مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۸۶، صفحات ۶۵ تا ۷۳

Original Article

بررسی عوامل زمینه ساز آسپرژیلوزیس در بیماران پر خطر

شهیندخت بصیری جهرمی[۱]، علی اصغر خاکسار[۲]

[۱] مربی، گروه قارچشناسی، انستیتو پاستور ایران
[۲] استادیار، گروه قارچشناسی، انستیتو پاستور ایران

چکیده

سابقه و هدف: *آسپرژیلوزیس مهاجم یک عفونت فرصت طلب در بیماران دچار نقص ایمنی می‌باشد. آسپرژیلوس اولین عامل مرگ بدنبال پیوند اعضا و مشکلی عمده در درمان بدخیمی‌های خونی بخصوص لوسمی‌ها است. علی‌رغم پیشرفت قابل توجه در کنترل عفونت‌ها، آسپرژیلوزیس عامل عمده مرگ و میر بعد از پیوند می‌باشد.*

روش بررسی: *این مطالعه به صورت توصیفی و گذشته نگر بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به آسپرژیلوزیس که در طی ۱۱ سال (۱۳۷۵ الی ۱۳۸۵) به بخش قارچ شناسی انستیتو پاستور ایران ارجاع شده بودند، انجام گرفت و عوامل زمینه ساز این عفونت بررسی شد. تشخیص بر اساس آزمایش مستقیم و کشت از نمونه بیمار بود.*

یافته‌ها: *شایع‌ترین محل جدا شدن قارچ، دستگاه تنفسی در ۷۵ درصد موارد بود. تمام بیماران دارای یک یا بیش از یک عامل زمینه‌ای جهت ابتلا به عفونت آسپرژیلوزیس بودند. بیشترین عوامل خطر در این بیماران، پیوند عضو، پیوند کلیه، بدخیمی‌های خونی و بیماری گرانولوماتوز مزمن بود. تب‌های بدون پاسخ به آنتی بیوتیک‌ها، اولین و شایع ترین علامت بیماری بود.*

نتیجه‌گیری: *آگاهی از عوامل خطر عفونت‌های قارچی مهاجم منجر به پیشرفت‌های قابل توجهی در کنترل این عفونت‌ها خواهد شد، هرچند تا کنترل مرگ و میر ناشی از عفونت‌های قارچی مهاجم در بیماران پرخطر هنوز راه زیادی در پیش داریم. دستیابی به شناخت بیماری و کوشش جهت تشخیص زودهنگام ممکن است در بهبود پیش‌آگهی بیماری مؤثر باشد. این بررسی تاکیدی است بر اینکه پزشکان بایستی در مواردی که بیمار تب بدون پاسخ به درمان‌های رایج دارد، بیماری‌های قارچی را در نظر داشته باشند.*

واژگان کلیدی: *آسپرژیلوزیس، عوامل خطر، عفونت‌های قارچی، بیماران ایمونوساپرس*

مقدمه

آسپرژیلوزیس ریوی اولین بار توسط بنت (Bennett) در سال ۱۸۴۲ تعریف شد (۱). موارد اولیه عفونت آسپرژیلوزیس در بیمارانی گزارش شد که دچار آسیب ریوی به دلیل بیماری سل بودند (۲، ۳). در دهه ۱۸۹۰ مواردی از عفونت آسپرژیلوزیس که به طور اولیه ایجاد شده بود، گزارش شد (۴). در دهه ۱۹۵۰ تعداد موارد گزارش شده عفونت‌های قارچی عمقی افزایش قابل توجهی داشت که دلیل عمده این مسئله به استفاده گسترده از آنتی بیوتیک‌ها و استروئیدها نظیر ACTH و نیز اختلالات مغز استخوان به دنبال درمان لوسمی حاد ارتباط داشت (۹-۵).

با افزایش شمار بیماران ایمونوساپرس در سالهای اخیر، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان بروز عفونت آسپرژیلوزیس مشاهده شده است. آسپرژیلوزیس مهاجم مشکل عمده‌ای در بیماران ایمونوساپرس، بخصوص مبتلایان به بدخیمی‌های خونی، بیماران تحت درمان با سیتوتوکسین‌ها و بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان و گیرندگان پیوند اعضاء می‌باشد. عفونت معمولا از طریق تنفس اسپورهای قارچ کسب می‌شود و خطر این عفونت بستگی به میزان تراکم اسپورهای قارچ در محیط پیرامون بیمار دارد (۱۰، ۱۱). معمولا بیماری مهاجم در زمینه بیماری‌های ناتوان کننده یا کلونیزاسیون ارگانیسم در محل ورود بوجود می آید.

آدرس نویسنده مسئول: تهران، انستیتو پاستور ایران ، بخش قارچ شناسی، شهیندخت بصیری جهرمی،
(**email**: basiri@pasteur.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۳/۱۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۵/۷

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

در ایران نیز گزارشات متعددی از عفونت آسپرژیلوزیس مهاجم در زمینه بیماری‌های تضعیف کننده سیستم ایمنی وجود دارد. از جمله در سال ۱۳۶۶ کردبچه و همکاران یک مورد عفونت آسپرژیلوزیس ریوی را در یک بیمار مبتلا به سل ریوی گزارش کردند (۱۲). آسپرژیلوزیس بدنبال بیماری سیتومگالوویروس در بیمار پیوند کلیه توسط عامری و همکاران(۱۳)، و هم چنین مواردی از بروز آسپرژیلوزیس مهاجم در زمینه بیماری گرانولوماتوز مزمن توسط ممیشی و همکاران(۱۴) و مواردی دیگر از وقوع آسپرژیلوزیس گزارش شده است (۱۵).

