



مقاله مروری

مروری بر عوامل مستعد کننده، علائم بالینی و درمان کاندیدی

مهدی طاهری سروتین^{۱*}

^۱ استادیار، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

چکیده

مقدمه: گونه های کاندیدا مهمترین قارچ های کلونیزه کننده پوست و مخاطات بدن انسان مانند مجرای ادراری- تناسلی، حفره دهانی و مجرای گوارشی می باشند. گونه های کاندیدا مهمترین عامل بیماری های قارچی در جهان هستند. عفونت های کاندیدایی تقریباً در همه اعضای بدن اتفاق می افتند. گونه های کاندیدا معمولاً در مخاطات بیماری ایجاد می کنند ولی این قارچ ها می توانند عفونت خونی (کاندیدی) ایجاد کنند. بروز کاندیدی در دهه های گذشته به طور چشم گیری افزایش یافته است. هدف این مطالعه مروری بر یافته های اخیر در مورد فاکتورهای مساعد کننده، علائم بیماری و درمان کاندیدی می باشد.

روش کار: بررسی گسترده ای در سایت PubMed/MEDLINE و همچنین پایگاه های جستجوی اطلاعات داخلی در زمینه کاندیدی منتشر شده طی سالهای ۱۹۶۶-۲۰۱۶ صورت گرفت.

یافته ها: عوامل مستعد کننده زیادی برای کاندیدی وجود دارد که شامل: نوتروپنی، سرطان، آنتی بیوتیک ها، استروئید ها، بستری در بخش ICU و جراحی ها می باشند. استفاده وسیع از فلوکونازول با ابتلا به کاندیدی با گونه های غیر آلیکس مرتبط است.

نتیجه گیری: کاندیدی بیماری است که به علت دشواری در تشخیص و درمان با ناتوانی و مرگ و میر بالایی همراه است.

کلید واژه ها: کاندیدا، کاندیدی، عفونت کاندیدایی

اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۲۳

پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۲۶

*مؤلف مسئول

مهدی طاهری سروتین

ایران، جیرفت، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، دانشکده پزشکی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی.

تلفن: ۰۳۴۴۳۳۱۸۰۸۴

پست الکترونیک:

mehditaheri.mt@gmail.com



A review on the risk factors, presentations and treatment of candidemia

Original Article

Mehdi Taheri Sarvtin^{1*}

¹ Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

Abstract

Introduction: *Candida* species are the most important fungal colonizer on the mucosal surfaces of human body such as genitourinary tract, oral cavity and gastrointestinal tract. *Candida* is the most important cause of fungal infections in worldwide. *Candida* infections can happen in almost any part of human body. Usually *Candida* species develops infection on mucous membranes but the fungi can cause bloodstream infection (candidemia). The Incidence of candidemia has increased significantly over the past decades. The purpose of this study was to review on recent knowledge concerning the risk factors, presentations and treatment of candidemia.

Methods: A comprehensive literature search of published studies from 1966 until 2016 in PubMed/MEDLINE and Iranian databases regarding candidemia was performed..

Results: There are many risk factors for candidemia including: neutropenia, cancer, antibiotics, steroids, ICU admission and procedures. A widespread use of fluconazole is associated with the development of candidemia due to non-albicans species.

Conclusion: Candidemia is a disease with high morbidity and mortality due to difficulty in diagnosis and treatment.

Keywords: *Candida*, candidemia, candida infection

Article Info

Received: Sep.13.2016
Accepted: Sep.17.2016

***Corresponding Author:**

Mehdi Taheri Sarvtin
Department of Parasitology
and Mycology, Faculty of
Medicine, Jiroft University
of Medical Sciences, Jiroft,
Iran

Tel: 03443318084

Email:
mehditaheri.mt@gmail.com

Vancouver referencing:

Taheri Sarvtin M. A review on the risk factors, presentations and treatment of candidemia. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences* 2016; 2(1): 79-88.

