



## کاندیدمی در بیماران سوختگی: اپیدمیولوژی و تشخیص مولکولی گونه‌های کانیدیدا جدا شده

سیدرضا عقیلی<sup>۱\*</sup>، طاهره شکوهی<sup>۲</sup>، بهرام سالاری<sup>۳</sup>، سیده زهرا نورانی بالادزایی<sup>۴</sup>، مصطفی رودباری<sup>۵</sup>، لیلا فاعلی<sup>۶</sup>، ایمان حقانی<sup>۷</sup>، صباح میاهی<sup>۸</sup>

- ۱- استادیار مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، انستیتو بیماری‌های منتقله/ دپارتمان قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.
- ۲- استاد مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، انستیتو بیماری‌های منتقله/ دپارتمان قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.
- ۳- دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی مازندران، مازندران، ایران.
- ۴- دانشیار مرکز تحقیقات مقاومت دارویی، دپارتمان بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی مازندران، مازندران، ایران.
- ۵- استادیار دپارتمان علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی مازندران، مازندران، ایران.
- ۶- دانشجوی دوره دکتری قارچ‌شناسی پزشکی، دپارتمان قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.
- ۷- استادیار مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، انستیتو بیماری‌های منتقله/ دپارتمان قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.
- ۸- دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی مازندران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۵

### چکیده

**مقدمه:** کانیدیمی از مهمترین عفونت‌های قارچی بیمارستانی در بیماران سوختگی است. شناسایی عوامل خطر و گونه ارگانسیم جهت درمان ضروری است. **مواد و روش‌ها:** ۵۳۴ نمونه خون از ۱۴۷ بیمار سوختگی بستری، در محیط بی‌فازیک کشت داده و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به صورت هوازی انکوبه شدند. گونه‌های کانیدیدا با استفاده از محیط‌های کشت اختصاصی و RFLP-PCR با آنزیم محدودکننده MspI شناسایی شدند. برای توصیف عوامل خطر از روش آمار توصیفی و برای مقایسه متغیرها از آزمون t-student/ استفاده شد.

**نتایج:** در ۸ بیمار (۵/۴۴ درصد) کانیدیمی شناسایی شد. میانگین سن، مدت بستری، درصد سطح سوختگی و مرگ بیماران به ترتیب  $38/3 \pm 21/3$  سال، ۳۲/۷ روز، ۳۲/۷ درصد و ۱۹/۷ درصد بود. اما در مبتلایان به کانیدیمی میانگین این متغیرها بالاتر بود. انفجار، سوختگی بیش از ۳ محل (۷۰/۱ درصد) و سوختگی درجه ۳-۴ شایع‌ترین علل بستری بودند. بین کانیدیمی و استفاده از کاتتر ورید مرکزی، کلونیزاسیون کاتتر، مصرف کورتیکوستروئید و تغذیه وریدی ارتباط معنی‌داری وجود داشت ( $P \geq 0/05$ ). بین کانیدیمی و پیوند پوست، پانسمان زخم، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های آنتی‌باکتریال و تب ارتباط معنی‌دار نبود. کانیدیدا آلیکسس، ک. گلابراتا و ک. تروپیکالیس به ترتیب در ۷۵ درصد، ۱۲/۵ درصد و ۱۲/۵ درصد عوامل کانیدیمی بودند. **نتیجه‌گیری:** شناسایی سریع کانیدیمی و اقدامات مدیریت و درمان موجب کاهش عوارض و مرگ و میر است.

**واژه‌های کلیدی:** کانیدیمی، گونه‌های کانیدیدا، بیماران سوختگی، تشخیص مولکولی.

**نویسنده مسئول:** ساری میدان کیلومتر ۱۸ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم ص. دانشکده پزشکی، دپارتمان قارچ‌شناسی، تلفن: ۰۹۱۱۱۵۲۴۱۱۰، نمابر: ۳۳۵۴۳۲۴۹-۰۱۱، Email: aghili70@gmail.com

**ارجاع:** عقیلی سیدرضا، شکوهی طاهره، سالاری بهرام، نورانی بالادزایی سیده زهرا، رودباری مصطفی، فاعلی لیلا، حقانی ایمان، میاهی صباح. کانیدیمی در بیماران سوختگی: اپیدمیولوژی و تشخیص مولکولی گونه‌های کانیدیدا جدا شده. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۲؛ ۱۹(۲): ۳۰-۲۱.



## مقدمه

کاندیدمی به‌عنوان پنجمین علت عفونت خونی در بخش مراقبت ویژه بیمارستان در بسیاری از کشورها محسوب می‌شود و کاندیدا مهم‌ترین عامل عفونت‌های خونی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی در بیماران بستری می‌باشد (۱-۳). سوختگی در انواع شدید اغلب منجر به بستری بیماران در بیمارستان می‌شود و علیرغم همه پیشرفت‌ها در زمینه کنترل و درمان بیماران و وجود مراقبت‌های ویژه برای این بیماران، عامل اصلی مرگ و میر آنها، بروز عفونت است (۴). اساساً احتمال بروز کاندیدمی در بیماران بستری در بیمارستان به‌واسطه ضعف سیستم ایمنی، درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف و کورتیکواستروئیدها و به‌کارگیری روش‌های تهاجمی درمان و انواع کاتترها افزایش می‌یابد (۵). میزان مرگ و میر بیماران سوختگی در بیمارستان‌ها بستگی به شرایط بیمار از جمله عامل سوختگی، سن، شدت سوختگی، درصد سوختگی و بروز عفونت متفاوت می‌باشد و از ۱۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۶-۹). اپیدمیولوژی کاندیدمی در این بیماران نیز بر اساس ناحیه جغرافیایی، زمان، نوع تحقیق و جمعیت بیماران مبتلا متفاوت گزارش شده است (۳ و ۱۰). هر چند کاندیدا آلبیکس شایع‌ترین عامل کاندیدمی در بیماران سوختگی گزارش می‌شود اما سایر گونه‌های غیر آلبیکس همچون ک. گلابراتا و ک. پاراپسیلویز امروزه در نواحی مختلف دنیا گزارش می‌شوند (۱۰ و ۱۱). لذا جهت تعیین استراتژی مناسب درمانی، شناسایی میزان شیوع کاندیدمی و گونه عامل بیماری اهمیت زیادی دارد و از سویی با شناسایی عوامل خطر مؤثر بر بروز عفونت می‌توان بروز عفونت‌ها در بیمارستان را کاهش داد. بنابراین مطالعه جهت تعیین فراوانی و گونه کاندیدا در نمونه‌های کشت خون بیماران سوختگی بستری در بیمارستان و شناسایی متغیرهای مؤثر بر بروز کاندیدمی در مرکز سوختگی بیمارستان زارع شهرستان ساری، ایران انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