وجود مشکلاتی در تشخیص و درمان آسپرژیلوزیس، پزشکان را در این زمینه با چالش مواجه کرده است. علی‌رغم در دسترس بودن عوامل ضدقارچی مطمئن و مؤثر، این عوامل عمدتا بر روی عفونت‌های ایجاد شده توسط گونه‌های کاندیدا مؤثرند. اثربخشی این داروها بر روی عفونت‌های ایجاد شده توسط قارچ‌های فرصت‌طلب و گونه‌های آسپرژیلوس محدود است. علی‌رغم انجام بهترین درمان‌های موجود، میزان مرگ و میر آسپرژیلوزیس بین ۳۰ تا ۸۰ درصد بسته به نوع بیماری زمینه‌ای بیمار می‌باشد.

هدف از این مطالعه، بررسی عوامل خطر زمینه‌ساز عفونت ناشی از گونه‌های آسپرژیلوزیس می‌باشد. افزایش آگاهی و شناخت بهتر ما از این عوامل خطر باعث بهبود در تشخیص آسپرژیلوزیس در بیماران در معرض خطر خواهد گردید.

مواد و روشها

دراین مطالعه توصیفی۲۴ مورد عفونت آسپرژیلوزیسی که در مدت ۱۱ سال از فروردین ماه ۱۳۷۵ تا اسفند ماه ۱۳۸۵ به انستیتو پاستور مراجعه کرده بودند، به صورت گذشته نگر از نظر عوامل زمینه‌ساز بیماری بررسی شدند. بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس شامل ۱۳ مرد و ۱۱ زن و سن آنها بین ۷ تا ۶۲ سال بود. نمونه‌های بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس از دستگاه تنفسی شامل سینوس‌ها و دستگاه تنفسی تحتانی به صورت نمونه‌برداری و ترشحات حاصل از شستشوی ریه و سینوس و برونکوآلوئولار لاواژ بود. سایر نمونه‌ها از مغز، دریچه آئورت، بافت زیرجلدی و مخاط سوپر گلوت به صورت نمونه‌برداری توسط پزشک تهیه شده و به آزمایشگاه ارسال گردید. نمونه‌های مایع شامل ترشحات حاصل از شستشوی ریه و سینوس و برونکوآلوئولار لاواژ بعد از سانتریفوژ شدن به روش آزمایش مستقیم و کشت مورد بررسی قرار می‌گرفت. از نمونه‌های بیوپسی علاوه بر آزمایش مستقیم و کشت، برش بافتی جهت بررسی‌های بافت‌شناسی تهیه می‌گردید و به روش هماتوکسیلین و ائوزین، پریودیک اسید شیف و متنامین سیلور رنگ‌آمیزی می‌گردید. آزمایش مستقیم از نمونه‌ها به وسیله هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد جهت دیدن عناصر قارچی انجام می‌گرفت. رنگ‌آمیزی به روش گرم (Gram stain)، گیمسا (Giemsa)، هماتوکسیلین-ائوزین (Heamatoxilin and Eosin)، پریودیک اسید شیف (Periodic-acid-Schif) و متنامین سیلور جهت دیدن عناصر قارچی انجام می‌گرفت. انجام کشت بر روی دو سری محیط های سابرودکستروز آگار محتوی کلرامفنیکل و محیط برین‌هارت اینفیوژن آگار (BHI= Brain heart infusion agar) و بلاد آگار (Blood agar) انجام می‌شد. یک سری از کشت‌ها در دمای آزمایشگاه (۲۵ درجه سانتی‌گراد) و یک سری در ۳۷-۳۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌گردید. کشت‌ها بعد از دو الی سه روز به طور مرتب از نظر رشد عناصر قارچی مورد بررسی قرار می‌گرفتند و در صورت رشد قارچ‌های رشته‌ای بر روی محیط‌های کشت و در نقاط تلقیح از آن کشت روی لام (Slide culture) تهیه می‌گردید. کشت روی لام جهت دیدن ساختمان کامل اسپورزائی قارچ انجام می‌گرفت. در صورت رشد آسپرژیلوس در محیط سابرودکستروز آگار از محیط چاپکس داکس آگار برای تعیین نوع آسپرژیلوس استفاده می‌شد. در مورد قارچ‌های فرصت‌طلب مانند آسپرژیلوس در صورتی تشخیص قطعی صورت می‌گرفت که علاوه بر مشاهده میسلیوم در آزمایش مستقیم، در بیش از دو محیط کشت و در نقاط تلقیح از یک نوع قارچ رشد کرده بود.

یافته‌ها

شایع‌ترین محل عفونت آسپرژیلوزیس، دستگاه تنفسی در ۷۵ درصد موارد بود. ۱۳ مورد مرد و ۱۱ مورد زن با میانگین سنی ۳۳/۳۷ بودند. تمام بیماران دارای یک یا چند فاکتور تضعیف‌کننده سیستم ایمنی به عنوان عامل زمینه‌ساز عفونت بودند. جدول شماره ۱ فاکتورهای زمینه‌ای جهت بروز آسپرژیلوزیس و نیز انواع گونه‌های آسپرژیلوس جدا شده از بیماران را نشان می‌دهد.