مقدمه

قارچ ها میکروارگانیسم هایی هتروتروف هستند که بعضی از آن ها در محیط اطراف (آب، خاک، هوا، چوب) و بعضی از آن ها به صورت فلور طبیعی در انسان ها و حیوانات وجود دارند. قارچ ها از نظر مرفولوژی به دو گروه کپکی و مخمری تقسیم می شوند (۴-۱). گونه های کاندیدا مخمرهایی هستند که به صورت فلور طبیعی در پوست و مخاط دهان، مجرای گوش و واژن بسیاری از انسان ها و حیوانات وجود دارند (۶ و ۵). در نوزادان گونه های کاندیدا اغلب از واژن مادر یا دست پرستاران و اطرافیان منتقل می شوند. جنس کاندیدا از حدود ۲۰۰ گونه تشکیل شده است که به صورت تک سلولی

وجود دارند و از طریق جوانه زدن تکثیر پیدا می کنند (۸ و ۷). این مخمرها به دلیل عدم وجود تکثیر جنسی در گروه قارچ های ناقص طبقه بندی می شوند. کاندیدا آلیکنس مهمترین گونه کاندیدا می باشد که توانایی بیماریزایی بیشتری نسبت به سایر گونه ها دارد (۵). از دیگر گونه های مهم کاندیدا می توان به کاندیدا دابلینینسیس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کفایر، کاندیدا کروزه ای، کاندیدا پاراپسیلوزیس و کاندیدا تروپیکالیس اشاره کرد (۱۳-۹). مشخصات گونه های کاندیدا در جدول شماره ۱- توضیح داده شده است.

جدول شماره- ۱ مشخصات گونه های کاندیدا

ردیف	گونه کاندیدا	مشخصات گونه
۱	کاندیدا دابلینینسیس	فوتیپ و ژنوتیپ مشابه کاندیدا آلیکنس، تولید جرم توب و کلامیدوسپور
۲	کاندیدا گلابراتا	کلونی های کرم رنگ، صاف، نرم و براق بر روی محیط سابرو دکستروز آگار، فاقد سودهایف، هاپلوئید، اتصال پهن جوانه به سلول مادر.
۳	کاندیدا کفایر	کلونی های کرم رنگ نیمه کدر تا شفاف روی محیط سابرو دکستروز آگار، تولید سودهایف فراوان، سلول های خیلی کشیده و موازی هم.
۴	کاندیدا کروزه ای	کلونی های کدر، خشک و پهن روی محیط سابرو دکستروز آگار، تولید سودهایف و بلاستوکونیدی های خوشه ای.
۵	کاندیدا پاراپسیلوزیس	تولید سودهایف همراه با زنجیره های شاخه دار از سلولهای طویل و خوشه های بلاستوکونیدی
۶	کاندیدا تروپیکالیس	کلونی کرم رنگ تا سفید، درخشان تا کدر، نرم، صاف تا پیچیده، سودهایف طویل و شاخه دار، بلاستوکونیدی به صورت تک تک زنجیره ای و یا خوشه ای در محل تیغه های میانی، هایف حقیقی ممکن است ایجاد شود.

میزان کلونیزاسیون کاندیدا به سن و سیستم ایمنی افراد بستگی دارد و از ۱۷٪ تا ۷۵٪ گزارش شده است (۱۲). این مخمرها در شرایطی مانند نقص سیستم ایمنی، دیابت و مصرف استروئید و آنتی بیوتیک های وسیع الطیف تکثیر پیدا کنند و باعث ایجاد عفونت های فرصت طلب در قسمت های مختلف بدن شوند (۱۷-۱۴). عفونت های کاندیدی در بیشتر

قسمت های بدن می توانند ایجاد شوند. پوست و مخاط بیشتر دچار عفونت های کاندیدی می شوند ولی به راحتی درمان می شوند. با این وجود عفونت های کاندیدی می توانند به جریان خون راه یابند و ایجاد کاندیدی می کنند که مرگ و میر بالایی (۶۰٪-۵۰٪) دارد (۱۸). کاندیدا می تواند از طریق جریان خون منتقل شود و سایر قسمت های بدن مانند کلیه،

