The Iranian Journal of
Otorhinolaryngology
Vol.21, No.56, Summer-2009

مجله گوش، گلو، بینی و حنجره ایران،
دوره بیست و یکم، شماره پنجاه و ششم، تابستان ۳۸۸

بررسی شیوع رینوسینوزیت آلرژیک قارچی در مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن مقاوم در شهر ساری

مجتبی باهوش[۱]، *دکتر محمدتقی هدایتی[۲]، دکتر عبدالمجید کثیری[۳]، دکتر مریم قاسمی[۴]، دکتر سیدجعفر مطهری[۵]، دکتر رستم پورموسی[۶]، سیدرضا عقیلی[۷]

[۱]دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی، [۲]دانشیار گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، [۳]استادیار گروه گوش، گلو و بینی، [۴]استادیار گروه آسیب شناسی، [۵،۶]متخصص گوش، گلو و بینی، مربی قارچ‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی مازندران

خلاصه

مقدمه: رینوسینوزیت قارچی آلرژیک (AFRS) شایع‌ترین فرم رینوسینوزیت‌های قارچی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن مقاوم می‌باشد و با توجه به بروز بالای آن در مناطق با آب و هوای گرم و مرطوب، در مطالعه‌ی حاضر میزان شیوع AFRS در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن مقاوم در شهر ساری مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش کار: در طول یک سال ۱۳۴ نمونه‌ی (لاواژ، موسین و بافت) به دست آمده از سینوس‌های پارانازال ۵۰ بیمار مبتلا به رینوسینوزیت مزمن مقاوم جمع‌آوری شده و مورد بررسی آسیب‌شناسی بافتی و قارچ‌شناسی با روش‌های رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، پریودیک اسیدشیف، کالکوفلوروایت و پتاس ۲۰ درصد و هم‌چنین کشت قرار گرفتند. اندازه‌گیری IgE توتال نیز در تمام بیماران انجام شد.

نتایج: از ۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۲ بیمار (۲۴٪) یافته‌های بالینی، آسیب‌شناسی بافتی، قارچ‌شناسی و رادیوگرافی مبنی بر رینوسینوزیت‌های قارچی آلرژیک داشتند. اسمیر قارچ در تمام نمونه‌های این بیماران از نظر حضور قارچ مثبت بود و ۵۸/۳۴ درصد بیماران کشت مثبت داشتند. شایع‌ترین قارچ جدا شده آسپرژیلوس فلاووس (۳۳/۳۴٪) بود. IgE توتال در ۱۶/۶۶ درصد بیماران، AFRS بالاتر از حد طبیعی بود. پولیپ بینی، موسین ائوزینوفیلیک و سابقه‌ی آتوپی در تمامی بیماران مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که رینوسینوزیت‌های قارچی آلرژیک یک اختلال شایع در بین بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن می‌باشد. پولیپوز سینونازال و آتوپی در سابقه‌ی تمامی افراد مبتلا به AFRS مشاهده گردید، لذا استفاده از آن به عنوان یک معیار تشخیصی مهم مورد تاکید قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: آسپرژیلوس فلاووس، رینوسینوزیت آلرژیک، قارچی، موسین

مقدمه

رینوسینوزیت مزمن (CRS)[۱] یک اختلال التهابی مزمن شایع در مخاط بینی و سینوس‌های پیرامون بینی می‌باشد (۲،۱).

عوامل زیادی را در بروز CRS موثر می‌دانند. یکی از مهم‌ترین عوامل جدا شده از موارد CRS قارچ‌ها می‌باشند (۴-۲). گزارش‌های مربوط به دخالت قارچ‌ها در پاتوژنز CRS تحت عنوان رینوسینوزیت قارچی[۲] (FRS) در مقالات به حدود دو قرن پیش برمی‌گردد (۵،۱). FRS با توجه به یافته‌های آسیب‌شناسی بافتی به دو گروه بزرگ مهاجم و غیرمهاجم

*مولف مسئول: ایران، ساری، دانشکده‌ی پزشکی، آزمایشگاه قارچ‌شناسی
تلفن تماس: ۰۱۵۱-۳۵۴۳۰۸۷
hedayaty2001@yahoo.co.uk
تاریخ وصول: ۸۷/۱۲/۵ تاریخ تایید: ۸۸/۳/۳۰

[1]Chronic Rhino Sinusitis (CRS)

[2]Fungal Rhino Sinusitis (FRS)

www.SID.ir

تقسیم می‌شوند. فرم مهاجم آن به سه زیر گروه حاد برق آسا، مزمن و گرانولوماتوز مزمن و فرم غیرمهاجم آن به دو زیر گروه گلوله‌ی قارچی و سینوزیت قارچی آلرژیک[1](AFRS) تقسیم می‌شوند (۶،۵،۳). AFRS شایع‌ترین فرم رینوسینوزیت قارچی می‌باشد که گزارش موارد آن نیز رو به افزایش می‌باشد (۱،۴،۵،۱۰-۷).

