

بررسی عوامل زمینه ساز آسپرژیلوزیس در بیماران پر خطر

شهیندخت بصیری جهرمی^۱، علی اصغر خاکسار^۲

^۱ مری، گروه قارچ‌شناسی، انتیتو پاستور ایران

^۲ استادیار، گروه قارچ‌شناسی، انتیتو پاستور ایران

چکیده

سابقه و هدف: آسپرژیلوزیس مهاجم یک عفونت فرست طلب در بیماران دچار نقص ایمنی می‌باشد. آسپرژیلوس اولین عامل مرگ بدنیال پیوند اعضا و مشکلی عمدۀ در درمان بدخیمی‌های خونی بخصوص لومسی‌ها است. علی‌رغم پیشرفت قابل توجه در کنترل عفونت‌ها، آسپرژیلوزیس عامل عمدۀ 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 (۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰) به بخش قارچ‌شناسی انتیتو 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 شایع‌ترین 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

نظیر ACTH و نیز اختلالات مغز استخوان به دنبال درمان

لوسمی حاد ارتباط داشت (۵-۹). با افزایش شمار بیماران ایمونوساپرس در سالهای اخیر، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان بروز عفونت آسپرژیلوزیس مشاهده شده است. آسپرژیلوزیس مهاجم مشکل عمدۀ ای در بیماران ایمونوساپرس، بخصوص مبتلایان به بدخیمی‌های خونی، بیماران تحت درمان با سیتو توکسین‌ها و بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان و گیرندگان پیوند اعضاء می‌باشد. عفونت معمولاً از طریق تنفس اسپورهای قارچ کسب می‌شود و خطر این عفونت بستگی به میزان تراکم اسپورهای قارچ در محیط پیرامون بیمار دارد (۱۰، ۱۱). معمولاً بیماری مهاجم در زمینه بیماری‌های ناتوان کننده یا کلونیزاسیون ارگانیسم در محل ورود بوجود می‌آید.

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 عمقد افزایش قابل توجهی داشت که دلیل عمدۀ این مسئله به استفاده گسترده از آنتی بیوتیک‌ها و استروئیدها

آدرس نویسنده مسئول: تهران، انتیتو پاستور ایران، بخش قارچ‌شناسی، شهیندخت بصیری جهرمی،

(email: basiri@pasteur.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۳/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۵/۷

نمونه های بیوبسی علاوه بر آزمایش مستقیم و کشت، برش بافتی جهت بررسی های بافت شناسی تهیه می گردید و به روش هماتوکسیلین و ائوزین، پریودیک اسید شیف و متانامین سیلور رنگ آمیزی می گردید. آزمایش مستقیم از نمونه ها به وسیله هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد جهت دیدن عناصر قارچی انجام می گرفت. رنگ آمیزی به روش گرم (Gram stain)، هیما توکسیلین (Giemsa)، هماتوکسیلین- ائوزین (Eosin Periodic-acid-Schiff)، پریودیک اسید شیف و متانامین سیلور جهت دیدن عناصر قارچی انجام می گرفت. انجام کشت بر روی دو سری محیط های سابرود کستروز آگار (BHI=Brain heart infusion agar) و بلاد آگار (Blood agar) انجام می شد. یک سری از کشت ها در دمای آزمایشگاه ۲۵ درجه سانتی گراد و یک سری در ۳۵-۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری می گردید. کشت ها بعد از دو الی سه روز به طور مرتب از نظر رشد قارچ های رشته ای بر روی محیط های کشت و در نقاط تلقیح از آن کشت روی لام (Slide culture) تهیه می گردید. کشت روی لام جهت دیدن ساختمن کامل اسپورزائی قارچ انجام می گرفت. در صورت رشد آسپرژیلوس در محیط سابرود کستروز آگار از محیط چاپکس داکس آگار برای تعیین نوع آسپرژیلوس استفاده می شد. در مورد قارچ های فرست طلب مانند آسپرژیلوس در صورتی تشخیص قطعی صورت می گرفت 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.

یافته ها

شایع ترین محل عفونت آسپرژیلوس، 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 تضعیف کننده سیستم ایمنی به عنوان عامل زمینه ساز عفونت بودند. جدول شماره ۱ فاکتور های زمینه ای جهت بروز آسپرژیلوس و نیز انواع گونه های آسپرژیلوس جدا شده از بیماران را نشان می دهد.

