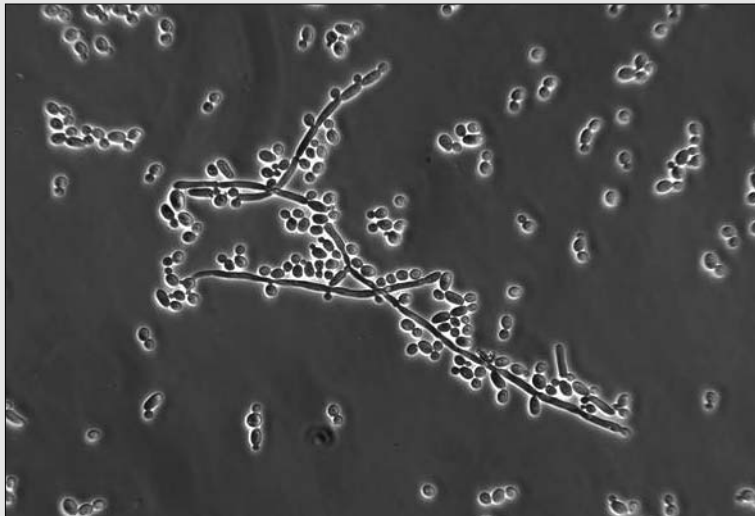


# عفونت های ادراری کاندیدا؛ تشخیص آزمایشگاهی و تفسیر نتایج



امروزه عفونت های ادراری ناشی از قارچ ها به گونه فزاینده ای رو به افزایش است. تغییر در عادات تغذیه ای، رعایت نکردن بهداشت فردی، پوشیدن لباس های نامناسب و دلایلی از این قبیل، همگی می تواند زمینه ساز رشد ارگانیزم های قارچی ساپروفیت باشد.

کاندیدا شامل آلیکنس، تروپیکالیس، پاراپسیلوزیس، گلابراتا، کروزه ی، لوسیناتا، استلاتولوییده، کفیر، روگوزا، دابلینسس، گلرموندی، لیپولیتیکا و زیلانوییدز هستند، که از نظر نقش آن ها در انجام عفونت ادراری گونه آلیکنس بیشترین آلودگی ادراری را دارد (۷۴٪). پس از آن می توان به گونه های دیگر مانند گلابراتا (۱۵٪) پاراپسیلوزیس (۷٪) تروپیکالیس (۳٪) و دیگر گونه ها اشاره کرد. افزون بر کاندیدا سایر قارچ های ساپروفیت مانند گونه های اسپرژیلوس، پنی سلیم، زایگومایست ها و همچنین قارچ های حقیقی اندمیک نیز می توانند عامل عفونت ادراری (UTI) باشند [۲].

عفونت ها بر پایه ی سیستم جمع آوری ادراری به دو دسته کلی عفونت های زیرین و عفونت های زیرین بخش می شود. عفونت زیرین در اثر بالا رفتن عفونت به سمت مثانه و عفونت های زیرین بیشتر در اثر گسترش خونی کاندیدا پدیدار می شوند [۳].

## زمینه سازهای بیماری

دیابت با ایجاد گلوکزوری و افزایش گلوکز ادرار به بیش از ۱۵۰ mg/dl زمینه برای تغذیه و رشد قارچ فراهم می کند. همچنین کاهش انسولین مایه ی نارسایی در کارکرد نوتروفیل ها (نخستین سد دفاعی در برابر قارچ ها) شده که باعث گسترش عفونت می شود [۴]. مصرف بیش از اندازه آنتی بیوتیک ها به گونه ی غیر مستقیم و با

کاندیدا مخمری است تک سلولی به دو شکل جنسی و غیر جنسی که با اندازه کوچک (۶-۴ میلی متر) با دیواره نازک و سلول های بیضی شکل دیده می شود.