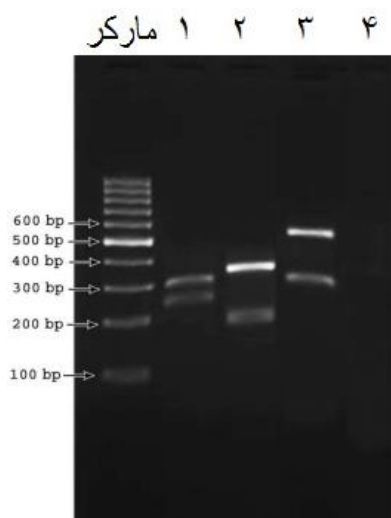
این مطالعه توصیفی-مقطعی در بیماران سوختگی بستری در بیمارستان زارع ساری، ایران در مدت یکسال (مهر ۱۳۹۹ تا شهریور ۱۴۰۰) انجام شد. در میان مجموع بیماران بستری، ۱۴۷ بیمار با درجات سوختگی ۲ و بالاتر که بیش از ۳ روز در بیمارستان بستری بودند، با اعلام رضایت شرکت در پژوهش و پاسخ به سوالات در خصوص انواع متغیرهای ثبت شده در پرسشنامه تحقیقاتی به این مطالعه وارد شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، ناحیه سوختگی، درصد سوختگی سطح کل بدن، علت سوختگی، مدت بستری، انجام پیوند، وجود نوتروپنی، مصرف کورتیکواستروئیدها و نوع آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریال مصرفی، داشتن کاتتر سیاهرگ مرکزی و تغذیه عروقی بر اساس پرونده پزشکی

بیماران ثبت گردید. بر اساس اطلاعات پرونده پزشکی، همه بیماران مورد مطالعه در حال درمان با انواع آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریال بودند و در زمان انجام کشت خون تب بالای ۳۸/۵ درجه داشتند. فوت بیمار نیز در پرسشنامه ثبت گردید. این مطالعه با رعایت ملاحظات اخلاقی و بدون هیچگونه هزینه اضافی برای بیمار با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.7661 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران مورد تأیید قرار گرفت.

از تعداد ۵۳۴ نمونه خون بیماران که توسط پزشکان معالج تجویز کشت داده شده بود بدین طریق خونگیری و کشت انجام شد که از افراد واجد کاتترسیاهرگ مرکزی از این کاتتر و در صورت نداشتن کاتتر سیاهرگ مرکزی از سیاهرگ محیطی ناحیه دست ۵ میلی‌لیتر خون پس از استریلیزاسیون ناحیه جلدی با الکل ۷۰ درصد اخذ گردید و در شرایط استریل به بطری محیط کشت بی‌فازیک کاستاندا منتقل گردید. بطری‌ها در ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک هفته در شرایط هوای انکوباسیون شدند. از بخش مایع بطری‌های کشت بی‌فازیک نیز در محیط‌های کشت قارچ‌شناسی سابورو دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل به میزان ۰/۵ درصد (SC) (مرک، آلمان) مایکوزیل آگار (SC حاوی سیکلوهمگزامید در محیط) (SCC) (مرک، آلمان) و کروم آگار کاندیدا (کروم آگار، فرانسه) در ۳۷ درجه سانتی‌گراد پاساژ داده شد. رنگ کلنی ایجاد شده در محیط کروم آگار قادر است برخی گونه‌های کاندیدا را شناسایی نماید.

ناحیه سر کاتترهای خارج شده نیز به روش ماکی و همکاران (۱۲) در سطح محیط کشت کروم آگار کاندیدا چرخانده و پس از شستشو با محلول سرم فیزیولوژی شامل سدیم کلرید در آب مقطر به نسبت ۰/۹ درصد استریل، رسوب حاصل از سانتریفیوژ این مایع نیز در محیط کروم آگار کاندیدا و SCC کشت داده شد و در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. رشد کلنی‌های مخمری پس از ۲۴ ساعت در محیط‌های کشت مورد ارزیابی قرار گرفتند. بر اساس نتایج مطالعه پفیفر و همکاران (۱۳) اگر در هر ظرف محیط کشت بیش از ۱۵ کلنی مخمری شناسایی می‌شد، کشت مثبت قلمداد می‌شد.

رشد کلنی مخمری کاندیدایی در بخش نیمه جامد بطری محیط بی‌فازیک و یا رشد کلنی مخمری در محیط‌های کشت قارچ‌شناسی پاساژ داده شده، به‌عنوان کاندیدمی ثبت گردید و کلنی‌ها در سوی برات و فریزر ۸۰- نگهداری شد. کلنی PCR با ناحیه ITS با روش اصلاح شده دکتر میهنندی و همکاران (۱۴) انجام شد که به‌طور خلاصه بدین صورت بود که هر واکنش حاوی ۱۲/۵ میکرولیتر مستر میکس، ۱ میکرو لیتر از هر یک از پرایمرهای ITS1 (5'-TAAGTAGGTGTTTCCTGCG G-3') و ITS4 (5'-TCGTCCGCTTATTCATATGC-3') و مقدار تقریباً یک میلی‌متر مکعب از کلنی‌های تازه کشت داده شده که با آب



شکل ۲- طول قطعات در برش آنزیمی با آنزیم محدودالایتر MspI در گونه‌های کانیدیایی جدا شده در الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد (مارکر Ladder 100 bp، ۱) ک. آلیکس 298,239 bp، ۲) ک. تروپیکالیس 186,340 bp، ۳) ک. گلابراتا 314,557 bp، ۴) کنترل منفی نتایج و انواع متغیرهای ثبت شده در پرسشنامه تحقیقاتی با روش آمار توصیفی میانگین فراوانی و درصد فراوانی آنها محاسبه شد. مقایسه متغیرها در گروه بدون کاندیدی و مبتلا به کاندیدی با استفاده از روش t- student آزمون و Chi-square تست انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با برنامه SPSS ویندوز (version 21, Armonk, NY:IBM Corp) انجام شد و سطح معنی‌داری رابطه یا تفاوت متغیرها در دو گروه  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

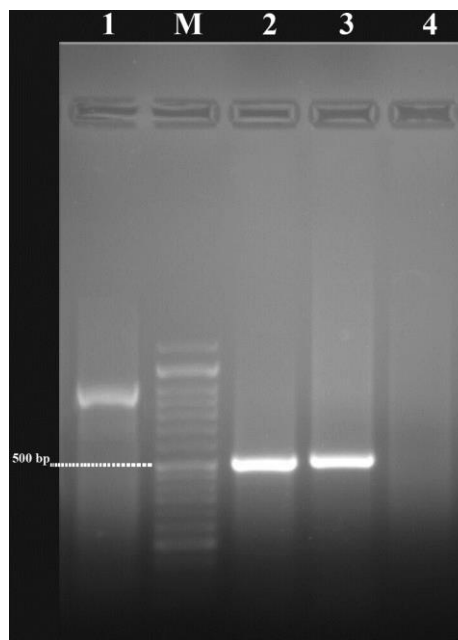
### نتایج

۱۴۷ بیمار مبتلا به سوختگی که در طول یک سال انجام پژوهش، در بیمارستان بستری شده بودند در مطالعه وارد شدند. اطلاعات دموگرافیک ثبت شده برای آنها در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک بیماران سوختگی بستری شده

اطلاعات دموگرافیک بیماران سوختگی	تعداد (درصد)
میانگین سن	۲۱/۳ ± ۳۸/۳ سال
جنس	مرد ۱۰۳ (۷۰/۱)
	زن ۴۴ (۲۹/۹)
تعداد جایگاه سوختگی	بیش از ۳ جایگاه ۱۰۳ (۷۰/۱)
	۱ تا ۲ جایگاه ۴۴ (۲۹/۹)
عامل سوختگی	انفجار ۵۵ (۳۷/۴)
	شعله آتش ۵۴ (۳۶/۷)
	آب گرم ۲۰ (۱۳/۷)
	مواد شیمیایی ۱۳ (۸/۸)
	جریان الکتریسیته ۵ (۳/۴)
درجه سوختگی	۴ ۱۱۲ (۷۹/۶)
	۳ ۲۲ (۱۷/۰)
	۲ ۵ (۳/۴)

