الجمهوريّة العربيّة السوريّة

جامعة دمشق

كليّة الطب البشري

قسم الطّب المخبري

انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد

يوسف اسعد غنيمه

إشراف

أ. م. د. أمال عساف

2023

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان **(انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العنايات المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق)** لا يوجد أي جزء منه قد تم أخذه بالكامل من عمل آخر، أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى، وأنَّ كافّة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف، وأنَّ أيّة معلومات أو نتائج أخرى ذُكرت قد نُسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النصّ وفي قائمة المراجع.

المُرشَّح

شهادة المشرف

نشهد بأن البحث الموصوف في هذه الرسالة نتيجة عمل قام به المرشّح: يوسف غنيمه.

تحت إشراف **أ.م. الدكتورة أمال عسّاف**– جامعة دمشق، كلية الطب البشري– قسم الطب المخبري.

المشرف

شكر وتقدير

أتوجّه بعميق الشّكر والامتنان إلى أستاذتي المشرفة، **أ. م. د. آمال عسّاف** على رعايتها العلميّة الكريمة لي ولتفضّلها بقبولها الإشراف على هذا العمل وتذليل الصّعوبات العلميّة والإداريّة، والدّعم المستمرّ في مراحل إجراء البحث كلّها.

كما أتوجّه بالشّكر الجزيل إلى السّادة أعضاء لجنة التّحكيم الموقّرين **أ. م. د. نزار الضاهر و أ. م. د. هيام البشارة** لتفضّلهم بقبول تحكيم هذا البحث.

وأشكر السادة الأطباء المشرفين في شعب العناية المشددة في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق والزملاء طلّاب الدّراسات العليا والكادر التمريضي على تعاونهم ومساعدتهم في تقييم الحالات المرضية وجمع العينات ليتم إدراجها في الدّراسة.

شكراً لكم جميعاً

فهرس المحتويات

المحتوى رقم الصفحة
تصريح .....ب
شهادة المشرف ..... ج
شكر وتقدير.....د
فهرس المحتويات..... هـ
قائمة الجداول..... ي
قائمة الأشكال.....ل
قائمة المخططات.....ن
قائمة الاختصارات .....س
الملخص..... ع
الإطار العام (القسم التمهيدي) 1
1- **المقدمة:**.....2
2- **إشكالية البحث ومسوغاته:**.....2
3- **تساؤلات البحث:**.....2
4- **أهمية البحث:**.....3
5- **أهداف البحث:** 3
6- **محدوديات البحث:**.....3
7- **الدراسات المرجعية:**.....4
الفصل الأول.....5
1- **الفطور:**.....6
1-1- **الصفات العامة للفطور:** 7
1-2- **الإصابات الفطرية:** 12

1-3- تصنيف الفطور:..... 13
1-4- تشخيص الإصابات الفطرية:..... 15
1-4-1- الفحص المباشر للعينات:..... 16
1-4-2- الزرع الفطري:..... 17
1-4-2-1- الزرع الفطري على الأوساط الصلبة: 17
1-4-2-2- زرع الدم الفطري: 18
1-4-2-3- التعرف على المزارع: 19
1-4-3- الاختبارات المصلية:..... 19
1-4-4- التقنيات الجزيئية:..... 19
1-5- معالجة الأمراض الفطرية: 19
2- المبيضات:..... 21
2-1- مقدمة:..... 21
2-2- الوبائيات:..... 24
2-3- أمراض المبيضات:..... 24
2-4- عوامل الفوعة: 26
2-5- استجابة المضيف تجاه المبيضات: 28
2-5-1- المناعة الفطرية:..... 28
2-5-2- المناعة الخلوية:..... 29
2-5-3- المناعة الخلطية:..... 29
3- بيلة المبيضات: 30
3-1- تعريف بيلة المبيضات وانتشارها:..... 30
3-2- المراضة والوفيات:..... 30
3-3- عوامل الخطورة:..... 31
3-4- الآلية المرضية: 32
3-5- المظاهر السريرية والاختلاطات: 32
3-6- العلاج:..... 34
3-7- الوقاية: 35

الفصل الثاني 37

1- أهمية البحث: 38

2- أهداف البحث: 38

3- المواد والطرائق: 38

3-1- تصميم الدراسة ومكانها وزمانها: 38

3-2- مجموعة الدراسة: 39

3-3- معايير الإدخال في الدراسة: 39

3-4- معايير الاستبعاد من الدراسة: 39

3-5- الاعتبارات الأخلاقية (الموافقة المستنيرة): 39

3-5-1- استمارة موافقة على المشاركة في الدّراسة: 39

3-6- الأجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة: 40

3-7- طريقة العمل: 42

3-7-1- استمارة الاستبيان: 42

3-7-2- نوع العينة وطريقة جمعها: 43

3-7-3- الزرع الفطري للعينات على وسط سابورو: 43

3-7-4- اختبار أنبوب الإنتاش: 44

3-7-5- اختبار تخمير السكاكر: 46

3-7-5-1- تحضير المرق: 46

3-7-5-2- زرع المبيضات على المرق: 46

3-7-5-3- قراءة النتائج وتفسيرها: 47

3-7-6- فحص البول والراسب: 48

3-7-7- اختبار الحساسية لمضادات الفطور: 49

3-7-7-1- تحضير وسط الآغار لاختبار الحساسية لمضادات الفطور: 49

3-7-7-2- إجراء اختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي: 50

3-7-7-3- قراءة الأطباق وتفسير النتائج: 51

3-8- التحليل الإحصائي: 52

الفصل الثالث 53

نتائج الدراسة: 54

1- مجموعة الدراسة: 54

2- نتائج انتشار بيلة المبيضات: 56

2-1- توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب الجنس: 56

2-2- توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب العمر: 57

2-3- توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب شعبة العناية وسبب القبول: 58

2-4- انتشار الحمى لدى مجموعتي المرضى: 59

3- نتائج اختبار أنبوب الإنتاش: 59

4- أنواع المبيضات المعزولة من المرضى: 60

5- اختبار الحساسية لمضادات الفطور: 61

6- موجودات الراسب البولي عند المرضى الإيجابيين: 63

7- دراسة عوامل الخطر وانتشارها بين الإيجابيين والسلبيين: 63

7-1- استخدام الصادات بين مجموعتي المرضى: 63

7-2- السوابق البولية بين مجموعتي المرضى: 65

7-3- استخدام الستيرويدات بين مجموعتي المرضى: 66

7-4- الداء السكري بين مجموعتي المرضى: 67

7-5- الجراحات الكبرى بين مجموعتي المرضى: 67

8- نتائج متابعة المرضى حتى خروجهم من العناية: 68

8-1- مدة البقاء في العناية: 68

8-2- نسبة الوفيات: 69

8-3- تطور إنتان فطري غازي: 69

مناقشة النتائج: 70

الاستنتاجات: 78

التوصيات والمقترحات: 78

قائمة المراجع 80

Abstract:……..……..…… 87

قائمة الجداول

الجدول رقم الصفحة

الجدول رقم (1-1): تصنيف فطور المبيضات 21

الجدول رقم (2-1): نتائج تخمير السكاكر لأنواع المبيضات المختلفة 48

الجدول رقم (3-1): توزع المرضى بحسب الفئات العمرية..... 55

الجدول رقم (3-2): توزع المرضى بحسب الشعبة وسبب القبول..... 56

الجدول رقم (3-3): توزع بيلة المبيضات بحسب الجنس..... 57

الجدول رقم (3-4): توزع بيلة المبيضات بحسب الفئة العمرية..... 57

الجدول رقم (3-5): توزع بيلة المبيضات بحسب شعبة العناية..... 58

الجدول رقم (3-6): توزع بيلة المبيضات بحسب سبب القبول..... 59

الجدول رقم (3-7): انتشار الحمى لدى مرضى الدراسة..... 61

الجدول رقم (3-8): حساسية الأنواع لمضادات الفطور..... 62

الجدول رقم (3-9): عدد الصادات المستخدمة لدى مجموعتي المرضى..... 64

الجدول رقم (3-10): انتشار السوابق البولية لدى مجموعتي المرضى..... 66

الجدول رقم (3-11): انتشار استخدام الستيرويدات لدى مجموعتي المرضى..... 66

الجدول رقم (3–12): انتشار الداء السكري لدى مجموعتي المرضى..... 67

الجدول رقم (3–13): انتشار الجراحات الكبرى لدى مجموعتي المرضى..... 67

الجدول رقم (3–14): نسبة الوفيات لدى مجموعتي المرضى..... 69

الجدول رقم (3–15): مضادات الفطور المستخدمة لدى مجموعتي المرضى..... 70

قائمة الأشكال

الشكل رقم الصفحة

الشكل رقم (1-1): أنواع مختلفة من الفطور 6

الشكل رقم (1-2): رسم لبنية الخلية الفطرية المتبرعمة 8

الشكل رقم (1-3): بنية الفطور 9

الشكل رقم (1-4): أنماط التكاثر عند الفطور 10

الشكل رقم (1-5): أنماط الأبواغ الفطرية الجنسية واللاجنسية..... 11

الشكل رقم (1-6): الإصابات الفطرية 13

الشكل رقم (1-7): تلوينات الفطور 16

الشكل رقم (1-8): الزرع الفطري على وسط سابورو 18

الشكل رقم (1-9): مضادات الفطور 20

الشكل رقم (1-10): الأشكال المختلفة للمُبيضّة البيضاء..... 23

الشكل رقم (1-11): أمراض المبيضات 26

الشكل رقم (1-12): تبديل النمط الظاهري (WOS) لدى المُبيضّة البيضاء..... 28

الشكل رقم (2-1): نتائج الزرع على وسط سابورو..... 44

الشكل رقم (2-2): اختبار أنبوب الإنتاش 45

الشكل رقم (2-3): نتيجة إيجابية لاختبار أنبوب الإنتاش 45

الشكل رقم (2-4): نتائج اختبارات تخمير السكاكر للعينات الإيجابية..... 47

الشكل رقم (2-5): خلايا فطرية في فحص الراسب البولي..... 49

الشكل رقم (2-6): نتائج اختبار الحساسية لمضادات الفطور..... 51

قائمة المخططات

المخطط رقم الصفحة

المخطط رقم (1-1): خوارزمية التشخيص والعلاج لبيلة المبيضات 36

المخطط رقم (3-1): توزع المرضى بحسب الجنس..... 54

المخطط رقم (3-2): توزع المرضى على الجنسين بحسب الفئات العمرية..... 55

المخطط رقم (3-3): نتيجة اختبار أنبوب الإنتاش..... 60

المخطط رقم (3-4): توزع أنواع المبيضات..... 60

المخطط رقم (3-5): توزع أنواع المبيضات بحسب الجنس..... 61

المخطط رقم (3-6): توزع أنواع المبيضات بحسب الفئات العمرية..... 61

المخطط رقم (3-7): نسبة مقاومة الأنواع لمضادات الفطور..... 62

المخطط رقم (3-8): نسبة انتشار عوامل الخطر بين مجموعتي المرضى 63

المخطط رقم (3-9): أصناف الصادات المستخدمة لدى مجموعتي المرضى..... 64

المخطط رقم (3-10): العلاقة بين بيلة المبيضات وعدد الصادات المستخدمة..... 65

المخطط رقم (3-11): مدة بقاء المرضى في قسم العناية..... 68

List of Abbreviations قائمة الاختصارات

CAUTI: Catheter **A**ssociated **U**rinary **T**ract **I**nfection

IC: Invasive **C**andidiasis

UTI: Urinary **T**ract **I**nfection

PCR: Polymerase **C**hain **R**eaction

BSI: Blood **S**tream **I**nfection

OPC: Oro**P**haryngeal **C**andidiasis

EC: Esophageal **C**andidiasis

VVC: Vulvo**V**aginal **C**andidiasis

CMC: Chronic **M**ucocutaneous **C**andidiasis

SAP: Secreted **A**spartic **P**rotease

PLB: Phospho**L**ipase **B**

ALS: Agglutinin **L**ike **S**equence

GPI: Glycosyl**P**hosphatidyl**I**nositol

WOS: White – **O**paque **S**witching

AIDS: Acquired **I**mmuno**D**eficiency **S**yndrome

PAMPs: **P**athogen – **A**ssociated **M**olecular **P**atterns

PRRs: **P**attern **R**ecognition **R**eceptors

Th17: T helper 17 cells

IL: Inter**L**eukin

IgM: Immuno**g**lobulin **M**

IgG: Immuno**g**lobulin **G**

IgA: Immuno**g**lobulin **A**

CFU: Colony **F**orming **U**nit

MDR: Multi**D**rug **R**esistance

GMB: Glucose **M**ethylene **B**lue

CLSI: Clinical & **L**aboratory **S**tandards **I**nstitute

MIC: Minimal **I**nhibitory **C**oncentration

S: Susceptible

S-DD: Susceptible - **D**ose **D**ependent

R:Resistant

BMD: Broth **M**icro**D**ilution

BDG: ß-D-Glucan

الملخص

خلفية البحث وأهدافه: تُعدُّ الإنتانات البولية المرتبطة بالقثاطر لدى مرضى العناية المشددة مشكلة صحية مهمة، وتبرز فطور المبيضات عاملاً ممرضاً رئيسياً لدى هؤلاء المرضى، بينما لا تزال أهمية بيلة المبيضات غير واضحة تماماً. يهدف البحث إلى تحري انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق.

المواد والطرائق: تم إجراء هذه الدراسة المقطعية المستعرضة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق بين شهري تشرين الأول 2022 وآذار 2023، على 152 مريضاً مقبولاً في شعب العناية المشددة في المشفى، جمعت بياناتهم من خلال ورقة استبيان وتم أخذ عينة بولية من كل مريض لإجراء زرع فطري على وسط سابورو، كما أُجريت اختبارات أنبوب الإنتاش وتخمير السكاكر والحساسية لمضادات الفطور للعينات الإيجابية.

النتائج: بلغت نسبة انتشار بيلة المبيضات 37.5%، وكانت النسبة أعلى عند الإناث منها عند الذكور (46% مقابل 31%) كما كانت أعلى في الفئة العمرية ≤ 81 حيث بلغت 62.5%. كان *C.albicans* النوع الأكثر انتشاراً حيث ظهر لدى (29.8%) من المرضى تلاه *C.glabrata* (24.6%). أظهرت العينات مقاومة عالية للفلوكونازول خصوصاً لدى أنواع *C.glabrata* و *C.krusei*، فيما كانت كل الأنواع حساسة على نحو جيد للأمفوتريسين B. كان استخدام الصادات عامل الخطر الأكثر انتشاراً بنسبة 96.5%، تلاه وجود سوابق بولية ثم استخدام الستيرويدات ووجود الداء السكري، وأخيراً إجراء جراحة كبرى.

الاستنتاج: تُعدُّ نسبة انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة في سوريا مقاربة للنسب العالمية. يبقى نوع *C.albicans* الأكثر شيوعاً من الأنواع المعزولة. يُعدُّ استخدام الصادات والسوابق البولية والداء السكري أهم عوامل الخطر المترافقة مع الحالة. يُمثل اختبار أنبوب الإنتاش طريقة سريعة لتمييز المبيضة البيضاء عن الأنواع الأخرى.

الكلمات المفتاحية: المبيضات، بيلة المبيضات، الإنتانات البولية المرتبطة بالقثاطر، العناية المشددة.

الإطار العام (القسم التمهيدي)

1- المقدمة:

تُعدُّ الإنتانات البولية لدى مرضى العناية المشددة مشكلة صحية مهمة، فمن بين 93,000 حالة إنتان بولي مكتسب بالمشافي في الولايات المتحدة سنوياً، تحدث 38% منها في قسم العناية المشددة[1]. وقد وجدت دراسة تحليلية شملت حوالي نصف مليون مريض عناية مشددة في الولايات المتحدة أن الإنتان البولي هو ثاني أشيع إنتان لدى مرضى العنايات المشددة بعد ذات الرئة ويشكل 23% من الإنتانات في العناية[2].

أكثر من 95% من الإنتانات البولية في العناية المشددة تكون مرتبطة بالقثطرة البولية CAUTI[3].

تسبب فطور المبيضات ما نسبته 10-15% من إنتانات السبيل البولي المكتسبة في المشافي[4]، وترتفع هذه النسبة إلى 18-30% عند المرضى المقبولين في أقسام العناية المشددة[5].

2- إشكالية البحث ومسوغاته:

تبرز المبيضات كعامل ممرض رئيسي في إنتانات السبيل البولي المرتبطة بالقثاطر لدى مرضى العناية المشددة نظراً لعدة عوامل مؤهِّبة مثل استخدام الصادات على نحوٍ واسعٍ بالإضافة لوجود عدة مراضات مرافقة غالباً.

رغم ذلك ماتزال أهمية بيلة المبيضات غير واضحة تماماً، ويرجع تقدير أهمية الحالة وقرار البدء بالمعالجة بمضادات الفطور إلى رأي وخبرة الطبيب السريري المعالِج.

3- تساؤلات البحث:

- ما مدى انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة؟
- ما هي الأنواع المسبِّبة للحالة؟
- ما هي حساسية هذه الأنواع للمضادات الفطرية؟
- ما هي أهم عوامل الخطورة التي تؤهِّب لحدوث بيلة المبيضات؟
- ما مدى أهمية الكشف عن بيلة المبيضات في التنبّؤ بتطور الحالة السريرية للمريض؟

4- أهمية البحث:

ترتبط الإنتانات البولية الفطرية بزيادة معدَّل المراضة والوفيات لدى مرضى العناية المشددة، وقد تكون مؤشراً باكراً للإنتان الغازي بالمبيضات Invasive Candidiasis (IC) وإنتان الدم بالمبيضات Candidaemia، ولا يوجد حتى الآن معايير محددة وصريحة لتمييز الاستعمار اللاعرضي للسبيل البولي بالمبيضات Colonization عن الخمج البولي الحقيقي UTI، ويرجع تقدير أهمية الحالة وقرار البدء بالمعالجة بمضادات الفطور إلى رأي وخبرة الطبيب السريري المعالِج.

لذا يعد من الضروري العمل على تحديد نسبة انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة وتحديد عوامل الخطر المرافقة لها ومقارنتها بين المرضى إيجابيي الزرع وسلبييه ودراسة الفوارق الإحصائية بينهما مما يسهم في تحديد الفئات عالية الخطورة وبالتالي العمل على تطبيق وسائل وقائية لديهم لحمايتهم من الاختلاطات الوخيمة.

5- أهداف البحث:

1. تحري انتشار بيلة المبيضات لدى المرضى المقبولين في أقسام العناية المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق.
2. تقييم عوامل الخطورة التي تترافق مع بيلة المبيضات لدى هذه الفئة من المرضى.
3. تحديد أنواع المبيضات المعزولة من عينات البول ودراسة حساسيتها لمضادات الفطور.

6- محدوديات البحث:

1. اقتصرت الدراسة على مرضى العناية المشددة في مشفى المواساة في الفترة بين 2022-2023.
2. عدم القدرة على التفريق بين الاستعمار والإنتان البولي.
3. عدم القدرة على جمع بعض المتغيرات مثل معدل تغيير القثطرة البولية.

7- الدراسات المرجعية:

تم إجراء عدة دراسات عالمية مشابهة لدراستنا. وتم اختيار 3 دراسات لمقارنتها مع دراستنا بما يخدم موضوع الدراسة.

1. أجرى Ghiasian وزملاؤه دراسة شملت 155 مريضاً مقبولاً في أقسام العناية المشددة في مشافي قزوين في إيران عام 2014[6]. بلغت نسبة انتشار بيلة المبيضات في الدراسة 32.3%، وكان النوع الأكثر انتشاراً هو المبيضة البيضاء *C. albicans* بنسبة 60% من العينات الإيجابية، تلاه *C. glabrata* بنسبة 14%، ثم باقي الأنواع. أشيع عاملين مؤهِّبين للإصابة كانا العلاج بالمضادات الحيوية (98%)، والقثطرة البولية (92%).
2. أجريت دراسة أخرى في مشفى في البرازيل في العام 2005 من قبل Passos وزملائه شملت 153 مريضاً مقبولاً في قسم العناية المشددة[7]. كانت نسبة انتشار بيلة المبيضات فيها 44.4%، وأشيع نوع كان أيضاً *C. albicans* حيث كان هو النوع المعزول عند 69.1% من المرضى الإيجابيين. تشابهت الدراسة مع الدراسة الأخرى في أن العلاج بالمضادات الحيوية والقثطرة البولية كانا أشيع عاملين مؤهِّبين للإصابة حيث كانت نسبة انتشارهما 100% و92.6% على التوالي.
3. اختيرت دراسة إيرانية أخرى أجراها Ahmadi وزملاؤه عام 2022 لمقارنة نتائجها مع نتائجنا[8]. حيث شملت الدراسة 104 مرضى مقبولين بالعناية المشددة. وُجدت المبيضات لدى 26 مريضاً (25%)، وكان *C. glabrata* النوع الأكثر شيوعاً بنسبة (38.6%).

الفصل الأول

الدراسة النظرية

1- الفطور:

تتألف مملكة الفطور من مجموعة واسعة من الكائنات الحية حقيقية النوى، رمية ومتطفِّلة. كانت تصنف سابقاً ضمن مملكة النباتات، إلا أن العلماء وجدوا اختلافات فيما بينهما، ليتم إعادة تصنيف الفطور ضمن مملكة مستقلة[9].

تم التعرف على أكثر من 100,000 نوع من الفطور، أقل من 500 نوع منها تعد من الفطور المهمة طبياً التي تسبب أمراضاً للإنسان[10].



الشكل رقم (1-1): أنواع مختلفة من الفطور

تصنف الإصابات الفطرية سريرياً إلى جلدية وتحت جلدية وجهازية وسمية وتحسسية[11]. تحدث الإصابات الفطرية عند دخول الأبواغ للجلد (إصابات جلدية) أو عند استنشاق الأبواغ (إصابات عميقة).

تقسم الفطور بحسب قدرتها على إحداث المرض إلى فطور ممرضة بدئية primary pathogens تكون قادرة على إحداث المرض عند الأشخاص الأصحاء، وفطور انتهازية opportunistic pathogens لا تسبب المرض إلا في حال وجود خلل ما في مناعة الثوي يساعدها على إحداث المرض[12].

تسبب الفطور المرض إما بالغزو المباشر للنسج وإفراز الإنزيمات أو عن طريق إفراز ذيفانات تسبب التسمم أو السّرطان. كما يمكن أن تسبب الأبواغ الفطرية ارتكاسات تحسسية لدى الثوي[12].

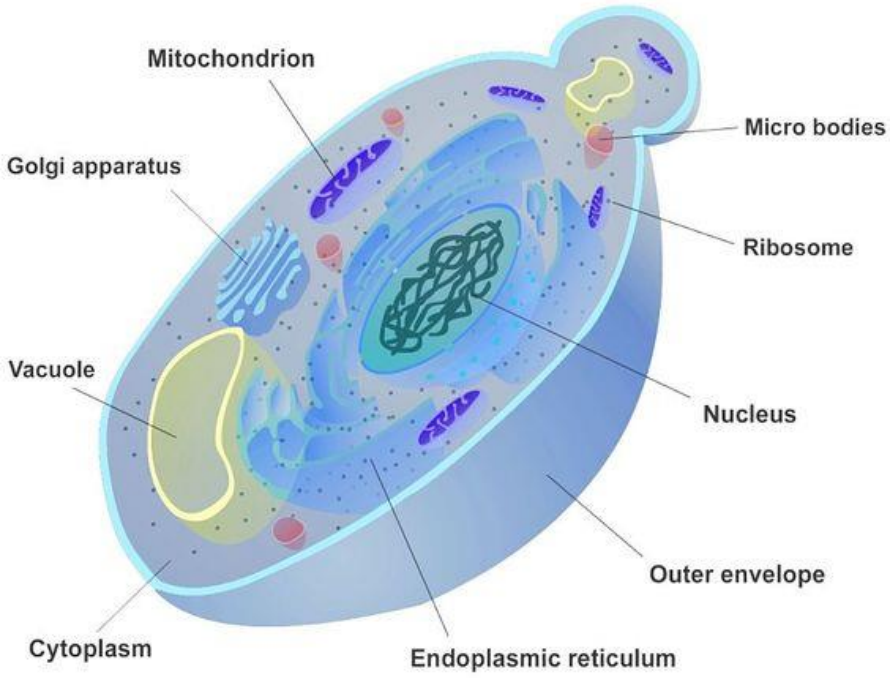
1-1- الصفات العامة للفطور:

1. باعتبار الفطور من حقيقيات النوى فهي تمتلك غشاء نووي يحيط بالنواة، وهذا يميزها عن الجراثيم، بالإضافة للغشاء الخلوي الذي يحتوي على الإرغوستيرول وليس الكوليسترول[11].
2. يحيط بالخلايا الفطرية جدار متين مكون بشكل أساسي من مادة الكيتين، خلافاً للخلايا الحيوانية غير المحاطة بجدار وكذلك النباتية التي تمتلك جداراً مكوناً من السيللوز[13].

الكيتين هو عديد بوليمر من N – أسيتيل غلوكوزامين لذا لا يتم استهدافه بمضادات الجراثيم التي تستهدف بيبتيدوغليكان الجدار[9].

يدخل في بنية الجدار أيضاً غليكوبروتين يحتوي سكر المانوز و نوعين من الغلوكان (ß-1,3 glucan و ß-1,6 glucan)[14]، وهو سكر عديد له أهمية تشخيصية كبيرة في التحري عن الإنتان الفطري الغازي، حيث يتم البحث عن المستضد β D- Glucan (BDG) في مصل المريض للوصول لتشخيص مبدئي بانتظار نتائج زرع الدم الفطري التي تحتاج لوقت طويل أحياناً[15].

3. الفطور غيرية التغذية حيث تعتمد على مصادر عضوية للكربون مصنعة مسبقاً. لا تقوم الفطور بالتغذية الداخلية بل تقوم بإفراز إنزيمات خارجية تفكك المغذيات ثم تقوم بامتصاص هذه المغذيات المنحلة، هذه الميزة تجعل من الفطور كائنات رميّة قادرة على العيش في التربة أو المياه الحاوية على مكونات عضوية منحلة[9].

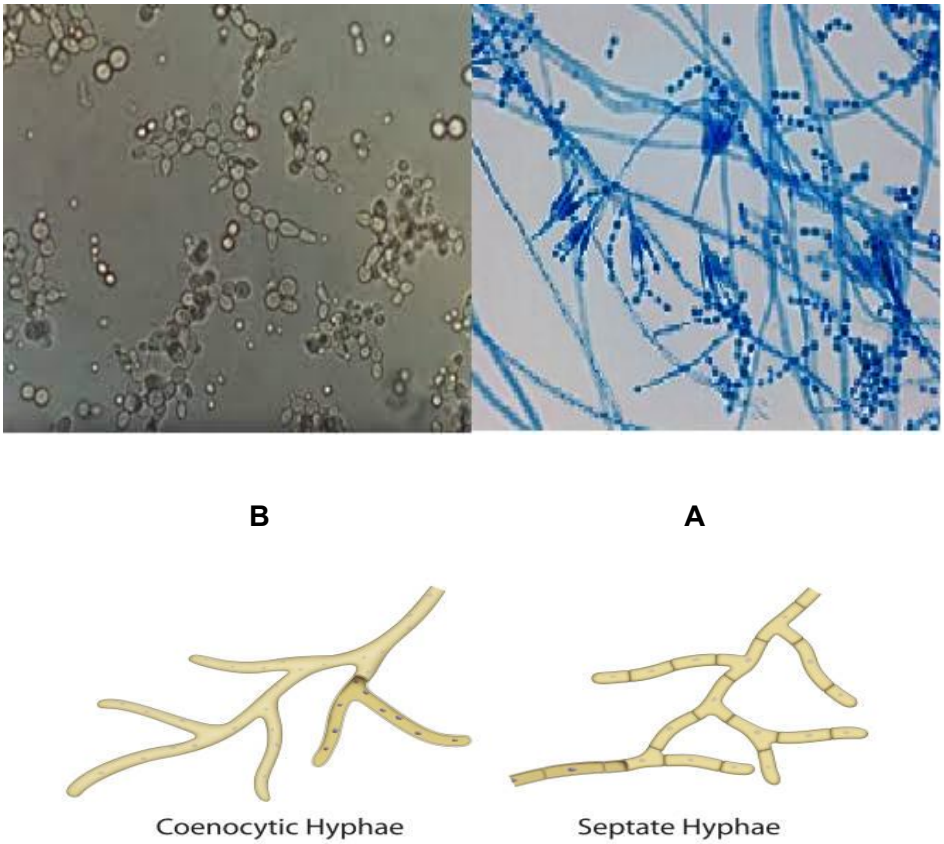


الشكل رقم (1-2): رسم لبنية الخلية الفطرية المتبرعمة

4. بنية الفطور أقل تعقيداً من النباتات والحيوانات حيث إنها لا تمتلك أجهزة وأعضاء وإنما تتواجد بشكلين، إما خلايا مستقلة وتسمى بالخمائر yeasts، أو سلاسل من الخلايا الأنبوبية التي تشبه الخيوط hypha وتسمى بالأعفان (الفطور الخيطية) molds [13].