بدخیمی‌های خونی، پیوند مغز استخوان (BMT)، دیابت قندی، بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) و شیمی‌درمانی از شایع‌ترین عوامل زمینه‌ای جهت بروز آسپرژیلوزیس مهاجم بودند. در غالب بیماران بیش از یک فاکتور زمینه‌ای جهت بروز آسپرژیلوزیس مهاجم وجود داشت.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

جدول ۱- مشخصات موارد مثبت آسپرژیلوزیس

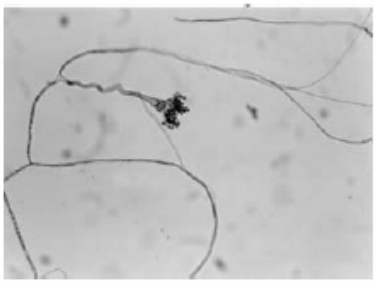
شماره	جنس	سن (سال)	شغل	محل ضایعه	فاکتور زمینه ای یا بیماری همراه	عامل بیماری
۱	مرد	۳۰	خانه دار	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	توبرکلوزیس، لوپوس اریتماتوس سیستمیک	*Aspergillus spp.*
۲	زن	۵۸	خانه دار	سینوس ماگزیلار چپ، بیوپسی	پیوند کلیه و درمان با ایمونوساپرسیوها	*A.flavus*
۳	زن	۳۵	خانه دار	آبسه مغز، آسپیراسیون	سرطان مغز استخوان و دیابت	*A.fumigatus*
۴	زن	۳۷	خانه دار	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	دیابت ، توبرکلوزیس و جراحی	*A.niger & C.albicans*
۵	زن	۶۰	خانه دار	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	پیوند کلیه و دیابت	*A.niger*
۶	زن	۱۱	محصل	ریه- بیوپسی	بیماری گرانولوماتوزیس مزمن	*A.fumigatus*
۷	زن	۷	محصل	آبسه مغزی	بیماری گرانولوماتوزیس مزمن	*A.fumigatus*
۸	زن	۴۴	معلم	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	روماتوئید آرتریت	*A.flavus*
۹	مرد	۴۵	کشاورز	سوپرگلوت، بیوپسی	لنفوما	*A.flavus*
۱۰	مرد	۱۳	محصل	آبسه زیر جلدی، آسپیراسیون	بیماری گرانولوماتوزیس مزمن	*A.terreus*
۱۱	مرد	۵۷	بیکار	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	مولتیپل مایلوما	*Aspergillus spp.*
۱۲	مرد	۶۲	شغل آزاد	دریچه قلب، بیوپسی	جراحی باز قلب	*A.fumigatus*
۱۳	مرد	۱۲	محصل	سینوس، بیوپسی	ترومبوسیتوپنی	*A.fumigatus*
۱۴	مرد	۴۶	شغل آزاد	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	مولتیپل مایلوما	*Aspergillus spp.*
۱۵	زن	۲۲	شغل آزاد	سینوس ماگزیلار چپ، بیوپسی	پیوند کلیه	*A.fumigatus*
۱۶	مرد	۱۹	شغل آزاد	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	لوسمی لنفوسیتی حاد و شیمی درمانی	*A.flavus*
۱۷	زن	۳۱	خانه دار	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	لوسمی لنفوسیتی حاد و شیمی درمانی و درمان با سیتوتوکسین ها	*A.flavus*
۱۸	مرد	۴۲	کارگر	مغز، آسپیراسیون	سینوزیت مزمن	*Aspergillus spp.*
۱۹	مرد	۲۰	نظامی	ریه ، خلط	لوسمی لنفوسیتی حاد پیوند مغز استخوان	*A.flavus*
۲۰	مرد	۲۴	شغل آزاد	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	پیوند کلیه	*A.fumigatus*
۲۱	زن	۶۰	خانه دار	سینوسهای ماگزیلار، بیوپسی	دیابت ملیتوس	*A.flavus*
۲۲	مرد	۲۴	دانشجو	سینوسها، بیوپسی	جراحی پولیپ بینی و درمان با کورتیکوستروئید ها	*A.flavus*
۲۳	مرد	۲۳	شغل آزاد	ریه- برونکوآلوئولار لاواژ	پیوند کلیه	*A.fumigatus*

شایع‌ترین نوع آسپرژیلوس جدا شده، آسپرژیلوس فومیگاتوس با فراوانی ۳۷/۵ درصد (۹ مورد) (شکل ۴-۱) و بعد از آن آسپرژیلوس فلاووس (شکل ۵) در ۳۳/۳ درصد موارد (۸ مورد) بود. پس از آن گونه های دیگر آسپرژیلوس، آسپرژیلوس نایجر و آسپرژیلوس ترئوس به ترتیب با فراوانی ۴ (۱۶/۷ درصد)، ۲ (۴/۱۷ درصد) و ۱ مورد (۸/۳۳ درصد) قرار داشتند.

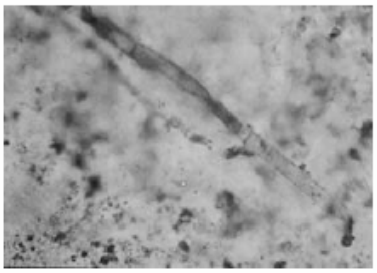
بحث

عفونت آسپرژیلوزیس مهاجم یک مشکل تهدیدکننده در بیماران ایمونوساپرس است و عمدتاً بیمارانی را درگیر می‌کند که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته یا آنهائی که تحت شیمی‌درمانی می‌باشند (۱۶).