مقطر دو بار تقطیر استریل به حجم ۲۵ میکرولیتر رسانده شد، بود. برنامه PCR شامل واسرشت‌سازی اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ سیکل شامل واسرشت‌سازی ثانویه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در دمای ۵۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، توسعه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و سپس یک توسعه نهایی در مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود. محصول PCR روی ژل الکتروفورز (آگارز) ۱/۵ درصد بررسی شد (شکل ۱). محصول PCR با روش پلی‌مورفیسم قطعات طولی محدود شونده (RFLP-PCR) تحت اثر آنزیم محدودالایتر MspI (تکاپوزیست، ایران) قرار گرفت. به‌طور خلاصه ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR هر نمونه کلنی با ۱/۵ میکرولیتر بافر و ۵ واحد آنزیم MspI و ۱۵ میکرولیتر آب مقطر دوبار تقطیر استریل مخلوط شد و به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس در سطح ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز گردید تا قطعات ایجاد شده در دستگاه UV document قابل رویت شوند و از آن تصویربرداری شد. آنزیم MspI قادر به شناسایی و برش توالی نوکلئوتیدی در نواحی واجد بازهای آلی به‌صورت C<sup>A</sup>CGG است لذا برخی گونه‌ها کاندیدا براساس قطعات ایجاد شده قابل شناسایی هستند (شکل ۲).



شکل ۱- طول باند ناحیه ITS گونه‌های کانیدیایی جدا شده در الکتروفورز ژل آگارز ۱/۵ درصد (۱) ک. گلابراتا ۱۷۱ bp، M) مارکر 50 bp، ۲) ک. تروپیکالیس ۲۶ bp، ۳) ک. آلیکس ۳۷ bp، ۴) کنترل منفی

به‌دست آمد. کاندیدا آلبیکنس (۶ مورد)، ک. گلابراتا و ک. تروپیکاليس (هر کدام یک مورد) به‌ترتیب در ۷۵ درصد، ۱۲/۵ درصد و ۱۲/۵ درصد عامل کاندیدی شناسایی شدند. در ۸۷/۵ درصد موارد کاندیدی مرتبط با کلینیزاسیون کاتر شناسایی شد زیرا تشابه گونه قارچ در ناحیه کاتر و خون دیده شد. آسیتوباکتر، سودوموناس و سیتروباکتر در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به کاندیدی به‌عنوان عوامل عفونی توامان باکتری / کاندیدا شناسایی شدند.

### بحث

سوختگی‌های شدید اغلب بستری شدن‌های طولانی در بیمارستان را در پی دارد که نیاز به استفاده از سوند ادراری و کاترهای درون عروقی برای بیمار را ضروری می‌نماید. از طرفی تضعیف سیستم دفاعی میزبان به دنبال از بین رفتن سد دفاعی پوستی- مخاطی و در جریان درمان‌های آنتی‌بیوتیکی علیه باکتری‌ها، خطر بروز عفونت توسط میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب قارچی در این بیماران را افزایش می‌دهد و بدین ترتیب شرایط برای رشد قارچ‌ها به‌ویژه کاندیدا را مهیا می‌کند (۱۵ و ۱۶). کاندیدی در ۲ تا ۱۱ درصد بیماران با سوختگی شدید اتفاق می‌افتد و میزان مرگ و میر بالایی (حدود ۴۱ درصد) برای آن گزارش شده است (۱۷). بروز کاندیدی در پی عفونت زخم‌های سوختگی و یا در پی استفاده از کاترهای درون رگی شایع است. این مسأله همواره از معضلات مهم بهداشتی-درمانی بوده که هزینه زیادی به سیستم درمانی تحمیل می‌کند. عواقب آن به ارگانیسم‌های وابسته، شرایط اساسی پیش از بیماری، درمان صحیح و به موقع و مداخلات دریافت شده بستگی دارد (۱۵ و ۱۸). در مطالعه‌ی حاضر از ۱۴۷ بیمار بستری که کشت خون برای آنها تجویز شده بود در کشت خون مربوط به ۸ بیمار (۵/۴۴ درصد) رشد مخمر کاندیدایی شناسایی گردید. کشت از کاتر این بیماران نیز از نظر رشد قارچ مخمری کاندیدا مثبت گزارش شد. ژوفو و همکاران نیز در سال ۲۰۱۹ میزان فراوانی را بین ۶/۰۶ درصد تا ۱۷/۵۴ درصد متغیر دانسته و در آخرین مطالعه خود این میزان را ۹/۵۱ درصد شناسایی نمودند (۱۹). بدیعی و همکاران با روش PCR-ELISA میزان فراوانی کاندیدی در بیماران بستری در بیمارستان را ۱۲/۹ درصد ذکر نمودند (۲۰). تفاوت درصد فراوانی ممکن است ناشی از روش‌های تشخیصی به‌کارگرفته، وضعیت بیماران و یا محیط‌های کشت خون به‌کار رفته جهت جداسازی مخمر باشد. نتایج این دو مطالعه در راستای نتایج پژوهش حاضر گویای این موضوع است که هر چند میزان بروز عفونت‌های قارچی در بیماران بستری نسبت به سایر میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب مانند باکتری‌ها کمتر گزارش شده است اما در همین میزان گزارش شده نیز شاهد بالاتر بودن عفونت‌های کاندیدایی نسبت به سایر عفونت‌های قارچی بوده‌ایم. اگر چه میزان شیوع عفونت کاندیدی در مطالعه‌ی ما و مطالعات مذکور به میزان بالایی به نظر

میانگین مدت بستری	۳۲/۷ روز
انجام پیوند پوستی (گرافت)	۸۴ (۵۷/۱)
داشتن کاتر سیاهرگ مرکزی	۹۴ (۶۴/۰)
مصرف آنتی‌بیوتیک موضعی	۱۴۷ (۱۰۰)
مصرف کورتیکوستروئید موضعی	۶۲ (۴۲/۲)
سیستمیک	۳۳ (۲۲/۴)
داشتن تغذیه وریدی	۲۷ (۱۸/۴)
وجود تب بالای ۳۸٫۵ درجه	۱۴۷ (۱۰۰)
وقوع مرگ در میان بیماران	۲۹ (۱۹/۷)