در دهه گذشته افزایش چشمگیری در قارچ های فرصت طلب آلوده کننده ی لوله های ادراری دیده شده است. کاندیدا یکی از فراوان ترین و به راستی مهم ترین عامل قارچی عفونت دستگاه ادراری (UTI) شناخته شده است. نزدیک به ۱۰٪ عفونت های ادراری عامل کاندیدایی دارد. کاندیدا بیشتر ساپروفیت پوست، دستگاه گوارش، خلط، دستگاه ادراری و واژینال است که به مقدار ۱٪ در ادرار افراد سالم نیز به چشم می خورد. تاکنون بیش از ۱۵۰ گونه کاندیدا شناخته شده که گونه های مهم پاتوژن

از بین بردن باکتری های فلور نرمال، که وظیفه تراز کلونیزاسیون قارچ ها را دارند، در افزایش شمار آن ها و بروز عفونت دست هستند [۴].

تجهیزات کمک کننده پزشکی مانند کاتتر و سوند ادراری با نصب طولانی مدت می توانند با ایجاد کانالی باعث ورود قارچ های ساپروفیت موضعی به محیط داخلی بدن شده و تجمع بیش از اندازه قارچی را باعث شوند. این تجمع با فراهم شدن شرایط می تواند عامل عفونت باشد [۵].

هرگونه انسداد در لوله های خروجی ادرار مانند سنگ یا توپ قارچی می تواند باعث کاهش فعالیت سیستم جمع آوری ادرار و عدم زهکشی و تخلیه مناسب مثانه شده و سرانجام به انباشت قارچی و ایجاد عفونت می انجامد [۵].

جراحی و ایجاد خراش یا آسیب به مخاط روده یا حفره ی شکمی یا دستگاه دفع ادراری می تواند باعث ورود فلور نرمال به محیط درونی بدن شده و در نهایت عفونت ایجاد نماید [۵].

نوتروفیل ها نخستین سد دفاعی طبیعی بدن در برابر هجوم قارچ ها هستند. کاهش شمار نوتروفیل ها به پایین تر از ۱۰۰۰ در هر میلی لیتر خون مایه ی سستی سامانه ی ایمنی بدن شده و در پایان به کلونیزاسیون قارچی می انجامد. بنابراین کاهش نوتروفیل ها زمینه ساز عفونت کاندیدیایی است [۵].

استفاده از لباس های تنگ و غیر پنبه ای می تواند با ایجاد رطوبت باعث کلونیزاسیون بیش از اندازه معمول فلور نرمال قارچی شود [۵]. نمونه های دیگر همچون حاملگی، کاهش ایمنی سلولی (CMI)، نیوپلاسم، پیوند اندام و مصرف داروهای کاهنده ی ایمنی، سل ادراری تناسلی، سن، جنس، اشعه درمانی نیز زمینه ساز بیماری است [۶].

### ایدیولوژی

از نظر ایدمیولوژیک کاندیدا شایع ترین گونه فرصت طلب است. این عفونت هامی تواند پیامد بهره گیری از کاتتر، مسدود شدن دستگاه لوله های ادراری و یا در بیماران قندی جدا شده باشد. بیماران پیوندی در معرض خطر دچار به UTI به وسیله کاندیدا، اسپرژیلوس و کریپتوکوکوس هستند. در بیماران HIV مثبت، بیشتر هیستوپلازما و کریپتوکوکوس عامل UTI هستند. در این بیماران کاندیدا بیشتر عفونت مخاطی را پدید می آورد. امروزه عفونت های بیمارستانی در اثر کاندیدا شایع تر شده که دلیل آن مصرف بیش از اندازه آنتی بیوتیک ها و استفاده از ابزار پزشکی مانند کاتتر است [۷].

عفونت ادراری در زنان بیش از مردان است. نزدیک به ۵۰٪ از زنان در زندگی خود دچار عفونت ادراری شده اند. دستگاه ادراری، دارای بخش های زیرین (کلیه) و میزنای (حالب) و قسمت زیرین (مثانه) و لوله های دفع ادراری است. در زنان برای کوتاهی لوله خروجی ادرار امکان آلودگی در واژن بالا می رود [۵].