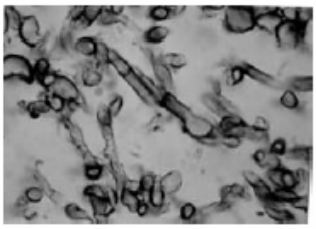
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]



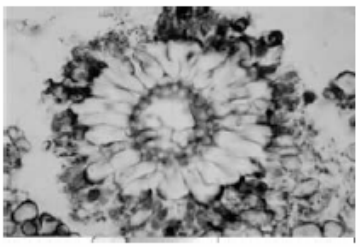
شکل۱- منظره میکروسکوپی آسپرژیلوس فومیگاتوس



شکل ۲- میسلیوم آسپرژیلوس جدا شده از آبسه مغزی در بیمار مبتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد (رنگ آمیزی گوموری متنامین سیلور)



شکل ۳- میسلیوم های آسپرژیلوس جدا شده از بیوپسی سینوس د. بیمار پیوند کلیه (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین)



شکل۴- آسپرژیلوما جدا شده از سینوس در بیمار پیوند کلیه (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین)

شکل۵ - منظره میکروسکوپی آسپرژیلوس فلاووس

بیماران نوتروپنیک همراه با تب طولانی و مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی در معرض خطر بالایی می‌باشند. آسپرژیلوس قارچی است که بطور وسیع در همه وجود دارد و در صورت وجود فاکتورهای زمینه‌ای و کلونیزاسیون آسپرژیلوس در دستگاه تنفسی، بیماری مهاجم را بدنبال دارد. بیشترین راه انتقال آسپرژیلوس از طریق هوا صورت می‌گیرد (۱۷).

گونه‌های آسپرژیلوس، بخصوص آسپرژیلوس فومیگاتوس، آسپرژیلوس فلاووس و آسپرژیلوس ترئوس (۱۸) شایع‌ترین عامل عفونت بیمارستانی در بیمارانی هستند که سیستم ایمنی‌شان شدیداً به مخاطره افتاده است که از آن جمله می‌توان به بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته و کورتیکوستروئید دریافت می‌دارند اشاره کرد (۱۹، ۲۰). در بررسی حاضر شایع‌ترین گونه جداشده، آسپرژیلوس فومیگاتوس (شکل ۱) و آسپرژیلوس فلاووس (شکل ۲) بود. دو گونه مذکور بیشترین بیماری‌زایی را در بین گونه‌های آسپرژیلوس دارند. آسپرژیلوس نایجر و آسپرژیلوس ترئوس نیز به عنوان پاتوژن شناخته شده‌اند (۲۱). در این بررسی بیشترین موارد آسپرژیلوزیس توسط آسپرژیلوس فومیگاتوس و آسپرژیلوس فلاووس ایجاد شد. ۱۲/۵ درصد از موارد عفونت آسپرژیلوزیس توسط دوگونه آسپرژیلوس نایجر و آسپرژیلوس ترئوس ایجاد شده بود. آسپرژیلوس فومیگاتوس و آسپرژیلوس فلاووس در محیط خارج از بدن ماده‌ای را تولید می‌کنند که خاصیت بازدارندگی عملکرد کمپلمان از طریق آلترناتیو را دارد (۲۳،۲۲). ممکن است علت بیماری‌زایی بیشتر دو گونه فوق این مکانیسم باشد. هر چند اهمیت این ماده بازدارنده کمپلمان در ایجاد عفونت بالینی ناشناخته می‌باشد.

مهم‌ترین و شایع‌ترین فاکتور زمینه‌ای در این بررسی، بدخیمی‌های خونی و سایر سرطان‌ها بود (۲۶/۱٪). عوامل خطر در این بیماران شامل نوتروپنی، عوارض درمان با سیتوتوکسیک‌ها، پیشگیری و درمان با طیف وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها، کورتیکوستروئیدها و استفاده از کاتترهای وریدی می‌باشد. آسیب سلول‌های ایمنی و ایجاد ضایعات زخمی شونده در پوست، اوروفارنکس، و دستگاه گوارشی از عوامل زمینه‌ساز شناخته شده‌اند. حضور هر کدام از این عوامل آسیب‌زا می‌تواند زمینهٔ ایجاد عفونت در بیمار را ایجاد نماید، هر چند بعضی از بیماران از چندین مورد از این عوامل تضعیف کننده رنج می‌برند. نوتروپنی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای افزایش شیوع عفونت‌های قارچی می‌باشد (۲۴). بیماران نوتروپنیک با تب طولانی و مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی،

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

مستعد ابتلا به این عفونت‌ها می‌باشند (۲۵-۱۹). در این بیماران بیشترین موارد، آسپرژیلوزیس ریوی و سینوزیت آسپرژیلوسی بود که در زمینه مولتیپل میلوما ، لوسمی لنفوسیتی حاد و لنفوما ایجاد شده بود. در یک مورد آسپرژیلوزیس به علت آسپرژیلوس فلاووس در زمینه بیماری لنفوم از نمونه‌برداری سوپر گلوت جدا شد. مورد مشابهی نیز توسط ناگازاوا و همکاران در بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک جدا شده است (۲۶). افزایش خطر آسپرژیلوزیس در افرادی که مقادیر بالای کورتیکوستروئید دریافت می‌دارند، به دلیل صدمه به ماکروفاژها و احتمالاً تخریب عملکرد T-cellها می‌باشد (۱۷، ۲۹-۲۷). Ng و همکاران نشان دادند که دوز درمانی کورتیکوستروئید، رشد آسپرژیلوس فومیگاتوس را در محیط کشت افزایش می‌دهد (۳۰).