بر اساس ۵۳۴ نمونه کشت خون، تنها ۸ بیمار کشت خون مثبت برای گونه‌های کاندیدا داشتند (۵/۴۴ درصد). در این ۸ مورد کشت نمونه‌های سر کاتر، نیز مثبت شناسایی شدند. داده‌های دموگرافیک و کلینیکی بیماران نشان داد که در میان بیماران کمترین سن یک سال و بیشترین سن ۸۵ سال بود. همچنین کمترین مدت بستری ۴ روز و بیشترین مدت بستری در بیمارستان ۹۵ روز ثبت شد. میزان متوسط سوختگی ۲۰ تا ۴۰ شایع‌ترین میزان در میان بیماران مورد مطالعه بود. بیشترین فراوانی بیماران سوختگی در رده سنی ۲۰-۴۰ سال (۳۲/۶ درصد) بود و ۲۰-۴۰ روز (۳۸/۸ درصد) شایع‌ترین مدت زمان بستری بیماران بود. در حالی که در بیماران سوختگی مبتلا به کاندیدی میانگین سنی کمی بالاتر (۳۱/۱) ± (۴۱/۶) و ایام بستری بیشتر بود (۷۵ درصد این بیماران بین ۴۱ تا ۶۰ روز بستری بوده‌اند) و میانگین درصد سوختگی بالاتر (۵۲/۳ درصد) و میزان مرگ و میر در مبتلایان به کاندیدی شناسایی شده حدود ۲ برابر افزایش نشان داد. تعداد مردان بستری بیش از زنان بوده است و بروز کاندیدی نیز تنها در مردان بستری شده شناسایی شد. سوختگی در کل بدن و یا بیش از ۳ جایگاه (۷۰/۱ درصد) و درجه سوختگی ۴ (۷۹/۶ درصد) بیشترین علت بستری بود و همه موارد کاندیدی نیز در این گروه‌ها شناسایی شد. انفجار شایع‌ترین عامل سوختگی بود و ۵۰ درصد مبتلایان به کاندیدی سوختگی به علت انفجار داشتند. اختلاف معنی‌داری بین بروز کاندیدی و فاکتورهای انجام پیوند، پانسمان زخم، مصرف آنتی‌بیوتیک ضدباکتریال، بروز تب بالای ۳۸/۵ درجه مشاهده نشد. در حالی که فاکتورهای استفاده از کاتر سیاهرگ مرکزی، مصرف داروهای کورتیکوستروئیدی و تغذیه وریدی در دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان دادند ( $P < 0.05$ ). میزان استفاده از کاتر سیاهرگ مرکزی در مجموع بیماران مورد مطالعه ۶۴ درصد بود. در حالی که در بین افرادی که در آنها کاندیدی شناسایی شد میزان استفاده کاتر سیاهرگ مرکزی ۱۰۰ درصد بود. در تمامی بیمارانی که در آنها کاندیدی شناسایی گردید هم استروئید به‌صورت پماد جلدی و هم به‌صورت تزریقی تجویز شده بود. میزان استفاده از تغذیه وریدی نیز در بیماران مورد مطالعه ۱۸/۴ درصد بود در حالی که در میان افرادی که کاندیدی در آنها شناسایی شد میزان استفاده از تغذیه وریدی ۷۵ درصد

نیافتند لذا علت فراوانی کاندیدمی در مردان در این مطالعه ممکن است به علل دیگر همچون شدت و نوع سوختگی مرتبط باشد که نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد (۲۸). یافته‌های محققین در مورد بیماران دچار سوختگی نشان داده است که در این بیماران، شیوع عفونت‌های قارچی تهاجمی با افزایش درصد سطح کل سوختگی افزایش یافته و میزان مرگ و میر با افزایش TBSA (Total Burn Surface Area) و آسیب تنفسی ارتباط مستقیم دارد (۲۹). در میان جمعیت بیماران مورد مطالعه ۷۵ درصد بیماران دارای سوختگی ۴۱-۶۰ درصد بودند و سوختگی در کل بدن و یا با بیش از سه جایگاه فراوان‌ترین علت بستری بیماران بوده است و کاندیدمی بر اساس کشت خون بیماران نیز به‌طور کامل (۱۰۰ درصد) در همین گروه‌ها شناسایی شد. اما در افراد دارای یک جایگاه سوختگی حتی با وجود درجه‌ی سوختگی بالا، بروز کاندیدمی مشاهده نشد. از طرفی در بین افراد با کاندیدمی مثبت، ۶۲/۵ درصد دارای سوختگی درجه چهار و ۳۷/۵ درصد دارای سوختگی درجه سه بودند و دور از انتظار نبود که کاندیدمی در بین افراد با سوختگی درجه دو شناسایی نشد. بروسیلارز و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود در سال ۲۰۱۰ به رابطه‌ی شدت سوختگی با بروز کاندیدمی اشاره نمودند (۳۰). مطالعه حاضر نشان داد، در بین افرادی که کاندیدمی مثبت داشتند، انفجار با درصد فراوانی ۵۰ درصد مهمترین عامل سوختگی بوده است. امانی در مطالعه‌ی خود در مصر عنوان نمودند که سوختگی‌های شعله معمولاً باعث سوختگی‌های درجه‌ی بالاتر از ۲ می‌گردد و انفجار به جهت ایجاد شعله و جراحات وارده موجب سوختگی با درجات بالاتر می‌گردد (۳۱). در میان افراد مبتلا به کاندیدمی، میانگین ایام بستری ۳۹/۸ روز بود و ۷۵ درصد مبتلایان به کاندیدمی بین ۴۱ تا ۶۰ روز بستری بوده‌اند. این نتایج نیز همسو با نتایج مطالعات داد و همکاران نشان داد بستری شدن طولانی مدت یکی از فاکتورهای مهم بروز کاندیدمی در بیماران سوختگی بوده است (۳۲). ماکیدو نیز در مقاله‌ی خود در سال ۲۰۰۵ عنوان نمود که قارچ‌ها با تأخیر در طول هفته‌ی دوم پس از بستری در زخم‌های سوختگی کلونیزه می‌شوند و شیوع حداکثری در طول هفته‌های سوم و چهارم دارند (۳۳). درصد سوختگی نشانگر شدت جراحات سوختگی بوده و برخی محققان آن را فاکتور زمینه‌ای برای بروز کاندیدمی در بیماران ذکر نموده‌اند (۱۹). در مطالعه حاضر هرچند بین درصد سوختگی در بیماران با کاندیدمی و بدون کاندیدمی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری شناسایی نشد ( $P > 0.05$ ) اما متوسط درصد سوختگی در بیماران با کاندیدمی بیش از گروه بدون کاندیدمی بوده است (۵۲/۳ درصد در برابر ۳۱/۸ درصد). همچنین ۸۷/۵ درصد بیماران با کاندیدمی سوختگی بالای ۴۰ درصد را داشتند. انجام جراحی و پیوند پوست بعد از کنترل شرایط التهابی بیمار به‌طور معمول صورت می‌پذیرد و در مطالعه حاضر نیز ۵۷/۱ درصد بیماران پیوند پوست انجام داده بودند و در این بیماران اساساً استفاده

نمی‌رسد، اما اردنرپ در سال ۲۰۱۰ در مطالعه‌ی مروری خود پس از ۶ سال بررسی، وجود ۲۸۲ مورد قارچ در خون بیماران (فونگمی) با میزان شیوع ۹۸ درصد از گونه‌های کاندیدایی را نشان داد (۲۱). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که بیشترین سن در افراد دچار سوختگی که منجر به بستری در بیمارستان می‌گردد در محدوده سنی ۲۰-۵۰ سال می‌باشند (۲۳-۲۴). در این پژوهش نیز میانگین سنی بیماران  $21/3 \pm 38/3$  سال (کمترین سن ۱ سال و بیشترین سن ۸۵ سال) بود و بیشترین فراوانی در بیماران سوختگی به‌ترتیب در رده سنی ۲۰-۴۰ سال (۳۲/۶ درصد) و ۶۱-۸۰ سال (۲۸/۶ درصد) مشاهده شد. اساساً در سنین فعال احتمال بروز اتفاقات از جمله سوختگی در محیط کار و یا فعالیت‌های دیگر بیشتر می‌باشد و هرچه سن بیماران بالاتر و یا میزان درجه سوختگی بیشتر باشد احتمال بستری شدن بیماران افزایش می‌یابد.