تكون الأعفان بشكل مشيجة mycelium، وهي كتلة متفرعة من الخيوط. بعض الفطور تكون فيها هذه الخيوط مقسمة بحواجز خلوية septate، وتقسم إلى أعفان مصطبغة dematiaceous molds وأعفان غير مصطبغة hyaline molds، وبعضها الآخر تكون فيه الخيوط غير مقسمة non-septate، وهي في الأغلب غير مصطبغة. تنمو هذه الفطور بالنمو الطولي للخيط الفطري[11].

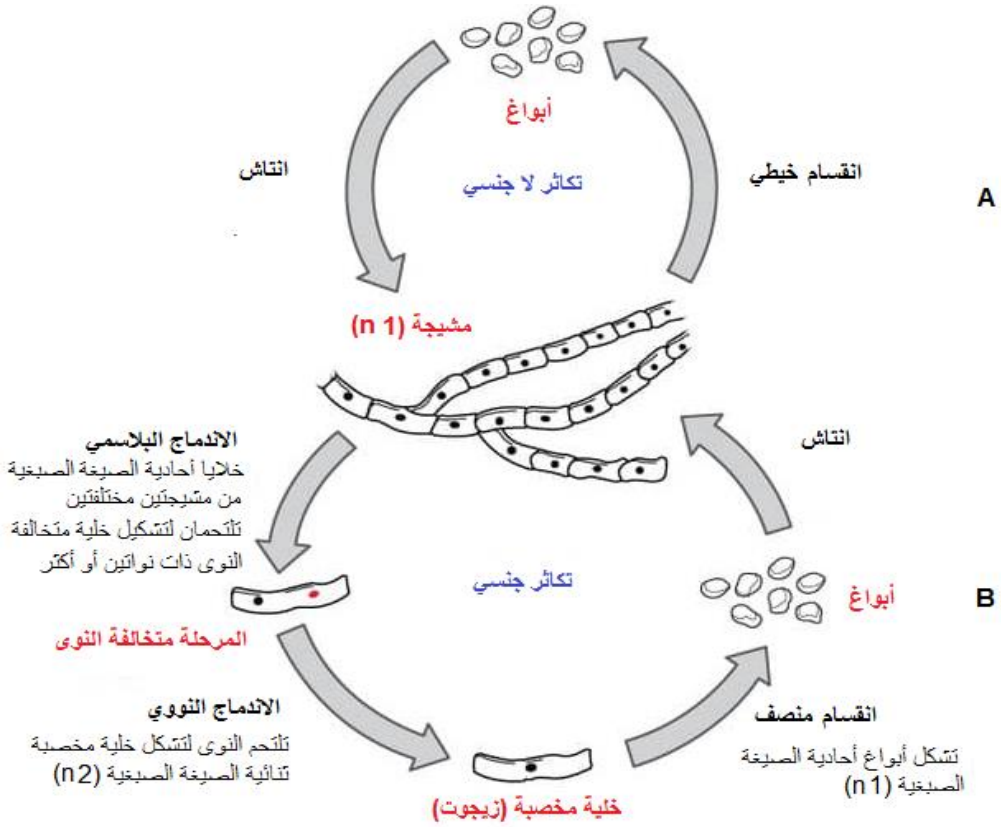
تتبرعم الخمائر لتعطي خلايا جديدة، يمكن أن تبقى هذه الخلايا متصلة ببعضها البعض مشكّلةً خيوطاً كاذبة pseudohypha.



الشكل رقم (1-3): بنية الفطور (A: عفن بشكل مشيجة متفرعة مع أبواغ، B: خلايا خميرية، C: خيوط فطرية)

تمتلك بعض الفطور الطبية الممرضة قدرة على التحوّل بين الشكلين السابقين وتسمى بالفطور ثنائية الشكل dimorphic، حيث تكون بشكل خيوط متعددة الخلايا (عفن) في الطبيعة أو في وسط الزرع المحضون بحرارة الغرفة، وتتحول إلى شكل متبرعم وحيد الخلية (خميرة) في النسج أو عند حضنها بالدرجة 37 وذلك بسبب اختلاف درجة الحرارة ومستوى CO_2[13].

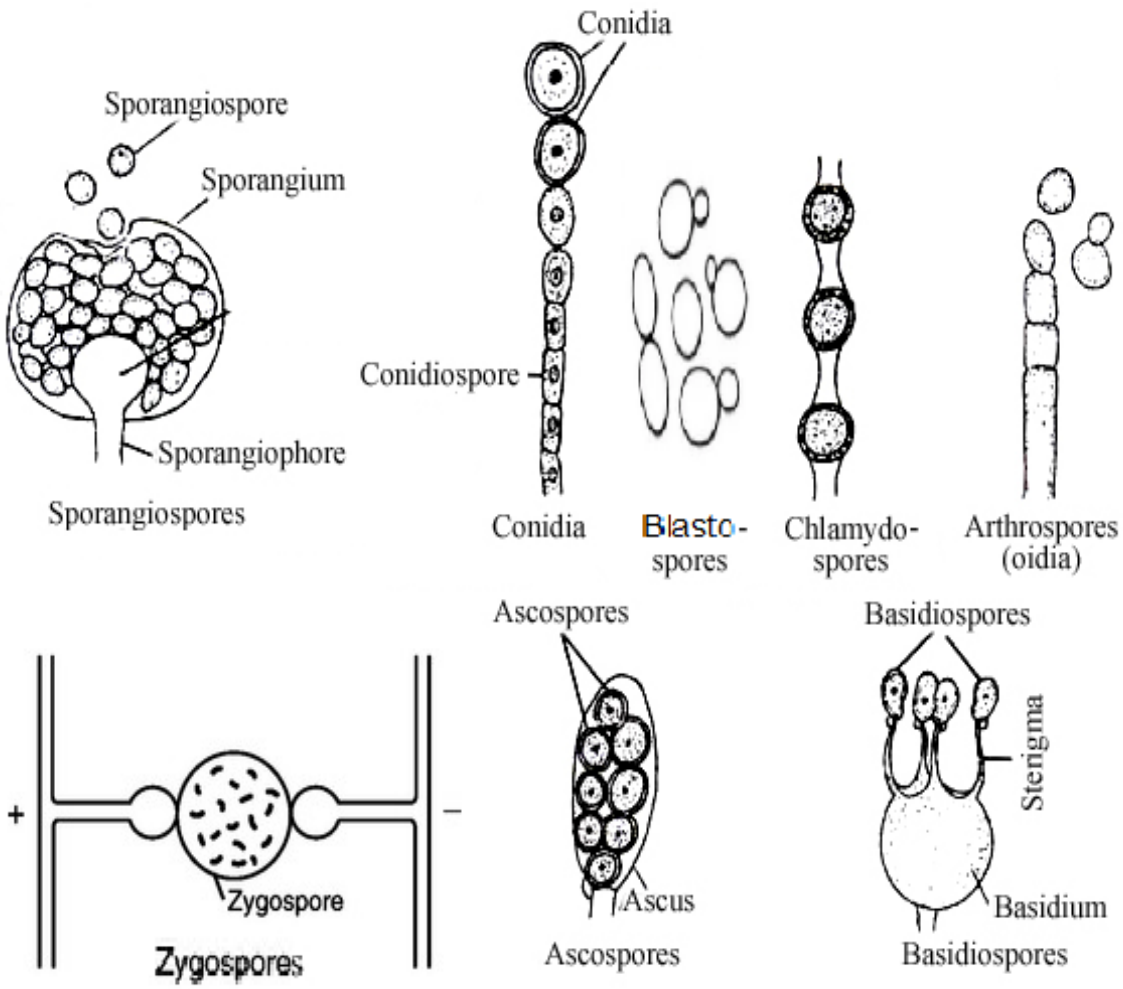
5. تتكاثر الفطور بالتبرعم المجهري معطيةً أبواغاً Spores وهي خلايا كامنة مقاومة بشدة، تُنتَج بكميات كبيرة من المشيجة، تنتشر في البيئة لتؤمن انتشار الفطر وتكاثره، حيث تنتش لتعطي فطوراً مشابهة للفطر الأصلي. يمكن للفطور أن تنتج هذه الأبواغ بطريقة لا جنسية (تسمى بالفطور غير الكاملة Imperfect) أو بطريقة جنسية ولا جنسية معاً (تسمى بالفطور الكاملة Perfect)[10].



الشكل رقم (1-4): أنماط التكاثر عند الفطور (A: تكاثر لا جنسي، B: تكاثر جنسي)

يعطي التكاثر اللاجنسي Anamorphic أبواغاً عبر الانقسام الفتيلي Mitosis. يمكن أن تُقسم هذه الأبواغ إلى:

- داخلية: تُسمى بالأبواغ المبوغة Sporangiospores ينتجها الفطر داخل محفظة تُسمى مبائغ Sporangium أو كيسة أبواغ Sporocyste محمولة على خيط فطري، تنفجر عند امتلائها.
- خارجية: تُسمى بوغ Spore أو غُبيرة Conidia، تتشكل خارجياً على مسير الخيط الفطري أو في نهاية الخيط، وهذه الأخيرة تكون بأشكال مختلفة كالمفصلية Arthrospores أو المتدثرة Chlamydospores أو الأريمية Blastospores، كما يمكن أن تُحمل ضمن حويصل على حامل أبواغ Conidiophore وتسمى بالأبواغ الغبيرية Conidiospores.



الشكل رقم (1-5): أنماط الأبواغ الفطرية الجنسية واللاجنسية

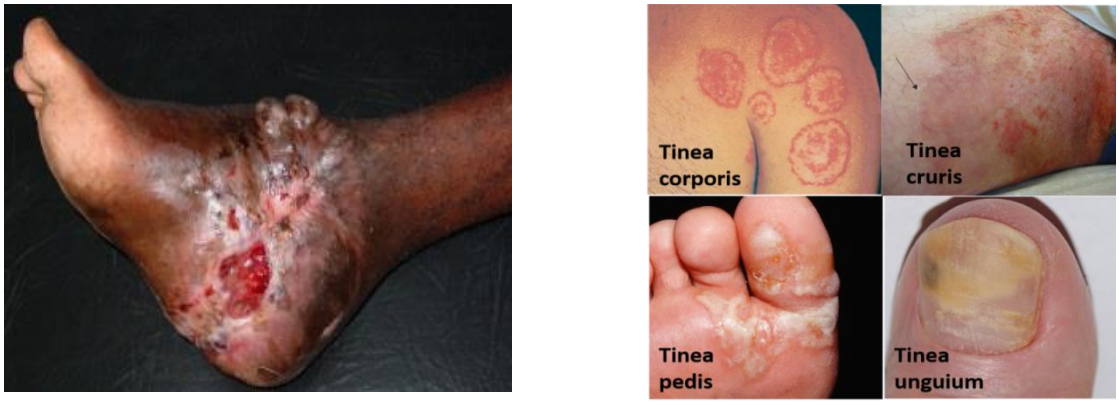
يتمُّ التكاثر الجنسي Telomorphic عبر الانقسام المنصف Meiosis لخلية ناتجة من اندماج خليتين من مشيجتين مختلفتين، وهذا يتطلب تماساً بين سلالتين مناسبتين لنفس النوع الفطري. ينتج عن هذا النوع من التكاثر أبواغاً تُسمى بالأبواغ الزيجية Zygospores أو بنية تسمى الزق Ascus وينشأ بداخلها أبواغ زقية Ascospores أو ما يُسمى دعامة Basidium وفي نهايته يحمل أبواغاً دعامية Basidiospores. يُعدُّ هذا النمط من التكاثر نادراً عند الفطور الممرضة للإنسان[9].

تصنف الفطور بحسب نمط تكاثرها ضمن 7 مجموعات كبيرة، 4 منها تتكاثر جنسياً ولا جنسياً و3 تتكاثر بشكل لا جنسي فقط[13].

1-2- الإصابات الفطرية:

1. **الجلدية:** تسمى السّعفات وهي من الآفات الشّائعة، تسببها مجموعة من الفطور المتشابهة تُسمى الفطور الجلدية Dermatophytes. تتدرج تحت المسمى السابق 3 أنواع رئيسية من الفطور هي الشعروية والبشروية والبويغاء، بعضها له مستودع بشري، وبعضها مستودعه حيواني. تنتقل العدوى بهذه الفطور بالتماس المباشر من إنسان لإنسان أو من حيوان لإنسان. أشيع السّعفات هي سعفة القدم (قدم الرياضي)، سعفة الجسد، سعفة الرأس[16].
2. **تحت الجلدية:** تصيب الجلد والنسيج تحت الجلد والعظام، تسببها مجموعة من الفطور التي تعيش في التربة أو الخضار التالفة. تدخل هذه الفطور للجلد عبر سحجات رضية أو جروح ولا تنتقل بين البشر. تكون هذه الإصابات في الأغلب محدودة بالمناطق المدارية، وتشيع لدى الأشخاص الذين لديهم تماس متكرر بالتربة والخضار كالمزارعين. أشيع الإصابات الفطرية تحت الجلدية هي داء بستانّي الورد أو داء الشعريات المبوّغة الذي تسببه الشعريات المبوّغة الشنكية، و الورم الفُطري أو قدم مادورا التي تسببها عدة أنواع فطرية[17].
3. **الجهازية:** تقسم الفطور المسببة للإصابات الجهازية إلى فطور ممرضة بدئية primary pathogens تصيب الأصحاء، وفطور انتهازية opportunistic pathogens تصيب أشخاصاً مضعفين مناعياً. يعد داء النوسجات والفطار البرعمي والفطار الكرواني ونظير الكرواني أشيع الإصابات الفطرية غير الانتهازية، وجميع هذه الفطور ثنائية الشكل. تنتقل الإصابة للإنسان باستنشاق أبواغ هذه الفطور التي تنمو في التربة، ويكون المظهر السريري الأولي رئوي شبيه بالسل، قد يتطور لاحقاً إلى أشكال رئوية مزمنة أو منتشرة[18].

تشمل الإصابات الفطرية الجهازية الانتهازية داء المبيضات وداء المستخفيات وذات الرئة بالمتكيس الرئوي من الخمائر، وداء الرشاشيات وداء الفطر الأسود من الأعفان[11,12].



B A



C

الشكل رقم (1–6): الإصابات الفطرية (A: سعفات جلدية، B: قدم مادورا، C: صورة صدر لداء نوسجات منتشر)

1–3– تصنيف الفطور:

تصنّف الفطور المهمة طبياً ضمن ثلاث مجموعات تبعاً للشكل:

A. **الخمائر Yeasts**: أهمها:

1. المبيضات *Candida*: تنمو في النسج بشكل بنى أنبوبية من الخلايا المتبرعمة التي لا تنفصل عن بعضها مشكّلةً خيوط كاذبة Pseudohyphae. تُعدُّ المُبيضّة البيضاء *C. albicans* جزءاً من النبيت الجرثومي المُطاعم الذي يستعمر الجلد والمخاطيات، ولكنها قد تسبب إنتانات انتهازية سطحية أو عميقة[19].

2. المستخفيات *Cryptococcus*: أشهرها المورِّمة *neoformans* التي تسبب التهابَ سحايا[20].

3. المتكيس الرئوي الجيروفيسي (سابقاً الكاريني) (*P. carinii*) *Pneumocystis jiroveci*: يسبب ذات رئة، كان يصنف سابقاً مع الأوالي[9].
4. الملاسيزيَّة النُّخاليَّة *Malassezia furfur*: من الخمائر التي يمكن أن توجد بشكل مطاعم على الجلد، ويمكن أن تسبب بعض الأمراض الجلدية السطحية كالنخالية المبرقشة، كما أنها مسؤولة عن القشرة التي تظهر على شعر الرأس[12].

B. **الأعفان Molds**: أهمها:

1. الرشاشيات *Aspergillus*: تنمو بشكل خيوط ذات حواجز septate hyphae. تسبب إصابات جهازية انتهازية وإصابات تحسسية، كما أنها تفرز ذيفانات تدعى بالأفلاتوكسين تسبب حالات تسمم حاد أو مزمن كما أن لها قدرة مسرطنة[21].
2. الفصيلة العفنية *Mucoraceae*: تضم العديد من الأجناس المسؤولة عن الفطار العفني *Mucormycosis* أو داء الفطر الأسود، أهمها جنس الرازبة *Rhizopus*. تنمو بشكل خيوط غير ذات حواجز non-septate hyphae. تسبب إصابات غازية (ذات رئة نخرية، خراجات دماغ، إصابات وجهية)[22].
3. المغزلاوية *Fusarium*: هي أشيع سبب لالتهاب القرنية الفطري، كما تُعد أشيع عفن في زرع الدم الفطري الإيجابي[12].
4. البوغانة الكرفسية *Pseudallescheria boydii*: تعد الحالة الكاملة (perfect stage) أو telomorph لفطر آخر هو *Scedosporium apiospermum*. تسبب خراجات رئوية ودماغية، كما أنها سبب شائع للورم الفُطري Mycetoma[23].
5. الفطار الغَبَسي *Phaeohyphomycosis*: هي مجموعة من الأمراض الفطرية الانتهازية التي تسببها فطور تمتلك في جدارها الخلوي مادة الميلانين مما يكسبها صباغاً أسود اللون. أهم الفطور المسببة له النَّوباء *Alternaria*[12].

6. الفطور الجلدية Dermatophytes: تسبب السَّعفات taenia.
   i. البويغاء *microsporum*.
   ii. الشعروية *trichophyton*.
   iii. البشروية *epidermophyton*.

C. **الفطور ثنائية الشكل Dimorphic**: تسبب أخماجاً جهازية غير انتهازية، أهمها:

1. النوسجات *Histoplasmosis*.
2. الفطار البرعمي *Blastomycosis*.
3. الفطار الكرواني *Coccidioidmycosis*.
4. الفطار نظير الكرواني *Paracoccidioidmycosis*.
5. داء الشَّعريات المبوِّغة *Sporotrichosis*: أهمها الشعريات المبوِّغة الشنكية المسؤولة عن داء بستانّي الورد.

1-4- تشخيص الإصابات الفطرية:

يعتمد تشخيص الأمراض الفطرية على المظاهر السريرية بالإضافة للكشف المخبري عن العامل الممرض الذي يكون، كما هو الحال في كل الأمراض الخمجية، مباشراً بالكشف عن العامل الممرض نفسه أو أحد مكوناته، وغير مباشر بالبحث عن الاستجابة المناعية للثوي تجاه العامل الممرض.

عند التحرّي عن إصابة فطرية، يجب أن يتم تحديد نوع العينة المأخوذة والصورة السريرية ومعرفة الحالة العامة للمريض في حال كان يعاني من أمراض مزمنة، كما يجب معرفة مهنة المريض وفيما إذا كان قد سافر مؤخراً إلى مناطق معينة، حيث إن كل هذه المعلومات تساعد في اختيار الفحوص المناسبة للتحري عن العامل الفطري المسبب للمرض[13].

تشمل الإجراءات المخبرية لتشخيص الأمراض الفطرية ما يلي:

1. الفحص المباشر للعينات تحت المجهر.
2. الزرع الفطري.
3. اختبارات مصلية وجزيئية.

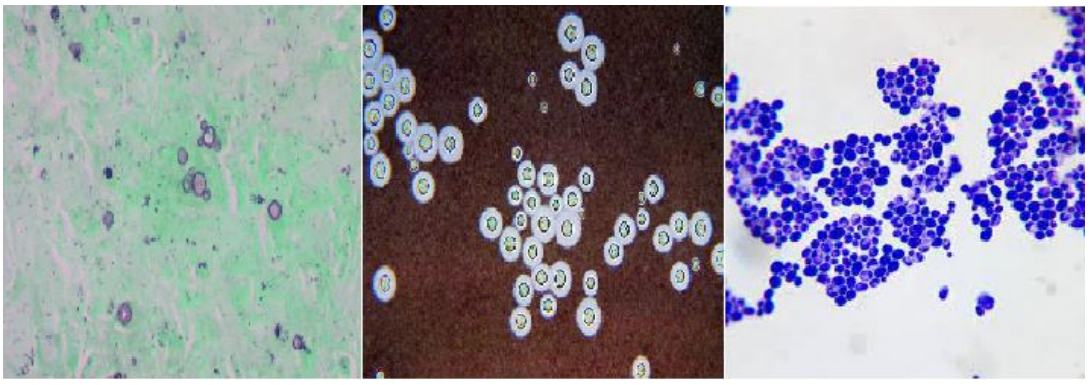
1-4-1- الفحص المباشر للعينات:

يساعد في كشف وجود العامل الفطري وتحديد نوعه من خلال المواصفات الشكلية للفطر والأبواغ. يمكن إجراء الفحص المجهري للعينة المأخوذة من المريض مباشرة أو للمزرعة الفطرية.

يمكن فحص العينات مباشرةً كلطاخة رطبة أو بعد التثبيت والتلوين بزرقة الميتلين أو بعض الملونات الخاصة مثل الحبر الصيني (الهندي) India ink المستخدم للكشف عن المستخفيات في السائل الدماغي الشوكي. تحتاج بعض العينات للمعالجة بهيدروكسيد البوتاسيوم KOH قبل فحصها[24].

يمكن إجراء الدراسة على مقاطع نسيجية من خزعات عميقة بعد تلوينها بملونات خاصة مثل ملوِّن غوموري (ميثينامين الفضة)[13].

تبقى حساسية الكشف المباشر أقل بكثير من الزرع، لذا غالباً ما نحتاج للزرع الفطري لرفع الحساسية.



C B A

الشكل رقم (1-7): تلوينات الفطور (A: مبيضات ملوّنة بزرقة الميتلين، B: مستخفيات من سائل دماغي شوكي ملوّنة بالحبر الصيني، C: فطار نظير كرواني من خزعة رئوية ملوّنة بملون غوموري)

1-4-2- الزرع الفطري:

عند طلب الزرع الفطري، يجب التنويه لنوع الفطر المشكوك به لتوجيه الزرع، فبعض الفطور كالمبيضات تنمو خلال 2-3 أيام عادةً، بينما تحتاج أنواع أخرى لفترة تمتد بين 2-4 أسابيع قبل تأكيد سلبية الزرع[13].

إنَّ الحرارة المثلى لغالبية الفطور هي 30 مئوية، باستثناء بعض الفطور الجلدية التي يجب زرعها بدرجة أقل قليلاً تتراوح بين 25-30 مئوية. يجب زرع الفطور تحت الجلدية والعميقة بدرجتي حرارة مختلفتين في وقت واحد، حيث إن قسماً منها ثنائي الشكل وينمو بشكلين مختلفين في درجات الحرارة المختلفة، فعند زرعها على وسط سابورو في درجة حرارة الغرفة تنمو كأعفان، بينما عند زرعها على أوساط أغنى وحضنها بالحرارة 37 مئوية تعطي خلايا خميرية متبرعمة، وهذا المعيار مهم جداً في التشخيص وتحديد نوع الفطر المسبب للمرض[13].

1-4-2-1- الزرع الفطري على الأوساط الصلبة:

تنمو معظم الفطور على الأوساط الاعتيادية كالآغار الدموي، إلا أن فقر هذه الأوساط بالمغذيات نسبياً قد يؤدي إلى نمو فطري غير مكتمل أو بطيء، لذا يتم اللجوء إلى أوساط خاصة بالفطور عند البحث عنها، أشيعها وسط سابورو ديكستروز آغار، حيث إن درجة حموضته (pH = 5) تمنع نمو الجراثيم، كما تضاف إليه مضادات حيوية مختلفة لتثبيط نمو الجراثيم أيضاً. بعض أنواع الفطور تحتاج إلى أوساط أغنى مثل وسط منقوع القلب والدماغ[24].

تظهر عادةً مستعمرات الخمائر بشكل دوائر منتظمة ذات سطح أملس، بينما تميل المستعمرات الناتجة عن زرع الأعفان للانتشار على وسط الزرع وتكون في الأغلب زغبية[24].



B A

الشكل رقم (1-8): الزرع الفطري على وسط سابورو (A: مبيضات بيض، B: الشعروية)

تعتمد بعض أوساط الزرع اللونية على مشعرات معينة يتغير لونها باختلاف نوع الفطر النامي في الوسط، حيث يتم استخدامها لتمييز الأنواع المختلفة لبعض الفطور وبخاصّةٍ فطور المبيضات مثل وسط Candida CHROMagar الذي يعطي مستعمرات بألوان مختلفة لأنواع المبيضات المختلفة[25].

إنَّ سلبية الزرع لا تعني بالضرورة عدم وجود مسبب فطري، فالنتائج السلبية الكاذبة واردة عند زرع الفطور وتعود للأسباب التالية:

1. جمع غير كافٍ أو غير صحيح للعينة.
2. التأخر في نقل العينة أو حفظها بشكل سيئ.
3. الأخطاء في أثناء إجراء عزل الفطور وزرعها.
4. عدم كفاية مدة الحضن.

1-4-2-2-زرع الدم الفطري:

تعد المبيضات أشيع عامل معزول في إنتان الدم الفطري، ويمكن عزلها بشكل أفضل في حال تهوية وسط الزرع. يأتي بعدها، بنسبة أقل، المستخفيات والأعفان والفطور ثنائية الشكل كالنوسجات، والتي كثيراً ما تحتاج لتقنيات زرع أدق مثل lysis-centrifugation التي تعتمد على حل الكريات الموجودة في عينة الدم وتثفيلها قبل زرعها[26].

1-4-2-3-التعرف على المزارع:

1. عيانياً: شكل المستعمرة ولونها.
2. مجهرياً: شكل الخيط الفطري والأبواغ في الأعفان، وحجم وشكل الخلايا ووجود المحفظة في الخمائر.
3. كيميائياً: تخمير السكاكر وامتصاص النترات والبولة.
4. القدرة على التحول من عفن لخميرة بتغيُّر درجة الحرارة.
5. إنتاج خيوط كاذبة (اختبار أنبوب الإنتاش).

1-4-3- الاختبارات المصلية:

يمكن تشخيص الأمراض الفطرية مصلياً بشكل غير مباشر عن طريق الكشف عن الأضداد في مصل المريض، أو بشكل مباشر بالبحث عن المستضدات الفطرية في العينات المختلفة، تستخدم هذه الطريقة في تشخيص النوسجات والمستخفيات[24].

1-4-4- التقنيات الجزيئية:

تطوّرت حديثاً تقنية الـPCR في مجال تشخيص الأمراض الفطرية، حيث تمّ التعرف على التسلسل الجيني للعديد من الفطور الممرضة وأصبح بالإمكان تشخيصها وتصنيفها بالطرائق الجزيئية عالية الدقة[24].

1-5- معالجة الأمراض الفطرية:

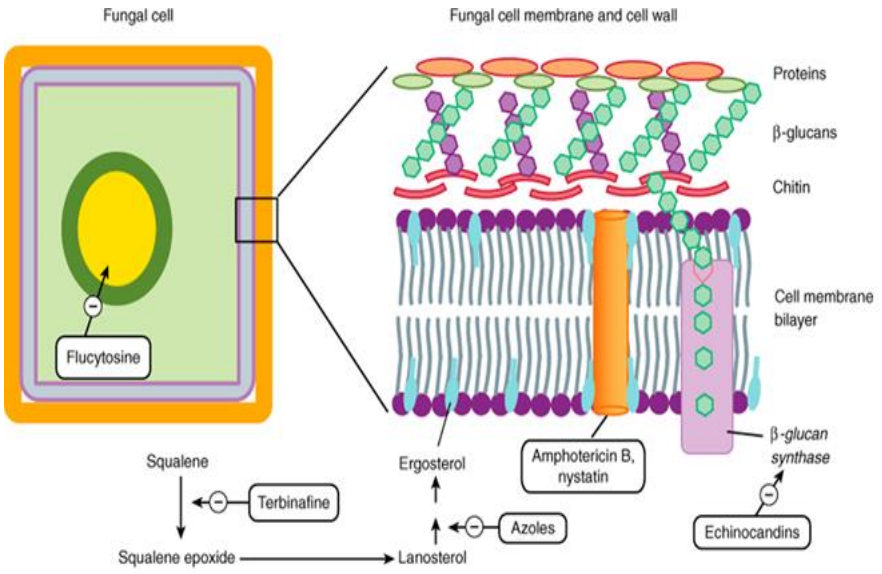
تُعالج أغلب الإصابات الفطرية الجلدية موضعياً باستخدام المراهم والكريمات والتحاميل المهبلية، بينما تحتاج الإصابات الأعمق لاستخدام مضادات الفطور جهازياً بالطريق الفموي أو الوريدي.

