Archive of SID

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۱، شماره ۲، تابستان ۹۰، صفحات ۱۲۸ تا ۱۳۳

Review Article

جدا سازی گونه‌های کاندیدا از نمونه لاواژ برونکوآلوئولار (BAL) بیماران ریوی در بیمارستان شریعتی تهران

سیمین تقی‌پور[۱]، پریوش کردبچه[۲]، فریده زینی[۳]، ساسان صابر[۴]، محمود محمودی[۵]، روشنک داعی[۶]، مهین صف آرا[۷]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] استاد، متخصص بیماری‌های عفونی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۳] استاد، دکترای قارچ شناسی پزشکی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۴] دانشیار، متخصص بیماری‌های داخلی ریه، گروه آموزشی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۵] استاد، دکترای آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۶] استادیار، دکترای قارچ شناسی پزشکی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۷] دکترای قارچ شناسی پزشکی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *شناخت کاندیدیازیس ریوی همواره با مشکلاتی مواجه بوده است. گرچه جداسازی گونه‌های کاندیدا از نمونه لاواژ برونکوآلوئولار (BAL) به طور معمول نمایانگر تشخیص قطعی این بیماری نیست، ولی در بیماران مستعد با ایمنی سرکوب شده، جداسازی کاندیدا از ترشحات تنفسی می‌تواند مفید بوده و ما را به تشخیص و درمان سریع این عفونت قارچی هدایت نماید.*

روش بررسی: *در یک مطالعه مقطعی، نمونه لاواژ برونکوآلوئولار ۱۴۴ بیمار مبتلا به بیماری زمینه‌ای و علایم ریوی مطالعه گردید. از تمامی نمونه‌ها آزمایش مستقیم به عمل آمد و کشت بر روی محیط کروم آگار کاندیدا صورت گرفت. از محیط کورن میل آگار و تست تشخیصی API 20C جهت تشخیص گونه‌های کاندیدا استفاده شد.*

یافته‌ها: *گونه‌های کاندیدا از ۷۴ نمونه (۵۱/۴ درصد) جدا گردیدند. شایع‌ترین گونه جدا شده، کاندیدا آلبیکنس (۶۹/۷ درصد) و سپس به ترتیب کاندیدا گلابراتا (۲۰/۲ درصد)، کاندیدا کفایر (۵/۶ درصد)، کاندیدا کروزه‌ای (۲/۲ درصد) وکاندیدا تروپیکالیس (۱/۲ درصد) بودند. هیپرکلونیزاسیون ($\geq 10^3$ cfu/ml) در ۱۰ بیمار دیده شد.*

نتیجه‌گیری: *کاندیدای غیرآلبیکنس (۳۰/۳ درصد) در نمونه‌های تنفسی بیماران این مطالعه شایع بوده و نیازمند روش‌های تشخیصی و پیگیری است. حساسیت کم گونه‌های غیر آلبیکنس نسبت به داروهای متداول در عفونت‌های قارچی و هیپرکلونیزاسیون باید در نظر گرفته شود.*

واژگان کلیدی: *BAL، پنومونی، کاندیدیازیس.*

مقدمه

پیشرفت‌های اخیر در پزشکی و به کارگیری روش‌های نوین درمانی با پیدایش جمعیت رو به رشدی از بیماران با ایمنی معیوب و مستعد کسب عفونت‌های مهاجم و خطرناک قارچی همراه است (۴-۱). گزارشات مختلف نشان می‌دهند که میزان بروز کاندیدیازیس منتشر در مقایسه با دو دهه قبل ۲۰-۱۵ برابر افزایش داشته است (۵). ریه یکی از مهم‌ترین اعضای درگیر در این بیماران است، به طوری که در اتوپسی‌های به عمل آمده از مبتلایان به کاندیدیازیس منتشر، گرفتاری ریه در اغلب آنها مشاهده شده و تقریباً در نیمی از بیماران