از آنجا که بروز کاندیدمی نیازمند شرایط مستعدکننده در بیمار از جمله ضعف سیستم ایمنی و میزان شدت سوختگی و میزان اقامت در بیمارستان و عوامل دیگر است، افزایش سن بیماران احتمال بروز این عفونت را افزایش می‌دهد. لذا در این مطالعه نیز میانگین سنی بیماران مبتلا به کاندیدمی کمی بالاتر از میانگین کل بیماران بود (۴۱/۶ در برابر ۳۸/۳ سال) و حدود دوسوم از بیماران با کشت خون مثبت کاندیدایی (۶۲/۵ درصد) در محدوده‌ی سنی ۳۰-۴۰ سال قرار داشتند. در حالی که Arendrup MC در مطالعه اپیدمیولوژی کاندیدیازیس تهاجمی احتمال بروز پنج برابری عفونت کاندیدایی در بیماران زیر یک سال و بالای ۶۵ سال را گزارش نمود (۲۱). از آنجایی که روش‌های تشخیصی در مطالعه حاضر و مطالعات مذکور یکسان بوده است این اختلاف نتایج مشاهده شده را می‌توان به نوعی با روش جمع‌آوری نمونه و حجم جامعه‌ی مورد مطالعه مرتبط دانست. از سویی برخی مطالعات میزان مرگ و میر در بیماران دچار سوختگی را با افزایش سن بیماران مرتبط می‌دانند. در مطالعه حاضر تعداد مردان بستری در بخش سوختگی بیش از زنان بوده است (۷۰ درصد در برابر ۳۰ درصد) که همسو با مطالعه حسینی و همکاران در بیماران سوختگی در شمال غربی ایران و مطالعه علیپور و همکاران بوده است (۲۵ و ۲۶). مطالعات دیگری نیز نشان می‌دهد که بیشتر سوختگی در مردان به‌واسطه مشاغل بیرون از خانه بوده و بیشتر سوختگی زنان در منزل رخ می‌دهد (۲۶ و ۲۷). لذا فراوانی بروز سوختگی منجر به بستری در مردان بیش از زنان گزارش می‌شود. از سویی بروز کاندیدمی در بیماران نیز تنها در مردان شناسایی شد. در مطالعه‌ها و همکاران به جنس مذکر به‌عنوان فاکتور مهم در بروز کاندیدیازیس غیر سیستمیک اشاره شد (۲۷). همچنین در مطالعه ژوئو میزان عفونت‌های کاندیدمی نسبت به عفونت‌های غیر کاندیدمی در جمعیت مردان ۸۷ درصد گزارش شد (۱۹). با این حال برخی مطالعات دیگر همچون مورری و همکاران اختلاف معنی‌داری بین دو گروه

داشتند و هیچیک نوتروپنی نداشتند اختلاف معنی‌داری در گروه مورد بررسی مشاهده نگردید. با آنکه برای ۶ بیمار پس از شناسایی ابتلا به کاندیدی، درمان ضدقارچی با فلوکونازول آغاز گردید و سپس با آمفوتریسین ب تداوم یافت، یک بیمار با کاندیدی ناشی از ک. گلابراتا حتی پس از آغاز درمان فوت نمود. این امر ممکن است نشان از مقاومت دارویی احتمالی ک. گلابراتا به فلوکونازول و آمفوتریسین ب باشد که مطالعات متعدد محققین به این مقاومت در گونه ک. گلابراتا اشاره نموده‌اند (۴۴ و ۴۵). در این مطالعه کاندیدا آلیکس به‌عنوان شایع‌ترین عامل بروز کاندیدی در بیماران بستری شناسایی شد (۷۵ درصد). در خصوص شایع‌ترین گونه عامل کاندیدی در بیماران سوختگی نتایج متفاوت می‌باشد تعدادی مطالعات همسو با مطالعه حاضر کاندیدا آلیکس را شایع‌ترین عامل کاندیدی در بیماران سوختگی بستری گزارش نمودند (۴۸-۴۶). ثبوتی و همکاران در سال ۲۰۲۰ طی مطالعه‌ی خود در بخش سوختگی بیمارستان مطهری تهران، نشان دادند که کاندیدی به‌طور معنی‌داری با کلونیزاسیون کاندیدا آلیکس مرتبط است و این گونه شایع‌ترین عامل عفونت در موارد غیر کاندیدی در این بیماران نیز می‌باشد و این ارگانسیم را یکی از عوامل تعیین‌کننده‌ی مرگ و میر ناشی از کاندیدی ذکر نموده‌اند (۴۹). در حالی‌که برخی دیگر از محققین در مطالعات خود عوامل غیر آلیکس را در بروز کاندیدی شایع‌تر ذکر نموده‌اند (۵۲-۵۰). از سویی در مطالعه حاضر نیز ک. گلابراتا و ک. تروپیکالیز از کاندیدی برخی بیماران (هر کدام در ۱۲/۵ درصد بیماران) شناسایی شدند که نشان از توانایی انواع گونه‌های غیر آلیکس در بروز این عفونت می‌باشد. با توجه به اینکه عوامل کلینیزاسیون نوک کاتتر این بیماران در ۸۷/۵ درصد با عوامل کاندیدی از نظر گونه شباهت داشته‌اند می‌توان بسیاری از این عفونت‌ها را به‌عنوان کاندیدی مرتبط با کاتتر مطرح نمود. با اینحال در این پژوهش، شناسایی گونه تنها بر اساس PCR-RFLP بوده است و از روش‌های با دقت و حساسیت بیشتر همچون PCR fingerprinting، MLST استفاده نشده است. لذا بیان واژه کاندیدی وابسته به کاتتر بسادگی میسر نمی‌باشد. بسیاری از موارد کاندیدی از کاتترهای ورید مرکزی و محیطی سرچشمه می‌گیرند. توانایی برخی از سویه‌های کاندیدا برای تولید بیوفیلیم به‌ویژه ک. آلیکس و ک. پاراپسیلوزیس ممکن است علت فراوانی این ارگانسیم‌ها در بروز کاندیدی در بیماران باشد (۵۳). هرچند در بیشتر موارد کاندیدی به‌صورت مونومیکروبیال در بروز عفونت خونی نقش دارد اما عفونت خونی ناشی از چند ارگانسیم همچون کاندیدا/ باکتری بصورت همزمان در بسیاری مطالعات نیز مطرح شده‌اند (۵۴ و ۵۵). در مطالعه حاضر در ۵۰ درصد موارد کاندیدی شناسایی شده همراهی باکتری‌ها در عفونت خونی نیز مشاهده گردید. در میان ۴ بیماری که به‌طور همزمان عفونت خونی ناشی از کاندیدا و باکتری داشتند ۲ نفر فوت نمودند که دلالت بر هم‌افزایی