تُصنف مضادات الفطور بشكل عام ضمن 4 صفوف رئيسية:

1. البولينات Polyenes: أشيع صنفين منها هما النيستاتين والأمفوتريسين B، تستهدف الغشاء الخلوي للخلايا الفطرية مباشرةً حيث تحدث فيه ثقوباً تؤدي إلى تعطيل وظيفته.

2. الآزولات Azoles: تُقسم حسب بنيتها الكيميائية إلى إميدازولات (كلوتريمازول – كيتوكونازول – ميكونازول) وتريازولات (فلوكونازول – إيتراكونازول – فوريكونازول)، تستهدف أيضاً الغشاء وذلك عبر تثبيط نزع الميثيل من اللانوستيرول وبالتالي إيقاف اصطناع الإرغوستيرول.
3. الأليلامينات Allylamines: أشهرها التيربينافين، وهي كذلك من مضادات الغشاء إلا أنها تستهدف مرحلة أبكر في سبيل اصطناع الإرغوستيرول، حيث إنها تثبط أنزيم يحول السكوالين إلى سكوالين إيبوكسيد الذي بدوره يتحول إلى اللانوستيرول.
4. الإيكينوكانديات Echinocandins: مثل الكاسبوفانغين والميكافانغين، تُسمى اصطلاحاً بنسلينات الفطور نظراً لتشابه آلية عملها مع آلية عمل البنسلينات في الجراثيم، حيث إنها تستهدف جدار الخلية الفطرية من خلال إيقاف تخليق مركب غلوكان ß–1,3 عبر تثبيط الأنزيم المسؤول عن هذه العملية ß– *glucan synthase*.

بالإضافة لهذه الأصناف الرئيسية، ثمّة عدد من الأدوية الأخرى التي تستخدم في معالجة الإصابات الفطرية، مثل الفلوسيتوزين الذي يستهدف النواة ويوقف اصطناع الـDNA، والغريزوفولفين الذي يستهدف الأنابيب الدقيقة الموجودة في مغازل الانقسام فيثبط الانقسام الخلوي.



الشكل رقم (1–9): مضادات الفطور

2- المبيضات:

2-1- مقدمة:

تُعدُّ المبيضات من أهم الفطور الطبية، وتعد أشيع فطر ممرض يصيب البشر[27]، توجد بشكل مطاعم لدى نسبة كبيرة من البشر في الفم والسبيلين الهضمي والتناسلي، ويمكن أن تسبب أمراضاً سطحية جلدية مخاطية، أو عميقة غازية تبعاً لوجود عوامل الخطر، حيث أغلبُ ما تكون الإنتانات العميقة الغازية ذات منشأ مشفوي، وتُشاهد عند مرضى لديهم عوامل مُضعِفة للمناعة تساعد على انتشار العدوى[19].

يعود تاريخ المبيضات إلى 400 عام قبل الميلاد، حيث يُعدُّ الطبيب والفيلسوف الإغريقي أبقراط أول من وصف مرضاً من أمراض المبيضات وهو السلاق الفموي، إلا أن التعرف الأول على الفطر لم يحصل حتى القرن التاسع عشر حين عزل الطبيب الألماني Langenbeck في العام 1839 فطوراً من المخاطية الفموية لأحد المرضى المصابين بالتيفوس. بقي تصنيف هذه الفطور محيراً قرابة القرن حتى قام Berkhout في العام 1923 بوضعها في جنس خاص وأسماها بالمبيضات *Candida*[19,28].

الجدول رقم (1-1): تصنيف فطور المبيضات[29]:

المبيضات Candida		
مملكة	الفطور	***Fungi***
شعبة	الفطور الزقية	***Ascomycota***
صف	سكيرياويات	***Saccharomycetes***
رتبة	سكيريات	***Saccharomycetales***
فصيلة	سكيرية	***Sacchromycetaceae***
جنس	مبيضات	***Candida***

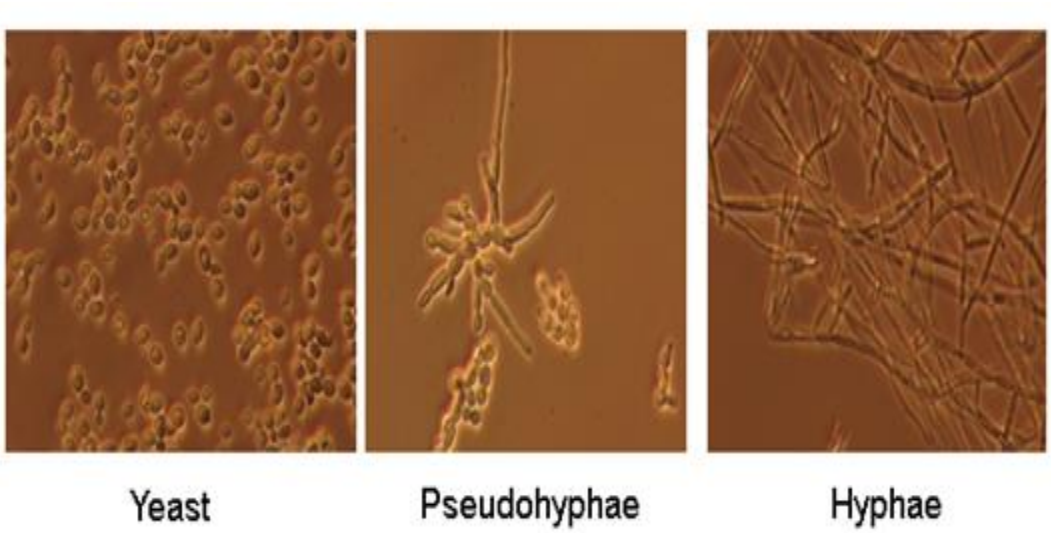
تُعدَّ المبيضات من الخمائر Yeasts، خلاياها بيضوية رقيقة الجدران تقيس 4–6 ميكرون، تتكاثر لاجنسياً عبر التبرعم أو الانقسام، وتشكل على أوساط الزرع مستعمرات رقيقة، بيضاء كريمية[19].

يضم جنس المبيضات أكثر من مئتي نوع ولكن 17 منها فقط عرف كعامل ممرض للإنسان، وأكثر من 90% من إنتاناتها الغازية يكون سببها واحداً من خمسة أنواع هي *albicans*، *glabrata*، *tropicalis*، *parapsilosis*، *krusei* [19].

ظهر في السنوات الأخيرة نوع جديد ممرض شديد المقاومة لمضادات الفطور سُمّي بالمُبيضّة الأذنية *C. auris* وقد تسبب بعدة فاشيات مشفوية لدى مرضى العنايات المشددة، وبلغت نسبة وفيات إنتاناته الغازية في إحدى الفاشيات في أوروبا 41.4%[30].

يتم تقسيم الأنواع السابقة إلى المُبيضّة البيضاء *Candida albicans* وهي أشيع الأنواع على الإطلاق ومسؤولة عن معظم الإنتانات السطحية وعن نسبة كبيرة من الإنتانات العميقة[31]، والمُبيضات غير البيضاء *Candida non-albicans* والتي تضم باقي الأنواع وهي مهمة في الإنتانات العميقة حيث إن بعضها مقاوم لمضادات الفطور التقليدية غريزياً. يأتي في مقدمة هذه الأنواع المُبيضّة الجرداء *C. glabrata* التي ازداد انتشارها مؤخراً بسبب زيادة حالات عوز المناعة وتزايد استخدام مضادات الفطور[32]. تحتل أنواع المُبيضّة المدارِيّة *C. tropicalis* والمُبيضّة المَرَطِيَّة *C. parapsilosis* المركزين الثالث والرابع في ترتيب أنواع المبيضات، حيث يشيع الأول كمسبب لإنتان الدم الفطري لدى مرضى الابيضاضات والمثبَّطين مناعياً، بينما يرتبط الثاني بإنتانات القثاطر الوريدية والأجهزة الطبية[33,34]. يُعدُّ نوع المُبيضّة الكروزية *C. krusei* مهماً على الرغم من أنه الأقل شيوعاً، وذلك لأنه مقاوم للفلوكونازول غريزياً ويرتبط بنسب وفيات عالية[31].

تمتلك المُبيضّة البيضاء *C. albicans* قدرة فريدة على التحول شكلياً بين العديد من الأشكال، فقد تكون بشكل خلايا متبرعمة كما هو حال الخمائر، وقد تشكل خيوط فطرية كاذبة pseudohyphae هي عبارة عن مجموعة من الخلايا الفطرية التي ما تزال مرتبطة فيما بينها ولكن تفصلها حدود واضحة، وقد تشكل خيوط



الشكل رقم (1-10): الأشكال المختلفة للمُبيضّة البيضاء (خيوط فطرية حقيقية إلى اليمين، خيوط فطرية كاذبة في الوسط، خلايا خميرية متبرعمة إلى اليسار)

فطرية حقيقية Hyphae كالتي تشكلها الأعفان Molds وكل هذا ضمن النسج الحية مما يضعها في صنف الفطور متعددة الأشكال Polymorphic[35].

يتميز نوع *C. glabrata* بأنه يشكل مستعمرات صغيرة مقارنةً بباقي الأنواع ولا يكون قادراً على تشكيل خيوط كاذبة pseudohyphae تحت معظم الظروف[12].

يمكن زرع المبيضات على أوساط زرع الفطور العادية كوسط سابورو، وتنمو مستعمراتها خلال 24-48 ساعة من الحضن بدرجة الحرارة 37 مئوية[19]. يستخدم اختبار أنبوب الإنتاش Germ tube test لتمييز المُبيضّة البيضاء عن الأنواع الأخرى حيث تُعلَّق مستعمرة في أنبوب يحوي مصلاً وتحضن بالدرجة 37، في حال كانت المستعمرة للمُبيضّة البيضاء فإنها تبدأ بإعطاء خيوط فطرية خلال 60-90 دقيقة[36]. يُساعد الزرع على وسط آغار دقيق الذرة cornmeal agar في تمييز أنواع المبيضات تبعاً لشكلها تحت المجهر من خلال تشكيلها لخيوط كاذبة pseudohyphae أو أبواغ chlamydospores[11]. هناك اختبارات تعتمد على الخصائص الكيميائية الحيوية كتخمير السكاكر للتمييز بين الأنواع المختلفة. كما تتوفر أوساط تفريقيَّة للمبيضات مثل CHROMagar Candida تميّز الأنواع المختلفة اعتماداً على لون المستعمرة.

2-2- الوبائيات:

تزايدت نسبة انتشار الإصابات بالمبيضات بشكل كبير خلال العقود الماضية وتحولت إلى عامل ممرض رئيسي للبشر مسؤول عن طيف واسع من الإصابات السطحية والغازية.

تُعدُّ معظم الإصابات السطحية مجتمعية وتصيب الأصحاء ونادراً ما تسبب مرضاً جهازياً، بينما تكون الإصابات الجهازية مشفويةً في الغالب[19]. حيث تعدُّ المبيضات من العوامل الممرضة الانتهازية المهمة وتكون مسؤولة عن 15% من جميع الإنتانات المشفوية، وعن أكثر من 72% من الإنتانات المشفوية الفطرية[10]. تحتل أنواع المبيضات بمجملها الترتيب الرابع من حيث العوامل المسببة لإنتانات الدم المشفوية في الولايات المتحدة وتشكل 8-10% من حالات BSI[37].

إنَّ أشيع عوامل الخطر المرتبطة بحدوث إنتان الدم الفطري بالمبيضات هو استخدام الصادات والمعالجة الكيماوية لمرضى الأورام واستخدام الستيرويدات القشرية والجراحات الكبرى وكذلك القبول في العناية المشددة ونقص العدلات[38,39,40,41,42].

شهدت السنوات الأخيرة تحولاً في نسبة الأنواع المسبِّبة لإصابات المبيضات الغازية، فبعد أن كانت المُبيضّة البيضاء هي أشيع الأنواع في كل حالات الإنتان بالمبيضات، تُظهر الدراسات تزايداً مضطرداً في انتشار المبيضات غير البيضاء وعلى رأسها *C. glabrata* خصوصاً عند مرضى العناية المشددة والمرضى المسنين[43,44,45,46]. حيث كشفت دراسة وطنية أمريكية أن 54.4% من إنتانات الدم بالمبيضات كانت على حساب المبيضات غير البيضاء[47].

2-3- أمراض المبيضات:

تسبب المبيضات طيفاً واسعاً من الأمراض بدءاً بالإصابات الجلدية المخاطية البسيطة وصولاً إلى الإنتانات الغازية المهددة للحياة[27]، تختلف المظاهر المرضية والإنذار تبعاً للحالة المناعية للثوي.

تقسم الإصابات الجلدية المخاطية إلى تناسلية وغير تناسلية. حيث تشمل الإصابات غير التناسلية داء المبيضات الفموي البلعومي OPC، وله عدة أشكال أشيعها السلاق الفموي، وداء المبيضات المريئي EC الذي يصيب غالباً مُضعفي المناعة ويُشخّص بشكل شائع عند مرضى فيروس العوز المناعي البشري[48]. أما الإصابات البولية التناسلية فتضم بيلة المبيضات Candiduria وداء المبيضات الفرجي المهبلي VVC عند السيدات والتهاب القلفة عند الذكور. تكون الإصابات التناسلية شائعة لدى أسوياء المناعة، بينما نجد بيلة المبيضات غالباً لدى أشخاص مضعفين مناعياً أو كبار السن[27].

تسبب المبيضات أيضاً العديد من أشكال الإصابات الجلدية السطحية الحادة والمزمنة، فعلى الرغم من أن المبيضات جزء من النبيت الجرثومي المُطاعم الجلدي، إلا أن أي ضعف أو خلل في دفاعات الثوي الطبيعية سيؤدي إلى فرط تكاثرها وغزوها لسطح الجسم لتسبب إصابات سطحية في الجلد والشعر والأظافر. يعد نوعي *C. albicans* و*C. trobicalis* هما السؤولان عن معظم الإصابات السطحية، حيث يميلان للنمو في المناطق الرطبة والدافئة كالثنيات الجلدية عند البدينين وبين الأصابع وفي المناطق التناسلية. إن أشيع أشكال الإصابات الجلدية بالمبيضات هي المَذَح والداحس والتهاب الأجربة الشعرية[19]. يُعدُّ داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن CMC متلازمة تشمل عدة مواقع من الجسم معاً كالفم والجلد والأظافر والأشعار، لها عدة أصناف بعضها وراثي وبعضها مناعي ذاتي يترافق مع اعتلالات في الغدد الصم وأمراض مناعية أخرى[49,50].

تعد الإصابات الغازية بالمبيضات IC أو إنتان الدم بالمبيضات Candidimea أكثر الإصابات الفطرية الجهازية تنوعاً، وتقسم سريرياً إلى 4 متلازمات هي داء المبيضات المرتبط بالقثاطر وداء المبيضات الحاد المنتشر وداء المبيضات المزمن المنتشر (داء المبيضات الطحالي الكبدي) وداء المبيضات بالأعضاء العميقة.

تترافق جميع هذه الحالات مع وجود المبيضات في الدم Candidimea في مرحلة ما، إلا أن أول حالتين هما الأكثر ارتباطاً بعزل المبيضات من زرع الدم. قد تتوضع الإصابة بالمبيضات في أي من أعضاء الجسم العميقة مثل الرئتين والقلب والجهاز العصبي المركزي والكليتين والجهاز الهضمي[51,52].



B A



C

الشكل رقم (1-11): أمراض المبيضات (A: مذَح، B: سلاق فموي، C: داء المبيضات جلدي مخاطي مزمن CMC)

2-4- عوامل الفوعة:

1. **التحول بين الشكل الخميري والخيوط:** يرتبط الشكل الخميري بالانتشار، بينما يكون الشكل الخيطي هو المسؤول عن الالتصاق وغزو النسخ وإنتاج الإنزيمات الحالة[53,54].
2. **الإنزيمات الحالة:** تمتلك أنواع المبيضات القدرة على إنتاج إنزيمات حالة تقوم بتخريب النسج وتسهيل انتشار الفطور. أبرز هذه الإنزيمات بروتياز الأسبارتيل المفرَز SAP، حيث تمتلك المُبيضّة البيضاء 10 نسخ من المورثة المسؤولة عن إنتاجه. تفرز المبيضات أيضاً أنزيم الفوسفولیباز PLB ويكون له 4 أنماط عند المُبيضّة البيضاء [55,56].
3. **الالتصاق:** للمبيضات قدرة على الالتصاق بالخلايا الظهارية للثوي، فالمُبيضّة البيضاء، على سبيل المثال، تمتلك 8 مورثات ALS (agglutinin like sequence) مسؤولة عن إنتاج بروتينات سكرية

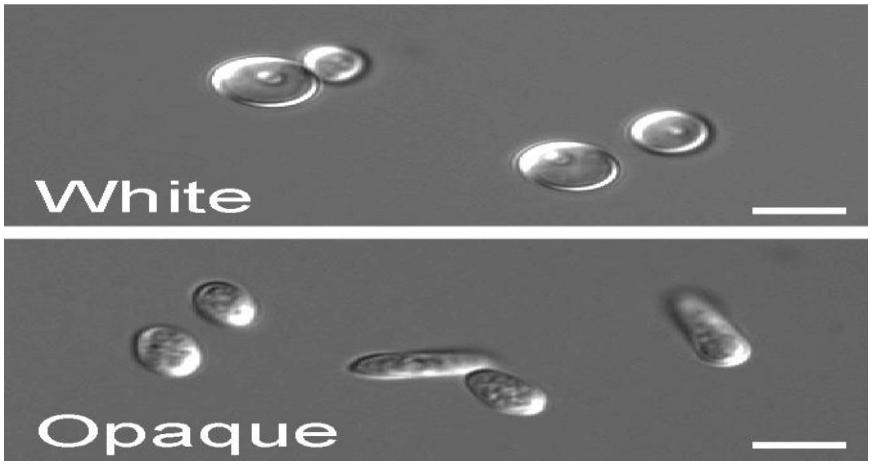
كبيرة على سطح الخلية الفطرية يكون لها القدرة على الالتصاق بشكل نوعي بمستقبلات على سطوح خلايا الثوي، بالإضافة لعوامل التصاق غير نوعية كالقوى الكارهة للماء والشحنة الكهربائية لسطوح الخلايا وقوى فاندرفالس. تمتلك المبيضات من نوع *C. glabrata* بروتيناً في جدارها الخلوي يرتبط بغليكوزيل فوسفاتيديل إنوسيتول GPI[57,58,59].

4. **تشكيل الفِلم الحيوي:** تنمو المبيضات المرتبطة بالسطح ضمن مِطرس خارج خلوي مكون من كربوهيدرات وبروتينات يسمى الفِلم الحيوي Biofilm، يتشكل هذا الفِلم بكثرة على السطوح البلاستيكية مثل قثطرة فولي أو اللولب. يعيق هذا الفِلم وصول مضادات الفطور إلى المبيضات ما يجعلها مقاومة للعلاج الدوائي. قد يتشكل هذا الفِلم أيضاً على الأسطح المخاطية ويساهم في استمرار الإنتان الفطري[60,61]. تختلف قدرة السلالات الفطرية المتنوعة على تكوين الفِلم الحيوي، ويكون لكل سلالة تركيب كيميائي مختلف للفِلم الخاص بها[62].
5. **تبديل النمط الظاهري:** تمتلك بعض أنواع المبيضات قدرة على التحول بين نمطين ظاهريين مختلفين أو أكثر، تسمى هذه الميزة تبديل النمط الظاهري.

من الأنماط المدروسة لهذه الحالة ما يسمى WOS (White – Opaque Switching) لدى المُبيضّة البيضاء، حيث يكون لهذا النوع من المبيضات نمطين ظاهريين مختلفين. النمط الأول يكون بشكل خلايا بيضاء مدورة يسمى الطور الأبيض White phase ويكون أكثر فوعة وأكثر قدرة على النجاة داخل الثوي المضيف. أما النمط الآخر فيكون على شكل خلايا عاتمة ومتطاولة ويسمى الطور العاتم Opaque phase ويكون مؤهَّلاً بشكل أكبر للتزاوج ويستعمر الجلد بشكل أفضل[63,64,65,66].

يغيِّر هذا التبديل في النمط الظاهري من عوامل فوعة الفطر الأخرى كالتحول بين الشكلين الخيطي والخميري، والحساسية للمؤكسدات والعدلات، والقدرة على الالتصاق، وإفراز البروتيازات[67].

تمت ملاحظة هذه القدرة على تبديل النمط الظاهري لدى أنواع أخرى مثل *C. glabrata*[68].



الشكل رقم (1-12): تبديل النمط الظاهري (WOS) لدى المُبيضّة البيضاء

2-5- استجابة المضيف تجاه المبيضات:

تعتمد المظاهر السريرية للإصابة بالمبيضات (السطحية والعميقة) على الاستجابة المناعية للمضيف[61,69,70].

تتضمن الآليات الدفاعية للمضيف تجاه المبيضات تفعيل استجابة التهابية حادة من قبل المناعة الغريزية، يليها استجابة مناعية نوعية بواسطة الخلايا T (مناعة خلوية) أو الخلايا B (مناعة خلطية)[71].

2-5-1- المناعة الفطرية:

تشمل جميع الحواجز الفيزيائية والكيميائية، حيث إن الجلد وظهارة الأغشية المخاطية تُعدُّان من الحواجز الفيزيائية. يتمُّ إنتاج العديد من السيتوكينات والمواد الكيميائية غير النوعية التي تسهم في مقاومة المبيضات، مثل الليزوزيمات واللاكتوفيرين والكالبروتيكتين[72,73].

يُعدُّ النبيت الجرثومي المُطاعم من العوامل الدفاعية ضد تكاثر المبيضات، حيث إنه ينافسها على المغذيات ويغير من البيئة الدقيقة للمكان ويفرز بعض السموم[74,75].

في حال دخول المبيضات إلى داخل الجسم، فإنها تتعرض لعدة عوامل مصلية مناعية أهمها المتممة التي تتفعّل عند التماس مع البروتينات السطحية للمبيضات، وكذلك تؤدي الخلايا دوراً مهماً في بلعمة المبيضات

وقتلها. أهم الخلايا هي العدلات والبالعات والخلايا القاتلة الطبيعية، حيث إنها تتعرف على المبيضات من خلال مستقبلات خاصة على سطحها أو بمساعدة الطاهيات كالأضداد ومكونات المتممة[76,77].

2-5-2- المناعة الخلوية:

تؤدي المناعة الخلوية دوراً مهماً في مقاومة الإصابات المخاطية بالمبيضات، لذا يُلاحظ أن مرضى خلل المناعة الخلوية مثل مرضى نقص المناعة المكتسب AIDS يكونون عرضة بشكل كبير للإصابات المخاطية بالمبيضات من دون أن تزداد خطورة تطور إنتانات غازية لديهم. تكون الخلايا التائية المساعدة من النمط 1 Th1 هي المسؤولة عن مقاومة المبيضات[78].

تُعدُّ بعض مكونات الجدار الخلوي للمبيضات كالمانان والغلوكان نماذج جزيئية مرتبطة بالعوامل الممرضة Pathogen – Associated Molecular Patterns (PAMPs) تتعرف عليها مستقبلات خاصة على سطوح البالعات تسمى مستقبلات التعرُّف على النماذج Pattern Recognition Receptors (PRRs)، ويؤدي هذا التعرف إلى تمايز الخلايا التائية المساعدة Th0 إلى Th17 تقوم بإنتاج سيتوكينات أهمها الإنترلوكين 17 و22 (IL17- IL22) تقود المناعة تجاه المبيضات من خلال إنتاج دفاعينات (ß defensins) وتفعيل العدلات[71,75].

2-5-3- المناعة الخلطية:

ترتفع المستويات المصلية للأضداد من صنفي IgM وIgG في مصل المرضى في الإصابات المخاطية والجهازية، أما في حالات الاستعمار اللاعرضي فقد يحدث ارتفاع بسيط بمستوى هذه الأضداد. كما يرتفع مستوى الأضداد من صنف IgA الإفرازي (S.IgA) في اللعاب وباقي مفرزات الجسم[73,79].

تكون هذه الأضداد موجهة تجاه مكونات في الجدار الخلوي للمبيضات ولكن تبقى أهميتها غير محددة بشكل دقيق حتى الآن[72].

3- بيلة المبيضات Candiduria:

3-1- تعريف بيلة المبيضات وانتشارها:

هي وجود فطور المبيضات في البول سواء ترافق ذلك مع إنتان بولي أو لم يترافق، وقد اختلفت المعايير العالمية في تحديد الحد الأدنى لتعريف بيلة المبيضات بين 10^3 و 10^5 CFU/ml[27,80,81,82].

يختلف معدل وقوع بيلة المبيضات كثيراً باختلاف الفئة المدروسة، حيث لا تتجاوز نسبة بيلة المبيضات 1% عند الأصحاء وغالباً ما تترافق مع الداء السكري أو الاستخدام المديد للصادات[81,82]، بينما توجد لدى 10-22% من مرضى المشافي[81,83,84]، وتصل هذه النسبة إلى 22-44% لدى المقبولين في العناية المشددة لتحتل المبيضات المراتب الأولى بين العوامل المعزولة من زروع البول الإيجابية[6,7,83,85].

تُعدُّ بيلة المبيضات أمراً شائعاً لدى مرضى المشافي وخصوصاً المقبولين في قسم العناية المشددة، وتكون 90% من حالات الإنتان البولي بالمبيضات مشفوية، أغلبها مرتبط بالقثطرة[81,86].

3-2- المراضة والوفيات:

أظهرت العديد من الدراسات أن وجود بيلة المبيضات يترافق مع زيادة مستقلة في نسبة الوفيات لدى مرضى العناية المشددة، ففي دراسة حشدية متعددة المراكز شملت 1765 مريضَ عنايةٍ مشددةٍ في 70 مشفى، كانت نسبة الوفيات المشفوية لمرضى لديهم بيلة مبيضات 48.8% مقابل 36.6% عند من لم تكن لديهم بيلة مبيضات ($P < 0.001$) وكذلك نسبة الوفيات في العناية المشددة كانت 38% مقابل 28.1% ($P< 0.001$)[85].

أظهرت دراسة أخرى وجود علاقة مهمة إحصائياً ($P= 0.02$) بين الاستعمار البولي بالمبيضات وتطور إنتانٍ غازٍ بالمبيضات لدى المريض، حيث كانت نسبة الإنتان الغازي 13.2% عند مرضى بيلة

المبيضات مقابل 2.8% عند المرضى عقيمي البول[87]. وتراوحت نسبة الإنتان الغازي لدى مرضى الاستعمار البولي بالمبيضات بين 8-10% في دراسات أخرى[88,89].

سوّغت بعض الآراء نسبة الوفيات المرتفعة عند هذه الفئة من المرضى بوجود العديد من المراضات المرافقة ذات الإنذار السيئ[90].

3-3- عوامل الخطورة:

1. **استخدام الصادات:** يزيد استخدام الصادات من استعمار المبيضات بحوالي 3 أضعاف وخصوصاً في الأمعاء والمهبل وذلك بسبب قتل النبيت الجرثومي المُطاعِم، هذه الزيادة في تعداد الفطور تساعدها على غزو الإحليل والوصول إلى السبيل البولي. ترتبط بعض أنواع الصادات مثل الكينولونات ومضادات الفطور مثل الفلوكونازول بزيادة حدوث بيلة مبيضات بأنواع غير المُبيضّة البيضاء *non-albicans*[91,92,93].
2. **الداء السكري:** يزيد من استعمار المبيضات، وتساعد البيلة السكرية على نمو المبيضات في البول، كما أن الداء السكري يخفض مناعة الجسم، ويقلل من النشاط البلعمي للكريات البيض. تزداد أُهبة مريض الداء السكري للإصابة بالمثانة العصبية التي تسبب ركودة بولية، كما أنه يكون أكثر تعرضاً للصادات والقثاطر عموماً[94].
3. **القثاطر والأجهزة:** تسهم في إدخال العضيات الممرضة للجهاز البولي وتشكل سطحاً للفِلم الحيوي. تزداد الخطورة بزيادة مدة بقاء القثطرة، لذا من المهم تغيرها دورياً والاستغناء عنها في أبكر وقت ممكن[5,85,95].
4. **التشوهات التشريحية في السبيل البولي:** خصوصاً تلك التي تسبب انسداداً بولياً أو نقصاً في إفراغ المثانة[96].
5. **الجراحات الكبرى:** بسبب العملية بحد ذاتها أو بسبب الاضطراب الهيموديناميكي واستخدام الصادات المرافق لها. كذلك فإن الحاجة لقثطرة بولية في الفترة ما حول الجراحة يزيد من الخطورة[5].