### بیماری زایی

یکی از دلیل هایی که تشخیص کاندیدوری را دشوار می سازد این است که کاندیدا پس از یک بیماری خونی منتشره یا عفونت بالارونده خود را نشان می دهد، و گرنه بی نشانه می ماند. این وضعیت در مورد E.coli که شایع ترین آلوده کننده ادرار است، به کلی متفاوت است. در E.coli بیشتر عفونت همیشه از مثانه شروع شده و روند بالارونده دارد، و کلیه ها را درگیر می کند. آلودگی سیستمی کلیه در باسیل های گرم منفی دیده نمی شود [۸].

الگوی کلاسیک عفونت خونی کلیه در استافیلوکوک اریوس دیده می شود، که نباید با کاندیدایز کلیه اشتباه شود. برای اطمینان از باکتری می و اندوکار دیت باید کشت خون انجام شود [۹].

چگونگی گسترش خونی کاندیدا در کلیه، بررسی شده است. کاندیدا با ایجاد میکرو آبسه هایی در سراسر پوسته کلیه با نفوذ به گلوبول به توپول های پروگسیمال وارد شده و کاندیدایز کلیه را سبب می شود. در

نارسایی سیستم ایمنی این ارگانیزم قابل پاکسازی نبوده و به حالت منتشر در می آید که نتیجه آن انتشار آلودگی به ارگان های عمقی تر خواهد بود [۱۰].

تنها راه جدایی و تشخیص UTI کاندیدایی از کلونیزاسیون بی نشانه ی قارچ، تکرار کشت ادرار در کنار نشانگان بالینی است. در زنان مسن تر که گمان آلودگی ادرار بیشتر است از سوندهای استریل بهره گیری می شود [۱۱].

در UTI باکتری بیشتر دیدن پیوری و باکتریوری، برپایه ی نشانگان بالینی و کشت مثبت ادرار کمک کننده برای تشخیص است. این نمونه ها در UTI کاندیدایی به اثبات نرسیده است. در کاندیدایز بی نشانه، در بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه در بیمارستان ها، بیماران به علت به کار بردن سوند ادراری از نشانه هایی مانند سوزش ادرار یا در هنگام دفع ادرار ابرازی اطلاعی می کنند که باعث گمراهی در تشخیص می شود [۱۱]. غلظت

بالای کاندیدا در ادرار می تواند نشان دهنده درگیری کلیه باشد. دیدن مخمر و هیف کاذب در ادرار در نبود نشانه بالینی می تواند نشان دهنده کلونیزاسیون در مثانه باشد. اما این پدیده در باره ی گلابراتا که هیف کاذب ایجاد نمی کند، ناروا است. بنا به گفتار بالا روش تشخیصی اختصاصی برای افتراق کاندیدوری از کلونیزاسیون وجود ندارد و این خود تصمیم گیری برای درمان را دشوار می سازد.

کاندیدوری زمانی اهمیت پیدا می کند که همراه انسداد باشد که در پایان به آسیب کلیه بیانجامد. کاندیدی می پس از کاندیدوری هم در هنگام وجود انسداد ایجاد می شود، که دارای اهمیت است [۳]. افتراق عفونت از آلودگی و افتراق عفونت زیرین از عفونت زیرین در سیستم جمع آوری ادراری همچنان پروسه ای ناشناخته است که نیاز به پژوهش دارد.

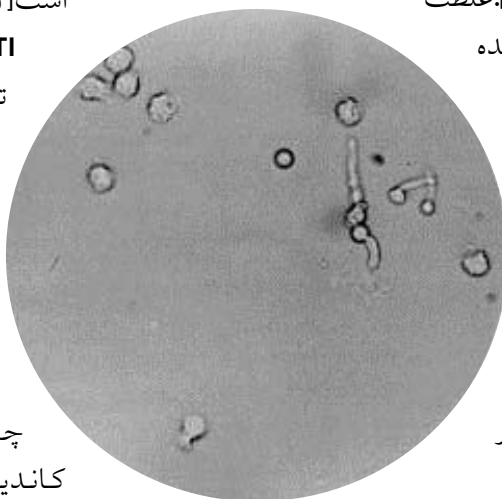
### نشانگان بالینی

**کاندیدایز بی نشانه:** بیشتر در میان بیماران دیابتی که از کاتتر استفاده می کنند، دیده می شود ممکن است هیچ یک از نشانگان UTI دیده نشود و با دیدن مخمر و هیف کاذب در ادرار و کشت مثبت پی به عفونت برده می شود که البته این افراد نیازی به درمان ندارند و با حذف کاتتر می توان عفونت را کنترل کرد [۹].