نتایج مطالعات متعدد نشان داده است که بروز AFRS تا حدود زیادی مرتبط با عوامل جغرافیایی می‌باشد و به همین علت در مناطق گرم و مرطوب و دارای مقادیر بالای اسپور قارچی در هوا که شرایط مناسب برای ایجاد بیماری را فراهم می‌کند، بروز آن بیشتر می‌باشد (۲،۶،۱۲-۱۰).

هم‌چنین در بررسی‌های مختلف نقش عواملی نظیر سابقه‌ی آتوپی (۱،۲،۶،۱۰-۸)، آسم (۱۰،۸)، رینیت آلرژیک (۱۰،۹) ائوزینوفیلی خون محیطی و سطح IgE بالای سرمی (۲،۵،۸،۱۳،۱۴)، پولیپ‌بینی (۱۰-۸) حساسیت به آسپرین (۱۰،۸) و سابقه‌ی جراحی‌های متعدد (۶-۸،۴،۱۴) در میزان شیوع بیماری مورد توجه قرار گرفته است.

مطالعات متعددی در ارتباط با جایگاه و اهمیت نقش سببی قارچ‌ها در ایجاد AFRS در کشورهای مختلف انجام شده است (۱۲،۱۳،۱۵، ۱۷-۷).

نتایج این مطالعات شباهت‌ها و تناقضاتی را نشان می‌دهد. در مطالعه‌ی Hafidh و همکاران اسپور قارچ‌ها در ۴۷ درصد بیماران مبتلا به CRS و ۲۳ درصد گروه شاهد جدا گردید و نشان داده شد که ارتباط معنی‌داری بین حضور اجزای قارچی و سینوزیت آلرژیک وجود دارد (۱۵). در حالی که در دو مطالعه‌ی دیگر نتیجه‌ی کشت مثبت قارچ از بخش‌های مختلف راه‌های هوایی مبتلایان به CRS ارتباطی با سینوزیت آلرژیک و یافته‌های بالینی نداشت (۱۷،۱۶). Braun و همکاران در استرالیا با استفاده از تکنیک‌های جدید کشت قارچی از ترشحات بینی اجزای قارچی را در کشت ۹۱/۳ درصد گروه شاهد و هم‌چنین ۹۱/۳ درصد گروه بیماران خود جدا نمودند (۱۸). در مطالعات مختلف، قارچ‌های سیاه به ویژه بای‌پولاریس و کورولاریا و قارچ‌های شفاف از جمله آسپرژیلوس و فوزاریوم به عنوان مهم‌ترین عوامل مسبب AFRS گزارش شده‌اند (۱۰،۲۲-۱۹). برخی مطالعات گونه آسپرژیلوس فلاووس را به عنوان شایع‌ترین قارچ جدا شده از موارد AFRS گزارش کرده‌اند (۲۳،۲۴). هر چند شیوع بیماری در مطالعات محدودی در شیراز ۲۷ درصد (۱۲)، اهواز ۶ درصد (۲۵) و ساری ۹ درصد (۴) در ایران گزارش شده است، ولی در مجموع بروز AFRS در ایران به دلیل ماهیت پیچیده‌ی بیماری کاملا شناخته شده نیست و نیاز به تحقیقات وسیع‌تری در این زمینه دارد.