از کاتتر سیاهرگ مرکزی و داروهای کورتیکواستروئیدی نیز شایع می‌باشد لذا زمینه بروز عفونت قارچی فرصت طلب از جمله جنس کاندیدا فراهم می‌شود. هرچند در بین ۸ بیمار مبتلا به کاندیدی در ۵ نفر (۶۲/۵ درصد) پیوند پوست انجام شده بود اما اختلاف در بین دو گروه معنی‌دار نبوده است. اما ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به کاندیدی دارای کاتتر سیاهرگ مرکزی و همراه با تجویز داروهای گلوکوکورتیکوئیدی به‌صورت پماد و یا تزریقی بوده‌اند که نشان از اهمیت مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و کاتتر در بروز کاندیدی در این بیماران می‌باشد ( $P < 0.05$ ). تجویز داروهای ضدالتهابی موضعی گلوکوکورتیکوئیدی در بیماران دچار سوختگی به‌واسطه اثرات انقباض عروقی گاه ضروری است بویژه در هنگام انجام پیوند پوست نیز جهت سرکوب اولیه سیستم ایمنی به‌صورت تزریقی و موضعی به‌کار می‌رود. مطالعات متعدد نیز نقش استفاده از کاتتر سیاهرگ مرکزی در بیماران و مصرف گلوکوکورتیکوئیدها را در بروز کاندیدی شرح داده‌اند (۳۷-۳۴) و بیماران سوختگی که در مورد آنها تغذیه کامل تزریقی (Total parenteral nutrition) صورت می‌گیرد به‌واسطه تولید بیوفیلیم بیشتر در کاتتر و نیز آسیب‌های مخاطی و زخم‌های معده ناشی از لوله‌گذاری، ورود انواع قارچ‌های فرصت‌طلب از جمله کاندیدا به خون و بروز کاندیدی را تسهیل می‌نمایند (۴۰-۳۸). با این حال، لو و همکاران در مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به سوختگی‌های گسترده نشان دادند که تغذیه روده‌ای زود هنگام پس از سوختگی، خطر عفونت‌های پس از سوختگی و مدت درمان آنتی‌بیوتیکی را کاهش می‌دهد (۴۱). در این مطالعه در بین افراد درگیر با کاندیدی، میزان استفاده از تغذیه‌ی وریدی ۷۵ درصد گزارش شد. این یافته‌ها نقش مؤثر استفاده از کاتترهای عروقی در بروز عفونت‌های قارچی را تأیید می‌کند. برخی مطالعات ترانکشن بین مخمر کاندیدا با عوامل عفونی باکتریایی را نشان می‌دهند به‌ویژه وجود کاندیدا موجب افزایش مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به آنتی‌بیوتیک مروپنم می‌گردد (۴۲). در این مطالعه مروپنم شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک مصرفی در بیماران مبتلا به کاندیدی بوده است و ۱۰۰ درصد این بیماران این آنتی‌بیوتیک را مصرف نموده‌اند. با توجه به میزان ۲ برابری نسبت مرگ بیماران در مبتلایان به کاندیدی ممکن است تأییدی بر مقاومت برخی باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های شایع مصرفی همچون مروپنم در همراهی کاندیدا و عدم پاسخگویی به درمان آنتی‌بیوتیکی باشد. با اینحال یافتن ارتباط بین این دو فاکتور نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

رزاقی و همکاران در مطالعه بروز کاندیدی در بیماران با تب طولانی مدت در بیمارستان‌ها ۴ درصد کاندیدی ناشی از انواع گونه‌ها را شناسایی کردند ولی رابطه آماری معنی‌داری را بین کاندیدی و میزان تب در بیماران نیافتند (۴۳). در مطالعه حاضر به جهت آنکه ۱۰۰ درصد بیماران مورد مطالعه به‌واسطه سوختگی در بخش‌های مختلف تب بالای ۳۸/۵ درجه

## تعارض منافع و مشارکت نویسندگان

نویسندگان مقاله اعلام می نمایند که این تحقیق در غیاب هر گونه روابط تجاری یا مالی که می تواند به عنوان تضاد منافع بالقوه تعبیر شود، انجام شده است. این مقاله پس از تنظیم از سوی نویسنده مسئول توسط تمامی نویسندگان مورد مطالعه و قبول قرار گرفت و تمامی آنان شرایط لازم در خصوص همکاری در اجرای پروژه و تنظیم مقاله را دارا می باشند و ترتیب نام نویسندگان در مقاله بر اساس میزان مشارکت آنها تنظیم شده است.

## حمایت مالی

این پروژه تحقیقاتی با حمایت مالی معاونت فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به اجرا در آمده است.

## کد اخلاق

این پروژه تحقیقاتی داری کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.7661 از کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت اجرا می باشد.

## References

- Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:2542-3. doi: 10.1056/NEJMc1405194. PMID: 24963580.
- Mencarini J, Mantengoli E, Tofani L, Riccobono E, Fornaini R, Bartalesi F, et al. Evaluation of candidemia and antifungal consumption in a large tertiary care Italian hospital over a 12-year period. *Infection* 2018;46:469-76. doi: 10.1007/s15010-018-1139-z
- Kim EJ, Lee E, Kwak YG, Yoo HM, Choi JY, Kim SR, et al. Trends in the epidemiology of candidemia in intensive care units from 2006 to 2017: results from the Korean national healthcare-associated infections surveillance system. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:606976. doi: 10.3389/fmed.2020.606976
- Afkhazadeh A, Majidi F, Ahmadi C. Risk factors for nosocomial infections among burn patients hospitalized in Tohid hospital, Sanandaj, Kurdistan Iran. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2016;59:225-32. doi: 10.22038/mjms.2016.8482
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63. doi: 10.1128/CMR.00029-06
- Olaitan PB, Jiburum BC. Analysis of burn mortality in a burns centre. *Ann Burns Fire Disasters* 2006;19:59-62.
- Pavoni V, Giancesello L, Paparella L, Buoninsegni LT, Barboni E. Outcome predictors and quality of life of severe burn patients admitted to intensive care unit. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:24. doi: 10.1186/1757-7241-18-24
- Tracy LM, Singer Y, Schrale R, Gong J, Darton A, Wood F, et al. Epidemiology of burn injury in older adults: An Australian and New Zealand perspective. *Scars Burn Heal* 2020;6:2059513120952336. doi: 10.1177/2059513120952336
- Sarbazi E, Yousefi M, Khami B, Etekal-Nafs R, Babazadeh T, Gaffari-Fam S. Epidemiology and the survival rate of burn-related injuries in Iran: a registry-based study. *Ann Burns Fire Disasters* 2019;32:3-9.
- Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, et al. Australian and New Zealand mycoses interest group. changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1103-8. doi: 10.1093/jac/dkw422

اثرات این ارگانیزمها در بروز شرایط وخیم بیماران و سوق یافتن به سوی مرگ و میر بالاتر می باشد.

در مطالعه حاضر، همراهی آسیتوباکتر، سودوموناس و سیتروباکتر با کاندیدا در بروز عفونت خونی در ۵۰ درصد موارد توأمان شناسایی شد. آپولوری و همکاران در مطالعه خود دریافتند که برخی از اجزا مولکولی باکتری قابلیت اتصال به ساختار موجود در کاندیدا داشته لذا در ایجاد بیوفیلم در کاتتر و سپس عفونت توأمان خونی کاندیدا با این باکتری مؤثر می باشد (۵۶). ماکیدو و همکاران در مطالعه خود در مرکز سوختگی برزیل اشاره نمودند که سودوموناس آئروژینوزا در هفته ی سوم از بقیه باکتری ها پیشی می گیرد. قارچها نیز با تأخیر در طول هفته ی دوم کلونیزه می شوند و شیوع حداکثری در طول هفته های سوم و چهارم دارند، لذا همراهی این باکتری با کاندیدا در بروز عفونت خونی توجیه پذیر است (۳۳).