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه انگل شناسی وقارچ شناسی پزشکی، دکتر پریوش کردبچه (email: pkhordbacheh@tums.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۶/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۹

www.SID.ir

Archive of SID

شایع‌ترین عضو گرفتار بوده است (۴، ۶). علایم بالینی کاندیدیازیس ریوی غیراختصاصی بوده و مرگ و میر ناشی از آن قابل توجه می‌باشد(۱، ۳). لذا تشخیص سریع و درمان به موقع بیماری از ضروریات است. تشخیص قطعی بیماری با نشان دادن تهاجم در برش‌های نسجی میسر است، ولی انجام بیوپسی ریه در بسیاری از بیماران امکان‌پذیر نیست (۷). گرچه جداسازی گونه‌های کاندیدا از نمونه لاواژ برونکوآلوئولار (BAL) نشان دهنده حتمی ابتلا بیمار به پنومونی کاندیدایی نمی‌باشد، ولی می‌تواند ما را در تشخیص زودرس بیماری در افراد مستعد یاری نماید. زیرا کلونیزاسیون قارچ در بیش از دو ناحیه از بدن و یا کشت مثبت خون، مایع پلور و یا هر مایع استریل دیگر ممکن است در تصمیم گیری جهت شروع درمان بدون انجام بیوپسی کمک کننده باشد (۸، ۹). لذا در این مطالعه سعی شد با کشت کمی نمونه BAL بیماران ریوی زمینه‌دار، ضمن جداسازی و شناسایی گونه‌های مختلف کاندیدا، بیماران از نظر میزان کلونیزاسیون کاندیدا بررسی شوند.

مواد و روشها

در یک مطالعه مقطعی (cross sectional)، در طی ۸ ماه (آبان ۱۳۸۶ لغایت خرداد ۱۳۸۷) از میان بیماران مراجعه کننده و بستری در بیمارستان دکترشریعتی تهران که اندیکاسیون برونکوسکوپی داشتند، ۱۴۴ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که کمترین درصد کاندیدیازیس در بیماران بستری در بخش ICU دارای بیماری زمینه‌ای حدود ۱۰ درصد می‌باشد. لذا با اطمینان ۹۵ درصد و اشتباهی کمتر از ۵ درصد، با توجه به فرمول زیر نمونه‌ای به حجم ۱۴۴ نفر کافی است.

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/2}\, p(1-p)}{d^2}$$

نمونه BAL توسط پزشک متخصص ریه با انجام برونکوسکوپی و به روش استاندارد تهیه گردید. نمونه‌ها در لوله‌های استریل جمع‌آوری و بلافاصله به آزمایشگاه قارچ شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انتقال داده شدند. نمونه‌های غلیظ با حجم مساوی پانکراتین ۰/۵ درصد رقیق و برای مدت ۲-۱ ساعت در ۲۵ درجه سانتی‌گراد روی شیکر مخلوط شدند. نمونه‌های رقیق و مایع به طور مستقیم آزمایش شدند. نمونه‌ها با دور ۲۵۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شدند، مایع رویی دور ریخته شد و از رسوب باقیمانده جهت کشت و تهیه اسمیر استفاده شد. جهت تهیه اسمیر برای آزمایش مستقیم از پتاس ۱۰ درصد و یا رنگ‌آمیزی گرم استفاده گردید.

از رسوب نمونه بر روی محیط کروم آگار کاندیدا کشت داده و سپس به مدت ۷۲-۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. بعد از این مدت، کلنی‌های تشکیل شده بر روی این محیط، از نظر رنگ و تعداد کلنی مورد بررسی قرار گرفتند. سپس جهت بررسی و تایید تشخیص، از این کلنی‌ها کشت مجددی بر روی محیط کورن میل آگار حاوی توئین ۸۰ داده شد. پلیت‌های مذکور پس از ۷۲ ساعت نگهداری در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد از نظر تولید کلامیدوکونیدی و تشخیص گونه آلبیکنس از گونه‌های غیرآلبیکنس بررسی شدند. تشخیص گونه های غیر آلبیکنس با کیت تجاری API 20C (Biomerieux، فرانسه) بر اساس جذب قندها انجام شد. در نهایت هم‌خوان بودن یا نبودن تست‌ها با روش آماری مک نمار بررسی شد.