فاکتورهای ویروالانس می توان به توانایی اتصال، ترشح پروتئاز، تولید هایفا، دوشکلی بودن و فنوتایپ سوئیچینگ اشاره کرد (۲۴). اتصال کانیدیدا به سلول های میزبان اولین مرحله در ایجاد بیماری می باشد (۲۴). علاوه بر این گونه های کانیدیدا می توانند به سطوح وسایل پزشکی بچسبند و بیوفیلم تشکیل دهند که باعث افزایش کانیدیمی ناشی از کاتتر می شود (۱۹). گلیکوپروتئین های سطح کانیدیدا نقش مهمی در اتصال قارچ به سطوح میزبان ایفا می کنند. (۲۴) ترشح پروتئازها باعث تجزیه پروتئین هایی مانند آلبومین، کراتین و IgA ترشچی در محل زخم می شود. تاکنون ۹ پروتئاز مختلف در کانیدیدا آلیکسنس شناسایی شده است. توانایی تغییر شکل از مخمر به هایف نقش مهمی در بیماریزایی کانیدیدا ایفا می کند (۲۴ و ۲۵). مشخص شده که تنها استرین هایی که هر دو شکل مخمری و رشته ای را تولید می کنند، می توانند به ارگان های حیاتی نفوذ کنند و بیماری ایجاد نمایند. کلونی های کانیدیدا آلیکسنس می توانند فنوتایپ سوئیچینگ ایجاد کنند یعنی به حالت های مختلف کدر، روشن، صاف، خشن، لکه دار و پرزدار تغییر کنند (۲۴ و ۲۵). مکانیسم ایجاد فنوتایپ سوئیچینگ و نقش دقیق آن در بیماریزایی شناخته شده نیست. مشخص شده که کلونی های کدر نسبت به کلونی های شفاف توانایی بیشتری در ایجاد کلونیزاسیون در پوست دارند. علاوه بر این کلونی های کدر بیماریزایی کمتری نسبت به کلونی های شفاف در ایجاد عفونت سیستمیک در موش دارند (۲۴-۲۶).

عوامل مستعد کننده کانیدیمی

شناسایی عوامل مستعد کننده نقش مهمی در کاهش مرگ و میر ناشی از کانیدیمی دارد. بررسی میزان کلونیزاسیون کانیدیدا در بیمار قبل از عمل جراحی می تواند در جلوگیری از کانیدیمی مؤثر باشد. کانیدیمی یکی از شایع ترین عفونت هایی است که در افرادی به علت جراحی های مکرر یا پیوند عضو در بیمارستان بستری شده اند دیده می

چشم، کبد و مغز را درگیر کند (۱۹). بروز کانیدیمی در سال های اخیر افزایش یافته است (۲۰). کانیدیدا جزء ۴ عامل شایع جدا شده از کشت های خون در آمریکا می باشد (۲۱). در اروپا کانیدیدا جزء ۱۰ عامل شایع جدا شده از کشت های خون می باشد (۲۲). شیوع کانیدیمی در بخش ICU حدود ۰/۲٪ گزارش شده است (۱۹ و ۲۳). در گذشته نه چندان کانیدیدا آلیکسنس شایع ترین عامل کانیدیمی بوده است ولی امروزه گونه های غیر آلیکسنس که به فلوکونازول مقاوم هستند در حال افزایش هستند (۱۹).

روش کار

مطالعه گسترده ای در مورد جنبه های مختلف کانیدیمی از جمله: اپیدمیولوژی کانیدیمی، عوامل مستعد کننده، علائم بالینی، تشخیص بالینی و درمان کانیدیمی در سایت Pubmed/ MEDLINE و پایگاه های جستجوی داخلی صورت گرفت. برای جستجوی مقالات از کلید واژه های: کانیدیدا (Candida)، کانیدیمی (Candidemia)، اپیدمیولوژی کانیدیمی (Candidemia epidemiology)، عوامل مستعد کننده کانیدیمی (Candidemia risk factors)، تشخیص کانیدیمی (Candidemia diagnosis) و درمان کانیدیمی (Candidemia treatment) برای جستجوی مقالات استفاده شد. تمام مقالات معتبر چاپ شده طی سال های ۲۰۱۶-۱۹۹۱ انتخاب شدند و پس از خلاصه برداری و طبقه بندی مورد بحث و نتیجه گیری قرار گرفتند.