از این رو با توجه به مطالعات محدود انجام شده در کشور و هم‌چنین مساعد بودن زمینه‌ی ایجاد AFRS در مناطق با آب و هوای گرم و مرطوب مانند مازندران در مطالعه‌ی حاضر با استفاده از روش‌های مختلف تشخیصی میزان شیوع AFRS را در کنار یافته‌های بالینی و رادیوگرافیک در بیماران مبتلا به CRS کاندیدای جراحی سینوس مراجعه کننده به بخش گوش، گلو و بینی بیمارستان بوعلی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه‌ی توصیفی به صورت یک ساله در شهر ساری انجام شد. از بین بیماران مراجعه کننده به کلینیک گوش، گلو و بینی بیمارستان بوعلی سینا ساری طی سال ۱۳۸۷، افراد با تشخیص CRS و مقاوم به درمان دارویی و کاندید عمل جراحی آندوسکوپیک سینوس بودند وارد مطالعه شدند. تشخیص بالینی CRS در همه‌ی بیماران بر پایه‌ی معیارهای تشخیصی CRS تعریف شده توسط[2] AAO-HNS بوده است (۱). بیماران مبتلا به نقص ایمنی، دیابت، بدخیمی‌های خونی و بیمارانی که در چهار هفته‌ی اخیر داروهای استرویدی و یا ضدقارچی دریافت نموده بودند، از مطالعه خارج شدند. بر پایه‌ی این معیارها ۵۰ بیمار انتخاب شدند. تشخیص AFRS در این مطالعه بر مبنای معیارهای تشخیصی ارایه شده به وسیله‌ی Kuhn and Benet بوده است که بر اساس آن ۵ معیار تشخیصی شامل ۱- وجود ازدیاد حساسیت تیپ یک

[1]Allergic fungal Rhino Sinusitis (AFRS)

[2]American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS)

Archive of SID
www.SID.ir

با توجه به تاریخچه‌ی بیمار یا تست پوستی و یا سرولوژی مثبت، ۲- CRS تایید شده با سی‌تی‌اسکن، ۳- پولیپوز بینی، ۴- مشاهده‌ی موسین آلرژیک در زمان جراحی و یا در بررسی آسیب‌شناسی بافتی در سینوس مبتلا ۵- اثبات وجود عناصر قارچی در نمونه‌های سینوس توسط کشت یا آسیب‌شناسی بافتی و عدم وجود شواهدی بر تهاجم قارچ، مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۰).

جمع‌آوری نمونه‌ها: قبل از عمل جراحی از بیماران ۵ میلی‌لیتر خون جهت اندازه‌گیری IgE تام سرم گرفته شد. هم‌چنین در اتاق عمل یک نمونه‌ی لاواژ یا شستشوی سینوس‌ها با تزریق ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین استریل به درون سینوس‌ها و سپس آسپیره کردن آن گرفته شد. طی عمل جراحی، موکوس و دبری‌های بافتی نکروزه و نمونه‌های بیوپسی بافت مخاطی و یا پولیپی هر یک از سینوس‌های بیماران تحت عنوان نمونه‌های جراحی (SS)[1] در داخل ظروف استریل جداگانه جمع‌آوری شدند. سپس بخشی از آن جهت انجام آزمایشات آسیب‌شناسی بافتی در داخل ظروف حاوی فرمالین۱۰ درصد و بخش دیگری از آن در داخل ظروف استریل حاوی ۵ میلی‌لیتر نرمال سالین استریل جهت انجام آزمایشات میکروسکوپی قارچ‌شناسی و کشت جمع‌آوری شدند. نمونه‌ها بدون تاخیر به آزمایشگاه تحقیقاتی قارچ‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انتقال یافتند.

آماده‌سازی و بررسی میکروسکوپی نمونه‌ها: نمونه‌های لاواژ جهت هموژنیزه شدن در شرایط استریل با حجم مساوی از محلول ان-استیل ال- سیستئین (NALC) ۰/۵ درصد به مدت ۱۵ دقیقه مخلوط شده و پس از سانتریفیوژ، رسوب آن جهت کشت و بررسی میکروسکوپی استفاده شد. دبری‌ها و قطعات بافتی حاوی موسین نرمال سالینه در شرایط استریل به قطعات کوچک‌تر تا ۱ میلی‌متر خرد شده و سپس همانند لاواژ با حجم مساوی از محلول NALC ۰/۵ درصد کاملا مخلوط و هموژنیزه و سپس سانتریفیوژ شدند و از بخشی از رسوب به دست آمده جهت کشت استفاده شد. پس از کشت، باقی‌مانده‌ی رسوب به دست آمده از هر یک از نمونه‌های SS و لاواژ به منظور حل شدن فیبرهای بافتی و شفاف شدن نمونه‌ها و تغلیظ هر چه بیشتر عناصر قارچی، با توجه به روش استفاده شده توسط Liu و همکاران با حجم ۳ میلی‌لیتر از محلول هیدروکسید پتاسیم ۲۰ درصد (KOH) در حمام آب گرم با دمای ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه و پس از یک بار شستشو با نرمال سالین سانتریفیوژ شدند (۲۶)، سپس از رسوب به دست آمده سه گسترش روی لام تهیه شد و هر گسترش با استفاده از یکی از سه روش، بررسی مستقیم با KOH۲۰ درصد، رنگ‌آمیزی پریودیک اسید شیف (PAS) و رنگ‌آمیزی کالکوفلوروایت (CFW) از نظر وجود عناصر قارچی مورد آزمایش قرار گرفتند. در این مطالعه، برای هر نمونه SS آماده شده به روش فوق که از نظر وجود عناصر قارچی در آزمایش میکروسکوپی مستقیم مثبت باشد واژه‌ی FEDE+[2] استفاده شد. در صورتی که حداقل یکی از نمونه‌های جراحی گرفته شده از هر یک از بیماران FEDE+ می‌شد، آن بیمار به عنوان یک بیمار مثبت از نظر مشاهده‌ی عناصر قارچی در نمونه‌های سینوس‌های پارانازال در نظر گرفته می‌شد.