یافته‌ها

۱۴۴ بیمار شامل ۷۹ (۹/ ۵۴ درصد) مرد و ۶۵ (۴۵/۱ درصد) زن با محدوده سنی ۸۳-۱۷ سال بررسی شدند. بیماران دارای علایم و نشانه‌های ریوی و بیماری‌های زمینه‌ای مختلف (اتوایمیون، بدخیمی‌ها، ریوی و دیابت) بودند. از ۱۴۴ اسمیر تهیه شده از نمونه BAL این بیماران، تنها در ۲۹ مورد (۲۰ درصد) سلول‌های مخمری جوانه‌دار و سودوهایف مشاهده شد (جدول ۱). با کشت نمونه‌ها در محیط اختصاصی کروم آگار کاندیدا، گونه‌های کاندیدا از ۷۴ نمونه (۵۱/۴ درصد) جدا گردید. این کلنی‌ها به رنگ‌های سبز (کاندیدا آلبیکنس، شکل ۱)، سبز-آبی (تروپیکالیس، شکل ۲) و بنفش و یا سفید (سایر کاندیداها، شکل ۳) بودند. در ضمن با کشت بر روی محیط کروم آگار، در ۱۳ مورد بیش از یک نوع کلنی رشد نمود (شکل ۴). در نهایت با استفاده از این محیط کشت، ۶۱ ایزوله کاندیدا آلبیکنس و ۲۸ ایزوله کاندیدا غیرآلبیکنس تشخیص داده شد. بر اساس آزمون مک نمار (X^2= ۴۵) بین دو روش کشت و مستقیم اختلاف معنی‌داری مشاهده شد.

جدول ۱- مقایسه نتایج حاصل از آزمایش مستقیم و کشت بر روی محیط کروم آگار کاندیدا

	اسمیر		
کشت	مثبت	منفی	جمع
مثبت	۲۹	۴۵	۷۴
منفی	۰	۷۰	۷۰
جمع	۲۹	۱۱۵	۱۴۴

www.SID.ir

Archive of SID

با کشت بر روی محیط کورن میل آگار حاوی توئین ۸۰، ۶۲ ایزوله (۶۹/۷ درصد) کاندیدا آلبیکنس و ۲۷ ایزوله (۳۰/۳ درصد) غیر آلبیکنس تشخیص داده شدند. بر اساس آزمون مک نمار (X^2 =۱) دو روش کشت بر روی محیط کروم آگار و کورن میل آگار از نظر شناسایی گونه‌های آلبیکنس از غیرآلبیکنس با یکدیگر کاملاً همخوانی داشتند (جدول ۲).

جدول ۲- بررسی نتایج حاصل از کشت بر روی محیط کروم آگار کاندیدا در مقایسه با محیط کورن میل آگار در تشخیص گونه آلبیکنس از گونه‌های غیرآلبیکنس

	محیط کروم آگار کاندیدا		جمع
	کاندیدا آلبیکنس	کاندیدا غیرآلبیکنس	
محیط کورن میل آگار			
کاندیدا آلبیکنس	۶۱(۹۸/۴)*	۱(۱/۶)	۶۲(۱۰۰)
کاندیدا غیر آلبیکنس	۰	۲۷(۱۰۰)	۲۷(۱۰۰)
جمع	۶۱	۲۸	۸۹

* تعداد (درصد)

جدول ۳- توزیع فراوانی گونه‌های مخمری شناسایی شده با تست API بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای

	ریوی	بدخیمی	اتوایمیون	دیابت	جمع
C.albicans	۱۷(۲۹/۸)*	۲۱(۳۵/۶)	۹(۴۵)	۳(۳۷/۵)	۵۰(۳۴/۷)
C.glabrata	۳(۵/۳)	۲(۳/۴)	۱(۵)	۲(۲۵)	۸(۵/۶)
C.kefyr	۰	۱(۱/۷)	۰	۰	۱(۰/۷)
C.krusei	۰	۱(۱/۷)	۰	۰	۱(۰/۷)
T.mucoides	۰	۰	۰	۱(۱۲/۵)	۱(۰/۷)
C.albicans + C.glabrata	۱(۱/۷)	۵(۸/۵)	۰	۱(۱۲/۵)	۷(۴/۹)
C.albicans + C.krusei	۰	۱(۱/۷)	۰	۰	۱(۰/۷)
C.albicans + C.kefyr	۰	۲(۳/۴)	۰	۰	۲(۱/۴)
C.glabrata + C.kefyr	۱(۱/۷)	۰	۰	۰	۱(۰/۷)
C.albicans + C.glabrata + C.kefyr	۰	۱(۱/۷)	۰	۰	۱(۰/۷)
C.albicans + C.glabrata +C.tropicalise	۰	۰	۱(۵)	۰	۱(۰/۷)
عدم رشد	۳۵(۶۱/۴)	۲۵(۴۲/۴)	۹(۴۵)	۱(۱۲/۵)	۷۰(۴۸/۶)
جمع	۵۷(۱۰۰)	۵۹(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۸(۱۰۰)	۱۴۴(۱۰۰)

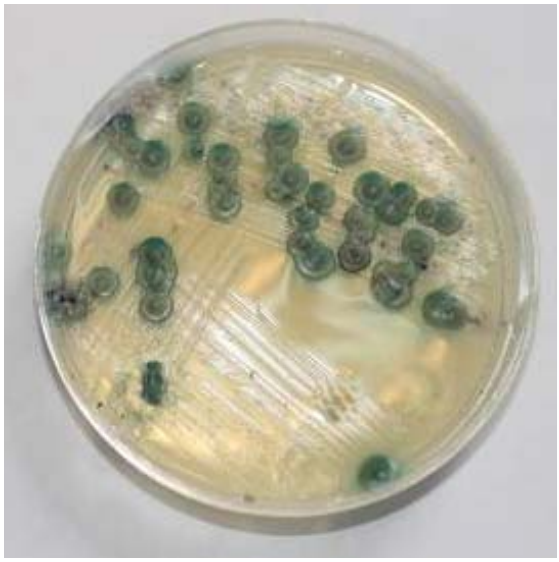
* تعداد (درصد)

با انجام تست بیوشیمیایی API 20C، ۶۲ ایزوله کاندیدا آلبیکنس، ۱۸ ایزوله کاندیدا گلابراتا، ۵ ایزوله کاندیدا کفایر، ۲ ایزوله کاندیدا کروزه‌ای، ۱ ایزوله تروپیکالیس و ۱ ایزوله نیز ترایکوسپورون موکوئیدس جدا شدند. آزمون کای‌دو ارتباط معنی‌داری را بین نوع گونه جدا شده با بیماری زمینه‌ای افراد مورد مطالعه نشان نداد (جدول ۳). در بررسی تعداد کلنی‌های کاندیدایی، تعداد $\geq 10^3$ کلنی به عنوان هیپرکلونیزاسیون در نظر گرفته شد که در ۱۰ بیمار هیپرکلونیزاسیون گونه‌های کاندیدا مشاهده گردید (جدول ۴).

جدول ۴- توزیع فراوانی هیپرکلونیزاسیون کاندیدایی بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای

	ریوی	بدخیمی	اتوایمیون	دیابت
تعداد کلنی کاندیدا				
$\geq 10^3$	۲(۹/۱)*	۳(۸/۸)	۳(۲۷/۳)	۲(۲۸/۶)
$\leq 10^3$	۲۰(۹۰/۹)	۳۱(۹۱/۲)	۸(۷۲/۷)	۵(۷۱/۴)
جمع	۲۲(۱۰۰)	۳۴(۱۰۰)	۱۱(۱۰۰)	۷(۱۰۰)

* تعداد (درصد)