6. **التقدم بالعمر:** بسبب ضعف دفاعات المضيف، وكذلك وجود الأمراض المزمنة لدى كبار السن[7].
7. **الجنس المؤنث:** بسبب قصر الإحليل واستعمار المنطقة الفرجية والمهبلية بالمبيضات[6,97].

أجرى Kauffman وزملاؤه دراسة ترصد متعددة المراكز لبيلة الفطور لدى مرضى المشافي في العام 2000 وكانت نسب انتشار عوامل الخطورة كالآتي: استعمال الصادات 90%- تركيب القثاطر البولية 85%- عمل جراحي 52%- الداء السكري 39%- تشوه بولي 37.7%- تناول الستيرويدات 14.4%[96].

3-4- الآلية المرضية:

يمكن أن تصل فطور المبيضات إلى البول بأحد طريقين:

A. **الطريق الصاعد:** حيث تنتقل الفطور عبر الإحليل إلى المثانة، وهو الطريق الأشيع عموماً، كما أنه أشيع عند النساء، إذ أن 10-65% منهن لديهن استعمار مهبلي بالمبيضات[94]، كما أن الإحليل لديهن أقصر منه لدى الرجال. تُعدُّ القثاطر وسيلة مهمة لنقل المبيضات إلى الجهاز البولي بالسبيل الصاعد.

يمكن أن ينتقل الإنتان من المثانة إلى السبيل البولي العلوي والكليتين خصوصاً في حال وجود انسداد بولي أو جذر مثاني حالبي مسبباً التهاب حويضة وكلية ونادراً إنتان دم بالمبيضات[98].

B. **الطريق الدموي:** حيث تنتقل المبيضات عبر الدم وصولاً للكليتين وتسبب خراجات مجهرية ثم تستعمر الجهاز البولي، وهو الطريق الأشيع عند المرضى الذين لديهم داء مبيضات كلوي[99]. قد يحدث الانتقال بهذا الطريق حتى بعد نوبة عابرة من وجود المبيضات بالدم حيث إن المبيضات تنجذب للكلية في 90% من الحالات[100].

3-5- المظاهر السريرية والاختلاطات:

يمكن أن يتراوح وجود المبيضات في البول من تلوث عابر إلى داء مبيضات كلوي وإنتان دم، وليس هناك حتى الآن معايير محددة للتفريق بين الحالات السابقة[82]. يمكن تجاوز مشكلة تلوث العينة بطلب عينة جديدة مع التأكد من شروط أخذها بشكل عقيم.

لا تزال الدراسات قاصرة عن تحديد معايير لتمييز الاستعمار عن الإنتان الحقيقي[96]، حيث إن الأعراض السريرية لا تعد مؤشراً حاسماً في تحديد الإنتان بسبب وجود القثاطر البولية في معظم الحالات وكذلك فإن سوء الحالة العامة لمرضى العناية قد يخفي أعراض الإنتان البولي التقليدية[101]، كذلك الأمر فيما يتعلق بالبيلة القيحية التي تفقد نوعيتها بوجود القثطرة البولية، إذ إن وجود الكريات البيضاء في البول قد ينجم عن التخريش الميكانيكي للمثانة بسبب وجود القثطرة[94].

أخفقت الدراسات في إيجاد قيمة مرجعية لتعداد المستعمرات للتمييز بين الاستعمار والإنتان[82].

تشمل الأشكال السريرية لوجود فطور المبيضات في البول ما يلي:

1. **التلوث:** وارد جداً في حال أخذ العينة بشكل غير نظامي وخصوصاً بوجود القثطرة البولية وعند النساء اللواتي لديهن استعمار مهبلي كثيف بالمبيضات. يكفي الحصول على عينة جديدة نظيفة في نفي التلوث الخارجي[98].
2. **الاستعمار:** لا تحتاج هذه الحالات في الأغلب لمعالجة، وقد تكفي إزالة القثطرة كتدبير للحالة. تزول بيلة المبيضات عفوياً من دون أي تدخل في 20% من الحالات[96].
3. **الإنتان اللاعرضي:** لا تترافق العديد من حالات بيلة المبيضات مع أعراض، خصوصاً لدى مرضى العناية المشددة حيث غالباً ما تتواجد قثطرة بولية مرافقة، يكون تعداد المستعمرات بالبول > 10^5 CFU/ml في أغلب الحالات، وقد تترافق مع بيلة قيحية أو لا[94].
4. **الإنتان البولي السفلي والتهاب المثانة:** حيث تظهر الأعراض التقليدية للإنتان البولي السفلي مثل عسرة التبول، زحير بولي، تعدد بيلات، بيلة دموية، وألم فوق العانة. تشكل كرة فطرية Fungus ball قد يكون من اختلاطات الإنتان العلوي أو السفلي بوجود انسداد، وهو عبارة عن تجمع خلايا فطرية وخيوط وخلايا ظهارية والتهابية وأحياناً نسيج كلوي ثانوي لنخر حليمي، يمكن أن يترافق مع مرور أجسام أجنبية بالبول (حصيات فطرية) هي أجزاء من هذه الكرة، ويمكن أن تحتاج الحالة لتداخل جراحي لإزالتها[98].

5. **التهاب حويضة وكلية:** قد يلي الانتشار الدموي للمبيضات أو الانتشار بالطريق الصاعد في حال وجود انسداد أو ركودة بولية، يترافق بشكل أكبر مع إنتان دم بالمبيضات. يتظاهر بالحمى، ارتفاع الكريات البيض بالدم وألم بالزاوية الضلعية، فلا نستطيع تفريقه عن التهاب الحويضة والكلية الجرثومي. قد يتطلب زرع دم لنفي الإنتان المنتشر، كما أنه يتطلب معالجة فورية[82].
6. **داء المبيضات الكلوي وإنتان الدم:** في الحالات المتقدمة تتشكل خراجات كلوية، وينتشر الإنتان في الدم وقد يصل المريض إلى حالة الصدمة الإنتانية[94].

3-6- العلاج:

تكون معظم حالات بيلة المبيضات سليمة وتزول 40-60% منها بإزالة أو تبديل القثطرة من دون معالجة دوائية[102]. إلا أنه في ظروف العناية المشددة قد تكون مشكلة بيلة المبيضات أكبر مما هو معتقد حالياً حيث يجب التركيز على معالجتها خصوصاً عند المرضى بشدة والمضعفين مناعياً[103]، وقد وجدت دراسة أجريت لتقييم استجابة الأطباء للزرع الفطري الإيجابي للبول عند مرضى العناية المشددة أن الأطباء السريريين بدأوا بالمعالجة الدوائية عند 76% من المرضى بمجرد الحصول على نتيجة زرع إيجابي واحدة، وبغض النظر عن الأعراض السريرية[104].

يكفي تعديل عوامل الخطر كتدبير للحالات اللاعرضية. يتضمن تعديل عوامل الخطر إجراءات مثل ضبط سكر الدم، ترشيد استعمال الصادات، وإزالة القثطرة البولية.

أمّا في حالات الإنتان البولي السفلي العرضية، فيتم اللجوء إلى العلاج الدوائي بمضادات الفطور كالفلوكونازل أو الأمفوتريسين B، حيث إنهما أشيع دوائين مستخدمين بسبب توافرهما البولي الجيد وفعاليتهما تجاه العديد من أنواع المبيضات. يمكن أن يُضاف إليهما الفلوسيتوزين الذي يتمتع بتوافر بولي جيد ولكن سميته للنقي تحد من استخدامه[82].

تُعدُّ الآزولات الحديثة كالإتراكونازول والفوريكونازول مناسبة أيضاً ولكن تكاليفها المرتفعة بالمقارنة مع الفلوكونازول تجعل استخدامها مقتصراً على حالات المقاومة له.

من الأدوية الفعّالة بشكل جيد ضد المبيضات الإيكينوكانديناتكالكاسبوفانغين والميكافانغين، وخصوصاً ضد المبيضات غير البيضاء المقاومة لمضادات الفطور التقليدية، ولكن تركيزها البولي الضعيف يحد من استخدامها في علاج بيلة المبيضات[105]. تستخدم الإيكينوكانديناتغالباً في حالات بيلة المبيضات التي تترافق مع إنتان الدم[106].

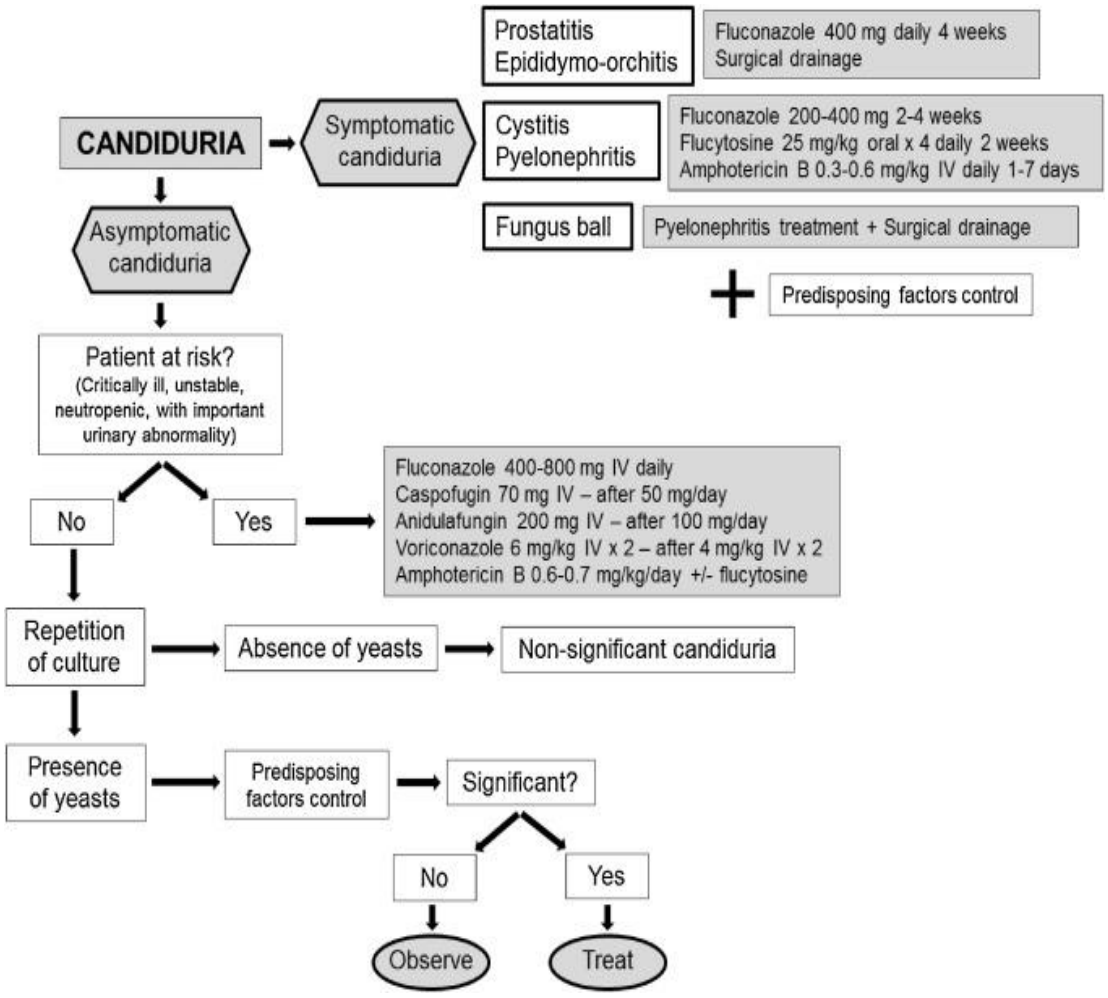
عند وجود خراج أو كرة فطرية، يتم اللجوء إلى التداخل الجراحي بالإضافة لاستخدام الأدوية السابقة[82].

3-7- الوقاية:

اهتمت المؤسسات الصحية العالمية ومراكز الوقاية من الأمراض بوضع معايير وقائية عالمية للحد من مشكلة الإنتانات البولية المرتبطة بالقثاطر CAUTI لأنها تشكل عبئاً ثقيلاً على الأنظمة الصحية من حيث التكاليف العلاجية المرتفعة وطول مدة الاستشفاء بالإضافة إلى نسب المراضة والوفيات العالية، كما أن مشكلة الاستعمار البولي بالعوامل الممرضة عند مرضى القثاطر تقود إلى الاستخدام غير الضروري للمضادات الحيوية، وما يتبع ذلك من ظهور عوامل ممرضة متعددة المقاومة للأدوية MDR[107].

أصدر مركز مكافحة الأمراض والوقاية منها CDC كتيبَ تعليماتٍ للوقاية من CAUTI في العام 1981 وقام بتحديثه في العام 2009[108]، يتضمن العديد من الإرشادات الخاصة بكيفية الوقاية من الإنتانات البولية المرتبطة بالقثاطر وذلك ضمن **ثلاثة محاور أساسية:**

1. وجود استطباب دقيق للقثطرة البولية وعدم تركيبها روتينياً، بالإضافة إلى إزالتها في التوقيت المناسب.
2. تحديد أفضل الإجراءات المناسبة لتركيب القثطرة عند الحاجة إليها، وذلك باتباع وسائل العقامة اللازمة.
3. الوقاية من انسداد القثطرة.



مخطط رقم (1-1): خوارزمية التشخيص والعلاج لبيلة المبيضات[109]

الفصل الثاني

الدراسة العملية

1- أهمية البحث:

ترتبط الإنتانات البولية الفطرية بزيادة معدل المراضة والوفيات لدى مرضى العناية المشددة، وقد تكون مؤشراً مبكراً للإنتان الغازي بالمبيضات Invasive Candidiasis (IC) وإنتان الدم بالمبيضات Candidaemia، ولا يوجد حتى الآن معايير محددة وصريحة لتمييز الاستعمار اللاعرضي للسبيل البولي بالمبيضات Colonization من الخمج البولي UTI الحقيقي، ويرجع تقدير أهمية الحالة وقرار البدء بالمعالجة بمضادات الفطور إلى رأي وخبرة الطبيب السريري المعالج.

لذلك من الضروري تحديد نسبة انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة وتحديد عوامل الخطر المرافقة مما يسهم في تحديد الفئات عالية الخطورة ومن ثَمَّ العمل على تطبيق وسائل وقائية لديهم لحمايتهم من الاختلاطات الوخيمة.

2- أهداف البحث:

1. تحري انتشار بيلة المبيضات لدى المرضى المقبولين في أقسام العناية المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق.
2. تقييم عوامل الخطورة التي تترافق مع بيلة المبيضات لدى هذه الفئة من المرضى.
3. تحديد أنواع المبيضات المعزولة من عينات البول ودراسة حساسيتها لمضادات الفطور.

3- المواد والطرائق:

3-1- تصميم الدراسة ومكانها وزمانها:

تمَّ إجراء هذه الدراسة المقطعية المستعرضة cross sectional study، في مشفى المواساة الجامعي في دمشق خلال الفترة الممتدة بين شهري تشرين الأول 2022 وآذار 2023، على مرضى مقبولين في أقسام العناية المشددة في المشفى.

3-2- مجموعة الدراسة:

شملت الدراسة 152 مريضاً مقبولاً في أقسام العنايات المشددة المختلفة في المشفى. توزع المرضى على الجنسين بنسبة ذكور: إناث (1:1.3)، وتراوحت أعمارهم بين (1-88 سنة). تم أخذ موافقة مستنيرة من جميع المرضى (أو مرافقيهم في حال تعذر الحصول على موافقتهم).

3-3- معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى المقبولون في قسم العناية المشددة، الذين أمضوا أكثر من 48 ساعة فيها.

3-4- معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لديهم قثطرة بولية غير محدد تاريخ تركيبها.
- المرضى الذين لديهم إنتان فطري مثبت قبل القبول في العناية المشددة أو خلال أول 48 ساعة فيها.
- المرضى الموضوعون على معالجة حالية بمضادات الفطور الجهازية.

3-5- الاعتبارات الأخلاقية (الموافقة المستنيرة):

يعتمد البحث على ضرورة المحافظة على سرية البيانات التي تم الحصول عليها، مع التأكيد على أخذ الموافقة من المرضى على المشاركة بالدراسة.

3-5-1- استمارة موافقة على المشاركة في الدّراسة:

اسم المريض: **التاريخ:**

عنوان الدراسة: انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العنايات المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق

وصف الدراسة: سنقوم في هذه الدراسة بجمع عينات بولية للمرضى المقبولين في قسم العناية المشددة في مشفى المواساة الجامعي والقيام بزرع فطري للتحري عن بيلة المبيضات.

هدف الدراسة: تحديد نسبة انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية المشددة.

المشاركة في الدراسة طوعية لا إكراه فيها.

لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في الدراسة أو انسحب منها.

لا يترتب على المشارك في الدراسة تكاليف العلاج.

سيتم أخذ عينة بولية من المريض المشارك، وسيتم أخذ معلومات عن المريض من ملفه الطبي.

تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

الإقرار: أقر بأنني قرأت هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيت إجابة شافية، وعليه أتطوع بكامل ارادتي وأهليتي للمشاركة في هذه الدراسة التي يجريها الطبيب يوسف غنيمة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض الدراسة.

اسم المشارك وتوقيعه: .....

اسم الطبيب وتوقيعه: .....

3-6- الأجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة:

- عبوات جمع بول بلاستيكية عقيمة.
- أنابيب زجاجية.
- شرائح زجاجية للفحص المجهري.
- سواتر.

- قفازات لاتكس.
- أطباق بتري للزرع.
- عروة تلقيح 1 ميكروليتر.
- مصل فيزيولوجي.
- مصل بشري.
- وسط زرع فطري (سابورو ديكستروز آغار) من إنتاج شركة Tulip الهندية. تم تحضير وسط الزرع وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة بإضافة 65 غ من المسحوق إلى 1000 مل ماء مقطر ومزجهما جيداً مع التسخين لدرجة الغليان حتى تمام انحلال المسحوق، ثم تم تعقيم المحلول بالأوتوكلاف بدرجة حرارة 121 مئوية لمدة 15 دقيقة. تُرك الوسط بعد ذلك ليبرد حتى الدرجة 45 مئوية تقريباً ثم تم صبُّه في أطباق بتري قياس قطرها 9 سم بارتفاع يصل إلى 4 ملم. تم حفظ الأطباق في البراد إلى حين استخدامها.
- مرق مغذٍ مع مشعر أحمر الفينول.
- سكاكر غلوكوز، سكروز، سيلوبيوز، تريهالوز من إنتاج شركة Hi media الهندية.
- أطباق آغار موللر هينتون محضّرة مسبقاً.
- محلول غلوكوز – زرقة الميثيلين GMB.
- أقراص تحسس فطري Abtek فلوكونازول وأمفوتريسين B.
- مقياس عكارة.
- ماسحات قطنية.
- مجهر ضوئي.
- مثفلة.
- حاضنة.

3-7- طريقة العمل:

جُمعت عينة بولية من كل مريض استمر بقاؤه في العناية 48 ساعة وحقق معايير القبول الباقية. استمرت متابعة حالة المرضى حتى تخريجهم من قسم العناية، أو تحويلهم إلى مشفى آخر، أو حتى وفاة المريض.

3-7-1- استمارة الاستبيان:

<table>
<tr><td colspan="7">البيانات الشخصية</td></tr>
<tr><td colspan="3">الاسم:</td><td colspan="2">الرقم:</td><td colspan="2">رقم الإضبارة:</td></tr>
<tr><td colspan="3">العمر:</td><td colspan="2">الجنس:</td><td colspan="2">شعبة العناية:</td></tr>
<tr><td colspan="7">الموجودات السريرية</td></tr>
<tr><td>حمى</td><td>عسرة تبول</td><td>زحير</td><td>بيلة دموية</td><td>ألم بطني</td><td colspan="2">أعراض أخرى</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="7">عوامل الخطورة</td></tr>
<tr><td colspan="3">القثطرة البولية:</td><td colspan="4">مدة القبول في العناية عند أخذ العينة:</td></tr>
<tr><td colspan="3">تناول الصادات:</td><td colspan="2">جراحة كبرى:</td><td colspan="2">سوابق بولية:</td></tr>
<tr><td colspan="3">تناول الستيرويدات:</td><td colspan="2">الداء السكري:</td><td colspan="2">تاريخ التشخيص:</td></tr>
<tr><td colspan="7">النتائج المخبرية</td></tr>
<tr><td colspan="3">موجودات الراسب البولي:</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="3">الزرع الفطري على وسط سابورو:</td><td colspan="2">نمو فطري:</td><td colspan="2">عدد المستعمرات:</td></tr>
<tr><td colspan="3">نتيجة اختبار أنبوب الإنتاش:</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="3">نتيجة اختبار تخمير السكاكر:</td><td>الغلوكوز:</td><td>السكروز:</td><td>السيلوبيوز:</td><td>التريهالوز:</td></tr>
</table>

تم ملء استبيان خاص بكل مريض مشارك في الدراسة تضمّن معلومات مأخوذة من ملفه الطبي تشمل ما يلي: اسم المريض – رقم الملف – العمر – الجنس – الموجودات السريرية – وجود قثطرة بولية – تناول صادات – تناول الستيرويدات – السوابق المرضية، وذلك بعد شرح آلية الدراسة وأهميتها للمريض (أو مرافقيه) واطلاعهم على أهدافها، وأخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة في الدراسة.

3-7-2- نوع العينة وطريقة جمعها:

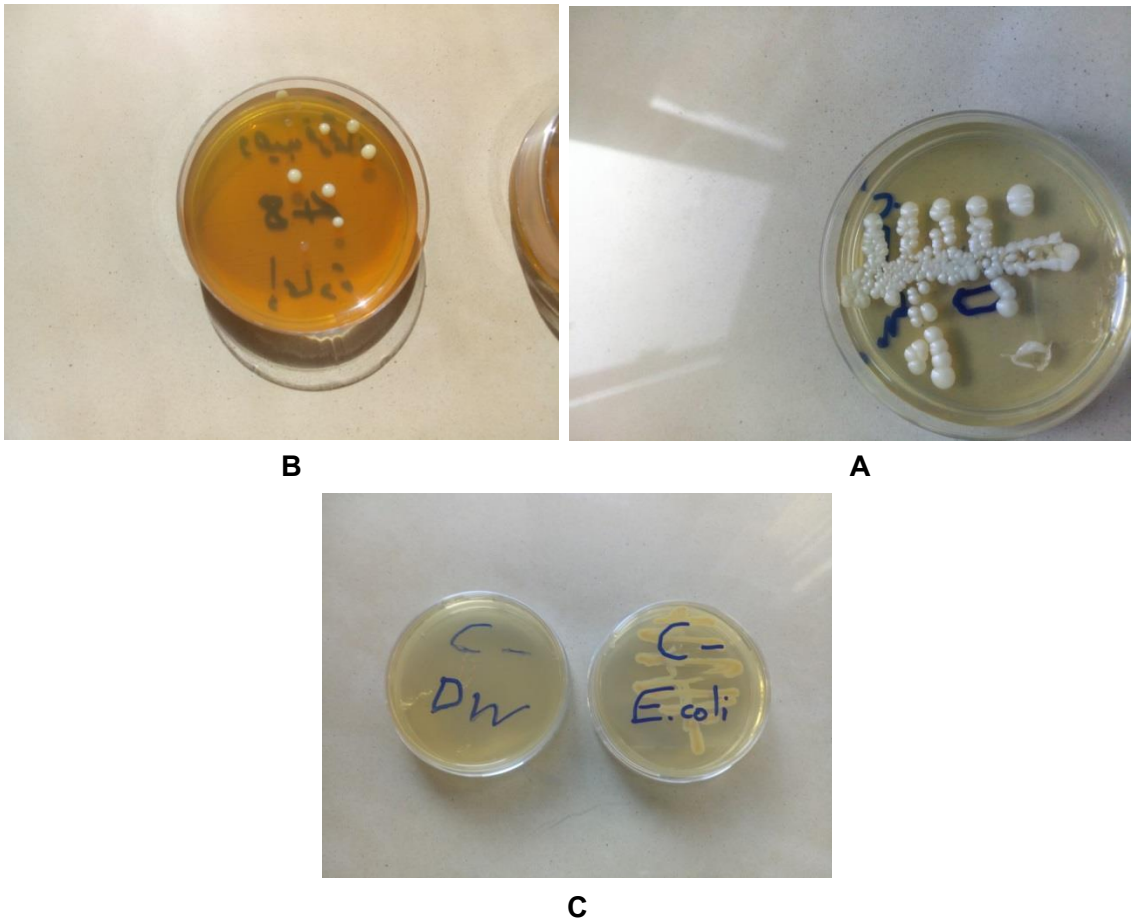
تم جمع عينة بول من القثطرة البولية المركبة لدى المرضى المشاركين في الدراسة ضمن عبوة جمع بول بلاستيكية عقيمة. أُخذت العينة وفقاً لتوصيات جمع العينة البولية من القثطرة وذلك بوضع ملقط أسفل مدخل أخذ العينة والانتظار حتى تجميع كمية كافية للفحص البولي (حوالي 10 مل)، ثم تعقيم مدخل أخذ العينة باستخدام الكحول الإيثيلي والانتظار حتى جفافه ثم إدخال سرنغ معقم وسحب العينة ونقلها إلى عبوة جمع البول.

3-7-3- الزرع الفطري للعينات على وسط سابورو:

أُجري زرع لجميع العينات على وسط سابورو ديكستروز آغار المُحَضّر مسبقاً ضمن أطباق بتري.

أُخذت عينة محددة مقدارها 1 ميكروليتر من عبوة جمع البول بواسطة عروة التلقيح وذلك بعد تعقيم العروة باللهب وتركها لتبرد، ثم تم مد العينة على كامل وسط الزرع لتسهيل عد المستعمرات. حُضنت الأطباق المزروعة بدرجة حرارة 37 مئوية هوائياً، وتُركت في الحاضنة حتى اليوم التالي حيث تمت قراءتها.

أُجري عد للمستعمرات على الأطباق التي أظهرت نمواً فطرياً في اليوم التالي، واعتُبرت العينات إيجابية في حال كان تعداد المستعمرات > 10^4 CFU/ml (> 10 مستعمرات في الطبق)[4,110]. بالنسبة للعينات السلبية بعد اليوم الأول، تُركت داخل الحاضنة لمدة 24 ساعة أخرى للتحقق من سلبيتها.



B A

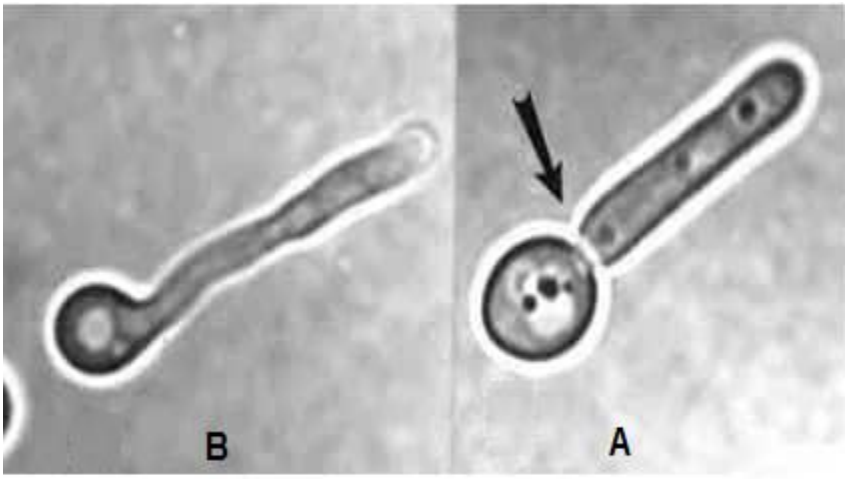
C

الشكل رقم (2-1): نتائج الزرع على وسط سابورو (A: زرع إيجابي، B: تلوث، C: شاهد سلبي)

3-7-4- اختبار أنبوب الإنتاش:

أُجري اختبار أنبوب الإنتاش Germ tube test للعينات الإيجابية، حيث اختيرت مستعمرة فطرية نقية وتم تعليقها في أنبوب يحوي 0.5 مل مصل إنساني، وتم حضن الأنبوب بالدرجة 37 مئوية لمدة ساعتين، ثم فُحصت العينات تحت المجهر بحثاً عن تكوين خيوط فطرية.