نمونه‌های بافتی فرمالینه پس از تهیه، برش بافتی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن و ائوزین (H&E) و PAS از نظر التهاب و ارتشاح سلولی، موسین ائوزینوفیلیک، کریستال‌های شارکوت لیدن و وجود عناصر قارچی و تهاجم قارچ به بافت توسط پاتولوژیست مورد ارزیابی قرار گرفتند.

کشت: بخشی از رسوب حاصل از لاواژ و نمونه‌های SS هموژن شده توسط NALC قبل از این که با روش Liu آماده و رنگ‌آمیزی شوند، روی سه پلیت محیط کشت سابورو دکستروز آگار در چندین نقطه تلقیح و کشت داده و به مدت ۴ هفته در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی‌گراد جهت رشد قارچ نگهداری شدند (۲۶). محیط‌های کشت به طور متناوب از نظر رشد قارچ بررسی شدند. شناسایی کلنی‌های قارچی با استفاده از مشاهده‌ی ماکروسکوپی کلنی، بررسی میکروسکوپی کلنی، روش کشت روی لام، کشت روی محیط‌های کشت

[1] Surgical Specimen (SS)

[2] Fungal Element on Direct Examination (FEDE)

Archive of SID
www.SID.ir

تحریک کننده‌ی کونیدی‌زایی مانند کورن میل آگار و یا سیب‌زمینی دکستروز آگار و هم‌چنین محیط کشت چاپکس آگار برای شناسایی گونه‌های آسپرژیلوس استفاده شد.

سنجش IgE توتال: تمام نمونه‌های سرم بیماران از نظر IgE تام با روش الایزا و با استفاده از کیت IgE تام شرکت Genesis انگلستان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

به این ترتیب که ابتدا معرف‌ها و نمونه‌ها به دمای اتاق رسیدند و نمونه‌ها قبل از مصرف مخلوط شدند. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از استانداردها و شاهد مثبت در چاهک‌ها ریخته شد. پس از آن ۲۰ میکرولیتر سرم +۸۰ میکرولیتر از محلول شستشو (با رقت ۱ به ۵) در چاهک‌ها ریخته شد. ۶۰ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی انکوبه شد. محتویات چاهک‌ها خالی شد و سه بار با محلول شستشو دهنده، شستشو داده شد. ۱۰۰ میکرولیتر از کونژوگه به هر خانه اضافه و۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. محتویات چاهک‌ها خالی شد و ۴ بار با دقت با محلول شستشو دهنده، شستشو داده شد. ۱۰۰ میکرولیتر معرف TMB در چاهک‌ها ریخته شد. ۱۰ دقیقه به نحوی که در معرض نور مستقیم قرار نگرفته باشد، انکوبه شد. ۱۰۰ میکرولیتر محلول باز دارنده به چاهک‌ها اضافه شد. در پایان جذب نوری (OD) در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد و بر اساس استاندارد ارایه شده به وسیله کارخانه سازنده‌ی نتایج درج گردید. بر اساس آن بیماران با مقادیر IgE بالای ۱۸۸ واحد در میلی‌لیتر از نظر میزان IgE تام سرمی، بالاتر از حد طبیعی محسوب شده و مشکوک به آتوپی هستند.

