردی با کنترل ناقص قند خون بود (۱۳).

این ارگانیزم از منابع محیطی مختلف و بندرت از سطوح مخاطی حاملان سالم جدا شده و در دهه‌های گذشته کم‌تر به عنوان عامل بیماری‌زا مطرح بوده است (۲۷).

این ارگانیزم قدرت بیماری‌زایی کم‌تری نسبت به کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا تروپیکاليس داشته و توانایی محدودی برای اتصال به فیبرونکتین و سلول‌های اپی‌تلیال دارد که سبب محدودیت آن در تجمع و ایجاد عفونت مهاجم می‌شود.

عفونت‌های سیستیک ناشی از این ارگانیزم اغلب با مرگ و میر کم‌تری همراه است. با وجود این، ارگانیزم ذکر شده از جمله گونه‌های کاندیدایی مقاوم به فلوکونازول طبقه‌بندی شده که می‌تواند عاملی برای مشکلات درمانی باشد (۲۷ و ۲۸).

این ارگانیزم در مقایسه با سایر گونه‌های کاندیدایی از خاصیت ئیدورفوبیسیته بالایی برای اتصال به سطوح شیشه‌ای و سطوح پلیمرهای مختلف که از آن‌ها در ساخت کاتترها استفاده می‌شود برخوردار است بنابراین جدا کردن این ارگانیزم از عفونت‌های ناشی از کاتترهای ادراری دارای اهمیت خاصی می‌باشد (۲۷).

این مسئله به خصوص در بیماران دیابتی بستری در بیمارستان که از یک سو به دلیل نقص سیستم ایمنی در معرض عفونت‌های بیمارستانی بوده و از سوی دیگر به

dermatophyte infection in well controlled diabetes and the response to trichophyton antigen, Br J Der, 1996, 134: 900-903.

5- Baynes J., Dominiczak MH. Medical biochemistry, 1 st ed, London, Mosby, 1999, PP: 259-66.

6- Gupta AK., Konnikov N., Macdonald P., Rich P., Rodger NW., Edmonds MW., et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicenter survey, Br J Der, 1998, 139: 665-71.

7- Fisher F., Cook NB. Fundamental of diagnostic mycology, 1st ed, Philadelphia, WB Sanders company, 1998, PP: 196-228.

8- Brawner DL., Cutler J., Oral candida albicans isolates from non hospitalized normal carrier, immunocomponent hospitalized patient with or without acquired immunodeficiency syndrome, J Clin Microb, 1989, 27: 1335-41.

9- Hamory BH., Wencel R., Hospital associated candiduria: Predisposing factors and review of the literature, J Urol, 1978, 100, 444-48.

10- Hedder S., Kaufman CA. Opportonistic fungal infections, Superficial and systemic candidiasis, Geriatrics: 1997, 52: 50-9.

11- Mahon CR., Manuselis G. The text book of diagnostic microbiology, 1 st ed, philadelphia, WBSanders company, 1995, P: 949.

12- Schaffer AJ. Urinary tract infection, J Urol, 2000, 163: 1370.

۱۳- چعباویزاده - جواهر. جدا کردن عوامل قارچی از ادرار، پایان نامه کارشناسی ارشد شماره ۱۵۹۳، دانشگاه تهران، ۶۷-۱۳۶۶، صفحه: ۷۸-۹۶.

۱۴- پاکشیر - کیوان. بررسی کاندیدوریا و عفونت‌های دستگاه ادراری ناشی از مصرف کاتترهای ادراری، پایان

به طور کلی و با توجه به این که در این بررسی اختلاف معنی‌داری بین شمارش کلنی بین ۲ گروه مورد و شاهد به دست نیامد و با آگاهی به این که افراد دیابتی مورد مطالعه بیماران سرپایی بودند که در مرکز دیابت پرونده فعال داشتند و بیماری آن‌ها به صورت دوره‌ای کنترل می‌شد، می‌توان به این نکته مهم اشاره کرد که بیماران دیابتی با وجود داشتن شرایط مساعد کننده مانند وجود قند در ادرار و نقص ایمنی که سبب تجمع قارچی می‌شود، چنانچه بیماری در آن‌ها به طور مناسبی کنترل شود از نظر شمارش کلنی با افراد سالم تفاوتی نخواهند داشت.

تقدیر و تشکر

در خاتمه از همکاری درمانگاه دیابت زنجان به خصوص سرکار خانم دکتر فریده علیمحمدی، خانم هیبتی و خانم کشمیری در نمونه‌برداری و از سرکار خانم دکتر گیتی کریمخانلویی و سرکار خانم دکتر فلور فکور و جناب آقای عبدالرضا اسماعیل‌زاده که در ویرایش این تحقیق مساعدت نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

۱- پزشکی - ایوب، طالبی‌پور - بهمن، خانی - محمد. بررسی شیوع و وسعت انفارکتوس میوکارد در بیماران دیابتیک تحت درمان با انسولین و سولفونیل اوره، مجله دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ۱۳۷۹، سال ۸، شماره ۳۰ و ۳۱، صفحات: ۵۳-۴۹.

2- Ray field EJ., Aultmark J., Keusch GT., Borthers MJ., Nechemias C., Smith H. Infection and diabetes the case for glucose control medicine, Am J Med, 1982, 72: 439-45.