براساس بررسی های انجام گرفته، میزان آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی در بین بیماران ایمونوساپرس و عمدتاً بیماران تحت شیمی درمانی، شایعترین فرم آسپرژیلوزیس می‌باشد که با نتایج حاصله از این بررسی مطابقت دارد (۱۸، ۳۳-۳۱). در این بررسی، از ۲۴ مورد آسپرژیلوزیس شایع‌ترین محل درگیری ریه و سینوس‌ها (۷۵ درصد) بود. آسپرژیلوزیس حاد ریوی مهاجم، شایع‌ترین فرم عفونت آسپرژیلوس در بیماران دچار نقص ایمنی و عمدتاً در بیماران مبتلا به لوسمی تحت شیمی درمانی می‌باشد (۳۴-۳۱). عفونت ریوی شامل برونکوپنومونی نکروزان و انفارکتوس ریوی خونریزی دهنده، در حدود یک سوم این عفونت‌ها را شامل می‌شود (۳۵).

فرم رینوسربرال آسپرژیلوزیس غالباً کمتر از فرم ریوی شایع است. در این فرم بیماری، عفونت از سینوس‌ها شروع شده و به داخل بافت نرم، غضروف و استخوان پیشرفت نموده و ضایعاتی در کام و بینی ایجاد می‌کند. گاهی عفونت به طرف جمجمه پیشرفت نموده و مغز را گرفتار می‌نماید (۳۶). سینوزیت قارچی مزمن می‌تواند در اشخاص عادی اتفاق افتد که دارای روند کند و آهسته‌ای می باشد و ممکن است محدود به سینوس‌ها باشد و یا به داخل چشم و مغز گسترش یابد (۳۷). یکی از بیمارانمان کارگری ۴۲ ساله بود که بدنبال تصادف در کودکی و ضربه مغزی دچار سینوزیت مزمن گردیده بود و در سال‌های بعد دچار آبسه مغزی شد. از نمونه آبسه مغز، در آزمایش مستقیم با هیدروکسید پتاسیم و رنگ‌آمیزی گوموری متنامین سیلور و هماتوکسیلین و ائوزین میسلیوم‌های آسپرژیلوس جدا گردید. عامل بیماری آسپرژیلوس فلاوس بود.

اهمیت نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در پیشگیری از آسپرژیلوزیس ثابت شده است. در محیط خارج از بدن ماکروفاژ از تکثیر اسپورها جلوگیری نموده و باعث کشتن آنها می‌شود، هر چند نوتروفیل‌ها از بدن در مقابل میسلیوم‌ها محافظت می‌نمایند (۳۸). فاکتور زمینه‌ای مهم در بروز آسپرژیلوزیس مهاجم، بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) می‌باشد. در این بررسی، ۱۲/۵ درصد از موارد آسپرژیلوزیس در بیماران مبتلا به CGD مشاهده گردید. در یک مورد آسپرژیلوزیس مهاجم (IA) در چند عضو شامل مغز و ریه مشاهده شد که زمینه ایجاد کننده آسپرژیلوزیس در این بیمار CGD بود. ممیشی و همکاران نیز چندین مورد عفونت آسپرژیلوزیس را در بیماران مبتلا به CGD گزارش کرده‌اند (۳۹،۱۴). همراهی نوتروپنی و کاهش عملکرد نوتروفیل‌ها که عمدتاً در بیماری گرانولوماتوز مزمن وجود دارد، منجر به آسپرژیلوزیس مهاجم می‌گردد. آسپرژیلوس تولید کاتالاز می‌کند. این آنزیم قادر به شکستن هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و تبدیل آن به آب و اکسیژن می‌باشد. نوتروفیل‌های بیماران مبتلا به CGD قادر به انجام انفجار تنفسی مؤثر نمی‌باشند و بیماران مبتلا به CGD عمدتاً به عفونت‌های ناشی از میکروارگانیزم‌های کاتالاز مثبت حساس می‌باشند (۴۰).

در بررسی حاضر، ۲۰/۸ درصد موارد آسپرژیلوزیس در بیماران تحت پیوند مشاهده گردید. نیمی از این تعداد تحت پیوند مغز استخوان به علت بیماری لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL) و نیمی تحت پیوند کلیه قرار گرفته بودند. در یکی از بیماران که بیماری زمینه‌ای وی ALL بود، در نمونه آبسه مغزی آسپرژیلوس فومیگاتوس جدا گردید (شکل ۳). بروز عفونت قارچی مهاجم در این بیماران عمدتاً به علت تأثیر سه عامل می‌باشد: کاربرد کاتترها و کاهش فونکسیون سد دفاعی مخاطی نسبت به عفونت، افزایش آلودگی‌های محیطی با قارچها و افزایش سرکوب ایمنی بیمار می‌باشد. استفاده از کاتترهای وریدی جهت خون‌گیری و تزریق مایعات و التهاب مخاط بعد از شیمی درمانی از عوامل بروز عفونت‌های قارچی در این بیماران می‌باشد (۴۱). پاسخ‌های التهابی بیمار در طول فاز نوتروپنیک قبل از پیوند و در طول زمان پیوند و درمان‌های بعد از عمل پیوند، باعث کند شدن علایم بالینی شده و نشانه‌های عفونت قارچی مهاجم تا زمانی که بیماری در مرحله بسیار پیشرفته درآمده باشد، مخفی می‌ماند. در نتیجه بنا به دلایلی که در رابطه با مشکلات تشخیصی ذکر گردید، درمان زودهنگام بایستی انجام گیرد (۴۱). اولین هدف در طب پیوند، پیشگیری از عفونت می‌باشد که عمده‌ترین آنها عفونت‌های قارچی در گیرندگان پیوند می‌باشد. عفونت‌های قارچی در این گروه از بیماران از نظر تشخیص و درمان دشوار است.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