در این مطالعه بیمارانی که دارای سابقه‌ی قوی بر وجود رینیت آلرژیک، اگزما، آسم، حساسیت به آسپرین و یا سایر موارد حساسیت و یا این که دارای IgE بالای حد طبیعی باشند به عنوان بیماران آتوپی در نظر گرفته شدند. نتایج به دست آمده از نمونه‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و با آمار توصیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

نتایج

در مطالعه‌ی حاضر ۵۰ بیمار مبتلا به CRS مورد مطالعه قرار گرفتند (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی سنی و جنسی بیماران مبتلا به CRS مراجعه کننده به بخش گوش، گلو و بینی بیمارستان بوعلی‌سینا ساری

گروه سنی (سال)	زن	مرد	جمع
	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)
۱۰-۱۹	۷ (۱۴)	۲ (۴)	۹ (۱۸)
۲۰-۲۹	۹ (۱۸)	۱۲ (۲۴)	۲۱ (۴۲)
۳۰-۳۹	۲ (۴)	۵ (۱۰)	۷ (۱۴)
۴۰-۴۹	۴ (۸)	۲ (۴)	۶ (۱۲)
≥۵۰	۲ (۴)	۵ (۱۰)	۷ (۱۴)
جمع	۲۴ (۴۸)	۲۶ (۵۲)	۵۰ (۱۰۰)

در مطالعه‌ی حاضر در مجموع از۵۰ بیمار مورد مطالعه ۹۰ نمونه جراحی و ۴۴ نمونه لاواژ از سینوس‌های مختلف پارانازال تهیه شد.

دوره‌ی علایم بالینی بیماران CRS مورد مطالعه بین ۳ ماه تا ۳۴ سال و با میانگین ۶/۲۳ سال بود. با توجه به سابقه‌ی ابتلا به حالات آلرژیک، رینیت آلرژیک در ۲۱ (۴۲٪)، اگزمای آلرژیک در ۹ (۱۸٪)، حساسیت به آسپرین در ۲ (۴٪) و آسم در ۳ (۶٪) بیمار مشاهده گردید و در مجموع ۳۵ بیمار (۷۰٪)، آتوپیک شناخته شدند. شایع‌ترین تظاهرات بالینی بیماران احتقان و گرفتگی بینی (۹۶٪)، ترشح پشت حلق و بینی (۸۸٪)، اختلال بویایی (۸۸٪)، پولیپ بینی (۶۸٪) و انسداد بینی و در اسکن تمام بیماران شواهدی بر کدورت و گرفتاری یک یا چند سینوس وجود داشت (جدول ۲).

جدول ۲- یافته‌های سی‌تی اسکن در بیماران مبتلا به CRS مورد مطالعه

یافته‌های رادیوگرافی	تعداد	درصد
گرفتاری یک طرفه	۱۳	۲۶
گرفتاری دو طرفه	۳۷	۷۴
افزایش ضخامت مخاط	۵۰	۱۰۰
کدورت در سینوس ماگزیلا	۴۶	۹۲
کدورت در سینوس اتموئید	۴۳	۸۶
کدورت در سینوس اسفنوئید	۲۴	۴۸
کدورت در سینوس فرونتال	۲۷	۵۴
خوردگی و سایش استخوان	۴	۸

نتایج آزمایشات آسیب‌شناسی برش‌های بافتی با دو رنگ‌آمیزی H&E و PAS در هیچ‌کدام از نمونه‌ها نتوانست اجزای قارچی را

www.SID.ir
Archive of SID

شناسایی کند و هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر تهاجم قارچ به بافت مشاهده نشد.

با توجه به معیارهای استفاده شده برای AFRS در مطالعه‌ی حاضر، ۱۲ بیمار مشکوک در گروه AFRS قرار گرفتند (جدول ۳). از این تعداد ۸ بیمار مرد (۶۶/۶۷) و ۴ بیمار زن (۳۳/۳۴) با میانگین سنی ۳۳/۳۴ سال بودند. متوسط طول مدت ابتلای به CRS در این بیماران ۱۰/۰۸ سال بوده است.