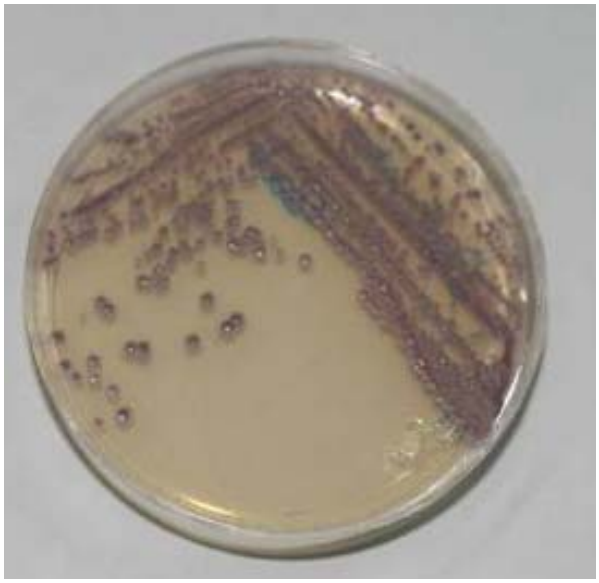
شکل ۱- کلنی سبز رنگ کاندیدا آلبیکنس در محیط کروم آگار کاندیدا در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد پس از ۴۸ ساعت.

شکل ۲- کلنی سبزآبی رنگ کاندیدا تروپیکالیس در محیط کروم آگار کاندیدا در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد پس از ۴۸ ساعت.

www.SID.ir

Archive of SID

شکل ۳- کلنی بنفش رنگ کاندیدا نان آلبیکنس در محیط کروم آگار کاندیدا در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد پس از ۴۸ ساعت.



شکل ۴- کلنی‌های بنفش رنگ کاندیدا گلابراتا و سبز رنگ کاندیدا آلبیکنس در محیط کروم آگار کاندیدا در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد پس از ۴۸ ساعت.

بحث

گونه‌های کاندیدا شایع‌ترین عامل عفونت قارچی در انسان هستند، به طوری که کاندیدیازیس ۸۰-۶۶ درصد عفونت‌های قارچی را تشکیل می‌دهد. میزان بروز کاندیدیازیس منتشر در مقایسه با دو دهه قبل ۲۰-۱۵ برابر افزایش یافته است. در سال ۱۹۹۰ تقریباً ۸۰ درصد تمامی موارد کاندیدمی مربوط به کاندیدا آلبیکنس بود (۱۰،۵). گزارش‌های اخیر از کشورهای جهان، تغییر در اپیدمیولوژی کاندیدیازیس را نشان می‌دهد، بدین صورت که میزان عفونت‌های ایجاد شده توسط کاندیدا آلبیکنس کاهش یافته (تقریباً ۵۴ درصد)، ولی در مقابل گرایش به سمت گونه‌های غیرآلبیکنس به ویژه کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا پاراپسیلوزیس افزایش نشان می‌دهد (۱۱). به طوری که گونه‌های غیرآلبیکنس در ۶۵-۳۵ درصد بیماران مستعد، عامل کاندیدمی بوده است (۱۲).

نکته قابل توجه دیگر، توزیع متفاوت گونه‌های آلبیکنس و غیرآلبیکنس در مناطق مختلف جغرافیایی است. مطالعات نشان می‌دهد که در اروپا کاندیدا گلابراتا دومین گونه شایع (۲۵-۱۵ درصد) بعد از کاندیدا آلبیکنس است، در حالی که در آمریکای لاتین و اسپانیا کاندیدا پاراپسیلوزیس دومین عامل شایع کاندیدیازیس مهاجم بوده و کاندیدا گلابراتا در جایگاه سوم قرار دارد. درمطالعه El-Ebiary و همکاران در سال ۱۹۹۷ از نمونهٔ BAL بیماران، کاندیدا آلبیکنس (۸۰ درصد) بیشترین گونه و کاندیدا کروزه‌ای (۱۰ درصد) کمترین گونهٔ جدا شده بودند (۱۳). سال ۲۰۰۱ در مطالعه‌ای در تایوان در طی بررسی نمونهٔ BAL بیماران، کاندیدا آلبیکنس بیشترین گونه و کاندیدا گلابراتا وکاندیدا تروپیکالیس کمترین گونه جدا شده بودند (۱۴). همچنین در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در دانشگاه تگزاس بر روی نمونه BAL و خلط بیماران، کاندیدا آلبیکنس فراوان‌ترین گونه بود و کاندیدا گلابراتا در جایگاه دوم قرار داشت (۶).