میزان مرگ و میر ناشی از آسپرژیلوزیس مهاجم (IA) درگیرندگان پیوند بیش از ۹۰ درصد می‌باشد و عامل ۱۵-۱۰ درصد از تمامی مرگ و میرهای گیرندگان پیوند در سال اول، آسپرژیلوزیس مهاجم می‌باشد (۴۲). در گزارشات حاصله از بیش از ۲۰۰۰۰ نفر از گیرندگان پیوند، میزان شیوع آسپرژیلوزیس مهاجم در گیرندگان پیوند کلیه ۰/۷ درصد و درگیرندگان پیوند ریه ۸/۴ درصد می‌باشد. عوامل خطر شناخته شده برای شیوع و گسترش آسپرژیلوزیس مهاجم در این گروه از بیماران شامل رد پیوند در گیرندگان پیوند مغز استخوان، عفونت سیتومگالوویروس و نارسائی کلیوی درگیرندگان پیوند عضو می‌باشد.

در این مطالعه، در یک مورد آسپرژیلوس فومیگاتوس از بیوپسی دریچه آئورت در بیماری که تحت عمل جراحی باز قلب قرار گرفته بود، جدا کردیم. بیمار مذکور علیرغم درمان با آمفوتریسین B فوت کرد. در سال ۱۹۹۸ کندی و همکاران نیز یک مورد آندوکاردیت قارچی به علت آسپرژیلوس فلاووس را در یک کودک مبتلا به نوروبلاستوما گزارش نمودند (۴۳). جری و همکاران نیز یک مورد مشابه آسپرژیلوزیس دریچه آئورت گزارش نمودند (۴۴). در ایران گرامی شعار و همکاران نیز یک مورد آندوکاردیت آسپرژیلوسی در سال ۲۰۰۴ گزارش نمودند (۴۵). گزارشات متعدد دیگری نیز از بروز اندوکاردیت آسپرژیلوسی در مقالات به چشم می خورد(۴۹-۴۶).

در این بررسی، سل ریوی در ۸/۳۳ درصد موارد به عنوان فاکتور زمینه‌ای شناخته شد که به همراه فاکتورهای دیگر نظیر دیابت و لوپوس اریتماتوس مشاهده گردید. کردبچه و همکاران نیز یک مورد آسپرژیلوزیس ریوی در بیماری که دارای سل ریوی و تحت درمان با داروهای ضد سل بود، در سال ۱۹۸۶ گزارش کردند (۱۲).

در بررسی حاضر، عفونت آسپرژیلوزیس به میزان ۱۶/۷ درصد در بیماران دیابتی مشاهده گردید. البته در نیمی از این بیماران بجز دیابت، فاکتورهای زمینه‌ای دیگری نیز جهت ابتلا به آسپرژیلوزیس وجود داشت. عفونت توام آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی و کاندیدیازیس ریوی در یک بیمار مبتلا به دیابت و سل که تحت عمل جراحی ریه نیز قرار گرفته بود مشاهده گردید. شواهد فراوانی مبنی بر نارسائی در تنظیم بالغ شدن لنفوسیتهای T در بیماران دیابتی وجود دارد. این اختلال بستگی به طول مدت ابتلا به این بیماری دارد. تعداد لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک بیشتر از میزان طبیعی است ولی تعداد T کمکی طبیعی است. در این گروه از بیماران کاهش نسبت Th / Ts باعث ساپرس شدن سلول‌های Th و سایر فاگوسیت‌ها و سلول‌های لنفوسیت و در مجموع باعث ضعف سیستم ایمنی می‌شود. برعکس در بیمارانی که درمان ناقص شده‌اند و یا اصلاً درمان نشده و بیماری‌شان بصورت کنترل نشده درآمده است، تعداد سلول‌های Th کم شده ولی سایر سلول‌های آنها طبیعی است (۵۰). نکته مهم این است که این نارسائی در لنفوسیت‌های T به علت هیپرگلیسمی نیست، بلکه به خاطر مصرف انسولین می‌باشد. زیرا در بیماران دیابتی نوع ۲ و یا غیر وابسته به انسولین که حالت کتوزیس نداشته باشند، این نارسائی در لنفوسیت‌های T محیطی آنها دیده نمی‌شود (۵۱). در بسیاری از بررسی‌ها کاهش عملکرد فاگوسیت‌ها، از قبیل خاصیت چسبندگی، کموتاکسی، فاگوسیتوز و فعالیت باکتریسیدال بخصوص در بیمارانی که کنترل متابولیکی ضعیف دارند، به عنوان فاکتورهای مساعدکننده شناخته شده‌اند (۵۳-۵۱). علت ابتلا به بیماری‌های قارچی در افراد دیابتی شامل دزهیدراتاسیون، استفاده از سوندهای ادراری، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها جهت کنترل ضایعات میکروبی آنها و نقص در چسبندگی گرانولوسیت‌ها به جدار مویرگها می‌باشد (۵۴).

افرادی که سابقه سینوزیت باکتریائی عود کننده دارند، ممکن است سینوزیت مزمن و استفاده مکرراز طیف وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها در آنها زمینه کلونیزاسیون قارچی ثانویه را فراهم نماید. از این رو، بروز سینوزیت قارچی در زمینه سینوزیت‌های باکتریائی یک امر عادی است (۵۵،۳۶) . در بررسی حاضر یک مورد سینوزیت با آسپرژیلوس در بیماری که سابقه سینوزیت مزمن و جراحی متعدد سینوس داشت، مشاهده گردید. در بیمار مذکور هیچ‌گونه زمینه نقص ایمنی و یا بیماری زمینه‌ای عمده دیگری وجود نداشت.