جدول ۳- اطلاعات مربوط به ۱۲ بیمار دارای معیارهای تشخیصی AFRS

شماره بیمار	سن/جنس	آزمایش مستقیم	نتیجه‌ی کشت	آتوپی	IgE توتال	موسین ائوزینوفیلی	کریستال شارکوت لیدن	پولیپ بینی	نوع درگیری	سایر یافته‌ها
۱	۵۲ / مرد	+	آلترناریا	+	۲۵۵	شدید	+	+	دوطرفه	خوردگی استخوان
۲	۱۹/ زن	+	منفی	+	۳۵	متوسط	–	+	دو طرفه	سابقه‌ی جراحی سینوس
۳	۳۰ / مرد	+	آ.فلاووس	+	۳۰	متوسط	–	+	دو طرفه	–
۴	۲۱ / زن	+	منفی	+	۵۵	شدید	+	+	دوطرفه	–
۵	۲۳ / مرد	+	آ.فلاووس	+	۹۵	متوسط	–	+	یک طرفه	سابقه‌ی فامیلی
۶	۴۶ / زن	+	منفی	+	۲۶۵	متوسط	–	+	دوطرفه	سابقه‌ی فامیلی
۷	۲۴ / مرد	+	منفی	+	۱۱۳	شدید	+	+	دو طرفه	سابقه‌ی فامیلی
۸	۳۴ / مرد	+	آ.فلاووس	+	۷۰	شدید	+	+	دوطرفه	حساسیت به آسپرین
۹	۴۸ / زن	+	آ.فلاووس	+	۱۷	شدید	+	+	دو طرفه	تنگی نفس
۱۰	۱۸ / مرد	+	منفی	+	۱۴۷	متوسط	+	+	دو طرفه	آسم
۱۱	۵۲ / مرد	+	هایف استریل	+	۱۰۷	متوسط	+	+	دوطرفه	سابقه‌ی جراحی سینوس
۱۲	۲۹ / مرد	+	بایپولاریس	+	۳۵	متوسط	–	+	دوطرفه	خوردگی استخوانی

از ۱۲ بیمار دارای معیارهای AFRS، پولیپوز بینی در ۱۲ (۱۰۰٪)، آتوپی در ۱۲ (۱۰۰٪)، ترشحات پشت حلق، احتقان بینی و افزایش ضخامت مخاط و اختلال بویایی هر کدام در ۱۱ بیمار (۹۱/۶۷٪)، رینیت آلرژیک در ۹ (۷۵٪)، آبریزش بینی در ۹ (۷۵٪)، انسداد بینی در ۸ (۶۶/۶۷٪)، احساس خستگی در ۴ (۳۳/۳۴٪)، درد اطراف چشم در ۳ بیمار (۲۵٪)، اگزما در ۳ (۲۵٪)، خوردگی استخوان در۲ (۱۶/۶۷٪)، سابقه‌ی جراحی سینوس در۲ (۱۶/۶۷٪)، گرفتاری یک طرفه‌ی سینوس‌ها در ۱ (۸/۳۴٪) و آسم در ۱ بیمار (۸/۳۴٪) مشاهده شد. IgE تام بالای حد طبیعی فقط در ۳ (۲۵٪) مشاهده شد. در بررسی آسیب‌شناسی بافتی همه‌ی بیماران گروه AFRS دارای ارتشاح ائوزینوفیلی متوسط تا شدید بودند، هم‌چنین کدورت هتروژن در رادیوگرافی سی‌تی‌اسکن سینوس‌های پارانازال این بیماران مشاهده شد. در این مطالعه کشت مثبت قارچی در ۷ (۵۸/۳۴) بیمار AFRS وجود داشت که آسپرژیلوس فلاووس (۳۳/۳۴٪) شایع‌ترین قارچ جدا شده بود.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، AFRS در ۲۴ درصد بیماران تشخیص داده شد که یک هماهنگی نسبی با نتایج محققین دیگر را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج، برخی از مطالعات برآورد شده است که ۱۳-۶ درصد بیماران CRS نیازمند به جراحی از AFRS رنج می‌برند (۲۹،۱۳-۲۷). در مطالعات دیگر حتی در ۹۱ درصد و یا ۹۴/۶ درصد بیماران CRS شواهد مبنی بر AFRS گزارش شده است (۱۸،۱۳). انتشار جغرافیایی بیماری در کشور ما کاملا شناخته شده نیست ولی مطالعات قبلی در ایران بیماری در شمال ایران ۹ درصد، شیراز ۲۳/۷ درصد و در اهواز ۶ درصد و در مطالعه‌ای در تهران ۱/۶ درصد گزارش شده است (۲۵،۳۰،۱۲،۴). مقایسه‌ی نتایج به دست آمده از

www.SID.ir
Archive of SID

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که یکی از مهم‌ترین عوامل تاثیرگذار بر تفاوت در شیوع بیماری در مناطق مختلف تاثیر عوامل جغرافیایی و اقلیم می‌باشد (۱۲،۱۱،۶). هم‌چنین خاطرنشان شده است که AFRS به عنوان شایع‌ترین فرم رینوسینوزیت قارچی در مناطق با آب و هوای گرم و مرطوب که رشد قارچ‌ها سریع‌تر است، بیشتر گزارش می‌شود (۱۲،۸،۶). مطالعه‌ی Cody و همکاران و برخی مطالعات دیگر نیز بیماری را با شیوع بیشتر در مناطق با آب و هوای گرم و مرطوب گزارش نموده‌اند (۲۹،۱۲،۱۱،۲).