عوامل بیماریزایی کانیدیدا (فاکتورهای ویروالانس)

در سال های اخیر به علت استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، درمان با سرکوب کننده های سیستم ایمنی و افزایش ضعف سیستم ایمنی، بروز عفونت با کانیدیدا آلیکسنس و سایر گونه های وابسته افزایش یافته است. گونه های کانیدیدا با کمک فاکتورهای ویروالانس خود طیف وسیعی از بیماری ها را ایجاد می کنند. از جمله این

کاندیدی در جدول شماره ۲ ذکر شده اند. استفاده وسیع از فلوکونازول به عنوان پروفیلاکسی باعث افزایش کاندیدی ناشی از گونه های غیر آلیکنس شده است (۱۹). Forrest و همکاران گزارش کردند که افزایش استفاده از کاسپافانجین باعث افزایش کاندیدی ناشی از گونه پاراپسیلوزیس می شود. کاندیدا پاراپسیلوزیس از طریق دست منتقل می شود و باعث ایجاد بیماری در بخش های سوختگی، نوزادان و ICU می شود (۲۸).

شود. مخمرهای کاندیدا عامل ۴۰٪ عفونت های خون در بیمارستان می باشند (۱۹). گونه های کاندیدا به طور طبیعی در پوست افراد وجود دارند و هر گونه آسیب باعث ورود این قارچ ها به خون می شود و این مورد بیشتر در افرادی دیده می شود که از کاتر استفاده می کنند (۲۷). علاوه بر جراحی، پیوند عضو و آسیب پوستی می توان به عوامل مستعد کننده دیگری مانند: نوتروپنی، سرطان، بستری در ICU، دیابت و تغذیه داخل عروقی اشاره کرد (۱۹). عوامل مستعد کننده

جدول ۲: عوامل مستعد کننده کاندیدی با گونه های مختلف کاندیدا

ردیف	گونه کاندیدا	عوامل مستعد کننده
۱	همه گونه های کاندیدا	جراحی شکم، کاتر داخل عروقی، تغذیه داخل عروقی، مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف، نقص ایمنی، بیماری کلیه، دیابت، پیوند، دیالیز، پانکراتیت
۲	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتر داخل عروقی، تغذیه داخل عروقی، نوزاد بودن
۳	کاندیدا تروپیکالیس	پیوند مغز استخوان، لوسمی، سرطان، نوتروپنی
۴	کاندیدا کروزه ای	پیوند مغز استخوان، لوسمی، پروفیلاکسی با فلوکونازول، نوتروپنی
۵	کاندیدا گلابراتا	پروفیلاکسی با فلوکونازول، افزایش سن، کاتر داخل عروقی، سرطان، جراحی
۶	کاندیدا روگوسا	سوختگی

علائم بالینی کاندیدی

بیشتر موارد کاندیدی فاقد علائم کلینیکی هستند. بعضی از علائم کلینیکی مانند: تب، لرز، خستگی و ضعف عمومی در بیشتر عفونت های سیستمیک از جمله کاندیدی دیده می شوند. علاوه بر موارد ذکر شده در عفونت های کاندیدایی سیستمیک علائم بالینی مانند: راشهای پوستی، درد شکمی، کاهش فشار خون و درد عضلانی دیده می شود. کاهش بینایی در موارد انتشار کاندیدا به چشم و سردرد در موارد انتشار کاندیدا به مغز دیده می شود (۲۹ و ۳۰).