در این بررسی ما یک مورد آسپرژیلوزیس را در یک بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) و سل گزارش نمودیم. بیمار مرد ۳۰ ساله ای بود که در مرحله حاد و فعال بیماری لوپوس بود و گرانولوسیتوپنی و درمان با استروئیدها و سایر داروهای ایمونوساپرسیو و بیماری سل از فاکتورهای زمینه‌ای جهت بروز آسپرژیلوزیس در این بیمار بود. در زمان نگارش مقاله، تنها ۲۳ مورد آسپرژیلوزیس در زمینه لوپوس اریتماتوز به زبان انگلیسی گزارش شده است (۵۶).

این مطالعه نشان می‌دهد که پزشکان بایستی در موارد تب‌های بدون پاسخ به درمان‌های رایج، به بیماری‌های قارچی توجه داشته باشند. بنابراین جهت تشخیص عفونت‌های قارچی استفاده از نمونه‌هایی نظیر ترشحات ریوی و نمونه‌های بیوپسی جهت کشت قارچ لازم است. تب‌های بدون پاسخ به

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

طیف وسیع آنتی بیوتیک‌ها، اولین و شایع‌ترین علامت آسپرژیلوزیس مهاجم است. وضعیت سیستم ایمنی، مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده در پیش‌آگهی عفونت‌های قارچی مهاجم می‌باشد و قارچهائی که تا چند سال پیش به عنوان آلوده‌کننده‌های محیطی و به عنوان کلونیزاسیون ساده تلقی می‌گردید، در بیماران ایمونوساپرس می‌توانند به عنوان پاتوژن‌های قابل ملاحظه‌ای درآیند. تنها با همکاری بین پزشکان، پاتولوژیست‌ها، میکروبیولوژیست‌ها و فارماکولوژیست‌ها عفونت‌های قارچی می‌توانند تشخیص داده شده و به طور مؤثری درمان گردند. با عوامل ضدقارچی جدیدتر و متعادل ساختن عوارض بیولوژیکی این داروها و کاربرد این داروها در پیشگیری و درمان عفونت‌های ناشی از این قارچ‌های فرصت‌طلب، امید است که بهبود قابل توجهی در وضعیت این بیماران ایجاد گردد.

REFERENCES

1. Rança AT. Aspergilose broncopulmonar alérgica. Rio de Janeiro: Studio Alfa Letra & Imagem;1996:130.
2. Fawcitt R. Fungoid conditions of the lungs– Part II. British J Radiol 1936;9:354-78.
3. Lurie MB, Zappasodi P, Dannenburg AM, Cardona-Lynch E. The effect of cortisone and ACTH on the pathogenesis of tuberculosis. Ann New York Acad Sci 1953;56:779-92.
4. Weidman GB, Newmann WH, Abbott V. Pulmonary aspergillosis: report of two cases. Ann Intern Med 1948;28:662-71.
5. Crepea SB, Magnin GE, Seastone CV. Effect of ACTH and cortisone on phagocytosis. Proceed Soc Experi Biol Med 1951;77:704-06.
6. Kligman AM. Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy? J Am Med Assoc 1952;149:979-83.
7. Macartney JN. Pulmonary aspergillosis: a review and description of three new cases. Thorax 1964;19:287.
8. Mankowski Z, Littleton BJ.Action of cortisone and ACTH on experimental fungal infections. Antibio Chemother 1954;4:253-58.
9. Craig JM, Farber S. The development of disseminated visceral mycosis during therapy for acute leukemia. Am J Pathol 1953;29:601.
10. Sjeretz RJ, Belani A, Kramer BS, et al. Impact of air filtration on nosocomial Aspergillus infections: Unique risk of bone marrow transplant recipients. Am J Med 1987;83:709-18.
11. Rose HD. Mechanical control of hospital ventilation and Aspergillus infections. Am J Med 1984;76:42-52.
12. Kordbacheh P, Mogaddami N, Zahed PourAnaraki MR. A case report of pulmonary aspergilloma. Iran J Public Health 1987;16:79-90.
13. Ameri Sh, Broumand B. Aspergillosis following Cytomegalovirus disease in a kidney transplant patient. Acta Medica Iranica 2003;41:122-25.
14. Mamishi S, Zomorodian K, Saadat F, Gerami-Shoar M, Tarazooie B, Siadati SA. A case of invasive aspergillosis in CGD patient successfully treated with Amphotericin B and INF-gamma. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005;3:4.
15. Kordbacheh P, Zaini F, Emami M, Borghei H, Khaghanian M, Safara M. Fungal involvement in patients with paranasal sinusitis. Iran J Public Health 2004;33:19-26.
16. Bodey GP, Varivarian S. Aspergillosis. Eur J clin Micobiol Dis 1989;8:413-37.
17. Levitz SM. Aspergillosis. Infect Dis Clin North Am. 1989;3:1-18.
18. Rhame FS. Prevention of nosocomial aspergillosis. J Hosp Infect 1991;18:466-72.
19. Anaissie E, Bodey GP. Nosocomial fungal infections: old problems and new challenges. Infect Dis Clin North Am1989;3:867-82.
20. Bodey GP. The emergence of fungi as major hospital pathogens. J Hos Infect 1988;11:411-26.
21. Hogan LH, Slein B, Levitz SM. Virulence factors of medically important fungi. Clin Microbiol Rev 1996;9:469-88.
22. Washburn RG, DeHart DJ, Agwa DE, Bryant-varela BJ, Julian NC. Aspergillus fumigatus compliment inhibitor: production, characterization, and purification by hydrophobic interaction and thin-layer chromatography. Infect Immun 1990;58:3508-15.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

23. Washburn RG, Hammer CH, Bennett JE. Inhibition at complement by culture supernatants of Aspergillus fumigatus. J Infect Dis 1986;154:944-51.