يساعد هذا الاختبار في تفريق المُبيضّة البيضاء، التي تعطي استطالات قصيرة غير مقسمة خلال 60 -90 دقيقة من حضنها تسمى بأنابيب الإنتاش، عن غيرها من أنواع المبيضات غير البيضاء التي لا تُعطي هذه الاستطالات. بعض المبيضات غير البيضاء وخصوصاً *C. tropicalis* تعطي خيوطاً كاذبة بعد حضنها مع المصل، ويمكن تمييز هذه الخيوط عن أنابيب الإنتاش بأن لها عنقاً ضيقاً عند نقطة منشئها من الخلية الفطرية[24].



الشكل رقم (2-2): اختبار أنبوب الإنتاش (A: خيط كاذب ذو عنق ضيق من *C. tropicalis*، B: أنبوب إنتاش من *C. albicans*)

يتشارك *C. dubliniensis* مع *C. albicans* في إعطاء نتيجة إيجابية لاختبار أنبوب الإنتاش ويتميزان من بعضهما بقدرة *C. albicans* على النمو في درجة الحرارة 42 مئوية[24].

اعتُبر الاختبار إيجابياً عند وجود خمس أنابيب إنتاش على الأقل في العينة.



الشكل رقم (2-3): نتيجة إيجابية لاختبار أنبوب الإنتاش

3-7-5- اختبار تخمير السكاكر Carbohydrates fermentation tests:

أُجري اختبار تخمير السكاكر لجميع العينات التي أبدت نمواً فطرياً إيجابياً على وسط سابورو، حيث تم زرعها على مرق مضاف إليه سكاكر الغلوكوز والسكروز والسيلوبيوز والتريهالوز بالإضافة إلى مشعر أحمر الفينول، وتم تحديد نمط تخمير كل عينة لهذه السكاكر لتحديد نوع المبيضات المعزولة.

3-7-5-1- تحضير المرق:

تم تحضير مرق الاختبار وفقاً لبروتوكول تخمير السكريات من الجمعية الأمريكية للأحياء الدقيقة[111]. استخدمت المكونات الآتية في تحضير المرق:

- آغار بيبتون 10 غرامات
- كلور الصوديوم 5 غرامات
- أحمر الفينول 0.018 غرام (7.2 مل من محلول 0.25% أحمر الفينول)
- سكر (أحد السكاكر المذكورة بالأعلى) 10 غرامات
- ماء مقطر 1000 مل

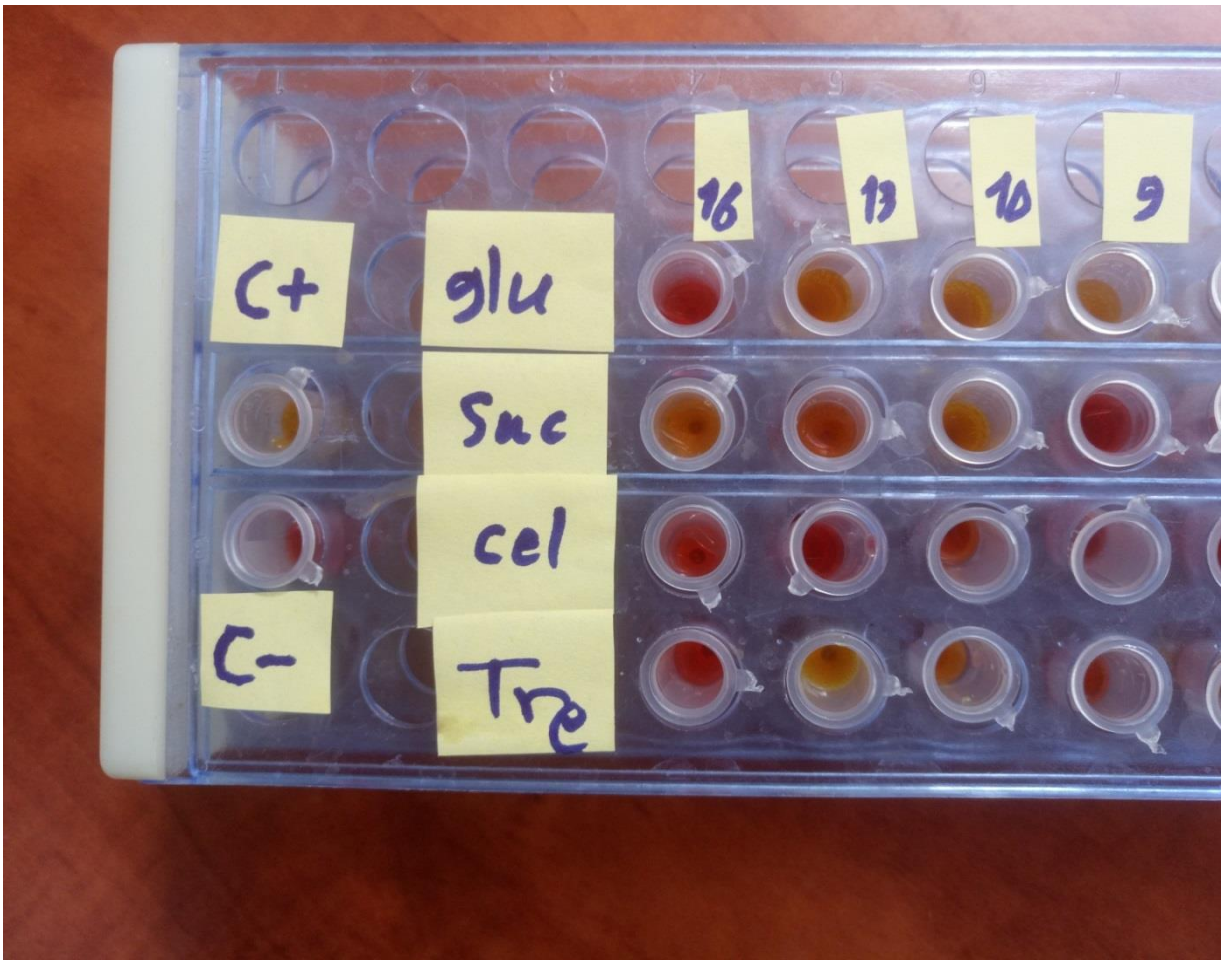
حيث مُزجت المكونات السابقة في 1000 مل من الماء المقطر مع التسخين الخفيف حتى انحلالها ثم نُقل 3 مل من المرق إلى كل أنبوب من الأنابيب الزجاجية، ثم تم تعقيم الأنابيب بالأوتوكلاف بدرجة حرارة 121 مئوية لمدة 3 دقائق وتخزين هذه الأنابيب في البراد بدرجة 4 مئوية لحين استخدامها.

3-7-5-2- زرع المبيضات على المرق:

اختيرت مستعمرة فطرية مستفردة من وسط سابورو، وتم تعليقها في أنبوب المرق وتحريكه بلطف، ثم حضن الأنبوب بالدرجة 37 مئوية لمدة 48 ساعة ثم قُرئت النتيجة. كل عينة من العينات الإيجابية زُرعت على 4 أنابيب مرق كل منها يحوي نوعاً من السكاكر المدروسة.

3-7-5-3- قراءة النتائج وتفسيرها:

اعتُبر الاختبار إيجابياً عند تحول لون المرق الأحمر الفاتح إلى اللون الأصفر أو البرتقالي. حيث إن تخمير الفطر للسكر الموجود يؤدي إلى انتاج كميات من الحمض وتحويل لون مشعر أحمر الفينول إلى اللون الأصفر. بقاء المرق بلون أحمر أو وردي اعتُبر دليلاً على سلبية الاختبار.



الشكل رقم (2-4): نتائج اختبارات تخمير السكاكر للعينات الإيجابية

تم تفسير النتيجة وتحديد نوع المبيضات بحسب السكاكر التي تم تخميرها، وذلك اعتماداً على دراسات مرجعية حدّدت نمط تخمير سلالات مرجعية من الأنواع المختلفة للمبيضات للسكاكر[112,113].

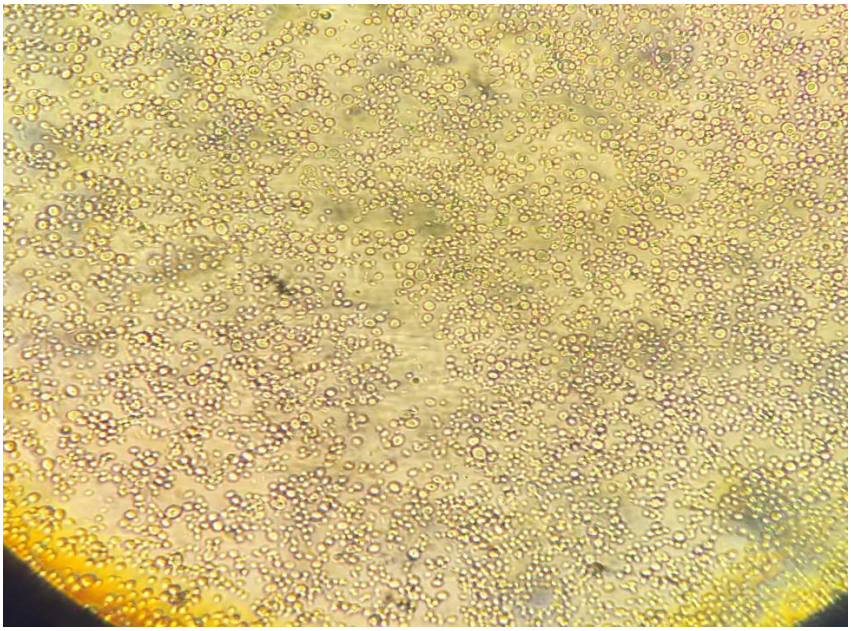
الجدول رقم (2-1): نتائج تخمير السكاكر لأنواع المبيضات المختلفة:

نوع المبيضات	التريهالوز	السيلوبيوز	السكروز	الغلوكوز	اختبار أنبوب الإنتاش
C. albicans	+	-	+	+	+
C. tropicalis	+	+	+	+	-
C. krusei	-	-	-	+	-
C. glabrata	+	-	-	+	-
C. parapsilosis	+	-	+	+	-

3-7-6- فحص البول والراسب:

أُجري لجميع العينات البولية فحص بول وراسب مباشرةً بعد أخذ عينة الزرع على وسط سابورو، حيث وُضع 5 مل من العينة في أنبوب زجاجي وثُفّلت بسرعة 1000 g لمدة 5 دقائق، بعد التثفيل تم التخلص من السائل الطافي ودراسة الراسب تحت المجهر. حيث وُضعت قطرة متوسطة الحجم من الراسب البولي في منتصف الشريحة الزجاجية ووُضعت الساترة الزجاجية فوقها بتركها تسقط بزاوية 45 درجة لتجنب تكوين فقاعات هوائية.

دُرست العينة تحت المجهر باستخدام العدسة الجسمية ذات التكبير X10 ثم X40، حيث دُرست عشر ساحات على الأقل بالتكبير X40 وسُجّلت النتائج الخاصة بالكريات البيضاء والحمراء والخلايا الظهارية، كما تم ملاحظة وجود الجراثيم والخلايا الفطرية أو غيابها، وتسجيل ذلك.



الشكل رقم (2-5): خلايا فطرية في فحص الراسب البولي

3-7-7- اختبار الحساسية لمضادات الفطور:

أجري اختبار الحساسية لمضادات الفطور للعينات الإيجابية باستخدام طريقة كيربي باور القياسية للانتشار القرصي وفقاً لتوصيات معهد المعايير السريرية والمخبرية CLSI M44-A[114]. الوسط الموصى به لهذا الاختبار هو آغار موللر هينتون + 2%غلوكوز و0.5 ميكروغرام/مل زرقة الميثيلين، وللحصول عليه استُخدمت أطباق آغار موللر هينتون محضرة تجارياً مسبقاً وجرى تدعيمها بمحلول غلوكوز – زرقة الميثيلين GMB لتناسب اختبار الحساسية لمضادات الفطور.

3-7-7-1- تحضير وسط الآغار لاختبار الحساسية لمضادات الفطور:

تم تحضير محلول GMB على مرحلتين. تم في المرحلة الأولى حل 0.1 غرام من زرقة الميثيلين في 20 مل ماء مقطر وتحريكها حتى تمام الانحلال، وفي المرحلة الثانية تحضير محلول غلوكوز 0.4 غ/مل عبر حل 40 غرام غلوكوز في 100 مل ماء مقطر.

أُضيف 200 ميكروليتر من محلول زرقة الميثيلين إلى 100 مل من محلول الغلوكوز للوصول إلى محلول نهائي تركيزه 40% غلوكوز و10 ميكروغرام/مل زرقة الميثيلين.

وزِّع هذا المحلول في أنابيب صغيرة تحوي 1.5 مل وتم تعقيمها بالأوتوكلاف بدرجة حرارة 121 مئوية لمدة 15 دقيقة وجرى تخزين هذه الأنابيب في درجة حرارة الغرفة إلى حين استخدامها.

قبل إجراء اختبار الحساسية، جرى تدعيم الأطباق المحضرة تجارياً من آغار موللر هينتون بالمحلول السابق، وذلك بإضافة 1.5 مل من المحلول لكل طبق قطره 9 سم وتركه لمدة 24 ساعة حتى تمام تشبُّع الوسط بالمحلول.

3-7-2- إجراء اختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي:

تم تحضير معلق فطري من العينات التي أبدت نمواً فطرياً إيجابياً على وسط سابورو، وذلك بأخذ مستعمرة نقية وتعليقها في أنبوب يحتوي 3 مل مصل فيزيولوجي ورج الأنبوب جيداً، ثم تم ضبط كثافة المعلق باستخدام مقياس العكارة لتساوي 0.5 ماكفارلاند. يحتوي هذا المعلق تقريباً $1 \text{ X } 10^6$ إلى $5 \text{ X } 10^6$ خلية فطرية /مل وهو التركيز المناسب لاختبار الحساسية.

زُرع المعلق السابق على أطباق آغار موللر هينتون المدعَّم، وذلك عن طريق غمس ماسحة قطنية في الأنبوب الحاوي على المعلق الفطري ثم مد هذا المعلق على كامل سطح الطبق وذلك على 3 مراحل مع تدوير الطبق 60 درجة في كل مرة لضمان توزع المعلَّق على نحوٍ متساوٍ، كما مُسحَت حواف الطبق في خطوة أخيرة.

بعد إتمام مد المعلَّق الفطري، ثُبِّتت أقراص المضادات الفطرية المُراد دراستها على الطبق، مع الحرص على تباعد الأقراص بما لا يقل عن 24 ملم عن بعضها، و12 ملم عن حافة الطبق. الأقراص المستخدمة مشبعة بالفلوكونازول والأمفوتريسين B بتراكيز مناسبة حسب توصيات CLSI (25ميكروغرام فلوكونازول و20 ميكروغرام أمفوتريسين B)[115] من نوع Abtek إنكليزية المنشأ.

تم حضن الأطباق بالدرجة 37 مئوية لمدة 24 ساعة وبعدها تمت قراءتها.

3-7-7-3- قراءة الأطباق وتفسير النتائج:

بعد نهاية فترة الحضن، تمت قراءة الأطباق وقياس أقطار التثبيط حول أقراص المضادات الفطرية ومقارنتها بالجداول الخاصة بتوصيات CLSI، التي اعتُمدت من خلال مقارنة أقطار التثبيط مع التراكيز المثبطة الدنيا MIC للعديد من الذراري الفطرية المرجعية.



الشكل رقم (2-6): نتائج اختبار الحساسية لمضادات الفطور

تم تصنيف الفطور المعزولة من عينات المرضى وفق تلك الجداول إلى حساسة S، وحساسة معتمدة على الجرعة S-DD، وهي التي تتحسس على الدواء بالجرعات العلاجية العالية، ومقاومة R.

بالنسبة للفلوكونازول، كانت أرقام أقطار التثبيط المُعتمَدة كالتالي: S ≥ 19 ملم، S-DD 18- 15 ملم، R ≥ 14 ملم[114].

أما بالنسبة للأمفوتريسين B فقد كانت أرقام أقطار التثبيط المُعتمَدة كالتالي: S ≥ 15 ملم، S-DD 14- 10 ملم، R ≥ 9 ملم[115].

كانت الأرقام المرجعية لأقطار التثبيط بالنسبة للفلوكونازول معتمدة على توصيات CLSI، أما بالنسبة للأمفوتريسين B فلم يكُن هناك أرقام مرجعية منشورة ضمن التوصيات، لذا كان اعتماد أقطار التثبيط بناءً على دراسات عالمية قارنت حساسية المبيضات للأمفوتريسين B بطريقة الانتشار القرصي بالطرق الأخرى مثل تقنية التمديد الأصغري باستخدام المرق BMD التي تُحدد التركيز الأدنى المثبط MIC[115,116].

3-8- التحليل الإحصائي:

أُدخلت بيانات المرضى باستخدام برنامج (Excel 2010) وجرى التحليل الإحصائي للبيانات بالاستعانة ببرنامج (IBM© SPSS statistics) النسخة 21. حيثُ تم التعبير عن المتغيرات الكمية كمتوسط وانحراف معياري، أما المتغيرات الكيفية عُبّر عنها كنسبة مئوية. لاكتشاف الفروقات المهمة بين المجموعات تم استخدام اختبار كاي مربع أو اختبار فيشر الدقيق للمتغيرات الكيفية، واستُخدم اختبار t للمتغيرات المستمرة. اعتُبرت النتيجة مهمة إحصائياً في حال كانت قيمة $P<0.05$.

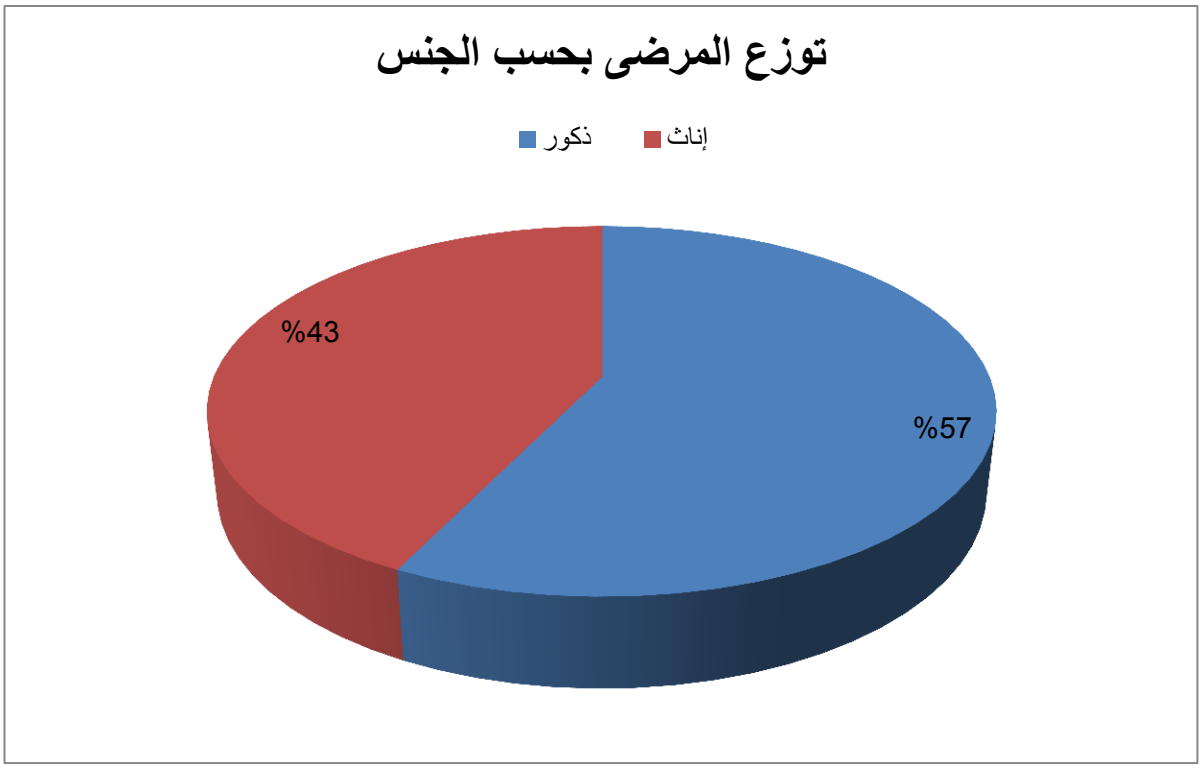
الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

نتائج الدراسة:

1- مجموعة الدراسة:

شملت الدراسة 152 مريضاً حققوا معايير الإدخال بالدراسة، توزعوا على أقسام العناية المشددة المختلفة في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق، وكان 87 (57.2%) منهم ذكوراً و65 (42.8%) من الإناث بنسبة توزع (1:1.3).

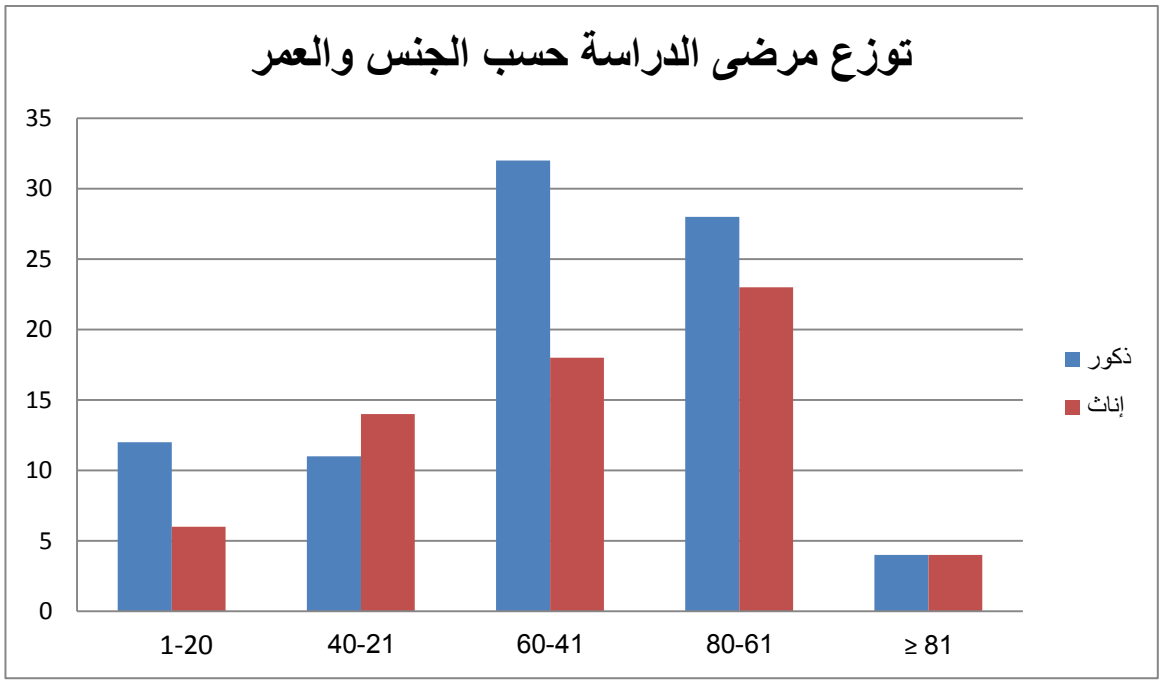


مخطط رقم (3-1): توزع المرضى بحسب الجنس

تراوحت أعمار المرضى المشمولين بالدراسة بين 1 – 88 سنة بمتوسط أعمار بلغ (50.9 ± 21.6 عاماً)، وكان العدد الأكبر (51، 33.6%) ضمن الفئة العمرية [61-80]. والنسبة الأكبر من المرضى (109، 71.7%) ممن تجاوزت أعمارهم 40 عاماً. يظهر الجدول (3-1) توزع المرضى على الفئات العمرية.

الجدول رقم (3-1): توزع المرضى بحسب الفئات العمرية:

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
1-20	18	% 11.8
21-40	25	% 16.4
41-60	50	% 32.9
61-80	51	% 33.6
≤ 81	8	% 5.3
المجموع	**152**	**% 100**



مخطط رقم (3-2): توزع المرضى على الجنسين بحسب الفئات العمرية

توزعت مجموعة الدراسة على أربع شعب للعناية المشددة في المشفى، وكان العدد الأكبر من المرضى في شعبة العناية العصبية (52، 34.2%)، تلاه 42 مريضاً في شعبة العناية الإسعافية، ثم 32 في عناية الحروق، وأخيراً حلت العناية الصدرية بواقع 26 مريضاً.

صُنّف المرضى بحسب سبب قبولهم في العناية وكان القبول لأسباب طبية هو الأكثر شيوعاً حيث بلغ عدد المرضى تحت هذا التصنيف 85 مريضاً (55.9%)، يُظهر الجدول (3-2) توزع مجموعة الدراسة بحسب شعبة العناية وسبب القبول.

الجدول رقم (3-2): توزع المرضى بحسب الشعبة وسبب القبول:

سبب القبول / شعبة العناية	طبي	حرق	جراحي	رضي	المجموع
عصبية	26	0	14	12	**52 (34.2%)**
إسعافية	31	0	11	0	**42 (27.6%)**
حروق	2	30	0	0	**32 (21.1%)**
صدرية	26	0	0	0	**26 (17.1%)**
المجموع	**85 (55.9%)**	**30 (19.7%)**	**25 (16.4%)**	**12 (7.9%)**	**152 (100%)**

2- نتائج انتشار بيلة المبيضات:

كانت نسبة انتشار بيلة المبيضات في دراستنا (37.5 %)، حيث أظهرت عينات 57 مريضاً نمواً فطرياً على وسط سابورو > 10^4 CFU/ml[4,110]، فيما أظهرت عينتان نمواً بين 10^3- 10^4 CFU/ml، حيث اعتُبر هذا النمو تلوّثاً غير مهمٍ.

2-1- توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب الجنس:

كانت نسبة الانتشار لدى الإناث أعلى منها لدى الذكور، حيث إن 30 (46.2%) من الإناث ظهرت لديهن بيلة المبيضات في حين أنها ظهرت عند 27 (31.0%) من الذكور، لكن الدراسة الإحصائية أظهرت أن العلاقة بين جنس المريض وظهور بيلة المبيضات غير مهمة إحصائياً، حيث كانت قيمة P= 0.057.

الجدول رقم (3-3): توزع بيلة المبيضات بحسب الجنس:

الجنس / نتيجة الزرع	ذكر	انثى	المجموع	القيمة الإحصائية
إيجابي	(%31.0) 27	(%46.2) 30	**(%37.5) 57**	**X^2= 3.629**
سلبي	(%69.0) 60	(%53.8) 35	**(%62.5) 95**	**P= 0.057**
المجموع	**(%57.2) 87**	**(%42.8) 65**	**(%100) 152**	

2-2- توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى الإيجابيين بين 8 – 88 سنة وكان متوسط العمر (52.3 ± 22.3 عاماً). أعلى نسبة لانتشار بيلة المبيضات كانت في الفئة العمرية [81-90] حيث بلغت 62.5% (8/5)، يُظهر الجدول (3-4) توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب الفئة العمرية.

الجدول رقم (3-4): توزع بيلة المبيضات بحسب الفئة العمرية:

الفئة العمرية	عدد المرضى الإيجابين	نسبة انتشار بيلة المبيضات	مجموع المرضى
1-20	6	%33.3	**18**
21-40	11	%44	**25**
41-60	18	%36	**50**
61-80	17	%33.3	**51**
≤ 81	5	%62.5	**8**
المجموع	**57**	**%37.5**	**152**

بمقارنة الفارق بين متوسط أعمار المرضى السلبيين والإيجابيين باستخدام اختبار t، تبيّن أن الفارق غير مهم إحصائياً بين المجموعتين حيث كانت قيمة P= 0.542.

2-3- توزع انتشار بيلة المبيضات بحسب شعبة العناية وسبب القبول:

كانت نسبة الانتشار الأعلى لبيلة المبيضات في شعبة عناية الحروق 56.3% (32/18)، تلتها شعبة العناية الإسعافية بنسبة انتشار بلغت 40.5%، ثم 30.8% في شعبة العناية العصبية، فيما سجّلت العناية الصدرية نسبة الانتشار الأقل بين الشعب حيث بلغت 23.1%.