اپیدمیولوژی کاندیدی

اپیدمیولوژی کاندیدی در انتخاب استراژی مناسب برای کنترل و درمان بیماری اهمیت دارد. در سال ۱۹۸۰ گونه های کاندیدا چهارمین عامل عفونت های خونی و عامل ۸۵٪

فانگمی در آمریکا معرفی شدند (۳۱). مطالعات نشان داده که کاندیدی بین سال های ۱۹۹۰-۱۹۸۰ در آمریکا افزایش یافته است. علت این افزایش احتمالاً به دلیل استفاده طولانی مدت از کاترهای داخل عروقی، مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و پیشرفت در تکنیک های شناسایی گونه های کاندیدا می باشد (۳۵-۳۲). حدود ۲۰۰ گونه کاندیدا شناسایی شده که بیش از ۲۰ گونه آن می توانند در انسان بیماری ایجاد کنند (۱۰). شیوع گونه های کاندیدا در مناطق مختلف جهان متفاوت می باشد. اگر چه کاندیدا آلیکنس عامل اصلی کاندیدا در بسیاری از کشورها می باشد، گونه های غیر آلیکنس نیز عامل ۵۰٪ موارد کاندیدی می باشند (۳۱). در سال های اخیر کاندیدی با گونه کاندیدا گلابراتا در آمریکای لاتین افزایش یافته است. کاندیدا گلابراتا نسبت به سایر گونه

کشت خون مهمترین روش تشخیص کاندیدی می باشد. اما برای انجام این روش مدت زمان طولانی نیاز می باشد و تنها در ۵۰٪ موارد کاندیدی مثبت می باشد. بنابراین لازم است از روش های دیگری نیز برای تشخیص استفاده کنیم (۴۶ و ۴۷). از طرفی دیگر گونه های کاندیدا به صورت فلور طبیعی در پوست وجود دارند و ممکن است باعث مثبت کاذب شوند. بنابراین لازم است در هنگام نمونه گیری دقت کافی صورت گیرد (۵). استفاده از روش های سرولوژی مانند بررسی مانان- آنتی مانان و بتا ۱ و ۳ گلوکان نیز در مطالعات پیشنهاد شده است. استفاده از روش PCR برای جستجوی DNA کاندیدا نیز گزارش شده است ولی لازم است این روش استاندارد شود (۱۹).

درمان کاندیدی

تأخیر در شروع درمان کاندیدی می تواند به میزان قابل توجه ای باعث افزایش مرگ و میر شود. انتخاب داروهای ضد قارچی به شرایط کلینیکی بیمار و احتمال عفونت با یک استرین مقاوم به داروهای آزولی بستگی دارد. برای بیمارانی که شرایط کلینیکی سخت تا متوسط دارند، اکتینوکاندین ها اولین انتخاب می باشند. این داروها خاصیت سمی کم و خاصیت قارچ کشی مناسب دارند. علاوه بر این بر علیه بیوفیلیم فعال هستند ولی نفوذ کمی به مغز و چشم دارند (۴۸). سه داروی آیدولوفانجین، کاسپوفانجین و مایکافانجین در گروه اکتینوکاندین ها قرار دارند. هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد کدام اکتینوکاندین بهتر است (۱۹). هر سه دارو برای درمان کاندیدی در افراد غیر نوتروپنیک معرفی شده اند. بعضی شواهد نشان می دهد که کاسپوفانجین برای افراد نوتروپنیک مؤثر است ولی در مورد دو داروی دیگر چنین مدرکی وجود ندارد (۱۹). لپوزمال آفوتریسین B یک داروی ضد قارچی از گروه پلی ان ها می باشد. این دارو خاصیت قارچ کشی دارد و علیه همه گونه های کاندیدا به جزء کاندیدا لوسیتانیا مؤثر است. این دارو در زمانی که عفونت به علت گونه های غیر آلیکنس باشد و در زمانی که