در مطالعهٔ ما از ۸۹ مخمر جدا شده، کاندیداآلبیکنس با ۶۹/۷ درصد و بعد از آن کاندیدا گلابراتا با ۲۰/۲ درصد بیشترین گونه‌های کاندیدایی جدا شده بودند و کاندیدا تروپیکالیس کمترین موارد را شامل می‌شد. به طور کلی در ۳۴/۷ درصد از کل بیماران مورد مطالعه، کاندیدا آلبیکنس از نمونه BAL جدا گردید. کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا کفایر به ترتیب از ۵/۶ درصد، ۰/۷درصد و ۰/۷ درصد بیماران جدا گردید.

در سال ۱۳۶۰، میرزایی در بررسی بیماران ریوی بستری در بیمارستان، ۵۴ مورد مخمر جدا نمود که شامل کاندیدا آلبیکنس (۶۳ درصد) با بیشترین فراوانی و کاندیدا کروزه‌ای (۱/۸ درصد) با کمترین فراوانی بود (۱۷). همچنین در سال ۱۳۷۷، چادگانی‌پور و همکاران در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به توبرکلوزیس، ۳۶ مخمر جدا نمودند که کاندیدا آلبیکنس (۷۲ درصد) بیشترین گونه، کاندیدا گلابراتا (۸/۳ درصد) دومین گونه و کاندیدا کفایر (۵/۵ درصد) کمترین گونه را شامل می‌شد (۱۸). در سال ۱۳۷۹، زمردیان از ۴۳ مخمر جدا شده ازنمونه BAL بیماران ریوی، کاندیدا آلبیکنس را با فراوانی ۶۸/۲ درصد (بیشترین فراوانی) و کاندیدا کفایر را با فراوانی ۲/۳ درصد (کمترین فراوانی) گزارش نمود.

www.SID.ir

Archive of SID

کاندیدا گلابراتا (۱۶ درصد) در موقعیت دوم قرار داشت (۱۹). در مطالعه ما نیز گونه کاندیدا آلبیکنس، همانند سایر مطالعات، بیشترین گونه را شامل می‌شود. از طرفی در مطالعه اخیر از ۵۱/۴ درصد بیماران گونه‌های کاندیدا جدا شد که درمقایسه با سایر مطالعات افزایش قابل توجهی را در جداسازی کاندیدا از نمونه بالینی بیماران ریوی نشان می‌دهد که می‌تواند به نوع بیماری زمینه‌ای و روش‌های درمانی به کار رفته، مربوط باشد. تعداد کلنی $\geq 10^3$ به عنوان هیپرکلونیزاسیون در نظر گرفته می‌شود که در این مطالعه ۱۰ بیمار هیپرکلونیزاسیون کاندیدایی را در نمونه BAL نشان دادند. چون هیپرکلونیزاسیون اکثراً مقدمه شروع تهاجم و ایجاد بیماری است، بنابراین، این جداسازی را نباید صرفاً به عنوان کلونیزاسیون در نظر گرفت. این مطالعه همچنین نشان داد گرچه محیط کشت کروم آگار کاندیدا در حذف آلودگی باکتریایی موجود در نمونه BAL و نیز در تشخیص کلونیزاسیون مختلط بسیار کارآمد است، ولی تشخیص گونه‌های کاندیدا تنها با کشت در محیط اختصاصی کروم آگار کاندیدا امکان پذیر نبوده و تنها کلنی‌های کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا تروپیکالیس قابل تشخیص می‌باشند وانجام تست‌های تکمیلی بیوشیمیایی الزامی است.