بدخیمی های خونی، پیوند مغز استخوان (BMT)، دیابت قندی، بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) و شیمی درمانی از شایع ترین عوامل زمینه ای جهت بروز آسپرژیلوس مهاجم بودند. در غالب بیماران بیش از یک فاکتور زمینه ای جهت بروز آسپرژیلوس مهاجم وجود داشت.

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

وجود مشکلاتی در تشخیص و درمان آسپرژیلوس، پزشکان را در این زمینه با چالش مواجه کرده است. علی رغم در دسترس بودن عوامل ضدقارچی مطمئن و مؤثر، این عوامل عمدتاً بر روی عفونت های ایجاد شده توسط گونه های کاندیدا مؤثرند. اثربخشی این داروها بر روی عفونت های ایجاد شده توسط قارچ های فرست طلب و گونه های آسپرژیلوس محدود است. علی رغم انجام بهترین درمان های موجود، میزان مرگ و میر آسپرژیلوس بین ۳۰ تا ۸۰ درصد بسته به نوع بیماری زمینه ای بیمار می باشد.

هدف از این مطالعه، بررسی عوامل خطر زمینه ساز عفونت ناشی از گونه های آسپرژیلوس می باشد. افزایش آگاهی و شناخت بهتر ما از این عوامل خطر باعث بهبود در تشخیص آسپرژیلوس در بیماران در معرض خطر خواهد گردید.

مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی ۲۴ مورد عفونت آسپرژیلوسی که در مدت ۱۱ سال از فروردین ماه ۱۳۷۵ تا اسفند ماه ۱۳۸۵ به انتستیتو پاستور مراجعه کرده بودند، به صورت گذشته نگر از نظر عوامل زمینه ساز بیماری بررسی شدند. بیماران مبتلا به آسپرژیلوس شامل ۱۳ مرد و ۱۱ زن و سن آنها بین ۷ تا ۶۲ سال بود. نمونه های بیماران مبتلا به آسپرژیلوس از دستگاه تنفسی شامل سینوس ها و دستگاه تنفسی تحتانی به صورت نمونه برداری و ترشحات حاصل از شستشوی ریه و سینوس و برونکوآلئولار لاواز بود. سایر نمونه ها از مغز، دریچه آئورت، بافت زیرجلدی و مخاط سوپر گلوت به صورت نمونه برداری توسط پزشک تهیه شده و به آزمایشگاه ارسال گردید. نمونه های مایع شامل ترشحات حاصل از شستشوی ریه و سینوس و برونکوآلئولار لاواز بعد از سانتریفوژ شدن به روش آزمایش مستقیم و کشت مورد بررسی قرار می گرفت. از