یافته های این پژوهش دیدگاهی روشن در ارتباط با عوامل خطر مؤثر در بروز عفونت های خونی در بیماران دچار سوختگی ارائه می دهد. گونه های جنس کاندیدا شایع ترین عامل قارچی در عفونت های خونی می باشند. این یافته ها نشان می دهد که گونه ی قارچی کاندیدا آلیکنس از شایع ترین علل کاندیدی در بیماران درگیر با سوختگی بوده است. همچنین این عفونت اغلب در پی کلنیزاسیون کاندیدا در کاتترهای به کار رفته برای بیماران بروز می نماید. لذا دقت در تعویض به موقع این کاتترها می تواند در کاهش بروز کاندیدی مؤثر باشد. در عین حال نقش همزمان گونه های باکتریایی در این مورد را نباید نادیده گرفت. شناسایی سریع کاندیدی و اجرای فرآیند درمانی بیماران با کمک داروهای ضدقارچی مؤثر نیز در کاهش مرگ و میر بیماران نقش دارد. جهت شناسایی نیز نیازمند بهره گیری از محیط های کشت مناسب و روش های تشخیص دقیق گونه ارگانیزم خواهیم بود. عدم تشخیص به موقع کاندیدی در بیماران موجب افزایش طول مدت بستری بیماران، هزینه بیمارستانی و حتی مرگ و میر بیماران می گردد.

## تشکر و قدردانی

از همراهی آن معاونت محترم و نیز مسئولین دانشکده پزشکی کمال تشکر را داریم. همچنین لازم است از کلیه پرسنل بخش پرستاری و نیز پاتولوژی بیمارستان روانپزشکی و سوختگی زارع شهرستان ساری که در اجرای این تحقیق با ما همکاری و مساعدت داشتند تشکر و قدردانی نماییم.

## ملاحظات اخلاقی

نویسندگان این پژوهش اعلام می دارند که نتایج گزارش شده تا کنون در مجله دیگری منتشر نشده است. بخشی از اطلاعات دردهمین کنگره کشوری ایران در سال ۱۴۰۰ به صورت پوستر ارائه گردیده است. تمامی ملاحظات اخلاقی مورد نظر در نگارش و نشر اطلاعات رعایت گردیده است.

11. Arendrup M, Dzajic E, Jensen R, Johansen H, Kjaldgaard P, Knudsen J, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E343-53. doi: 10.1111/1469-0691.12212
12. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9. doi: 10.1056/NEJM197706092962301
13. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011;49:2879-83. doi: 10.1128/JCM.00609-11
14. Mirhendi H, Diba K, Rezaei A, Jalalizand N, Hosseinpour L, Khodadadi H. Colony PCR Is a rapid and sensitive method for DNA amplification in yeasts. *Iran J Public Health* 2007;36:40-4
15. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Drugs* 2010;70:823-39. doi: 10.2165/10898550-000000000-00000
16. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:403-34. doi: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006
17. Dudoignon E, Alanio A, Anstey J, Depret F, Coutrot M, Fratani A, et al. Outcome and potentially modifiable risk factors for candidemia in critically ill burn patients: a matched cohort study. *Mycoses* 2019;62:237-46. doi: 10.1111/myc.12872
18. Aloush SM, Al-Sayaghi K, Tubaishat A, Dolansky M, Abdelkader FA, Suliman M, et al. Compliance of Middle Eastern hospitals with the central line associated bloodstream infection prevention guidelines. *Applied Nursing Research* 2018;43:56-60. doi: 10.1016/j.apnr.2018.06.018
19. Zhou J, Tan J, Gong Y, Li N, Luo G. Candidemia in major burn patients and its possible risk factors: A 6-year period retrospective study at a burn ICU. *Burns* 2019;45:1164-71. doi: 10.1016/j.burns.2019.01.005
20. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Zakernia M, Haddadi P. Early detection of systemic candidiasis in the whole blood of patients with hematologic malignancies. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:1-5.
21. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445-52. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e84d2
22. Ahmadi A, Bagheri Ruchi A, Soltani N, Amirzadeh Iranagh J, Motalebi SA. Epidemiological study of 1938 burn patients from 2014-2016 in Qazvin, Iran. *Trauma Monthly* 2020;25:83-8. doi: 10.30491/tm.2020.213422.1004
23. Queiroz LF, Anami EH, Zampar EF, Tanita MT, Cardoso LT, Grion CM. Epidemiology and outcome analysis of burn patients admitted to an Intensive Care Unit in a University Hospital. *Burns* 2016;42:655-62. doi: 10.1016/j.burns.2015.08.002
24. Cachafeiro L, Sanchez M, Herrero E, Camacho J, Hernandez M, Agrifoglio A, et al. Epidemiological study of critical burn patients in an ICU. *Crit Care* 2012;16:P463. doi: 10.1186/cc11070
25. Hosseini SN, Rashtchi V, Kamali K, Moghimi MH. Epidemiology and outcome of 2,590 burned patients in Northwest Iran. *Ann Burns Fire Disasters* 2017;30:85-90.
26. Alipour J, Mehdipour Y, Karimi A. Epidemiology and outcome analysis of 3030 burn patients with an ICD-10 approach. *Ann Burns Fire Disasters* 2020;33:3-13.
27. Davies JW. The problems of burns in India. *Burns* 1990;Suppl 1:S1-24.
28. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Jones JA, Kim SH, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns* 2008;34:1108-12. doi: 10.1016/j.burns.2008.04.007
29. Giretzlehner M, Dimberger J, Owen R, Haller HL, Lumenta DB, Kamolz LP. The determination of total burn surface area: How much difference? *Burns* 2013;39:1107-13. doi: 10.1016/j.burns.2013.01.021
30. Brusselsaers N, Monstrey S, Snoeij T, Vandijck D, Lizy C, Hoste E, et al. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. *American Journal of Critical Care* 2010;19:e81-7. doi: 10.4037/ajcc2010341
31. Wahdan MM, Sayed AM, Abd Elaziz KM, El-Hoseiny MM, Al-Gwaily MM. Prevalence of injuries among high school students in eastern and western parts of Cairo, Egypt. *Injury* 2016;47:2650-4. doi: 10.1016/j.injury.2016.09.024
32. Akbar DH, Tahawi AT. Candidemia at a University Hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Ann Saudi Med* 2001;21:178-82. doi: 10.5144/0256-4947.2001.178
33. de Macedo JL, Santos JB. Bacterial and fungal colonization of burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100:535-9. doi: 10.1590/s0074-02762005000500014
34. Kallen AJ, Patel PR, O'Grady NP. Preventing catheter-related bloodstream infections outside the intensive care unit: expanding prevention to new settings. *Clin Infect Dis* 2010;51:335-41. doi: 10.1086/653942
35. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816-23. doi: 10.1128/JCM.00773-06
36. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56. doi: 10.1056/NEJMra1315399
37. Hashemi Fesharaki S, Aghili SR, Shokohi T, Boroumand MA. Catheter-related candidemia and identification of causative Candida species in patients with cardiovascular disorder. *Curr Med Mycol* 2018;4:7-13. doi: 10.18502/cmm.4.2.63
38. Swindell K, Lattif AA, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Parenteral lipid emulsion induces germination of Candida albicans and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *J Infect Dis* 2009;200:473-80. doi: 10.1086/600106
39. Koh AY, Köhler JR, Cogshall KT, Van Rooijen N, Pier GB. Mucosal damage and neutropenia are required for candida albicans dissemination. *PLoS Pathog* 2008;4:e35. doi: 10.1371/journal.ppat.0040035
40. Anlatıcı R, Özerdem OR, Dalay C, Kesiktaş E, Acartürk S, Seydaoglu G. A retrospective analysis of 1083 Turkish patients with severe burns. *Burns* 2002;28:231-7. doi: 10.1016/s0305-4179(01)00095-x
41. Lu G, Huang J, Yu J, Zhu Y, Cai L, Gu Z, et al. Influence of early post-burn enteral nutrition on clinical outcomes of patients with extensive burns. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:222-5. doi: 10.3164/jcfn.10-91
42. Alam F, Catlow D, Di Maio A, Blair JMA, Hall RA. Candida albicans enhances meropenem tolerance of Pseudomonas aeruginosa in a dual-species biofilm. *J Antimicrob Chemother* 2020;1;75:925-935. doi: 10.1093/jac/dkz514
43. Razzaghi R, Momen-Heravi M, Erami M, Nazeri M. Candidemia in patients with prolonged fever in Kashan, Iran. *Curr Med Mycol* 2016;2:20-6. doi: 10.18869/acadpub.cmm.2.3.20
44. Figueiredo-Carvalho MHG, Ramos LS, Barbedo LS, de Oliveira JCA, Dos Santos ALS, Almeida-Paes R, et al. Relationship between the antifungal susceptibility profile and the production of virulence-related hydrolytic enzymes in Brazilian clinical strains of candida glabrata. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8952878. doi: 10.1155/2017/8952878
45. Vermitsky JP, Edlind TD. Azole resistance in Candida glabrata: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-like transcription factor. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3773-81. doi: 10.1128/AAC.48.10.3773-3781.2004
46. Moore EC, Padiglione AA, Wasiaik J, Paul E, Cleland H. Candida in burns: risk factors and outcomes. *J Burn Care Res* 2010;31:257-63. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181d0f536