أما من حيث سبب القبول فكانت أعلى نسبة انتشار لبيلة المبيضات لدى مرضى الحرق 53.3% (30/16)، تبعهم مرضى القبول الجراحي بنسبة انتشار 40%، ثم مرضى القبول الطبي 34.1%، فيما حل السبب الرضي في المرتبة الأخيرة من حيث نسبة انتشار بيلة المبيضات وبلغت 16.7%.

أشارت الدراسة الإحصائية إلى علاقة مهمة إحصائياً بين شعبة العناية وظهور بيلة المبيضات، حيث كانت قيمة P= 0.041. بينما لم يكن لسبب القبول علاقة ذات قيمة إحصائية مهمة بظهور بيلة المبيضات، وكانت قيمة P= 0.116.

يُظهر الجدولان (3-5) و(3-6) توزع المرضى إيجابيي الزرع بحسب الشعبة وسبب القبول.

الجدول رقم (3-5): توزع بيلة المبيضات بحسب شعبة العناية:

شعبة العناية	عدد المرضى الإيجابين	مجموع المرضى	نسبة انتشار بيلة المبيضات	القيمة الإحصائية
حروق	18	32	%56.3	**X^2= 8.272**
إسعافية	17	42	%40.5	
عصبية	16	52	%30.8	
صدرية	6	26	%23.1	**P= 0.041**
المجموع	**57**	**152**	**%37.5**	

الجدول رقم (3-6): توزع بيلة المبيضات بحسب سبب القبول:

سبب القبول	عدد المرضى الإيجابين	مجموع المرضى	نسبة انتشار بيلة المبيضات	القيمة الإحصائية
حرق	16	30	%53.3	**X^2= 5.913**
جراحي	10	25	%40.0	
طبي	29	85	%34.1	
رضي	2	12	%16.7	**P= 0.116**
المجموع	**57**	**152**	**%37.5**	

2-4- انتشار الحمى لدى مجموعتي المرضى:

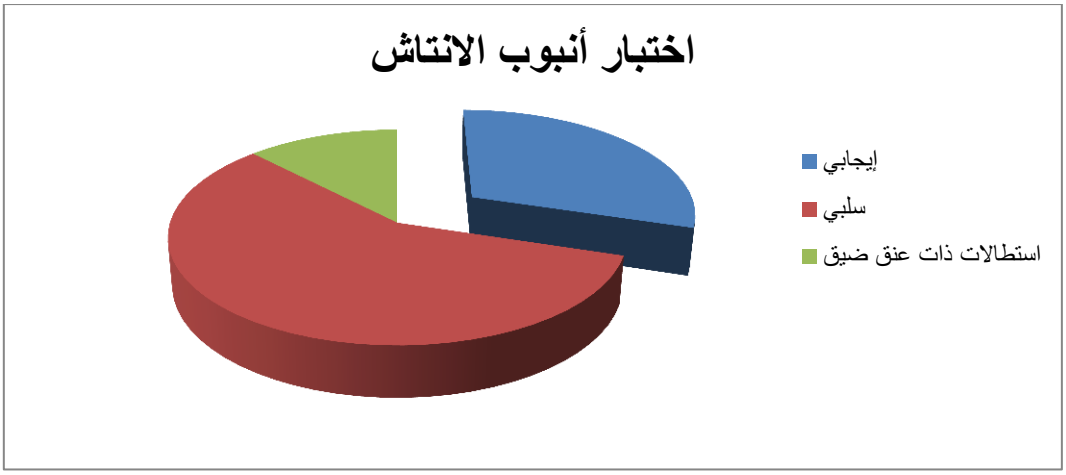
ظهرت الحمى لدى 31 (54.4%) مريضاً ممن كانت لديهم بيلة مبيضات، في حين كانت نسبة ظهور الحمى لدى المرضى سلبيي الزرع أقل، حيث ظهرت لدى 29 (30.5%) مريضاً. بمقارنة النتيجة باستخدام قانون كاي مربع اتضح أن الفرق بين الإيجابيين والسلبيين من ناحية ظهور الحمى مهم إحصائياً إذ كانت قيمة P= .0.004

الجدول رقم (3-7): انتشار الحمى لدى مرضى الدراسة:

وجود الحمى	الزرع سلبي	الزرع إيجابي	المجموع	القيمة الإحصائية
نعم	29	31	**60**	**X^2= 8.489**
لا	66	26	**92**	**P= 0.004**
المجموع	**95**	**57**	**152**	

3- نتائج اختبار أنبوب الإنتاش:

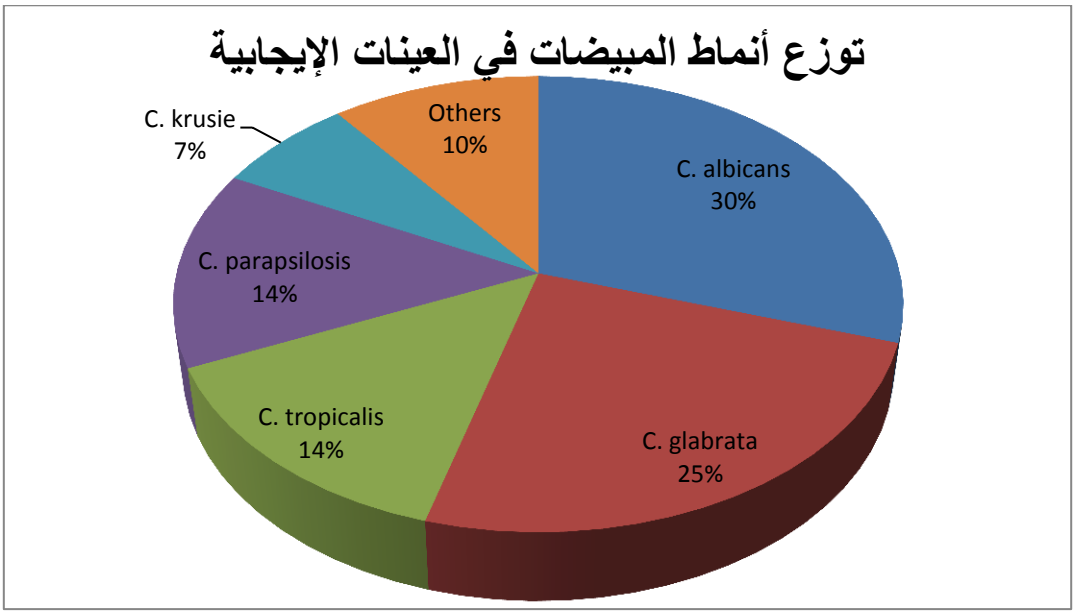
أظهرت 17 عينة من العزلات الفطرية نتيجة إيجابية عند إجراء اختبار أنبوب الإنتاش المميز للمُبيضّة البيضاء *albicans*، فيما كانت نتيجة الاختبار سلبية في 40 من العزلات أي إنها من المبيضات غير البيضاء *non-albicans*، من هذه الأخيرة أظهرت 7 عينات منظر أنبوب ذي عنق ضيق عند إجراء الاختبار.



مخطط رقم (3-3): نتيجة اختبار أنبوب الإنتاش

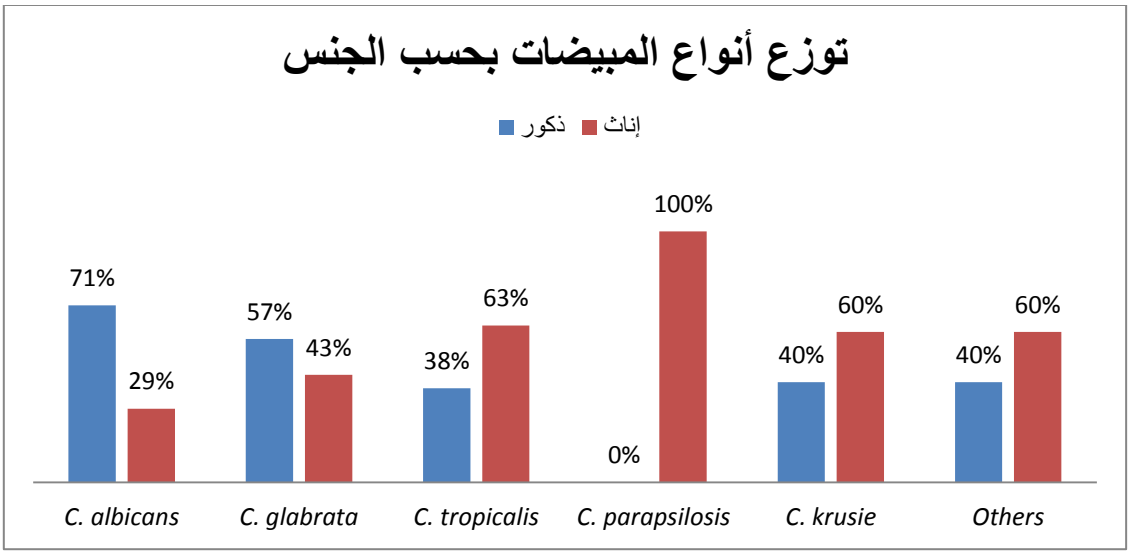
4- أنواع المبيضات المعزولة من المرضى:

حُددت أنواع المبيضات بحسب نتيجة اختبار أنبوب الإنتاش بالإضافة إلى نتائج تخمير السكاكر. كان *C.albicans* النوع الأكثر انتشاراً حيث ظهر لدى 17 مريضاً (29.8%) تلاه *C.glabrata* (14- 24.6%) ثم *C. parapsilosis* (8- 14.0%) و*C. tropicalis* (8- 14.0%) وأخيراً *C.krusei* (4- 7.0%)، فيما تعذّر تحديد النوع بدقة في 6 عينات (10.5%).

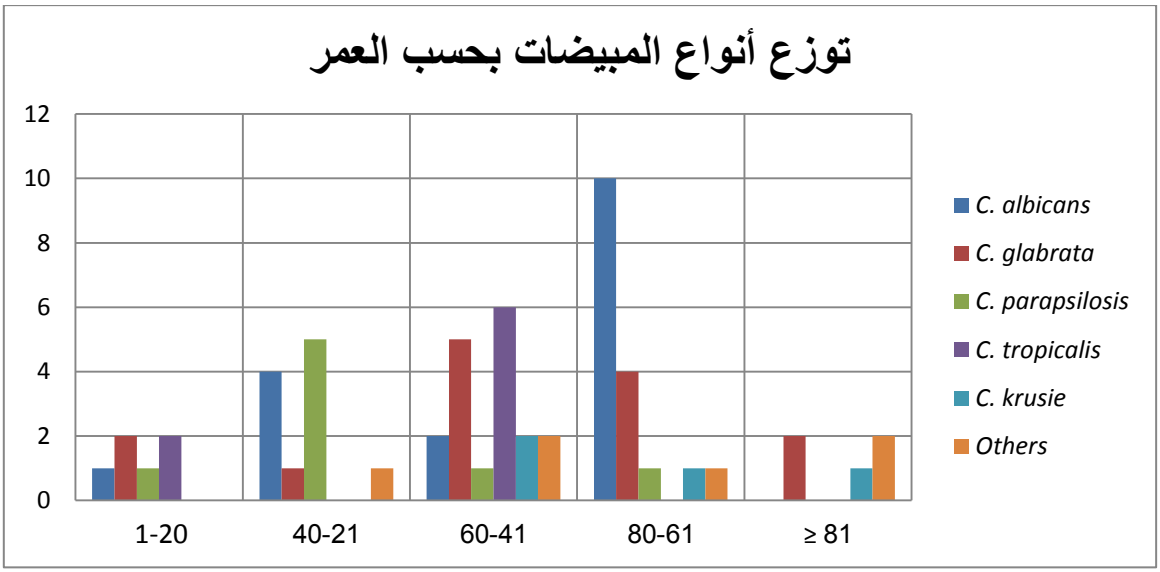


مخطط رقم (3-4): توزع أنواع المبيضات

يُظهر المخططان (3-5) و(3-6) توزع الأنواع بحسب الجنس والفئات العمرية.



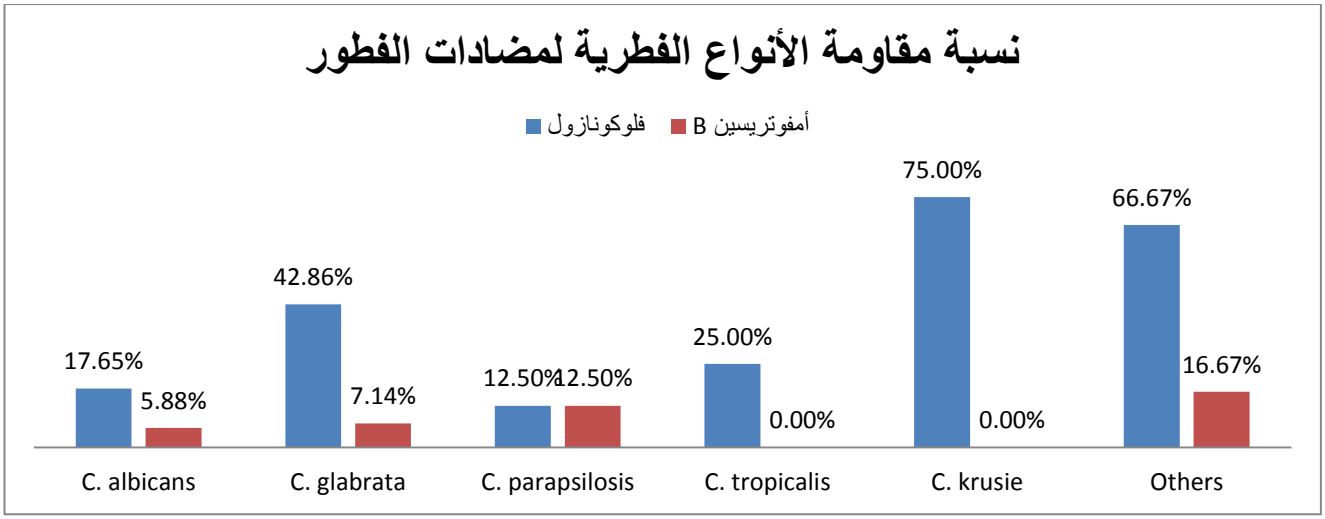
مخطط رقم (3-5): توزع أنواع المبيضات بحسب الجنس



مخطط رقم (3-6): توزع أنواع المبيضات بحسب الفئات العمرية

5- اختبار الحساسية لمضادات الفطور:

أظهر اختبار الحساسية لمضادات الفطور مقاومة عالية للفلوكونازول خصوصاً عند أنواع *C.glabrata* و *C.krusei* وعند الأنواع التي لم يتم تحديدها، فيما كانت كل الأنواع حساسة بشكل جيد للأمفوتريسين B.



مخطط رقم (3-7): نسبة مقاومة الأنواع لمضادات الفطور

يُظهر الجدول (3-8) الحساسية لمضادات الفطور بالنسبة للأنواع الفطرية المعزولة.

الجدول رقم (3-8): حساسية الأنواع لمضادات الفطور:

نوع الفطر	نوع الدواء	R	S-DD	S
C. albicans	**FLZ**	3	2	12
	Amt	1	0	16
C. glabrata	**FLZ**	6	1	7
	Amt	1	1	12
C. parapsilosis	**FLZ**	1	1	6
	Amt	1	0	7
C. tropicalis	**FLZ**	2	1	5
	Amt	0	0	8
C. krusei	**FLZ**	3	1	0
	Amt	0	0	4
Others	**FLZ**	4	0	2
	Amt	1	0	5
الإجمالي	**FLZ**	**19**	**6**	**32**
	Amt	**4**	**1**	**52**
النسبة المئوية للحساسية	**FLZ**	**%56.1**		
	Amt	**%91.2**		

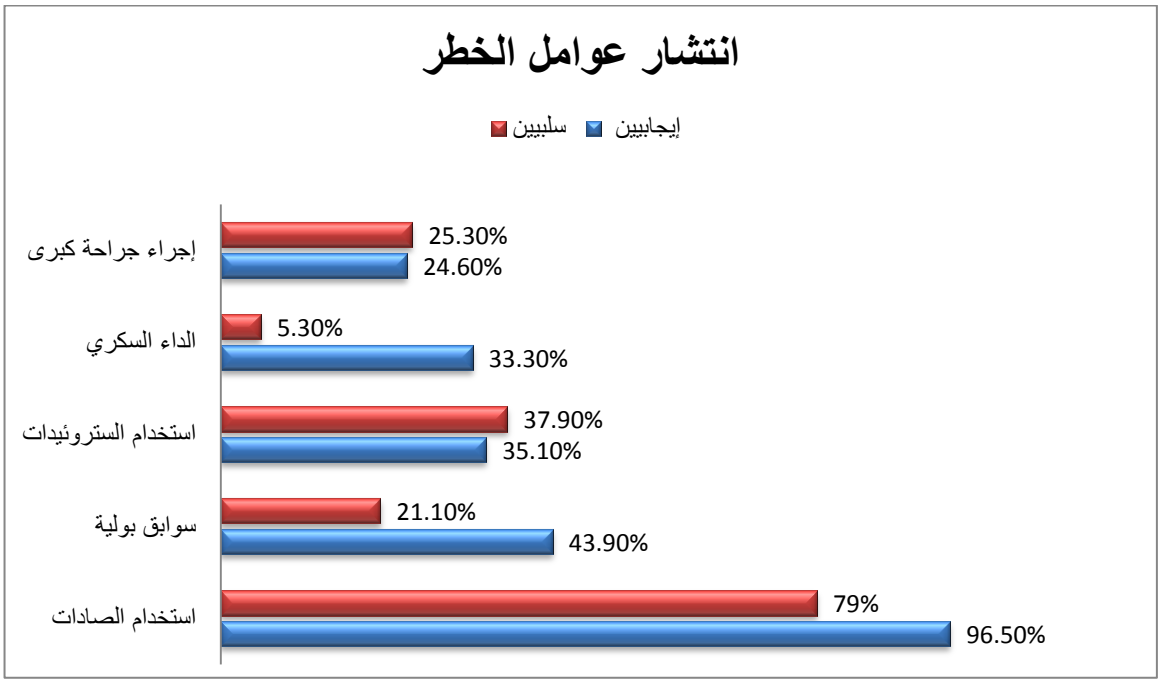
FLZ، فلوكونازول؛ Amt: أمفوتريسين B؛ S، حساس؛ S-DD، حساس معتمد على الجرعة؛ R، مقاوم.

6- موجودات الراسب البولي عند المرضى الإيجابيين:

أظهر فحص الراسب البولي تحت المجهر وجود خلايا أو خيوطاً فطرية لدى 29 (50.9%) من المرضى الإيجابيين، بينما وُجدت كريات بيض عند 47 (82.5%) مريضاً، وكريات حمر عند 49 (86%) مريض.

7- دراسة عوامل الخطر وانتشارها بين الإيجابيين والسلبيين:

من بين عوامل الخطر المدروسة في مجموعة الدراسة، كان استخدام الصادات العامل الأكثر انتشاراً لدى فئة المرضى الإيجابيين بنسبة بلغت 96.5%، تلاه وجود سوابق بولية 43.9% ثم استخدام الستيرويدات 35.1% ووجود الداء السكري 33.3%، فيما كانت نسبة إجراء جراحة كبرى 24.6% كأقل نسبة بين عوامل الخطر.



مخطط رقم (3-8): نسبة انتشار عوامل الخطر بين مجموعتي المرضى

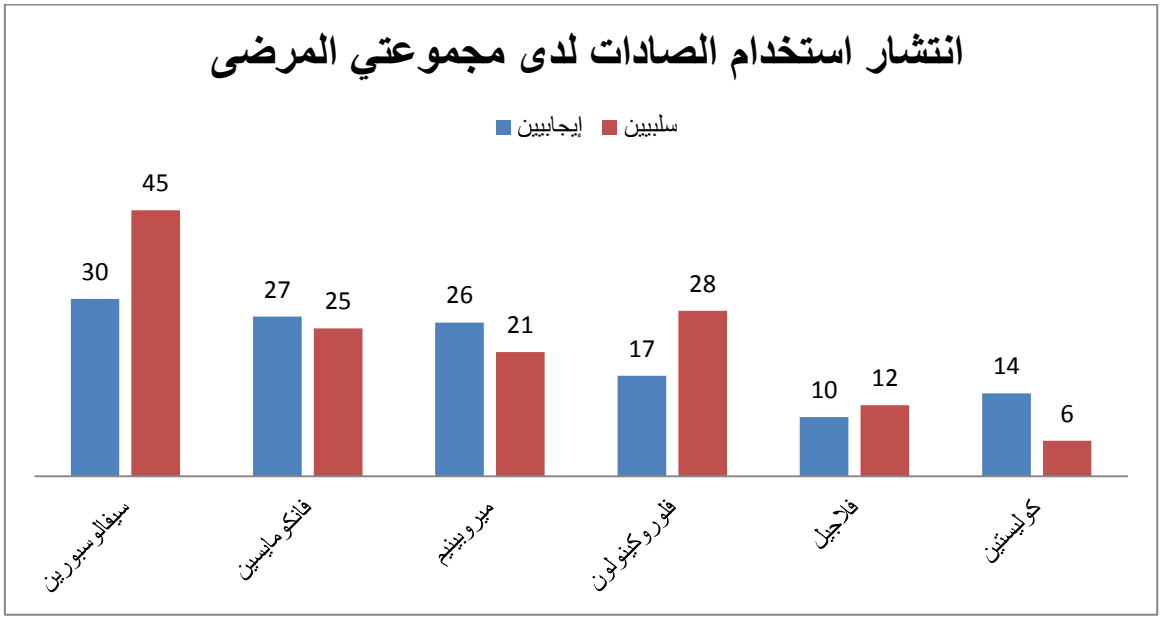
7-1- استخدام الصادات بين مجموعتي المرضى:

كانت نسبة استخدام الصادات هي الأعلى بين عوامل الخطر الأخرى وبلغت 96.5% لدى المرضى الإيجابيين، بينما كانت 78.9% لدى المرضى السلبيين.

78.9% من المرضى الإيجابيين استُخدم لديهم صادّتان أو أكثر في نفس الوقت بينما كانت النسبة 54.7% في مجموعة المرضى السلبيين.

كانت السيفالوسبورينات الصنف الأكثر استخداماً من بين أصناف الصادات المختلفة، حيث إنها استخدمت عند 75 مريضاً كان 30 منهم من الإيجابيين و45 من السلبيين.

يوضّح المخطط (3-9) نسبة انتشار الصادات وتوزعها بين مجموعتي المرضى بحسب الصنف. كما يوضح الجدول (3-9) عدد الصادات المستخدمة لدى المرضى.



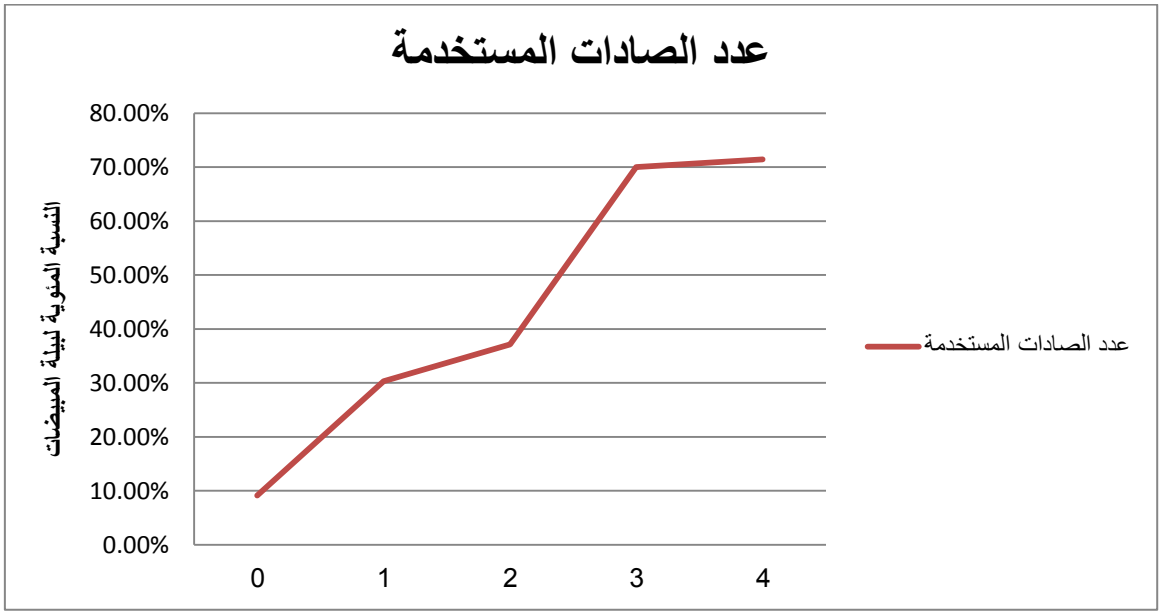
مخطط رقم (3-9): أصناف الصادات المستخدمة لدى مجموعتي المرضى

الجدول رقم (3-9): عدد الصادات المستخدمة لدى مجموعتي المرضى:

عدد الصادات		إيجابيين		سلبيين		نسبة الإيجابيين
0	2>	2	12	20	43	9.1%
1		10		23		30.3%
2	2=<	26	45	44	52	37.1%
3		14		6		70%
4		5		2		71.4%
المجموع		57		95		37.5%

تدل مقارنة النتائج إحصائياً باستخدام قانون كاي مربع على وجود فرق مهم إحصائياً بين الإيجابيين والسلبيين من حيث استخدام الصادات P= 0.003، وكذلك أهمية لاستخدام صادّتين أو أكثر P= 0.003.

كما يُبيّن استخدام معامل بيرسون وجود علاقة طردية قوية بين عدد الصادات المستخدمة ونسبة ظهور بيلة المبيضات حيث كانت قيمة معامل بيرسون 0.968.



مخطط رقم (3-10): العلاقة بين بيلة المبيضات وعدد الصادات المستخدمة

7-2- السوابق البولية بين مجموعتي المرضى:

استقصي التاريخ المرضي للمرضى لناحية السوابق المرضية البولية، وبيّنت النتائج وجود حالات من التشوهات التشريحية في الجهاز البولي عند بعض المرضى بالإضافة لسوابق جراحية في السبيل البولي أو إنتانات بولية متكررة. يوضّح الجدول (3-10) انتشار السوابق البولية في مجموعة الدراسة وتوزعها بين المرضى الإيجابيين والسلبيين.

الجدول رقم (3-10): انتشار السوابق البولية لدى مجموعتي المرضى:

السوابق البولية	الزرع سلبي	الزرع إيجابي	المجموع	القيمة الإحصائية
انتانات متكررة	12	15	**27**	P= 0.033
جراحة سابقة	6	12	**18**	P= 0.006
تشوه خلقي	4	4	**8**	P= 0.474
واحد على الأقل	20	25	**45**	**X^2= 8.892**
لا يوجد سوابق	75	32	**107**	**P= 0.003**
المجموع	**95**	**57**	**152**	

بيّنت الدراسة الإحصائية وجود فرق مهم إحصائياً بين مجموعتي المرضى الإيجابيين والسلبيين، حيث كانت قيمة P= 0.003.

7-3- استخدام الستيرويدات بين مجموعتي المرضى:

بلغت نسبة استخدام الستيرويدات لدى مجموعة المرضى الإيجابيين 35.1%، فيما كانت النسبة 37.9% لدى السلبيين. وبدراسة الأهمية الإحصائية للاختلاف بين المجموعتين، تبين أن الفرق بينهما غير مهم إحصائياً حيث كانت قيمة P= 0.728.

الجدول رقم (3-11): انتشار استخدام الستيرويدات لدى مجموعتي المرضى:

استخدام الستيرويدات	الزرع سلبي	الزرع إيجابي	المجموع	القيمة الإحصائية
نعم	36	20	**56**	**X^2= 0.121**
لا	59	37	**96**	**P= 0.728**
المجموع	**95**	**57**	**152**	

7-4- الداء السكري بين مجموعتي المرضى:

كانت نسبة انتشار الداء السكري في مجموعة الدراسة منخفضة عموماً (15.8%)، حيث بلغ عدد المرضى السكريين 24 مريضاً من إجمالي المرضى، توزّعوا بين إيجابيين (57/19، 33.3%) وسلبيين (95/5، 5.3%).

يوضّح الجدول (3-12) توزع المرضى بحسب الداء السكري، وتُظهر الدراسة الإحصائية وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الداء السكري وبيلة المبيضات P< 0.001.