24. Body Gp. Fungal infections complicating acute leukemia. J Dis 1966;19:667-87.

25. Anaissie EJ, Bodey GP, Rinaldi MG. Emerging fungal pathogens. Eur J clin Microbiol Infec Dis 1989;8:323-30.

26. Nagasawa M, Itoh S, Tomizawa D, Kajiwara M, Sugimoto T, Kumagai J. Invasive subglottal aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia: a case report. J Infect 2002;44:198-201.

27. Diamond RD. Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. J Infect Dis 1983;147:160.

28. Levitz SM. Aspergillosis. Infect Dis Clin North Am 1989;3:1-18.

29. Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protction against conidia by monouclear and against mycelia by polymorphonuclear phagoeytes in resistance to Aspergillus observation on these two lines of defense invivo and invitro with human and mouse phagocytes. J clin Invest 1982;69:617-31.

30. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of Aspergillus spp. Implications for pathogenesis. Microbiology 1994;140:2475-79.

31. Walsh TJ, Pizzo A. Treatment of systemic fungal infections: recent progress and current problems. Eur J clin Microbiol Infect Dis 1985;7:460-75.

32. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. Eur J clin Microbiol Infect Dis 1989;8:413-37.

33. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201.

34. Aisner J, Schimpff SC, Bennett JE, et al. Aspergillus infections in cancer patients: association with fireproofing materials in a new hospital. JAMA 1976;235:411-12.

35. Megar RD, Young LS, Armstrong D, Yu B. Aspergillosis complicating neoplastic disease. Am J Med 1973;54:6-15.

36. Chin-Hong PV, Sutton DA, Roemer M ,Jocobson MA, Aberg JA . Invasive fungal sinusitis and meningitis due to Arthrographis kalrae in a patient with AIDS. J clin microbiol 2001;39:804-807.

37. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection: diagnosis and management. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell; 2003.

38. Schaffner A, Douglas H. Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to Aspergillus. Observations on these two lines of defense in vivo and in vitro with human and mouse phagocytes. J Clin Invest 1982;69617-31.

39. Mamishi S, Parvaneh N, Salavati A, Abdollahzadeh S, Yeganeh M. Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease: report of 7 cases. Eur J Pediatr 2007;166:83-84.

40. Roos D. The genetic basis of chronic granulomatous disease. Immunol Rev 1994;138:121-57.

41. Sullivan KM, Dykewicz CA, LongWorth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation. Am soc Hematol 2001;4:392-421.

42. Paterson DL, singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine 1999;78:123-38.

43. Kennedy HF, Simpson EM, Wilson N, Richardson MD, Michie JR. Aspergillus flavus endocarditis in a child with neuroblastoma. J Infect. 1998;36:126-27.

44. Light JT, Hendrickson M, Sholes WM, Portnoy DA, Bell III WH, Kerstein WD. Acute aortic occlusion secondary to Aspergillus endocarditis in an intravenous drug abuser. Ann Vasc Surg 1991;5271-75.

45. Shoar MG, Zomorodian K, Saadat F, Hashemi MJ, Tarazoei B. Fatal endocarditis due to Aspergillus flavus in Iran. J Pak Med Assoc 2004;54:485-86.

46. Petrikkos GL, Skiada A, Samonis G, Mavroudis D, Daikos GL. Native valve Aspergillus endocarditis in two patients with aplastic anaemia. Scand J Infect Dis 2006;38:916-20.

47. Davutoglu V, Soydinc S, Aydin A, Karakok M. Rapidly advancing invasive endomyocardial aspergillosis. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:185-87 .

48. Bapat V, Young C. Aspergillus endocarditis presenting as massive peripheral embolism following open heart surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;30:327.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

49. Chim CS, Ho PL, Yuen ST, Yuen KY. Fungal endocarditis in bone marrow transplantation: case report and review of literature. J Infect 1998;37:287-91.

50. Bagdad JD. Root risk impaired leukocyte function in patient with poorly controlled diabetes. Diabetes 1974;23:9-15.

51. Pozzilli P, Zuccarini O, Iavicoli M, Andreani D, Sensi M, Spencer KM, et al. Monoclonal antibodies defined abnormalities of T-lymphocytes in type I (insulin-dependent) diabetes. Diabetes 1983;32:91-94.

52. Balasoiu D, Van Kessel KC, Van Kast-Renaud HJ, Lollet TJ, Hoepelman AI. Granulocyte functions in woman with diabetes and asymptomatic bacteria. Diabetes care 1997;20:392-95.

53. Jakelic J, Kokic S, Hoo I, Maras J, Fabiyanic D. Phagocytic activity of leukocytes in diabetic patients. Med Arch 1999;49:9-12.

54. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1978;27:677-81.

55. Kaplan DM, Briscoe D, Niv A, Gatot A, Leiberman A, Fliss DM. Detection of sinus-induced orbital mycosis with standardized orbital ultrasonongraphy: a case report. Ear Nose Throat J 2001;80:576-82.

56. Katz A, Ehrenfeld M, Livneh A, Bank I, Gur H, Pauzner R, et al. Aspergillosis in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1996;26:635-40.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]