های دیگر کاندیدا حساسیت کمتری نسبت به درمان با ترکیبات آزولی دارد (۳۶). در گزارشی که توسط Banerjee و همکاران در سال ۲۰۱۵ از هند منتشر شد، گونه های آلیکنس و گلابراتا شایع ترین عامل کاندیدی و گونه پاراپسیلوزیس و دابلینسیس نادر ترین عامل کاندیدی گزارش شدند (۳۷). در مطالعه ای که توسط Ortega و همکاران در سال ۲۰۱۱ از اسپانیا منتشر شد، گونه آلیکنس شایع ترین عامل کاندیدی و گونه کروزه ای نادر ترین عامل کاندیدی گزارش شدند (۳۸). در مطالعه ای که توسط Liu و همکاران در سال ۲۰۱۳ از منتشر شد، کاندیدا لیپولایتیکا عامل کاندیدی در ۱۶ نفر گزارش شد. کاندیدی به وسیله این گونه کاندیدا نادر است. عامل مستعد کننده اکثر موارد ذکر شده در این گزارش استفاده از کاتتر داخل عروقی بود (۳۹). در مطالعه ای که توسط Bfular و همکاران در سال ۲۰۱۰ از آمریکا منتشر شد، گونه آلیکنس شایع ترین عامل کاندیدی و گونه کروزه ای نادر ترین عامل کاندیدی گزارش شدند (۴۰). Elkamouni (و همکاران در سال ۲۰۱۱ کاندیدی توسط کاندیدا فاماتا را در یک بیمار که به دلیل بیماری هوچکین تحت شیمی درمانی قرار گرفته بود گزارش کردند. کاندیدا فاماتا یک پاتوژن فرصت طلب است و به ندرت باعث کاندیدی می شود (۴۱) Spiliopoulou. (و همکاران در سال ۲۰۱۱ کاندیدا آلیکنس و کاندیدا پاراپسیلوزیس را شایع ترین عامل کاندیدی در نوزادان بستری در بخش ICU معرفی کردند (۴۲) Sipsas. (و همکاران در سال ۲۰۰۹ کاندیدا آلیکنس را شایع ترین عامل کاندیدی در بیماران مبتلا به سرطان گزارش کردند (۴۳) Rawahi. (همکاران در سال ۲۰۱۳ کاندیدا آلیکنس را شایع ترین عامل کاندیدی و مصرف آنتی بیوتیک را مهمترین عامل مستعد کننده معرفی کردند (۴۴) Leroy. (و همکاران در سال ۲۰۱۰ کاندیدا آلیکنس را شایع ترین عامل کاندیدی در نوزادان بستری در بخش ICU معرفی کردند (۴۵).

تشخیص آزمایشگاهی کاندیدی

است. اگر برداشتن کاتتر داخل عروقی ممکن نباشد باید از داروهای ضد قارچی که علیه بیوفیلم فعال هستند مانند اکینوکاندین ها و لیپوزمال آمفوتریسین B استفاده کرد (۵۱).

نتیجه گیری

کاندیدمی بیماری است که با ناتوانی و مرگ و میر بالایی همراه است و شیوع آن به علت نقص ایمنی، استفاده از کورتیکواستروئید و آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، جراحی، کاتتر داخل عروقی، سرطان، دیابت، پیوند، دیالیز و پانکراتیت در حال افزایش است. در گذشته نه چندان دور کاندیدا آلیکنس عامل اصلی بیماری بوده است ولی امروزه کاندیدی با گونه های غیر آلیکنس که بعضی از آنها به فلوکونازول مقاوم هستند افزایش یافته است. علاوه بر علائم کلینیکی می توان از کشت و آزمایشات سرولوژی برای تشخیص کاندیدی استفاده کرد. اکینوکاندین ها بهترین دارو برای افراد مبتلا به کاندیدی با شرایط کلینیکی سخت هستند.

احتمال عفونت با گونه مقاوم به فلوکونازول باشد مناسب است. این دارو علیه بیوفیلم فعال است و نفوذ خوبی به مغز دارد (۱۹). لازم است مؤثر بودن درمان با کشت خون تأیید گردد و درمان تا ۱۴ روز بعد از منفی شدن کشت خون ادامه پیدا کند. برای بیماران مبتلا به کاندیدی با کاندیدا آلیکنس می توان از فلوکونازول استفاده کرد (۴۸ و ۴۹). MIC اکینوکاندین ها برای درمان کاندیدا پاراپسیلوزیس بسیار بالا می باشد بنابراین برای درمان کاندیدی با کاندیدا پاراپسیلوزیس بهتر است از تری آزول ها استفاده کرد. از وری کونازول می توان برای درمان عفونت با کاندیدا کروزه ای استفاده کرد.