الجدول رقم (3-12): انتشار الداء السكري لدى مجموعتي المرضى:

وجود الداء السكري	الزرع سلبي	الزرع إيجابي	المجموع	القيمة الإحصائية
نعم	5	19	**24**	**X^2= 21.111**
لا	90	38	**128**	**P< 0.001**
المجموع	**95**	**57**	**152**	

7-5- الجراحات الكبرى بين مجموعتي المرضى:

صُنّف المرضى بحسب خضوعهم لجراحة كبرى في أثناء فترة الاستشفاء الحالية، وكانت نسبة المرضى الخاضعين لجراحة كبرى من الإيجابيين 24.6% (57/14) ومن السلبيين 25.3% (95/24). يوضح الجدول (3-13) توزع المرضى بحسب خضوعهم لجراحة كبرى.

الجدول رقم (3-13): انتشار الجراحات الكبرى لدى مجموعتي المرضى:

جراحة كبرى	الزرع سلبي	الزرع إيجابي	المجموع	القيمة الإحصائية
نعم	24	14	**38**	**X^2= 0.009**
لا	71	43	**114**	**P= 0.923**
المجموع	**95**	**57**	**152**	

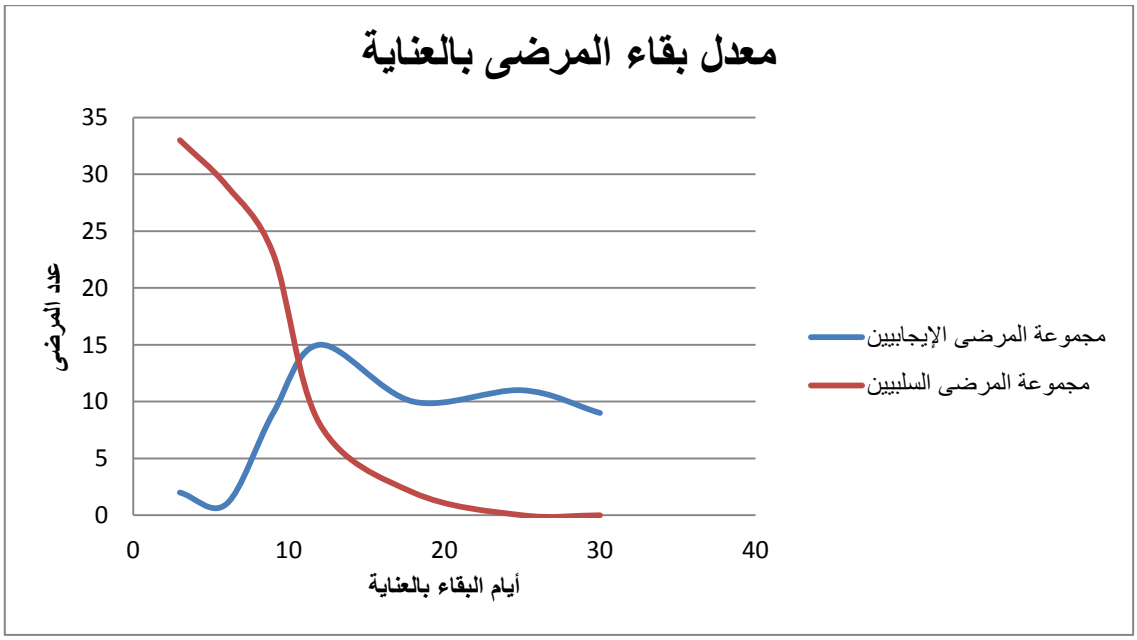
دراسة الفارق الإحصائي بين المجموعتين من ناحية الخضوع لجراحة كبرى أظهرت عدم وجود أي فارق إحصائي مهم، حيث بلغت قيمة P= 0.923.

8- نتائج متابعة المرضى حتى خروجهم من العناية:

استمرت متابعة حالة المرضى المدروسين حتى انتهاء فترة قبولهم بالعناية، سواء كان ذلك بسبب وفاة المريض أو تحسن حالته وتخريجه من العناية، أو بسبب تحويله إلى مشفى خارجي وتعذّر متابعة حالته.

8-1- مدة البقاء في العناية:

تراوحت مدة بقاء المرضى في قسم العناية المشددة بين (3 – 75) يوماً، بمتوسط بلغ (12.9 ± 13.5 يوماً) حيث يُظهر الانحراف المعياري التفاوت الكبير بين المرضى من ناحية فترة قبولهم في قسم العناية. كان متوسط بقاء المرضى الإيجابيين في العناية (22.5 ± 18.0 يوماً) أعلى بكثير من متوسط بقاء السلبيين (7.1 ± 3.3 يوماً).



مخطط رقم (3-11): مدة بقاء المرضى في قسم العناية

عند دراسة الفارق بين متوسطي فترة البقاء في العناية عند السلبيين والإيجابيين باستخدام اختبار t، تبيّن وجود فرق إحصائي مهم بين المجموعتين حيث كانت قيمة P<0.001.

8-2- نسبة الوفيات:

بلغ عدد الوفيات الإجمالي من المرضى المدروسين 66 حالة وفاة بنسبة 43.4%، وكان معدل الوفيات أعلى بين المرضى الإيجابيين حيث بلغ 66.7% (57/38) مقارنةً بـ 29.5% (95/28) بين المرضى السلبيين. بيّنت الدراسة الإحصائية أن العلاقة بين ظهور بيلة المبيضات ووفاة المريض مهمة إحصائياً، حيث كانت قيمة P<0.001.

الجدول رقم (3-14): نسبة الوفيات لدى مجموعتي المرضى:

وفاة	الزرع سلبي	الزرع إيجابي	المجموع	القيمة الإحصائية
نعم	28	38	**66**	**X^2= 20.060**
لا	67	19	**86**	**P< 0.001**
المجموع	**95**	**57**	**152**	

8-3- تطور إنتان فطري غازي:

كان من الصعب متابعة المرضى من ناحية تطور إنتان فطري غازٍ لديهم لتعذّر إجراء زرع دم فطري للمرضى وعدم طلبه من قبل الأطباء المعالِجين، لذا اعتُمد وصف الأطباء لمضادات الفطور للمرضى مؤشراً لتحديد التوجه السريري نحو وجود إنتان فطري. كانت نسبة إعطاء مضادات الفطور 26.3% (57/15) عند المرضى الإيجابيين، بينما أُعطيت مضادات الفطور لمريضين فقط (2.1%) من المرضى السلبيين، وكان الفلوكونازول هو الدواء الأكثر استخداماً وذلك في 76.4% (17/13) من الحالات التي تطلبت إعطاء مضاد فطري.

بيّنت الدراسة الإحصائية أن العلاقة بين ظهور بيلة المبيضات وإعطاء مضاد فطري للمريض مهمة إحصائياً، حيث كانت قيمة P<0.001.

يوضّح الجدول (3-15) توزع إعطاء مضادات الفطور ونوعها بحسب الإيجابية.

الجدول رقم (3-15): مضادات الفطور المستخدمة لدى مجموعتي المرضى:

نوع الدواء المستخدم	إيجابيين	سلبيين	المجموع
فلوكونازول	11 (73.4%)	2 (100%)	**13 (76.4%)**
أمفوتريسين B	2 (13.3%)	-	**2 (11.8%)**
فوريكونازول	2 (13.3%)	-	**2 (11.8%)**
المجموع	**15 (100%)**	**2 (100%)**	**17 (100%)**

مناقشة النتائج:

تبقى أهمية بيلة المبيضات مبهمة بعض الشيء، حيث إن العلاقة بينها وبين زيادة معدل المراضة والوفيات لدى المرضى غير مدروسة بشكل كافٍ. أشارت بعض الدراسات إلى زيادة مهمة في معدل الوفيات وفي معدل حدوث إنتانٍ غازٍ بالمبيضات لدى المرضى الذين لديهم مبيضات في البول[85,87,88]. غير أن هذه الزيادة من الممكن أن تُعزى إلى وجود العديد من عوامل الخطر الأخرى المرافقة وإلى حالة المريض السيئة عموماً.

استقصت الدراسة الحالية انتشار بيلة المبيضات عند مرضى العناية المشددة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق الذي يُعدُّ من أكبر مشافي العاصمة السورية، ويستقبل مختلف الحالات المرضية. تُعدُّ بيلة المبيضات من الموجودات الشائعة لدى المرضى المقبولين في المشافي وبخاصة مرضى العناية المشددة، حيث تراوحت نسبتها في الدراسات بين 22-44%[6,7,83,85]، وتزداد أهمية هذه الحالة عند تركيب قثطرة بولية للمريض حيث تسهم في إدخال العضيات الممرضة للجهاز البولي كما تشكل سطحاً يسمح بتشكيل الفِلم الحيوي. ترتفع الخطورة كلما طالت مدة بقاء القثطرة لدى المريض[95]. سجّلت هذه الدراسة نسبة انتشار لبيلة المبيضات بلغت 37.5% من مجموعة المرضى المدروسين والذين بلغ عددهم 152 مريضاً. وتُعدُّ هذه النسبة متوافقة مع العديد من الدراسات التي تم إجراؤها عالمياً[4,6,7,8,85].

كانت نسبة انتشار بيلة المبيضات في دراستنا أعلى على نحو واضح عند الإناث، حيث بلغت لديهنّ 46.2% فيما كانت 31.0% لدى الذكور. غير أن الدراسة الإحصائية بيّنت أن الفارق بين الجنسين من ناحية خطر الإصابة لا يُعتد به إحصائياً حيث كانت قيمة P= 0.057. توافقت نتائج دراستنا مع نتائج العديد من الدراسات المشابهة ومنها دراسة Gajdács وزملائه في المجر (2019)[81] التي راجعت بيانات المرضى لمدة 10 سنوات ووجدت زيادة بمقدار 2:15 ضعفاً في إصابة الإناث عند المرضى المقبولين في المشافي. كذلك كانت نسبة إصابة الإناث أعلى في دراسة Ghiasian وزملائه في إيران (2014)[6] (P= 0.015)، وPassos وزملائه في البرازيل (2005)[7] (61.6% مقابل 28.7%). فيما كانت نتائج دراسة Ahmadi وزملائه في إيران (2022) مغايرة، حيث لم يكن هناك فرق يُذكر في نسبة الإصابة بين الذكور والإناث (27.3% مقابل 23.9%)[8]. من التفسيرات المقترحة لشيوع الإصابة لدى السيدات قصر الإحليل لديهن واستعمار المنطقة الفرجية والمهبلية بالمبيضات مما يؤهب لانتقالها إلى السبيل البولي، حيث وجدت دراسة أن سلالة المبيضات المعزولة من السبيل البولي والمهبل كانت نفسها عند 5 من 8 مرضى[97].

من ناحية العمر لم تكشف دراستنا عن ميل لإصابة فئة عمرية محددة بل توزعت الحالات الإيجابية على مختلف الفئات العمرية، ورغم أن نسبة الانتشار الأعلى كانت في الفئة العمرية ≤ 81 حيث بلغت 62.5% (8/5)، إلا أن التحليل الإحصائي لم يبيّن وجود علاقة مهمة إحصائياً بين العمر وبيلة المبيضات حيث كانت قيمة P= 0.542. تشابهت دراستنا مع دراسة Ghiasian وزملائه التي لم تجد فارقاً إحصائياً مهماً من ناحية العمر P= 0.656، إلا أنها اختلفت معها من ناحية إصابة الأطفال، فقد وجدت الدراسة الإيرانية أن نسبة إصابة الأطفال كانت أعلى بكثير من نسبة إصابة البالغين (62% مقابل 25.4% P= 0.001). لم نستطع في دراستنا تقييم إصابة الأطفال لاقتصار الدراسة على مرضى العناية المشددة في مشفى المواساة في حين أن معظم الأطفال الذين يحتاجون لقبول عناية مشددة يتم قبولهم في مشفى الأطفال الجامعي. تُشير معظم الدراسات العالمية إلى ميل أكبر للإصابة عند طرفي العمر، ورغم ارتفاع نسبة الإصابة في دراستنا في الفئة العمرية ≤ 81 إلا أن العدد القليل من المرضى عند طرفي العمر لا يسمح لنا بتقييم دقيق لخطورة الإصابة عندهم.

كانت النسبة الأعلى لانتشار بيلة المبيضات في شعبة عناية الحروق، وقد أظهر التحليل الإحصائي وجود علاقة مهمة إحصائياً بين شعبة العناية وظهور بيلة المبيضات. قد يكون سبب الانتشار المرتفع في شعبة عناية الحروق هو أن الحالات المقبولة حرجة للغاية. بينما سجّلت العناية الصدرية نسبة الانتشار الأقل بين الشعب، ويمكن أن يكون ذلك ناجماً عن عدد الأسرة القليل في الشعبة والاهتمام بالمرضى على نحو أكثف من الطاقم الطبي والتمريضي.

تُعد المُبيضّة البيضاء النوع الأشيع المعزول من البول في أغلب الدراسات العالمية، وقد توافقت دراستنا مع هذه النتائج، حيث كانت *C. albicans* أشيع نوع من أنواع المبيضات المعزولة وبلغت نسبتها 29.8%. رغم احتلالها المرتبة الأولى، إلا أن هذه النسبة تشير إلى أن أنواع المبيضات غير البيضاء مجتمعة ترجح نسبتها بوضوح على المُبيضّة البيضاء. بمقارنة النتائج الحالية بالدراسات العالمية السابقة يُلاحظ ارتفاع متزايد في نسبة انتشار المبيضات غير البيضاء وتجاوزها نسبة المُبيضّة البيضاء، ففي دراسة Passos في العام 2005 كانت 69% من العزلات من المُبيضّة البيضاء، وكذلك في دراسة Ghiasian (2014) بلغت نسبتها 60%، بينما سجّلت الدراسات الحديثة انقلاب النسبة لصالح المبيضات غير البيضاء، حيث وجدت دراسة Bizuayehu وزملائه في إثيوبيا في العام 2022 أن نسبة المُبيضّة البيضاء في البول لدى مرضى العناية المشددة كانت 49% من كل حالات بيلة المبيضات[117]، في حين كانت النسبة في دراسة Ahmadi عام 2022 أيضاً 23% فقط. ترتبط زيادة نسبة الإصابة بالمبيضات غير البيضاء باستخدام مضادات الفطور على نحو واسع حيث يؤدي ذلك إلى انتقاء للأنواع غير البيضاء المقاومة غريزياً لبعض مضادات الفطور، كما تُسهم عوامل أخرى مثل درجة الحموضة pH في زيادة نسبة المبيضات غير البيضاء في العينات البولية[94].

كانت نسبة *C. glabrata* في دراستنا 24.6% حيث كان ثاني أشيع نوع معزول على نحو مشابه لدراسات Ghiasian وزملائه وPassos وزملائه. يُعد الكشف عن *C. glabrata* مهماً لأنه يمتلك مقاومة عالية تجاه مضادات لفطور وخصوصاً الفلوكونازول، كما أنه يمتلك العديد من عوامل الفوعة ومن أهمها قدرته على الالتصاق بالسطوح البلاستيكية ما يجعله عاملاً مهماً في الإنتانات المرتبطة بالقثاطر[60].

احتل *C. parapsilosis* المرتبة الثالثة من حيث الشيوع في دراستنا مناصفةً مع *C. tropicalis* (14.0%)، وكان له نمط مميز بالانتشار حيث تم عزله عند 8 مرضى جميعهم كانوا من الإناث، و62.5% منهنّ في الفئة العمرية [21–40]. قد تُفسَّر النتائج السابقة بأن فطر *C. parapsilosis* هو جزء من النبيت المهبلي عند السيدات في سن النشاط التناسلي[118].

تعذر تحديد نوع الفطر المعزول بدقة في 10.5% من الحالات في دراستنا، وذلك بسبب اقتصارها على اختبار أنبوب الإنتاش والخواص الكيميائية الحيوية وإهمال استخدام تقنيات أدق مثل PCR، حيث إن بعض العزلات أظهرت نمطاً غيرَ محددٍ بالنسبة لتخمير السكاكر لا يتماشى مع الأنماط الشائعة. لا يُمكن إهمال احتمالية وجود أنواع أُخرى في ضوء التقارير الأخيرة حول تزايد انتشار نوع *C. auris* المستجد عالي الخطورة مؤخراً الذي يُعد نوعاً مقاوماً بشدة لمضادات الفطور، ويرتبط بنسب وفيات عالية للغاية[30]، خاصةً وأنّ إحدى العينات التي لم يتم تحديد نوعها كانت مقاومة لكل من الفلوكونازول والأمفوتريسين B معاً.

يُعد اختبار أنبوب الإنتاش جيداً كاختبار سريع لتمييز المُبيضّة البيضاء عن غير البيضاء. يتشارك *C. dubliniensis* مع *C. albicans* في إعطاء نتيجة إيجابية لاختبار أنبوب الإنتاش.

أظهر اختبار الحساسية لمضادات الفطور مقاومة عالية نسبياً تجاه الفلوكونازول، حيث إن 56.1% فقط من العزلات كانت حساسة تجاهه، وكانت أنواع *C. krusei* و*C. glabrata* الأعلى مقاومة حيث بلغت نسبة المقاومة 75% و42.9% على التوالي، كما كانت عزلات الأنواع غير المحددة مقاومة بنسبة 66.7% للفلوكونازول، في حين كانت أنواع *C. parapsilosis* و*C. albicans* الأكثر حساسية تجاه الفلوكونازول بنسبة مقاومة بلغت12.5% و17.6% على التوالي. أما الأمفوتريسين B فقد أظهر فعالية جيدة عموماً تجاه كافة أنواع المبيضات وكانت 91.2% من العزلات حساسة تجاهه. تشابهت نتائج دراستنا الحالية مع دراسة أجراها Ghasemi وزملاؤه في إيران (2020) من حيث حساسية عزلات *C.glabrata* العالية تجاه الأمفوتريسين B[117]، لكن الدراسة الإيرانية وجدت نسبة مقاومة 100% تجاه الفلوكونازول عند هذا النوع بخلاف

دراستنا. أما دراسة Ahmadi وزملائه (2022) فقد كانت نسب المقاومة فيها منخفضة لكل الأنواع تجاه الفلوكونازول حيث بلغت 10% عند *C.glabrata* و16.7% عند *C.krusei* أما الأنواع الأخرى فقد كانت حساسة بشكل تام للفلوكونازول. يخالف هذا موجودات دراستنا مع العلم بأن الدراستين استخدمتا طريقة التمديد الأصغري لحساب MIC بعكس دراستنا التي اعتمدت طريقة كيربي باور القياسية للانتشار القرصي وفقاً لتوصيات معهد المعايير السريرية والمخبرية CLSI M44-A، كما كانت حدود MIC المعتمدة لتقدير المقاومة مختلفة بين الدراستين مما يُفسر تباين النتائج بينهما على نحو واضح رغم كونهما أجريتا في إيران وخلال فترة زمنية قريبة.

قورنت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة المقداد والكفري التي أجريت في سوريا في العام 2019[119]، حيث درست حساسية المُبيضّة البيضاء المعزولة من عينات سريرية مختلفة مأخوذة من مرضى في مشفيي المواساة والأطفال الجامعيين، حيث كانت نسبة حساسية المُبيضّة البيضاء تجاه الفلوكونازول 18.1% وهي أقل بكثير من نسبة الحساسية في دراستنا التي بلغت 82.4%، كما أن الدراسة لم تختبر الأمفوتريسين B. قد يعود الاختلاف في النتائج إلى اختلاف مجموعة الدراسة، ويؤكد هذا الاختلاف على ضرورة إجراء دراسات أوسع وشاملة لعدد مرضى أكبر لتحديد نسبة مقاومة الفلوكونازول في بلادنا.

وجدت الدراسة الحالية أن استخدام الصادات كان عامل الخطر الأشيع عند المرضى الذين وُجدت لديهم بيلة المبيضات، حيث بلغت نسبة استخدام الصادات عند المرضى الإيجابين 96.5%، وبيَّنت الدراسة الإحصائية علاقة مهمة بين استخدام الصادات وظهور بيلة المبيضات حيث كانت P= 0.003. تشابهت نتيجة دراستنا مع دراسات Ghiasian وزملائه وPassos وزملائه التي كانت نسب استعمال الصادات فيها عند المرضى الإيجابيين 98% و100% على التوالي، كما توافقت نتيجتنا مع دراسة الترصد التي أجراها Kauffman وزملاؤه في العام 2000 حيث كان استعمال الصادات أشيع عامل خطر بنسبة بلغت 90%[96]. يزيد استخدام الصادات من استعمار المبيضات في الأمعاء والمهبل وذلك بسبب قتل النبيت الجرثومي المُطاعم،

مما يُساعد المبيضات على غزو الإحليل والوصول إلى السبيل البولي خصوصاً عند المرضى الموضوع لهم قثطرة بولية[91].

استُخدم لدى 78.9 % من المرضى الإيجابيين صادّتين أو أكثر في نفس الوقت، وقد تشابهت هذه الناحية من دراستنا مع دراسة Ahmadi في إيران. تبيّن أن هناك علاقة طردية قوية في دراستنا بين زيادة عدد الصادات المستخدمة ونسبة ظهور بيلة المبيضات حيث كانت قيمة معامل بيرسون 0.968.

اختلفت نسبة ظهور بيلة المبيضات باختلاف أنواع الصادات المستخدمة، وكانت أعلى النسب عند استخدام الكوليستين والميروبينيم حيث بلغت 70% و 55.3% على الترتيب، في حين كانت النسب الأقل عند مستخدمي الفلوروكينولونات والسيفالوسبورينات بنسبة 37.8% و40%، قد يكون لنوع الصاد المستخدم تأثير في ظهور المبيضات حيث إن الصادات ذات الطيف الواسع ترتبط بخطورة أعلى لأن تأثيرها يشمل طيف واسع من النبيت الجرثومي المُطاعم عند المريض[92]. لم تُظهر دراستنا ارتباطاً بين نوع معين من الصادات والإصابة بالمبيضات غير البيضاء.

كان وجود سوابق مرضية بولية عند المريض العامل الثاني من حيث الترتيب بين عوامل الخطر في الدراسة وبلغت نسبته 43.9% عند الإيجابيين. كانت نسبة انتشار السوابق البولية المرضية في دراستنا قريبة منها في دراسة Kauffman وزملائه حيث بلغت 37.7% وكان التداخل الجراحي السابق على الجهاز البولي العامل الأكثر ارتباطاً بظهور بيلة المبيضات حيث كانت قيمة P= 0.006. عادةً ما تكون التشوهات التشريحية أو الآفات التي تسبب انسداداً للسبيل البولي مرتبطة بزيادة استعمار السبيل البولي بالمبيضات[96]. كان من الصعب في دراستنا جمع معلومات كافية من المرضى حول سبب التداخل الجراحي البولي أو نوع التشوه التشريحي واقتصرت المعلومات على السوابق التي جُمعت من ملف المريض الطبي.

بلغت نسبة استخدام الستيرويدات في دراستنا 35.1% عند المرضى الإيجابيين، وكان الفرق بين مجموعتي المرضى غير مهم إحصائياً حيث كانت P= 0.728. تباينت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة

Ghiasian وزملائه التي وجدت علاقة أكبر بين استخدام الستيرويدات وبيلة المبيضات إذ كانت نسبة استخدام الستيرويدات عند الإيجابيين 84% وقيمة P< 0.000. كما اختلفت دراستنا عن دراسة Kauffman وزملائه حيث كانت النسبة فيها 14.4% فقط. قد يعود هذا الاختلاف الواسع إلى اختلاف بروتوكولات المعالجة بالستيرويدات عند مرضى العناية.

وُجد الداء السكري عند 33.3% من المرضى الإيجابيين في الدراسة الحالية، وكانت الأهمية الإحصائية عالية حيث كانت P< 0.001. كانت النسبة في دراستنا مقاربة للنسبة في دراسة Kauffman وزملائه وقد بلغت 39%. إلا أن نسبة الداء السكري عند المرضى الإيجابيين في دراستي Ghiasian وزملائه وPassos وزملائه كانت أقل بكثير من دراستنا حيث سجّلت 10% و7.4% على التوالي، ولم يكن لعلاقة الداء السكري ببيلة المبيضات أهمية إحصائية حيث كانت قيم P في الدراستين 0.628 و0.122 على الترتيب. يمكن أن يؤهب الداء السكري عموماً للإصابات الفطرية من خلال تأثيره في مناعة الجسم، كما أنه يزيد من احتمال حدوث بيلة المبيضات من خلال زيادة استعمارها للسبيل التناسلي ومن خلال البيلة السكرية التي تؤمن وسطاً مناسباً لنمو المبيضات في البول[94].

لم تجد الدراسة الحالية علاقة مهمة بين خضوع المريض لجراحة كبرى في أثناء فترة استشفائه الحالية وبين ظهور بيلة مبيضات لديه، حيث إن 24.6% من الإيجابيين خضعوا لجراحة كبرى كأقل نسبة بين عوامل الخطر الأخرى المدروسة، وكانت قيمة P= 0.923 مما يشير لعدم وجود أهمية إحصائية للأمر. في حين بيّنت دراسة Kauffman وزملائه أن أكثر من نصف المرضى (52%) كانوا قد خضعوا لجراحة كبرى. قد يعود الاختلاف في دراستنا إلى أن بعض مرضى الجراحة مقبولون في الأقسام الجراحية المختلفة، ولا يتم تحويلهم إلى قسم العناية المشددة مما يؤدي لاستبعادهم من الدراسة.

وجدت الدراسة الحالية اختلافاً مهماً في مدة بقاء المريض في العناية المشددة بين المرضى الإيجابيين والمرضى السلبيين حيث كان متوسط مدة بقاء الإيجابيين (22.5 ± 18.0 يوماً) في حين كان المتوسط لدى

السلبيين (7.1 ± 3.3)، وبيّنت الدراسة الإحصائية فرقاً مهماً بين المجموعتين حيث كانت قيمة P< 0.001. بمقارنة نتيجة الدراسة مع دراسة Ghiasian وزملائه، وُجد اختلاف كبير بين الدراستين حيث كانت مدة البقاء في العناية عند المرضى السلبيين أعلى منها عند الإيجابيين في الدراسة الإيرانية مع قيمةP<0.001 . بينما كانت مدة البقاء في العناية أعلى على نحوٍ مهم بالنسبة للإيجابيين (P< 0.001) في دراسة Bizuayehu وزملائه في إثيوبيا (2022) وهو ما يتوافق مع نتائج دراستنا. كانت أيضاً نسبة الوفيات عند المرضى الإيجابيين في دراستنا أعلى على نحوٍ مهم منها عند السلبيين حيث بلغت على التوالي 66.7% و29.5% مع قيمة P< 0.001 مما يشير لعلاقة إحصائية مهمة بين ظهور بيلة المبيضات ووفاة المريض. تشابهت دراستنا مع دراسة He وزملائه في الصين (2019)[120] والتي كانت نسبة وفيات المرضى الإيجابيين أعلى على نحو مهم من نسبة وفيات السلبيين حيث سجّلت تلك الدراسة نسب وفيات بلغت 34.2% و10.2% عند مجموعتي المرضى، أما دراسة Ghiasian وزملائه فلم تجد علاقة مهمة بين بيلة المبيضات ووفاة المريض حيث كانت نسب الوفيات عند الإيجابيين 34% وعند السلبيين 27.6% مع قيمة P= 0.252. رغم تسجيل الدراسات لارتفاع في نسبة الوفيات عند مرضى العناية الذين تظهر عندهم بيلة مبيضات، إلا أن العلاقة ليسَت مُثبتة وترتبط بالحالة العامة السيئة للمريض ووجود مراضات مرافقة عنده، وهذا يفّسر اختلاف نسب الوفيات بين الدراسات.

لم تتوفر في الدراسة الحالية إمكانية لمتابعة تطور الإنتان الفطري الغازي عند المريض نظراً لعدم اعتماد الأطباء السريريين على زرع الدم الفطري لإثبات الشك بالإنتان الفطري أو نفيه واكتفائهم بالتوجه السريري لوصف مضادات الفطور للمرضى. كانت نسبة إعطاء مضادات الفطور الجهازية للمرضى الخاضعين للدراسة منخفضة حيث بلغت 11.2% مع رجحان واضح لفئة المرضى الإيجابيين (26.3% مقابل 2.1%، P< 0.001) مما يدل على احتمال أعلى لتطور إنتان فطري عند المرضى الذين تتواجد عندهم مبيضات في البول، من دون أن نتمكن من تحديد مصدر الإنتان لغياب الزرع المؤكد.