**UTI زیرین (سیستیت):** چندان شایع نیست. نشانگان همچون تحریک مثانه، سوزش ادرار، تکرر ادرار، خون در ادرار، لکوسیتوز و پیوری دیده می شود. تب در این بیماران کمتر روی می دهد. بیماری گرایش به بالا رفتن در سیستم دفع ادراری دارد، که از بخش زیرین آغاز شده و به سوی بالا می رود و به آلودگی مثانه می انجامد. در افرادی که از کاتتر استفاده نمی کنند بیشتر برای مقاومت ذاتی مثانه در برابر هجوم قارچ این نوع از عفونت غیر شایع است [۱۲].

**UTI زبرین:** این بیماری همراه با تب و لکوسیتوز و در جاتی از پیلونفریت بالارونده و اوروسیستیت، که غیر قابل افتراق از عامل باکتریایی است، نمایان می شود. عفونت بالا رونده بیشتر در انسداد لوله ها یا سنگ کلیه به چشم می خورد. پیلونفریت کاندیدایی در این افراد بیشتر با آبه های کانونی که در CT اسکن و سونوگرافی دیدنی است، نمایان می شود. برجسته ترین عارضه درگیری لوله های ادراری زبرین، بیشتر وابسته به انسداد توسط توپ قارچی است که می تواند با انباشت سنگ کلیه باعث کولیک کلیه نیز شود، و با درجاتی از نکروز پایپلری نمایان می شود [۱۳].

**کاندیدایز کلیه:** این بیماری بیشتر در اثر پخش خونی کاندیدا (فونگمی)



که می تواند پیرو یک عفونت ادراری کاندیدایی (کاندیدوری) باشد، پدید آید. در جاتی از تب بالا، ناپایداری همودینامیکی و نارسایی کلیه را نشان می دهند. در نیمی از این بیماران کشت خون مثبت و در نیمی دیگر ممکن است منفی باشد. اما درگیری در پوست و شبکه نشان دهنده پراکنش خونی قارچ است [۱۴].

### تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص کاندیدوری در برگیرنده بررسی نشانگان بالینی، دید میکروسکوپی ارگانیسیم و کشت است. در این باره نکته شایان یاد آوری، روش درست گردآوری نمونه است، که اگر در این فرایند کاستی باشد، به آلودگی و جواب مثبت یا منفی کاذب می انجامد [۱۵]. برای این کار نیاز به ۱۰ cc نمونه ادرار صبحگاهی آماده شده در ظرف استریل به روش میداستریم (midstream) است. در هنگام ناتوانی بیمار در دفع ادرار از نمونه جمع آوری شده در سوند ادراری استفاده می شود. سفارش می شود از سوند استریل استفاده شود. فاصله زمانی جمع آوری ادرار تا ارسال نمونه به آزمایشگاه نباید بیش از ۲ ساعت باشد. طولانی شدن این زمان باعث رشد کاندیدا و افزایش کاذب آن خواهد شد [۱۶].

نمونه را در لوله مخصوص ادرار ریخته و به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ کرده و از ته نشین ادرار لام مرطوب تهیه می کنیم. در عفونت قارچی دیده ارگانیسیم در مطالعه میکروسکوپی الزامی است. کاندیدا به هر سه شکل مخمر، سودوهیف و هیفی قابل دیدن است.