47. Renau Escrig AI, Salavert M, Vivó C, Cantón E, Pérez Del Caz MD, Pemán J. Candidemia in major burns patients. *Mycoses* 2016;59:391-8. doi: 10.1111/myc.12488
48. Lindberg E, Hammarström H, Ataollahy N, Kondori N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Sci Rep* 2019;9:3838. doi: 10.1038/s41598-019-40280-8
49. Sobouti B, Dahmardehei M, Fallah S, Karrobi M, Ghavami Y, Vaghardoost R. Candidemia in pediatric burn patients: Risk factors and outcomes in a retrospective cohort study. *Curr Med Mycol* 2020;6:33-41. doi: 10.18502/cmm.6.3.4663
50. Luo G, Peng Y, Yuan Z, Cheng W, Wu J, Fitzgerald M. Yeast from burn patients at a major burn centre of China. *Burns* 2011;37:299-303. doi: 10.1016/j.burns.2010.03.004
51. Lotfi N, Shokohi T, Nouranibaladezaei SZ, Nasrolahi Omran A, Kondori N. High recovery rate of non-albicans candida species isolated from burn patients with candidemia in Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8:e22929. doi: 10.5812/jjm.22929
52. Sarabahi S, Tiwari VK, Arora S, Capoor MR, Pandey A. Changing pattern of fungal infection in burn patients. *Burns* 2012;38:520-8. doi: 10.1016/j.burns.2011.09.013
53. Bouza E, Guinea J, Guembe M. The role of antifungals against candida biofilm in catheter-related candidemia. *Antibiotics (Basel)* 2014;4:1-17. doi: 10.3390/antibiotics4010001
54. Chen XC, Xu J, Wu DP. Clinical characteristics and implications of mixed candida/bacterial bloodstream infections in patients with hematological diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1445-52. doi: 10.1007/s10096-020-03863-2
55. Bouza E, Burillo A, Muñoz P, Guinea J, Marín M, Rodríguez-Créixems M. Mixed bloodstream infections involving bacteria and Candida spp. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1881-8. doi: 10.1093/jac/dkt099
56. Uppuluri P, Lin L, Alqarhi A, Luo G, Youssef EG, Alkhazraji S, et al. The Hyr1 protein from the fungus *Candida albicans* is a cross kingdom immunotherapeutic target for *Acinetobacter* bacterial infection. *PLoS Pathog* 2018;14:e1007056. doi: 10.1371/journal.ppat.1007056



## Candidemia in Burn Patients: Epidemiology and Molecular Typing of Candida Isolates

Seyed Reza Aghili (Ph.D.)<sup>1,2\*</sup>, Tahereh Shokohi (Ph.D.)<sup>1,2</sup>, Bahram Salari (M.Sc.)<sup>3</sup>, Seyedeh Zahra Noorani Baladezaei (M.D.)<sup>4</sup>, Mostafa Roudbari (M.D.)<sup>5</sup>, Leila Faeli (Ph.D. Student)<sup>2</sup>, Iman Haghani (Ph.D.)<sup>1,2</sup>, Sabah Mayahi (Ph.D.)<sup>2</sup>

1- Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute/, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2- Dept. of Medical Mycology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3- Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

4- Antimicrobial Resistance Research Center, Dept. of Infectious Diseases, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

5- Dept. of Laboratory Medicine, Faculty of Allied Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Received: 30 November 2022, Accepted: 6 December 2023

### Abstract:

**Introduction:** Candidemia is a major hospital-acquired fungal infection, especially among burn patients. Recognizing the risk factors and the particular organism involved is crucial for effective treatment.

**Methods:** Blood samples from 147 hospitalized burn patients were collected, totaling 534 samples, and cultured in a biphasic medium, then incubated aerobically at 37°C. Candida species were identified using specialized culture media and RFLP-PCR with the MspI restriction enzyme. Descriptive statistics were applied to outline the risk factors, while Student's t-test was employed to compare the variables.

**Results:** Candidemia was detected in 8 patients (5.44%) among hospitalized burn patients. The mean age was 38.3±21.3 years, with an average hospital stay of 32.7 days, a total body surface area burned of 32.7%, and a mortality rate of 19.7%. Patients with candidemia had higher values for these variables. Major causes of hospitalization included explosions, burns over more than three sites (70.1%), and severe burns (degrees 3-4). Significant associations were found between candidemia and the use of central venous catheters, catheter colonization, corticosteroid use, and intravenous nutrition ( $P \leq 0.05$ ). No significant links were noted between candidemia and skin grafts, wound dressings, antibacterial antibiotic use, or fever. The organisms identified were *Candida albicans* (75%), *Candida glabrata* (12.5%), and *Candida tropicalis* (12.5%).

**Conclusion:** The rapid identification, effective management, and treatment of this infection can significantly decrease complications and mortality rates in patients with burn injuries.

**Keywords:** Candidemia, Candida species, Burn patients, Molecular typing.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: S.R. Aghili, Email: aghili70@gmail.com

**Citation:** Aghili SR, Shokohi T, Salari B, Noorani Baladezaei SZ, Roudbari M, Faeli L, Haghani I, Mayahi S. Candidemia in burn patients: epidemiology and molecular typing of candida isolates. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2024;19(2):21-30.