در مطالعه ما، از۱۳ نمونه (۹ درصد بیماران) بیش از یک گونه کاندیدا جدا شد. در مقایسه با سایر مطالعات مشخص گردید که جداسازی بیش از یک گونه کاندیدا از نمونه بالینی، حادثه غیرمعمولی نمی باشد (۱۹،۱۳). به طوری که فراوانی کلونیزاسیون بیش از یک گونه کاندیدایی می تواند تا ۴۰ درصد باشد (۲۰).

امروزه با توجه به پیدایش سوش‌های مقاوم مانند کاندیدا گلابراتا (۳۵ درصد) و کاندیدا کروزه‌ای (۷۵ درصد)، به علت استفاده از آزول‌ها در پیشگیری از عفونت‌های قارچی، شناسایی گونه‌های کاندیدا جهت درمان صحیح بیماران اهمیت فراوانی دارد (۱۲). از طرفی شمارش تعداد کلنی و نشان دادن هیپرکولنیزاسیون می‌تواند به تشخیص کاندیدیازیس ریوی کمک نماید.

تشکر و قدردانی

این مطالعه نتیجه طرح تحقیقاتی مرتبط با پایان‌نامه مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره ۲۴۰/۴۰۲۶ مورخ ۸۷/۷/۲۳ می‌باشد.

REFERENCES

1. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary Fungal Infection:emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and Prognostic Factors. CHEST 2001; 120: 177–84.
2. Harding SA, Sandford GR, Merz WG. Three serologic tests for candidiasis. Diagnostic value in distinguishing deep or disseminated infection from superficial infection or colonization Am J Clin Pathol 1976; 65: 1001.
3. Platenkamp GJ, Van Duin AM, Porsius JC, Schouten HJ, Zondervan PE, Michel MF. Diagnosis of invasive candidiasis in patients with and without signs of immune deficiency: a comparison of six detection methods in human serum. J Clin Pathol 1987; 40: 1162-67.
4. Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. Radiology 2000; 217: 647-56.
5. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. Medical Mycology 2007; 45: 321-46.
6. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres M, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. Clin Infect Dis 2002; 34: 400-403.
7. Sarosi GA, DaviesSF, eds. Fungal disease of the lung. 3rd edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
8. Chryssanthou E, Kalin M, Engervall P, Petrini B, Björkholm M. Low incidence of candidaemia among neutropenic patients treated for haematological diseases. Scand J Infect Dis 1998; 30: 489-93.
9. Jones JM. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 32-45.
10. Fanello S, Bouchara JP, Sauteron M, Delbos V, Parot E , Marot-Leblond A, et al. Predictive value of oral colonization by Candida yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. J Med Microbiol 2006; 55: 223-28.
11. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-albicans *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. Supportive Care Cancer 2003; 11: 321-25.
12. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect 2002; 50: 243-60.

www.SID.ir

Archive of SID

13. El-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, de la Bellacasa JP, González J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non- neutropenic patients. *Am* J Respir Crit Car**e** Med 1997; 156: 583–90.

14. Rañó CA, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danés C, González J, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. Thorax 2001; 56: 379–87.

15. Chowta MN, Adhikari P, Rajeer A, Shenoy AK. Study of risk factors and prevalence of invasive candidiasis in a tertiary care hospital. Indian J Crit Care Med 2007; 11: 67-73.

16. Wable V, Kagal A, Bharadwaj R. Characterization of *candida* species from oral thrush in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive and seronegative patients. Bombay Hospital Journal. 2008; 50: 212-17.

17. Mirzaie M. Study of fungal infections in patients with (tuberculosis and non-tuberculosis) pulmonary diseases and identification of their etiologic agents [Dissertation]. Tehran, Iran: Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences; 1981. [In Persian]

18. Chadeganipour M, Shadzi S, Dehghan P, Bijary J. The incidence of opportunistic fungi in patients suspected of tuberculosis. Mycoses. 2000;43: 269-72.

19. Zomorodian K. Study of fungal infections in patients with pulmonary diseases [Dissertation]. Tehran, Iran: Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences; 2000. [In Persian]

20. Khosravi AR, ed. Fungal diseases and immune reponse. Tehran: Tehran University Publication; 2008. [In Persian]

www.SID.ir