سن بیماران مبتلا به AFRS در این مطالعه بین ۱۸ تا ۵۲ سال و با میانگین سنی ۳۳/۳۴ سال بوده است که تا حدودی با نتایج سایر مطالعات که سنین جوانی را در بر می‌گیرد، مطابقت دارد (۳۱،۱۲). مرور نتایج به دست آمده از مطالعات مختلف نشان می‌دهد که AFRS عمدتا در بالغین جوان با سنین ۴۲-۲۳ سال با سابقه‌ی CRS و آتوپی و سطح ایمنی خوب بروز می‌کند (۲۷،۲۲،۸). در مطالعه‌ی Gourley ابتلا به بیماری در زن و مرد تقریبا به یک نسبت می‌باشد (۳۲) هر چند که برخی محققین دیگر یک برتری ناچیز از شیوع بیماری را در مردان با نسبت مرد به زن ۱/۱۸ و یا ۱/۶ نشان می‌دهند (۲۷،۸) ولی این نسبت در مطالعه‌ی ما ۲ بوده است که احتمالا به دلیل فعالیت بیشتر مردان در محیط بیرون و در معرض قرارگیری با اسپورهای قارچی بیشتر این افراد بیشتر مستعد بیماری می‌باشند اگرچه در مطالعه‌ی شکوهی و همکاران از ۱۷ بیمار مبتلا به AFRS ۱۲ نفر زن بودند (۴).

به طور معمول AFRS مرتبط با آتوپی می‌باشد (۱۰،۹،۲). با مرور مطالعات مشخص می‌گردد که سه یافته‌ی آسم در ۱۰۰-۳۰ درصد، پولیپ سینونازال در ۱۰۰-۷۵ درصد و حساسیت به آسپرین در ۲۷ درصد موارد در ارتباط با AFRS می‌باشند (۳۳،۲۹،۱۰،۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز آسم در ۸/۳۳ درصد، پولیپوز بینی در ۱۰۰ درصد و حساسیت به آسپرین در ۸/۳۳ درصد بیماران AFRS مشاهده شده است. ۶۸ درصد کل بیماران و۱۰۰ درصد بیماران AFRS پولیپوز بینی داشتند. فراوانی بالای پولیپوز سینونازال در بیماران مبتلا به AFRS باعث شده است که از آن به عنوان یک معیار تشخیصی مهم توسط محققین مورد استفاده قرار گیرد (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر آتوپی در۱۰۰ درصد بیماران AFRS مشاهده شده است. هرچند سطح IgE تام بالاتر از حد طبیعی تنها در ۱۶/۶۶ درصد بیماران گروه AFRS وجود داشت. آتوپی نیز یکی از معیارهای تشخیصی بیماری می‌باشد. Waxman سطح IgE بالا را در ۸۵ درصد و وجود آتوپی را در ۶۰ درصد بیماران AFRS گزارش کرده است (۳۴). اگرچه ازدیاد حساسیت تشخیص بیماری را حمایت می‌کند ولی مطالعات نشان داده است که عدم وجود آتوپی تشخیص AFRS را نمی‌تواند نفی کند (۱۹). Ponikau و همکاران نیز وجود ازدیاد حساسیت را نتوانستند به عنوان یک یافته‌ی شایع در بیماران مورد مطالعه‌ی خود نشان دهند (۱۳).

وجود عناصر قارچی در موسین ائوزینوفیلیک در آزمایش آسیب‌شناسی بافتی یکی از معیارهای اصلی تشخیص می‌باشد ولی در مطالعه‌ی حاضر با وجود اثبات حضور موسین ائوزینوفیلیک در تمام بیماران AFRS توسط آزمایشات آسیب‌شناسی بافتی در نمونه‌های بافت و موسین، هیچ‌کدام از موارد، عناصر قارچی مشاهده نشد. Hafidh و همکاران ارتباط معنی‌داری را بین حضور اجزای قارچی با میزان ائوزینوفیل در موکوس سینوس بیماران CRS نشان دادند (۲۰). در حالی که Ragab و همکاران در مطالعه‌ای مشابه نشان دادند که نتیجه‌ی کشت مثبت قارچ از بخش‌های مختلف راه‌های هوایی مبتلایان به CRS ارتباطی با تغییرات سلولی مانند ائوزینوفیل و یافته‌های بالینی ندارد و هم‌چنین خاطر نشان شد که احتمالا قارچ‌ها در بخش‌های مختلف راه‌های هوایی بدون ارتباط با ائوزینوفیل حضور دارند. آن‌ها هم‌چنین قارچ را در کشت نمونه‌های موکوس بینی ۱۰۰ درصد افراد گروه شاهد نیز جدا نمودند (۱۷،۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر در بررسی آسیب‌شناسی بافتی عناصر قارچی در هیچ‌کدام از نمونه‌های به دست آمده از بیماران مشاهده نشد، اما در نمونه‌های بافتی فرآوری شده با روش Liu و همکاران (۲۶) عناصر قارچی در ۱۰۰ درصد نمونه‌های