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-برونکوآلتوئلار لاواز	توبرکلوزیس، لوپوس اریتماتوس سیستمیک	<i>Aspergillus spp.</i>
۲	زن	۵۸	خانه دار	سینوس ماگزیلار چپ، بیوبسی	پیوند کلیه و درمان با ایمونوساپرسیوها	<i>A.flavus</i>
۳	زن	۳۵	خانه دار	آبسه مغز، آسپیراسیون	سرطان مغز استخوان و دیابت	<i>A.fumigatus</i>
۴	زن	۳۷	خانه دار	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	دیابت، توبرکلوزیس و جراحی	<i>A.niger & C.albicans</i>
۵	زن	۶۰	خانه دار	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	پیوند کلیه و دیابت	<i>A.niger</i>
۶	زن	۱۱	محصل	ریه-بیوبسی	بیماری گرانولوماتوزیس مزمن	<i>A.fumigatus</i>
۷	زن	۷	محصل	آبسه مغزی	بیماری گرانولوماتوزیس مزمن	<i>A.fumigatus</i>
۸	زن	۴۴	معلم	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	رومانتوئید آرتربیت	<i>A.flavus</i>
۹	مرد	۴۵	کشاورز	سوپرگلوت، بیوبسی	لنفوما	<i>A.flavus</i>
۱۰	مرد	۱۳	محصل	آبسه زیر جلدی، آسپیراسیون	بیماری گرانولوماتوزیس مزمن	<i>A.terreus</i>
۱۱	مرد	۵۷	بیکار	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	مولتیپل مایلوما	<i>Aspergillus spp.</i>
۱۲	مرد	۶۲	شغل آزاد	دریچه قلب، بیوبسی	جراحی باز قلب	<i>A.fumigatus</i>
۱۳	مرد	۱۲	محصل	سینوس، بیوبسی	ترومبوسیتوپنی	<i>A.fumigatus</i>
۱۴	مرد	۴۶	شغل آزاد	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	مولتیپل مایلوما	<i>Aspergillus spp.</i>
۱۵	زن	۲۲	شغل آزاد	سینوس ماگزیلار چپ، بیوبسی	پیوند کلیه	<i>A.fumigatus</i>
۱۶	مرد	۱۹	شغل آزاد	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	لوسمی لنفوسیتی حاد و شیمی درمانی	<i>A.flavus</i>
۱۷	زن	۳۱	خانه دار	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	لوسمی لنفوسیتی حاد و شیمی درمانی و درمان با سیوتونکسین ها	<i>A.flavus</i>
۱۸	مرد	۴۲	کارگر	مغز، آسپیراسیون	سینوزیت مزمن	<i>Aspergillus spp.</i>
۱۹	مرد	۲۰	نظمی	ریه، خلط	لوسمی لنفوسیتی حاد پیوند مغز استخوان	<i>A.flavus</i>
۲۰	مرد	۲۴	شغل آزاد	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	پیوند کلیه	<i>A.fumigatus</i>
۲۱	زن	۶۰	خانه دار	سینوسهای ماگزیلار، بیوبسی	دیابت ملیتوس	<i>A.flavus</i>
۲۲	مرد	۲۴	دانشجو	سینوسهای، بیوبسی	جراحی پولیپ بینی و درمان با کورتیکوستروئید ها	<i>A.flavus</i>
۲۳	مرد	۲۳	شغل آزاد	ریه-برونکوآلتوئلار لاواز	پیوند کلیه	<i>A.fumigatus</i>

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 آنهایی که تحت شیمی درمانی می‌باشند (۱۶).

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

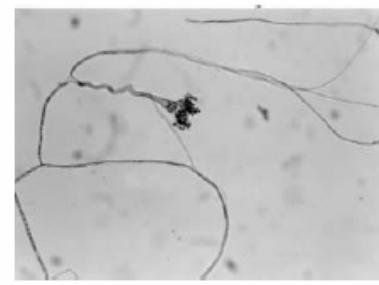
عوامل زمینه ساز آسپرژیلوزیس در بیماران پر خطر

بیماران نوتروپنیک همراه با تب طولانی و مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی در معرض خطر بالایی می باشند. 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 می گیرد (۱۷).

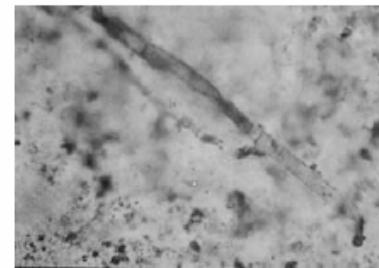
گونه‌های آسپرژیلوس، بخصوص آسپرژیلوس فومیگاتوس، آسپرژیلوس فلاووس و آسپرژیلوس ترئوس (۱۸) شایع‌ترین عامل عفونت بیمارستانی در بیمارانی هستند که سیستم ایمنی شان شدیداً به مخاطره افتاده است که از آن جمله می- توان به بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته و کورتیکوستروئید دریافت می‌دارند اشاره کرد (۱۹، ۲۰). در بررسی حاضر شایع‌ترین گونه جدایده، 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 پاتogen شناخته شده‌اند (۲۱).

در این بررسی بیشترین موارد آسپرژیلوزیس توسط آسپرژیلوس فومیگاتوس و آسپرژیلوس فلاووس ایجاد شد. آسپرژیلوس از موارد عفونت آسپرژیلوزیس توسط دو گونه ۱۲/۵ درصد از مادر کنند که خاصیت بازدارندگی 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، ۲۴). ممکن است علت بیماری‌زایی بیشتر دو گونه فوق این مکانیسم باشد. هر چند اهمیت این ماده بازدارنده کمپلمان در ایجاد عفونت بالینی ناشناخته می‌باشد.