پس از دیدن ارگانیسیم، آنرا در محیط های کشت SDA و EMB، می کنیم. کاندیدا قابلیت رشد در محیط های باکتریایی و قارچی را دارد. توجه شود کلنی کاندیدا در محیط باکتری همانند استافیلوکوک است (کلنی صاف و سفید کرم). می توان برای شناخت این دو کلنی از هم، از لام مرطوب تهیه شده از کلنی و دیدن ارگانیسیم استفاده کرد. می توان برای تایید کشت از تست های بیوشیمیایی (تخمیر قندها)، تست تولید لوله زایا و تولید کلامید و کونیدی بهره برد [۱۷].

با توجه به شرایط بیمار و بیماری های زمینه سازها، شمار کلنی در محیط کشت متفاوت است. باید آگاه بود که با دیدن  $>10^3$  کلنی در محیط کشت گمان رابه کاندیدا بیشتر می کند، رشد کمتر از این اندازه، می تواند راهنمایی برای آلودگی کاندیدا باشد و با کشت دوباره نتیجه منفی شود.

اگر شمار کلنی در محیط کشت  $>10^5$  cfu/ml باشد، عفونت راستین است. البته اگر نمونه از سوند ادراری تهیه شده باشد، شمار کلنی کم تر خواهد بود، که چندان پذیرفته نیست و باید پاسخ کشت مثبت دوباره تکرار شود. در شرایط به کارگیری کاتتر، شمار کلنی می تواند از  $10^4$  تا  $10^5$  ادر نوسان باشد. اگر کلیه یا مثانه یا لگن مورد تهاجم گذرا قرار گرفته باشد، شمار کلنی در مرز  $10^3$  cfu/ml خواهد بود، که باید دوباره نمونه گیری و کشت انجام داد. باید آگاه بود که یافته های بالینی، مورفولوژی در دید

مستقیم، لکوسیت در ادرار و

کشت مثبت ادرار زمانی

ارزش تشخیصی دارد که هم

زمان روی دهد. در گونه ی

مشکوک شدن به عفونت

دستگاه زبرین (کلیه) بیشتر

بررسی کاهش کارکرد

کلیه، CT اسکن و

سونوگرافی و کشت خون

انجام می پذیرد. روشن است که مثبت

شدن کشت خون برای تشخیص

عفونت کلیه اختصاصی نیست و

می تواند منفی باشد. همچنین می توان

برای افتراق عفونت مثانه از کلیه،

شروع به شستشوی مثانه با مقدار

$200\text{mg/ml}$  آمفوتریسین B به مدت ۳

ساعت نمود که اگر پس از این عمل باز

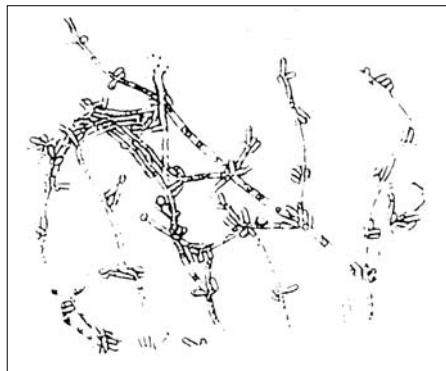
هم کشت ادرار مثبت باشد نشان

دهنده عفونت دستگاه زبرین است.

دیدن پیوری با شمار کم کلنی در کشت

می تواند نشان دهنده کلونیزاسیون

بی عفونت و در مقابل پیوری به همراه



[7] Foxman, B., Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine*, 2002. 113(1): p. 5-13.

[8] Kremery, S., M. Dubrava, and V. Krcmery, Fungal urinary tract infections in patients at risk. *International journal of antimicrobial agents*, 1999. 11(3): p. 289-291.

[9] Goldberg, P.K., et al., Incidence and significance of candiduria. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1979. 241(6): p. 582-584.

[10] Ivarez-Lerma, F., et al., Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive care medicine*, 2003. 29(7): p. 1069-1076.

[11] Chromek, M., et al., The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nature medicine*, 2006. 12(6): p. 636-641.

[12] Sch nebeck, J., Asymptomatic candiduria: prognosis, complications and some other clinical considerations. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 1972. 6(2): p. 136-146.