این دارو نفوذ خوبی به چشم و مغز دارد. بنابراین می توان برای درمان عفونت های چشمی و مغزی از آن استفاده کرد (۵۰). در درمان کاندیدی باید توجه داشت که کاتتر داخل عروقی باید برداشته شود. گزارشی وجود دارد که برداشتن کاتتر داخل عروقی باعث کاهش مرگ و میر شده

References

1. Kamali M, Taheri Sarvtin M. A survey on airborne fungal spores in indoor air and outdoor air of Babol city. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences* 2014; 1(2) 116-30.(In Persian)
2. Afsarian MH, Shokohi T, Arzanlou M, Taheri Sarvtin M, Badali H. Phaeohyphomycosis due dematiaceous fungi; a review of the literature. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2012; 15(22):100-26.(In Persian)
3. Kamali M, Taheri Sarvtin M. Fungal colonization of wood and wood products inside the buildings of Sari, northern Iran. *South Asian Journal of Experimental Biology*. In press 2016; 6 (2).
4. Taheri Sarvtin M, Alamian AA. Natural Habitat of *Aureobasidium pullulans* Sari, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2015; 8(8): e22008.
5. Kamali M, Taheri Sarvtin M. SDS-PAGE protein profile of *Candida albicans* isolated from patients with atopic dermatitis. *South Asian Journal of Experimental Biology*. In press 2016; 6 (2).
6. Javad G, Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Hajheydari Z, Yazdani J, Shokohi T. Evaluation of *Candida* colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with atopic dermatitis. *BioMed research international* 2015.
7. Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Ayatollahi Mosavi SA, Afsarian MH. An Overview on the Role of Microbial Agents in Psoriasis. *Journal of Mazandarn University of Medical Sciences* 2013; 23(98):364-85.(In Persian)
8. Taheri Sarvtin M, Shokohi T, Hajheydari Z, Yazdani J, Hedayati MT. Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis. *International Journal of Dermatology* 2014; 53(12):555-60.
9. Taheri Sarvtin M, Hajheydari Z, Hedayati MT. A Review on the Role of Fungi in Atopic Dermatitis. *Journal of Mazandarn University of Medical Sciences*. 2012; 22(87): 115-37. (In Persian)
10. Taheri Sarvtin M, Zand Parsa A, Kordbacheh P, Hashemi J, Mahmoudi M, Daie R, Safara M, Ahmadi A, Osooli M. The comparison of oral candida flora in smokers and non-smokers. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2010; 13(1): 78-82.(In Persian)
11. Ghaffari J, Sarvtin MT, Hedayati MT, Hajheydari Z, Yazdani J, Shokohi T. Corrigendum to Evaluation of *Candida* Colonization and Specific Humoral Responses against *Candida albicans* in Patients with Atopic Dermatitis. *BioMed research international* 2015.
12. Taheri Sarvtin M, Zand Parsa AF, Kordbacheh P, Hashemi SJ, Mahmoudi M, Daie R, et al. Comparison of Oral *Candida* Flora in Patients with Coronary Atherosclerosis and Healthy People. *Journal of Zahedan University of Medical Sciences* 2014; 16(1):40-3.
13. Taheri Sarvtin M, Zand Parsa AF, Kordbacheh P, Hashemi SJ, Mahmoudi M, Daie R, et al. A Comparison of *Candida* Colonization in the Oral Cavity of Removeable Denture Wearers and Individuals with Natural Teeth: A Short Report. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2014; 12(12):1025-32.
14. Kamali M, Taheri Sarvtin M, Parsanasab H. Prevalence of *Candida* Infection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Sari, North of Iran. *Biomedical and Pharmacology Journal* 2016; 9(2):731-4.
15. Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Abastabar M, Shokohi T. *Debaryomyces hansenii* colonization and its protein profile in psoriasis. *Iranian Journal of Dermatology* 2014; 17(4):134-7.
16. Taheri Sarvtin M, Abastabar M. *Malassezia* species in dermatology: A review. *Journal of Dermatology and Cosmetic* 2015; 6(1):58-74.
17. Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Shokohi T. A survey on oral candida flora in patients with atopic dermatitis and compared with healthy subjects. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2013; 6(2): 60-1
18. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns* 2011; 37(2):181-95.
19. Mikulska M, Del Bono V, Ratto S, Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. *Expert Review of Clinical Immunology* 2012; 8(8):755-65.
20. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348(16):1546-54.
21. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39(3):309-17.
22. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International journal of antimicrobial agents* 2008; 32: 87-91.
23. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Extended Prevalence of Infection in the ICU Study (EPIC II Group of Investigators: *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of