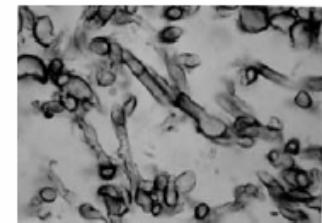
مهم‌ترین و شایع‌ترین فاکتور زمینه‌ای در این بررسی، بدخیمی‌های خونی و سایر سرطان‌ها بود (۱۸/۲۶). عوامل خطر در این بیماران شامل نوتروپنی، عوارض درمان با سیتوکسیک‌ها، پیشگیری و درمان با طیف وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها، کورتیکوستروئیدها و استفاده از کاتترهای وریدی می‌باشد. آسیب سلول‌های ایمنی و ایجاد ضایعات رخمي شونده در پوست، اوروفارنکس، و دستگاه گوارشی از عوامل زمینه‌ساز شناخته شده‌اند. حضور هر کدام از این عوامل آسیب‌زا می‌تواند زمینه ایجاد عفونت در بیمار را ایجاد نماید، هر چند بعضی از بیماران از چندین مورد از این عوامل تضعیف کننده رنچ می‌برند. نوتروپنی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای افزایش شیوع عفونت‌های قارچی می‌باشد (۲۴)، بیماران نوتروپنیک با تب طولانی و مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی،



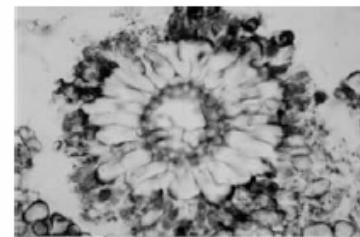
شکل ۱- منظره میکروسکوپی آسپرژیلوس قومیگاتوس



شکل ۲- میسلیوم آسپرژیلوس جدا شده از آبسه مغزی در بیمار مبتلا به لوسی لتفوئیدی حاد (رنگ آمیزی گوموری متامین سیلور)



شکل ۳- میسلیوم های آسپرژیلوس جدا شده از بیوپسی سینوس ۵ بیمار پیوند کلیه (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین)



شکل ۴- آسپرژیلوما جدا شده از سینوس در بیمار پیوند کلیه (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین)



شکل ۵- منظره میکروسکوپی آسپرژیلوس قلاووس

ماکروفاز از تکثیر اسپورها جلوگیری نموده و باعث کشتن آنها می‌شود، هر چند نوتوفیل‌ها از بدن در مقابل میسیلوم‌ها محافظت می‌نمایند (۳۸). فاکتور زمینه‌ای مهم در بروز آسپرژیلوزیس مهاجم، بیماری گرانولوماتوز مزم (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 کردند که دوز ۳۹، ۱۴ (۳۹، ۱۴). همراهی نوتروپنی و کاهش عملکرد نوتوفیل‌ها که عمدتاً در بیماری گرانولوماتوز مزم وجود دارد، منجر به آسپرژیلوزیس مهاجم می‌گردد. آسپرژیلوس تولید کاتالاز می‌کند. این آنزیم قادر به شکستن هیدروژن پراکسید (H₂O₂) و تبدیل آن به آب و اکسیژن می‌باشد. نوتوفیل‌های بیماران مبتلا به CGD قادر به انجام انفجار تنفسی مؤثر نمی‌باشند و بیماران مبتلا به CGD عمدتاً به عفونت‌های ناشی از میکرووارگانیزم‌های 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 لوسومی 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 عالیم 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 عمدترين آنها عفونت‌های قارچی در گیرندگان پیوند می‌باشد. عفونت‌های قارچی در این گروه از بیماران از نظر تشخیص و درمان دشوار است.

مستعد ابتلا به این عفونتها می‌باشند (۲۵-۲۹). در این بیماران بیشترین موارد، آسپرژیلوزیس ریوی و سینوزیت آسپرژیلوسی بود که در زمینه مولتیپل میلوما، لوسمی لنفوئیتی 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 ناگازوا 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 ماکروفازها و احتمالاً تخریب عملکرد T-cell ها می‌باشد (۲۷-۲۹). Ng و همکاران نشان دادند که دوز درمانی کورتیکوستروئید، رشد آسپرژیلوس فومیگاتوس را در محیط کشت افزایش می‌دهد (۳۰).