[13] Sobel, J.D., et al., Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clinical infectious diseases*, 2000. 30(1): p. 19-24.

[14] Ang, B., et al., Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clinical infectious diseases*, 1993. 17(4): p. 662-666.

[15] Leibovici, L., et al., A clinical model for diagnosis of urinary tract infection in young women. *Archives of internal medicine*, 1989. 149(9): p. 2048.

[16] Safdar, N., et al., Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clinical infectious diseases*, 2005. 40(10): p. 1413-1421.

[17] Kozinin, P., et al., Advances in the diagnosis of renal candidiasis. *The Journal of urology*, 1978. 119(2): p. 184.

[18] Sobel, J., Management of asymptomatic candiduria. *International journal of antimicrobial agents*, 1999. 11(3): p. 285-288.

[19] Williams, G. and J.C. Craig, Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. 3.

[20] Li, W., et al., Renal Candida tropicalis abscesses in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Kidney international*, 2007. 72(3): p. 382-382.

کلنی بیش از ۱۰۳ می تواند نشان دهنده عفونت ادراری با کاندیدا باشد [۱۸].

### مدیریت و پیشگیری عفونت

**کاندیدوری بی نشانه:** در این هنگام باید زمینه سازان را از بین برد. در این راستا می توان از کنترل دیابت، برداشتن کاتتر و خود داری از ادامه مصرف آنتی بیوتیک نام برد. در هنگامی که کاندیدمی در ادامه کاندیدوری بی نشانه پدید می آید، باید از دوز بالای فلوکونازول (۲۰۰mg) به مدت طولانی (۲ هفته) استفاده شود. در بیماران پیوند کلیه، نوتروپنی یا در نوزادان نارس درمان کاندیدوری بی نشانه نوعی اقدام پیشگیرانه است. این کار گریز ناپذیر است. اما پیشگیری کاندیدوری بی نشانه در بیماران دیابتی همچنان حل نشده باقی مانده است. در بیماران بی نشانه، پس از کشت دوباره و بازایی نتیجه مثبت، بی گمان درمان باید انجام شود. کاندیدوری بی نشانه گاهی به مرگ و میر در پیران و ناتوانان می انجامد [۱۹].

**سیستیت کاندیدایی:** بهره گیری از فلوکونازول خوراکی و در اندکی از نمونه ها با تزریق داخل رگی و یا شستشوی مثانه با بکار بردن آمفوتریسین B، که کار سخت و طاقت فرسای است، اما در افراد با نارسایی کلیه نیاز و بایسته است [۱۹].

**پیلونفریت بالارونده:** در بیماران کلیه و دیابتی و یا دارای انسداد لوله های، دیده می شود که شستشو کارایی شایسته ای ندارد. باید از راه بکه آرگیری داروهای ضد قارچی و زهکشی مناسب دستگاه ادراری زیرین، با گذاشتن استنت تازه و یا جایگذاری لوله نغروستومی پایدار از کاندیدوری جلوگیری کرد [۱۹].

**کاندیدایز کلیه:** استفاده از آمفوتریسین B به گونه ی سیستمیک یا فلوکونازول تزریقی [۲۰].

### منابع

[1] Kauffman, C.A., Candiduria. *Clinical infectious diseases*, 2005. 41(Supplement 6): p. S371-S376.

[2] Sobel, J. and T. Lundstrom, Management of candiduria. *Current urology reports*, 2001. 2(4): p. 321-325.

[3] BRYANT, K., C. MAXFIELD, and G. RABALAIS, Renal candidiasis in neonates with candiduria. *The Pediatric infectious disease journal*, 1999. 18(11): p. 959.

[4] Harris, A.D., et al., Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clinical infectious diseases*, 1999. 29(4): p. 926-928.

[5] Scholes, D., et al., Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *Journal of Infectious Diseases*, 2000. 182(4): p. 1177-1182.

[6] Coelho, G.M., et al., Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. *The Journal of urology*, 2008. 179(1): p. 284-289.