- the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical care medicine* 2011; 39(4): 665-70.
24. Yang Y-L: Virulence factors of *Candida* species. *Journal of Microbiology Immunology and Infection* 2003; 36(4):223-228.
 25. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in microbiology* 2001; 9(7):327-35.
 26. Cutler JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annual Reviews in Microbiology* 1991; 45(1):187-218.
 27. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34(5):591-9.
 28. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *Journal of Infection* 2008; 56(2):126-9.
 29. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Medicine* 2004; 5(4): 369-74.
 30. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005; 9(5):411-8.
 31. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns* 2011; 37(2):181-95.
 32. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriot D, Playford EG, Ellis D, Sorrell T. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(10):1508-16.
 33. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3(11):685-702.
 34. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3(12):772-85.
 35. Gallagher JJ, Williams-Bouyer N, Villarreal C, Hegggers JP, Herndon DN. Treatment of infection in burns. *Total Burn Care*. Philadelphia: Elsevier, Inc 2007:136-76.
 36. Bizerra FC, Jimenez-Ortigosa C, Souza AC, Breda GL, Queiroz-Telles F, Perlin DS, et al. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014; 58(4):2438-40.
 37. Banerjee B, Saldanha Dominic RM, Baliga S. Clinico-microbiological study of candidemia in a tertiary care hospital of southern part of India. *Iranian Journal of Microbiology* 2015; 7(1):55.
 38. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, López J, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *Journal of Hospital Infection* 2011; 77(2):157-61.
 39. Liu WC, Chan MC, Lin TY, Hsu CH, Chiu SK. *Candida lipolytica* candidemia as a rare infectious complication of acute pancreatitis: a case report and literature review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2013; 46(5):393-6.
 40. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2010; 68(3):278-83.
 41. Elkamouni Y, Lmimouni B, Doghmi K, Elouenass M. Candidémie à *Candida famata* chez un patient immunodéprimé: à propos d'un cas et revue de littérature. *Annales de Biologie Clinique* 2011; 69(5): 609-611.
 42. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia* 2012; 173(4):219-28.
 43. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007). *Cancer* 2009; 115(20): 4745-52.
 44. Al-Rawahi GN, Roscoe DL. Ten-year review of candidemia in a Canadian tertiary care centre: Predominance of non-*albicans* *Candida* species. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2013; 24(3): 65-8.
 45. Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Lortholary O. Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units. *Critical Care* 2010; 14(3):1-9
 46. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis—centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis disseminated versus single-organ infection *Diagnostic microbiology and infectious disease* 1993; 17(2):103-9.

47. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic/F and anaerobic/F blood culture bottle. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41(10):4714-7.
48. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Zeichner LO, Reboli AC. Clinical practice guidelines for the management candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases* 2009; 48(5):503-35.
49. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2008; 21(4):606-25.
50. Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Schlamm HT, Oborska IT, Rex JH, Kullberg BJ. Ocular manifestations of candidemia. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(3):262-8.
51. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ, Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases* 2012 ;54 (8):1110-22.