براساس بررسی‌های 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 (۳۱-۳۳). 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 لوسومی تحت شیمی درمانی می‌باشد (۳۱-۳۴). 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 پیشرفته نموده و ضایعاتی در کام و بینی ایجاد می‌کند. گاهی عفونت به طرف جمجمه پیشرفته نموده و مغز را گرفتار می‌نماید (۳۶). سینوزیت قارچی مزمن می‌تواند در اشخاص عادی اتفاق افتد که دارای روند کند و آهسته‌ای می‌باشد 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 مزم گردیده بود و در سال‌های بعد دچار آبسه مغزی شد. از نمونه آبسه مغز، در آزمایش مستقیم با هیدروکسید پتاسیم و رنگ‌آمیزی گوموری متناهیین سیلور و هماتوکسیلین و اشوزین میسیلوم‌های آسپرژیلوس جدا گردید. عامل بیمار آسپرژیلوس فلاووس بود. اهمیت نوتوفیل‌ها و ماکروفازهای در پیشگیری از آسپرژیلوزیس ثابت شده است. در محیط خارج از بدن

سایر فاگوسیت‌ها و سلول‌های لنفوцит و در مجموع باعث ضعف سیستم ایمنی می‌شود. بر عکس در بیمارانی که درمان ناقص شده‌اند و یا اصلاً درمان نشده و بیماری‌شان بصورت کنترل نشده در آمده است، تعداد سلول‌های Th کم شده ولی سایر سلول‌های آنها طبیعی است (۵۰). نکته مهم این است که این نارسائی در لنفوцит‌های T به علت هیپرگلیسمی نیست، بلکه به خاطر مصرف انسولین می‌باشد. زیرا در بیماران دیابتی نوع ۲ و یا غیر واپسیه به انسولین که حالت کتوزیس نداشته باشند، این نارسائی در لنفوцит‌های T محیطی آنها دیده نمی‌شود (۵۱). در بسیاری از بررسی‌ها کاهش عملکرد فاگوسیت‌ها، از قبیل خاصیت چسبندگی، کموتاكسی، فاگوسیتوز و فعالیت باکتریسیدال بخصوص در بیمارانی که کنترل متابولیکی ضعیف دارند، به عنوان فاکتورهای مساعد کننده شناخته شده‌اند (۵۱-۵۳). 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 هیچ گونه زمینه نقص ایمنی و یا بیماری زمینه‌ای عمدۀ 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 فعلی 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

میزان مرگ و میر ناشی از آسپرژیلوزیس مهاجم (IA) در گیرندگان پیوند بیش از ۹۰ درصد می‌باشد و عامل ۱۰-۱۵ 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 در گیرندگان 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 سیتومنگالوویروس و نارسائی کلیوی در گیرندگان پیوند عضو می‌باشد.

در این مطالعه، در یک مورد آسپرژیلوس فومیگاتوس از بیوپسی دریچه آثورت در بیماری که تحت عمل جراحی باز قلب قرار گرفته بود، جدا کردیم. بیمار مذکور علیرغم درمان با آمفوتیریسین B فوت کرد. در سال ۱۹۹۸ کنده 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 آثورت 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 آندوکاردیت آسپرژیلوسی در مقالات به چشم می‌خورد (۴۶-۴۹).

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 توان 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 لنفوسيتهای T در بیماران دیابتی وجود دارد. این اختلال بستگی به طول مدت ابتلا به این بیماری دارد. تعداد لنفوسيتهای T سیتوتوکسیک بیشتر از میزان طبیعی است ولی تعداد T کمکی طبیعی است. در این گروه از بیماران کاهش نسبت Ts / Th باعث ساپرس شدن سلول‌های

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.

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 آلووده‌کننده‌های 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

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 Am 1989;3:867-82.
20. Bodey GP. The emergence of fungi as major hospital pathogens. J Hos Infect 1988;11:411-26.
21. Hogan LH, Stein 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.

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 protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes 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 Arthrophagis 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;69:617-31.
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;5:271-75.
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. Petrikos 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.

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 ultrasonography: 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.