الاستنتاجات:

- تقع نسبة انتشار بيلة المبيضات لدى مرضى العناية في سوريا ضمن الحدود العالمية.
- ترتفع نسبة الإصابة لدى السيدات، لكن الفارق بين إصابة الجنسين غير مهم إحصائياً، كما يمكن أن تُشاهد بيلة المبيضات في مختلف الأعمار.
- يبقى نوع *C.albicans* أكثر شيوعاً من الأنواع المعزولة من مرضى العناية مع ارتفاع نسبة انتشار الأنواع الأخرى على نحوٍ متزايد والتي يأتي في مقدمتها *C.glabrata* بنفس ترتيب الشيوع في الدراسات العالمية.
- يمكن لاختبار أنبوب الإنتاش أن يمثل طريقة سريعة وغير مكلفة لتمييز المُبيضّة البيضاء من الأنواع الأخرى التي ترتفع نسبة مقاومتها لمضادات الفطور وخصوصاً الآزولات.
- ثمّة ارتفاع ملحوظ في نسب مقاومة أنواع المبيضات لمضادات الفطور التقليدية وخصوصاً *C.krusei* و*C.glabrata*.
- أشيع عوامل الخطر التي ارتبطت إحصائياً بظهور بيلة المبيضات عند مرضى العناية كانت استخدام الصادات واسعة الطيف، والسوابق المرضية البولية، والداء السكري، بينما لم يُلاحظ ارتباط بين ظهور بيلة المبيضات واستخدام الستيرويدات أو خضوع المريض لجراحة كبرى.
- تشير المعدلات العالية لبقاء المرضى الإيجابيين في العناية المشددة وكذلك الوفيات إلى ضرورة متابعة المرضى الإيجابيين ومراقبة حالتهم على نحوٍ دقيق.

التوصيات والمقترحات:

- الاهتمام بالكشف عن بيلة المبيضات عند مرضى العناية المشددة عن طريق زرع البول للكشف عن الفطور وتحديد الأنواع سواء باختبار أنبوب الإنتاش السريع أم بالاختبارات الأخرى الأكثر دقة.

- العمل على ضبط عوامل الخطر المرتبطة بظهور بيلة المبيضات عند مرضى العناية، مثل وضع استطباب دقيق لتركيب القثطرة البولية والحد من الاستخدام الواسع لصادات إن كان ذلك ممكناً وكذلك ضبط الداء السكري عند المرضى السكريين.
- إجراء دراسات حشدية أوسع وعلى عينة أكبر من المرضى لتحديد أهمية الحالة بشكل أوضح، وكذلك التأكيد على أهمية إجراء دراسات لمعرفة أنواع المبيضات الشائعة في بلادنا وحساسيتها لمضادات الفطور، خصوصاً مع التقارير الأخيرة حول تزايد انتشار نوع *C. auris* المستجد عالي الخطورة.

قائمة المراجع

1. Magill, S. S., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Kainer, M. A., et al. (2014). Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections. **New England Journal of Medicine**, 370(13), 1198-1208.
2. Richards, M. J., Edwards, J. R., Culver, D. H., Gaynes, R. P., & System, N. N. I. S. (2000). Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. **Infection Control**, 21(8), 510-515.
3. Burton, D. C., Edwards, J. R., Srinivasan, A., Fridkin, S. K., & Gould, C. V. (2011). Trends in catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units—United States, 1990–2007. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, 32(8), 748-756.
4. Gharaghani, M., Taghipour, S., Halvaeezadeh, M., & Mahmoudabadi, A. Z. (2018). Candiduria; a review article with specific data from Iran. **Turkish journal of urology**, 44(6), 445.
5. Flores-Mireles, A., Hreha, T. N., & Hunstad, D. A. (2019). Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. **Topics in spinal cord injury rehabilitation**, 25(3), 228-240.
6. Ghiasian, S. A., Aghamirian, M. R., & Eshghi, G. R. (2014). Nosocomial candiduria in critically Ill patients admitted to intensive care units in Qazvin, Iran. **Avicenna Journal of Clinical Microbiology**, 1(2).
7. Passos, X. S., Sales, W. S., Maciel, P. J., Costa, C. R., Miranda, K. C., Lemos, J. d. A., et al. (2005). Candida colonization in intensive care unit patients' urine. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 100, 925-928.
8. Ahmadi, F., Ghazvini, R. D., Hashemi, S. J., Ramezanalipour, Z., Chabavizadeh, J., Rafat, Z., et al. (2022). Epidemiologic and Antifungal Susceptibility Profile of Candiduria Among Patients Hospitalized in The Nephrology and Intensive Care Unit Wards, Tehran, Iran. **JUNDISHAPUR JOURNAL OF MICROBIOLOGY**, 15(5).
9. Harvey, R. A., Champe, P. C., & Fisher, B. D. (2007). **Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology** (Vol. 2). Baltimor: USA. Lippincott Williams & Wilkins. p: 438
10. Dismukes, W. E., Pappas, P. G., & Sobel, J. D. (2003). **clinical mycology**. New York: USA. Oxford. p: 519
11. Murray, P. R. (2018). **BASIC MEDICAL MICROBIOLOGY**. Philadelphia: USA. ELSEVIER. p: 232
12. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2021). Mycology. In **Medical Microbiology** (Vol. 9, p. 571-684). New York: USA. ELSEVIER.
13. Kauffman, C. A., Pappas, P. G., Sobel, J. D., & Dismukes, W. E. (2011). **Essentials of Clinical Mycology** (Vol. 2). London: UK. Springer. p: 553
14. Feldmann, H. (2011). **Yeast: molecular and cell biology** (2nd ed.). John Wiley & Sons.
15. Theel, E. S., & Doern, C. D. (2013). Point-counterpoint: β-d-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. **Journal of Clinical Microbiology**, 51(11), 3478-3483.
16. Borman, A. M., & Summerbell, R. C. (2015). Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, and agents of superficial mycoses. **Manual of Clinical Microbiology**, 2128-2152.
17. Ahmed, A. O., De Hoog, G. S., & van de Sande, W. W. (2015). Fungi causing eumycotic mycetoma. **Manual of Clinical Microbiology**, 11, 2173-2187.
18. Schwartz, I. S., Maphanga, T. G., & Govender, N. P. (2018). Emergomyces: a new genus of dimorphic fungal pathogens causing disseminated disease among immunocompromised persons globally. **Current Fungal Infection Reports**, 12(1), 44-50.
19. Vazquez, J. A., & Sobel, J. D. (2011). Candidiasis. In **Essentials of Clinical Mycology** (Vol. 2, p. 167-206). London: UK. Springer.
20. Viviani, M. A., & Tortorano, A. M. (2009). Cryptococcus. In **clinical Mycology** (p. 231-249). Elsevier.
21. Patterson, T. F. (2011). Aspergillosis. In **Essentials of Clinical Mycology** (p. 243-263). Springer.

22. Vallabhaneni, S., Benedict, K., Derado, G., & Mody, R. K. (2017). **Trends in hospitalizations related to invasive aspergillosis and mucormycosis in the United States, 2000–2013**. Paper presented at the Open forum infectious diseases.
23. Cortez, K. J., Roilides, E., Quiroz-Telles, F., Meletiadis, J., Antachopoulos, C., Knudsen, T., et al. (2008). Infections caused by Scedosporium spp. **Clinical Microbiology Reviews**, 21(1), 157-197.
24. McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2017). **Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods** (Vol. 23). Elsevier Health Sciences. p: 1566
25. .). **CHROMagar™ Candida**, https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida/.
26. Vetter, E., Torgerson, C., Feuker, A., Hughes, J., Harmsen, S., Schleck, C., et al. (2001). Comparison of the BACTEC MYCO/F Lytic bottle to the isolator tube, BACTEC Plus Aerobic F/bottle, and BACTEC Anaerobic Lytic/10 bottle and comparison of the BACTEC Plus Aerobic F/bottle to the Isolator tube for recovery of bacteria, mycobacteria, and fungi from blood. **Journal of Clinical Microbiology**, 39(12), 4380-4386.
27. Achkar, J. M., & Fries, B. C. (2010). Candida infections of the genitourinary tract. **Clinical Microbiology Reviews**, 23(2), 253-273.
28. Berkhout, C. (1923). De Schimmelgeschlachten Monilia, Oidium, Oospora. In: Torula.
29. NCBI.). NCBI: txid5475. **National Library of Medicine**.
30. Ruiz-Gaitán, A., Moret, A. M., Tasias-Pitarch, M., Aleixandre-López, A. I., Martínez-Morel, H., Calabuig, E., et al. (2018). An outbreak due to Candida auris with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. **Mycoses**, 61(7), 498-505.
31. Pfaller, M., Diekema, D., Jones, R., Sader, H. S., Fluit, A., Hollis, R., et al. (2001). International surveillance of bloodstream infections due to Candida species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. **Journal of Clinical Microbiology**, 39(9), 3254-3259.
32. Fidel Jr, P. L., Vazquez, J. A., & Sobel, J. D. (1999). Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. **Clinical Microbiology Reviews**, 12(1), 80-96.
33. Sanchez, V., Vazquez, J. A., Barth-Jones, D., Dembry, L., Sobel, J. D., & Zervos, M. J. (1993). Nosocomial acquisition of Candida parapsilosis: an epidemiologic study. **The American journal of medicine**, 94(6), 577-582.
34. Kontoyiannis, D. P., Vaziri, I., Hanna, H. A., Boktour, M., Thornby, J., Hachem, R., et al. (2001). Risk factors for Candida tropicalis fungemia in patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases**, 33(10), 1676-1681.
35. Brown, A. J., & Gow, N. A. (1999). Regulatory networks controlling Candida albicans morphogenesis. **Trends in microbiology**, 7(8), 333-338.
36. Odds, F. (1988). Ecology of Candida and Epidemiology of Candidadosis. **Candida and candidosis**, 68-92.
37. Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases**, 39(3), 309-317.
38. Beck-Sague, C. M., Jarvis, W. R., & System, N. N. I. S. (1993). Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. **The Journal of infectious diseases**, 1247-1251.
39. Blumberg, H. M., Jarvis, W. R., Soucie, J. M., Edwards, J. E., Patterson, J. E., Pfaller, M. A., et al. (2001). Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. **Clinical Infectious Diseases**, 33(2), 177-186.
40. Fridkin, S. K., & Jarvis, W. R. (1996). Epidemiology of nosocomial fungal infections. **Clinical Microbiology Reviews**, 9(4), 499-511.

41. Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., Frenk, E., & Auckenthaler, R. (1994). Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. **Annals of surgery**, 220(6), 751.
42. Bross, J., Talbot, G. H., Maislin, G., Hurwitz, S., & Strom, B. L. (1989). Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. **The American journal of medicine**, 87(6), 614-620.
43. Pfaller, M. A., & Diekema, D. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, 20(1), 133-163.
44. Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A., et al. (2008). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. **Infection Control**, 29(11), 996-1011.
45. Abi-Said, D., Anaissie, E., Uzun, O., Raad, I., Pinzcowski, H., & Vartivarian, S. (1997). The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. **Clinical Infectious Diseases**, 24(6), 1122-1128.
46. Marr, K. A., Seidel, K., Slavin, M. A., Bowden, R. A., Schoch, H. G., Flowers, M. E., et al. (2000). Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, 96(6), 2055-2061.
47. Horn, D. L., Neofytos, D., Anaissie, E. J., Fishman, J. A., Steinbach, W. J., Olyaei, A. J., et al. (2009). Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. **Clinical Infectious Diseases**, 48(12), 1695-1703.
48. de Repentigny, L., Lewandowski, D., & Jolicoeur, P. (2004). Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. **Clinical Microbiology Reviews**, 17(4), 729-759.
49. Kirkpatrick, C. (1994). Chronic mucocutaneous candidiasis. **J Am Acad Dermatol**, 31(3 Pt 2), S14-17.
50. Ahonen, P., Myllärniemi, S., Sipilä, I., & Perheentupa, J. (1990). Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. **New England Journal of Medicine**, 322(26), 1829-1836.
51. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., Benjamin Jr, D. K., Calandra, T. F., Edwards Jr, J. E., et al. (2009). Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 48(5), 503.
52. Berenguer, J., Buck, M., Witebsky, F., Stock, F., Pizzo, P. A., & Walsh, T. J. (1993). Lysis—Centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis disseminated versus single-organ infection. **Diagnostic microbiology**, 17(2), 103-109.
53. Grubb, S. E., Murdoch, C., Sudbery, P. E., Saville, S. P., Lopez-Ribot, J. L., & Thornhill, M. H. (2009). Adhesion of Candida albicans to endothelial cells under physiological conditions of flow. **Infection and Immunity**, 77(9), 3872-3878.
54. Saville, S. P., Lazzell, A. L., Chaturvedi, A. K., Monteagudo, C., & Lopez-Ribot, J. L. (2008). Use of a genetically engineered strain to evaluate the pathogenic potential of yeast cell and filamentous forms during Candida albicans systemic infection in immunodeficient mice. **Infection and Immunity**, 76(1), 97-102.
55. Naglik, J. R., Challacombe, S. J., & Hube, B. (2003). Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, 67(3), 400-428.
56. Ghannoum, M. A. (2000). Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. **Clinical Microbiology Reviews**, 13(1), 122-143.

57. Hoyer, L. L., Green, C. B., Oh, S.-H., & Zhao, X. (2008). Discovering the secrets of the Candida albicans agglutinin-like sequence (ALS) gene family—a sticky pursuit. **Medical mycology**, 46(1), 1-15.
58. Domergue, R., Castaño, I., De Las Peñas, A., Zupancic, M., Lockatell, V., Hebel, J. R., et al. (2005). Nicotinic acid limitation regulates silencing of Candida adhesins during UTI. **Science**, 308(5723), 866-870.
59. Grubb, S. E., Murdoch, C., Sudbery, P. E., Saville, S. P., Lopez-Ribot, J. L., & Thornhill, M. H. (2008). Candida albicans-endothelial cell interactions: a key step in the pathogenesis of systemic candidiasis. **Infection and Immunity**, 76(10), 4370-4377.
60. Czechowicz, P., Nowicka, J., & Gościniak, G. (2022). Virulence Factors of Candida spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. **International Journal of Molecular Sciences**, 23(11), 5895.
61. Mashaly, G. E.-S., & Zeid, M. S. (2022). Candida albicans Genotyping and Relationship of Virulence Factors with Fluconazole Tolerance in Infected Pediatric Patients. **Infection and Drug Resistance**, 15, 2035.
62. Jain, N., Kohli, R., Cook, E., Gialanella, P., Chang, T., & Fries, B. (2007). Biofilm formation by and antifungal susceptibility of Candida isolates from urine. **Applied environmental microbiology**, 73(6), 1697-1703.
63. Anderson, J. M., & Soll, D. R. (1987). Unique phenotype of opaque cells in the white-opaque transition of Candida albicans. **Journal of bacteriology**, 169(12), 5579-5588.
64. Kvaal, C., Lachke, S. A., Srikantha, T., Daniels, K., McCoy, J., & Soll, D. R. (1999). Misexpression of the opaque-phase-specific gene PEP1 (SAP1) in the white phase of Candida albicans confers increased virulence in a mouse model of cutaneous infection. **Infection and Immunity**, 67(12), 6652-6662.
65. Lachke, S. A., Joly, S., Daniels, K., & Soll, D. R. (2002). Phenotypic switching and filamentation in Candida glabrata. **Microbiology**, 148(9), 2661-2674.
66. Miller, M. G., & Johnson, A. D. (2002). White-opaque switching in Candida albicans is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating. **Cell**, 110(3), 293-302.
67. Lohse, M. B., & Johnson, A. D. (2008). Differential phagocytosis of white versus opaque Candida albicans by Drosophila and mouse phagocytes. **PloS one**, 3(1), e1473.
68. Brockert, P. J., Lachke, S. A., Srikantha, T., Pujol, C., Galask, R., & Soll, D. R. (2003). Phenotypic Switching and Mating Type Switching of Candida glabrata at Sites ofColonization. **Infection and Immunity**, 71(12), 7109-7118.
69. Richardson, M., & Rautemaa, R. (2009). How the host fights against Candida infections. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, 14(11), 4363-4375.
70. Deorukhkar, S. (2017). Immunity to Candida infection: An overview. **MOJ Immunol**, 5(1), 00144.
71. Deorukhkar, S. C., Saini, S., & Mathew, S. (2014). Non-albicans Candida infection: an emerging threat. **Interdisciplinary perspectives on infectious diseases**, 2014.
72. Netea, M. G., & Maródi, L. (2010). Innate immune mechanisms for recognition and uptake of Candida species. **Trends in immunology**, 31(9), 346-353.
73. Enwonwu, C. O., & Meeks, V. I. (1996). Oral candidiasis, HIV, and saliva glucocorticoids. **The American journal of pathology**, 148(4), 1313.
74. Fidel Jr, P. (2002). Immunity to candida. **Oral diseases**, 8, 69-75.
75. Helmerhorst, E. J., Van't Hof, W., Breeuwer, P., Veerman, E. I., Abee, T., Troxler, R. F., et al. (2001). Characterization of histatin 5 with respect to amphipathicity, hydrophobicity, and effects on cell and mitochondrial membrane integrity excludes a candidacidal mechanism of pore formation. **Journal of Biological Chemistry**, 276(8), 5643-5649.
76. van der Meer, J. W., van de Veerdonk, F. L., Joosten, L. A., Kullberg, B.-J., & Netea, M. G. (2010). Severe Candida spp. infections: new insights into natural immunity. **International journal of antimicrobial agents**, 36, S58-S62.

77. Duggan, S., Leonhardt, I., Hünniger, K., & Kurzai, O. (2015). Host response to Candida albicans bloodstream infection and sepsis. **Virulence**, 6(4), 316-326.
78. Demirezen, Ş., Dönmez, H. G., Özcan, M., & Beksaç, M. S. (2015). Evaluation of the relationship between fungal infection, neutrophil leukocytes and macrophages in cervicovaginal smears: Light microscopic examination. **Journal of Cytology/Indian Academy of Cytologists**, 32(2), 79.
79. Srinivasan, A., Lopez-Ribot, J. L., & Ramasubramanian, A. K. (2014). Overcoming antifungal resistance. **Drug Discovery Today: Technologies**, 11, 65-71.
80. Sobel, J. (2002). Controversies in the diagnosis of candiduria: what is the critical colony count. **Curr Treat Opt Infect Dis**, 4, 81-83.
81. Gajdács, M., Dóczi, I., Ábrók, M., Lázár, A., & Burián, K. (2019). Epidemiology of candiduria and Candida urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey. **Central European journal of urology**, 72(2), 209.
82. Fisher, J. F. (2011). Candida urinary tract infections—epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment: executive summary. **Clinical Infectious Diseases**, 52(suppl_6), S429-S432.
83. Zarei-Mahmoudabadi, A., Zarrin, M., Ghanatir, F., & Vazirianzadeh, B. (2012). Candiduria in hospitalized patients in teaching hospitals of Ahvaz. **Iranian journal of microbiology**, 4(4), 198.
84. Kobayashi, C. C. B. A., de Fátima Lisboa Fernandes, O., Miranda, K. C., de Sousa, E. D., & do Rosário Rodrigues Silva, M. (2004). Candiduria in hospital patients: a study prospective. **Mycopathologia**, 158(1), 49-52.
85. Álvarez-Lerma, F., Nolla-Salas, J., León, C., Palomar, M., Jordá, R., Carrasco, N., et al. (2003). Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. **Intensive care medicine**, 29(7), 1069-1076.
86. Padawer, D., Pastukh, N., Nitzan, O., Labay, K., Aharon, I., Brodsky, D., et al. (2015). Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. **American journal of infection control**, 43(7), e19-e22.
87. Magill, S. S., Swoboda, S. M., Johnson, E. A., Merz, W. G., Pelz, R. K., Lipsett, P. A., et al. (2006). The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. **Diagnostic microbiology**, 55(4), 293-301.
88. Bougnoux, M.-E., Kac, G., Aegerter, P., d'Enfert, C., & Fagon, J.-Y. (2008). Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. **Intensive care medicine**, 34(2), 292-299.
89. Storfer, S. P., Medoff, G., Fraser, V. J., Powderly, W. G., & Dunagan, W. C. (1994). Candiduria: retrospective review in hospitalized patients. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, 3(1), 23-29.
90. Simpson, C., Blitz, S., & Shafran, S. D. (2004). The effect of current management on morbidity and mortality in hospitalised adults with funguria. **Journal of Infection**, 49(3), 248-252.
91. Harris, A. D., Castro, J., Sheppard, D. C., Carmeli, Y., & Samore, M. H. (1999). Risk factors for nosocomial candiduria due to Candida glabrata and Candida albicans. **Clinical Infectious Diseases**, 29(4), 926-928.
92. Hassaneen, A. M., Ghonaim, R. A., Hassanin, H. M., Salama, N. A., & Elgohary, T. (2014). Different aspects of candiduria as an important nosocomial infection. **Med J Cairo Univ**, 82(1), 199-204.
93. Fisher, J. F., Chew, W. H., Shadomy, S., Duma, R. J., Mayhan, C. G., & House, W. C. (1982). Urinary tract infections due to Candida albicans. **Reviews of infectious diseases**, 4(6), 1107-1118.
94. Weinstein, R. A., Lundstrom, T., & Sobel, J. (2001). Nosocomial candiduria: a review. **Clinical Infectious Diseases**, 32(11), 1602-1607.
95. Mohammadi, P., Shoaie, N., & Mohammadi, S. R. (2012). Isolation and detection of yeast biofilms from urine catheters of infectious patients. **JUNDISHAPUR JOURNAL OF MICROBIOLOGY**, 5(4), 533-536.

96. Kauffman, C. A., Vazquez, J. A., Sobel, J. D., Gallis, H. A., McKinsey, D. S., Karchmer, A., et al. (2000). Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. **Clinical Infectious Diseases**, 30(1), 14-18.
97. Febre, N., Silva, V., Medeiros, E. A. S. d., Wey, S. B., Colombo, A. L., & Fischman, O. (1999). Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. **Journal of Clinical Microbiology**, 37(5), 1584-1586.
98. Bukhary, Z. A. (2008). Candiduria: a review of clinical significance and management. **Saudi Journal of Kidney Diseases**, 19(3), 350.
99. Kauffman, C. A. (2005). Candiduria. **Clinical Infectious Diseases**, 41(Supplement_6), S371-S376.
100. Lehner, T. (1964). Systemic candidiasis and renal involvement. **Lancet**, 1, 1414-1416.
101. Aubron, C., Suzuki, S., Glassford, N. J., Garcia-Alvarez, M., Howden, B. P., & Bellomo, R. (2015). The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. **Epidemiology and Infection**, 143(3), 653-662.
102. Sobel, J. D., Kauffman, C., McKinsey, D., Zervos, M., Vazquez, J. A., Karchmer, A., et al. (2000). Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. **Clinical Infectious Diseases**, 30(1), 19-24.
103. Pemán, J., & Ruiz-Gaitán, A. (2018). Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria. **Hospital Practice**, 46(5), 243-245.
104. Ayeni, O., Riederer, K. M., Wilson, F., & Khatib, R. (1999). Clinicians' reaction to positive urine culture for Candida organisms. **Mycoses**, 42(4), 285-289.
105. Cornely, O., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B., Lortholary, O., et al. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. **Clinical Microbiology & Infection**, 18, 19-37.
106. Cuervo, G., Garcia-Vidal, C., Puig-Asensio, M., Vena, A., Meije, Y., Fernández-Ruiz, M., et al. (2017). Echinocandins compared to fluconazole for candidemia of a urinary tract source: a propensity score analysis. **Clinical Infectious Diseases**, 64(10), 1374-1379.
107. Tambyah, P. A., Knasinski, V., & Maki, D. G. (2002). The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, 23(1), 27-31.
108. Gould, C. V., Umscheid, C. A., Agarwal, R. K., Kuntz, G., Pegues, D. A., & Committee, H. I. C. P. A. (2010). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, 31(4), 319-326.
109. García-Agudo, L., Rodríguez-Iglesias, M., & Carranza-González, R. (2018). Approach of clinicians to candiduria and related outcome in the elderly. **Journal de Mycologie Médicale**, 28(3), 428-432.
110. Ghasemi, R., Rabiei, M. M., Lotfali, E., Abolghasemi, S., & Ansari, S. (2020). Candiduria: Prevalence, identification of isolated candida species and trends in antifungal susceptibility in hospitalized patients. **Novelty in Biomedicine**, 8(2), 71-76.
111. MICROBIOLOGY, A. S. F. (2016). Carbohydrate Fermentation Protocol. In **Phenol red carbohydrate broth**.
112. LOPEZ, J., DALLE, F., MANTELIN, P., MOIROUX, P., NIERLICH, A.-C., PACOT, A. S., et al. (2000). Rapid Identification of Candida glabrata Based on Trehalose and Sucrose

Assimilation Using Rosco Diagnostic Tablets. **Journal of Clinical Microbiology**, 39, 1172-1174.
113. Devadas, S. M., Ballal, M., Prakash, P. Y., Hande, M. H., Bhat, G. V., & Mohandas, V. (2017). Auxanographic Carbohydrate Assimilation Method for Large Scale Yeast Identification. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 11(4).
114. Guideline, A. NCCLS document M44-A (ISBN 1-56238-532-1). In: NCCLS.
115. KuMar, D., Bhattacharyya, S., Gupta, P., Banerjee, G., & Singh, M. (2015). Comparative analysis of disc diffusion and E-test with broth micro-dilution for susceptibility testing of clinical

Candida isolates against amphotericin B, fluconazole, voriconazole and caspofungin. **Journal of clinical diagnostic research: JCDR**, 9(11), DC01.

116. Giri, S., & Kindo, A. J. (2014). Evaluation of antifungal susceptibility testing in Candida isolates by Candifast and disk-diffusion method. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**, 57(4), 595.
117. Bizuayehu, H., Bitew, A., Abdeta, A., & Ebrahim, S. (2022). Catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units at a selected tertiary hospital, Addis Ababa, Ethiopia. **PloS one**, 17(3), e0265102.
118. Nyirjesy, P., Alexander, A. B., Velma Weitz, M. (2005). Vaginal Candida parapsilosis: Pathogen or Bystander? **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, 13(1), 37-41.
119. المقداد, م., & الكفري, ع. (2019). دراسة حساسية المبيضات البيض المعزولة من العينات المرضية المختلفة من مرضى مستشفيي المواساة و الأطفال الجامعي لمضادات الفطريات. **مجلة التشخيص المخبري**, 8(7).
120. He, Z., Liu, Y., Wang, T., Cheng, Y., Chen, J., & Wang, F. (2019). Candiduria in hospitalized patients: an investigation with the Sysmex UF-1000i urine analyzer. **Peer J**, 7.

Abstract:

Background and objectives: Catheter associated urinary tract infections (CAUTIs) in patients admitted to intensive care units (ICUs) are considered a major health problem and *candida* emerges as an important causative agent in these settings, while the importance of candiduria remains unclear. Our study aimed to detect the prevalence of candiduria in patients admitted to intensive care units at Almouwasat University Hospital.

Methods and materials: This cross-sectional study was conducted in Almouwasat University Hospital between October 2022 and march 2023. A total of 152 patients admitted to intensive care units in the hospital were examined. Their medical data were recorded, and a urine specimen was collected from each patient for mycological culture on sabouraud dextrose agar. Germ tube, sugar fermentation and antifungal susceptibility tests were conducted for positive samples.

Results: Candiduria prevalence was 37.5%, it was higher in females than in males (46% vs. 31%), and age group ≥ 81 recorded the highest prevalence rate with 62.5%. *C. albicans* was the most frequently isolated species in (29.8%) of patients followed by *C. glabrata* (24.6%). Isolated species showed high rates of resistance against fluconazole specially *C. glabrata* and *C. krusei*, whereas all species were well susceptible to amphotericin B. Antibiotic therapy was the most prevalent risk factor (96.5%), followed by urinary tract abnormalities, corticosteroids use, diabetes mellitus and major surgical procedure.

Conclusion: Candiduria prevalence rate in patients admitted to ICU in Syria is similar to that found in international studies. *C. albicans* remains the most common isolated species. Antibiotic therapy, urinary tract abnormalities and diabetes mellitus are the most common associated risk factors. Germ tube test is considered a rapid procedure to differentiate *C. albicans* from other non-albicans species.

Keywords: Candida, Candiduria, Catheter associated urinary tract infections (CAUTIs), Intensive care unit (ICU).

Syrian Arab Repuplic

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Laboratory Medicine

Frequency Of Candiduria In Patients Admitted To Intensive Care Units At Almouwasat University Hospital

A Scientific research prepared for getting a postgraduate certificate in Laboratory Medicine

By:

Yousef Assad Ghanima

Supervised by:

Asst.Prof.Dr. Amal Assaf

2023