3- Tebbs SE., Gonzalez AM., Wilson RM. The role of aldose reductase inhibition in diabetic neutrophil phagocytosis and killing, Clin Exp Immunol, 1991, 84: 482-87.

4- Buxon PK., Milne LJR., Prescott RJ., Proudfoot SMC., Stuart FM. The prevalence of

- 23- Khatib R. Strain relatedness in persistent and recurrent candiduria, *J Urol*: 1998, 159: 2054-56.
- 24- Niewerth M., Korting HC. Phospholipase of candida albicans, *Mycoses*, 2001, 44: 361-7.
- 25- Bernardis FDE., Sullivan PA., Cassone A. Aspartyl proteinases of candida albicans and their role in pathogenicity, *Medical mycology*, 2001, 39: 303-13.
- 26- Calderone R., Suzuki S., Canon R., Cho T., Boyd D., Calera J., et al. Candida albicans: adherence signaling and virulence, *Med myco*, 2000, 38: s 125-37.
- 27- Wingard JR. Importance of candida species other than c. Albicans as pathogens in oncology patients, *Clin Infect Dis*, 1995, 20: 115-25.
- 28- Samaranayake YK., Wu PC., Samaranayake LP., So M., Yuen KY. Adhesion and colonisation of candida krusei on host surfaces, *J Med Microb*, 1994, 41: 250-58.
- 29- Lodder J. The yeast, 1 st ed, London, North holland publishing amsterdam, 1971, P: 87.
- 15- Brieland J., Essig D., Jackson C., Frank D., Loebenberg D., Menzel F., et al. Comparison of pathogenesis and host immune responses to candida glabrata and candida albicans in systemically infected immunocompetent mice, *Infection & immunity*, 2001, 69: 5046-55.
- 16- Kauffman CA., Vazquez JA., Sobel JD., Galli HA., McKinsey DS., Karchmer AW., et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients, *Clin Infect Dis*, 2000, 30: 14-8.
- 17- Oravcova E., Jacka J., Drgona L., Studena M., Sevcikova L., Spanik S., et al. Funguria in cancer patients: Analysis of risk factors, clinical presentation and outcome in 50 patients, *Infection*, 1996, 24: 319-23.
- 18- Febre N., Silva V., Medeiros EAS., Wey SB., Colombo AL., Fischman O. Microbiological characteristics of yeast isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization, *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 1584-6.
- 19- Fidel JRPL., Vazquez JA., Sobel JD., Candida glabrata: Review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to candida albicans, *Clinical microbiology reviews*, 1999, 12: 80-96.
- 20- Calderone RA. Candida & Candidiasis, 1st ed, Washington, D,C, ASM press 2002, PP: 341-8.
- 21- Calderone W., Calderone RA. Virulence factors of candida albicans, *Trends in Microbiology*, 2001, 79: 327-35.
- 22- Hay RJ. The management of superficial candidiasis, *J Am Acad Der*, 1999, 40: s 35-42.

A Survey of Candiduria in Diabetic Patients of Zanjan, 2001-2002

^I **F. Fakour, MSc** ^{II} ***M. Falahati, Ph.D.** ^{III} **F. Zaini, Ph.D.**
^{IV}
N. Mousavi Nasab, Ph.D.

Abstract

Diabetes mellitus is the most common endocrine disease. Because of defect in immunity system of diabetic patients, these patients often experience frequent infections just related to increase in blood sugar level. This study was conducted to study the candiduria level in diabetic patients of Zanjan, their colony count along with determining candida species as compared to healthy individuals. In this study, samples were taken from urine of 227 diabetic patients with strict sterile and standard techniques during an 8 month period. Then, direct microscopy and culture as well as colony count and complementary tests for identification of yeasts species was conducted on them and they were compared to those of healthy individuals. The data were analyzed by chi-squared test and t-test. Of 227 urine samples in target group, candiduria was observed in 31 cases(13.65%), and of 226 samples in control group, it was observed in 11 cases(4/9%). In target patients, candida glabrata(62.5%), candida albicans(28.12%), candida krusei(6.25%) and cryptococcus albidus(3.12%) were the most common organisms extracted from the urine. In contrast, the isolated yeast organisms in control group included: candida albicans(54.54%), candida glabrata(27.3%), candida krusei(9.09%) and candida kefyr(9.09%). Frequency of candida glabrata was observed especially in urine including 150-500mg/dl levels of glucose(32.25%). Through this study it was found that candiduria in diabetic patients was closely related to the level of glucosuria(P=0.02). In addition, the yeast colony count in this study was not significantly different from normal controls(P=.11). It is concluded that in diabetic patients with good glucose control, the percentage of candiduria will be low and similar to healthy individuals.

**Key Words: 1) Candiduria 2) Diabetic Patients 3) Candida Species
4) Colony Count**

This article is the summary of the thesis by F.Fakour, for MSc degree in Medical Mycology under supervision of M.Falahati, Ph.D. and consultation with F.Zaini, Ph.D., 2003.

I) MSc in Medical Mycology. Faculty of Medicine. Zanjan University of Medical Sciences and Health Services. Zanjan, Iran.

II) Assistant Professor of Medical Mycology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran(*Corresponding Author)

III) Professor of Medical Mycology. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) Assistant Professor of Biostatistics. Zanjan University of Medical Sciences and Health Services. Zanjan, Iran.