www.SID.ir

بیماران گروه AFRS و ۷۰ درصد کل بیماران مورد مطالعه مشاهده شد و نشان داده شد که این روش توانایی خوبی در تغلیظ عناصر قارچی برای رنگ‌آمیزی را دارا می‌باشد. Gourley و همکاران در ۲۰۰ بیمار CRS موسین ائوزینوفیلیک را بدون آن که عناصر قارچی را مشاهده کنند مشاهده کردند (۳۲). Torres معتقد است که عدم مشاهده‌ی عناصر قارچی در نمونه‌ها ممکن است به دلیل کافی نبودن مقدار نمونه و یا نادر بودن و یا دژنره بودن میسلیوم‌های قارچی باشد (۳۵). علاوه بر آن شاید شسته شدن موسین چسبیده به بافت‌ها طی فرآیند آماده‌سازی نمونه جهت رنگ‌آمیزی آسیب‌شناسی علت دیگری در عدم مشاهده‌ی عناصر قارچی در آزمایش فوق باشد. در ۱۲ بیمار گروه AFRS که ۱۰۰ درصد آن‌ها +FEDE بودند کشت در نمونه‌ی سینوسی ۷ بیمار (۵۸/۳۴٪) مثبت شد. در مطالعه‌ی Corey و همکاران در ۱۷ بیمار مورد مطالعه، با وجود +FEDE ، کشت قارچ منفی گزارش گردید (۲۲). علت منفی شدن کشت در نمونه‌ها می‌تواند دلایلی مختلف و موجهی داشته باشد به طوری که Ence و همکاران نشان دادند که ائوزینوفیل‌های موجود در موسین ائوزینوفیلیک سینوس‌ها پروتئین‌های قلیایی توکسیکی را آزاد می‌کنند که منجر به تخریب قارچ و حتی هضم کامل قارچ می‌شوند که این منجر به نادر شدن عناصر قارچی در رنگ‌آمیزی‌ها و عدم رشد آن در محیط کشت هم می‌شود (۳۶). قابل ذکر است که کشت قارچی مثبت به تنهایی تاییدکننده‌ی AFRS نیست. هم‌چنین کشت منفی هم نمی‌تواند تشخیص را منتفی کند. چرا که طبیعت همه جایی بودن قارچ‌ها در طبیعت می‌تواند منجر به رشد ساپروفیتیک آن‌ها در سینوس‌های بیماران CRS شود (۱). همان‌طور که برخی محققین با روش‌های جدید نمونه‌گیری این عناصر را در ۱۰۰ و یا ۹۱/۳ درصد نمونه‌های سینوسی گروه کنترل خود و یا به طور مساوی در گروه بیمار و شاهد مشاهده نمودند (۱۸،۱۳). با توجه به نتایج فوق تصور می‌شود، تنوع روش‌ها در آزمایشگاه‌های قارچ‌شناسی و نحوه‌ی جمع‌آوری و آماده‌سازی نمونه‌ها در گزارش نتایج کشت، تاثیرگذار باشد. از این رو شناسایی موسین ائوزینوفیلیک در کنار مشاهده‌ی عناصر قارچی در آزمایش مستقیم مهم‌ترین و واقعی‌ترین مشخص کننده‌ی AFRS باشد (۱۳،۹،۶).

بر اساس مطالعات قبلی، قارچ‌های مسبب AFRS عمدتا قارچ‌های دیماتیاسه و با فراوانی کمتر قارچ‌های هیالینی از جمله آسپرژیلوس می‌باشند (۲۲،۲۱،۱۰،۲). Manning و Holman در ۲۶۳ مورد AFRS ۱۶۸ بیمار کشت مثبت داشتند که ۸۷ درصد قارچ‌های دیماتیاسه و فقط ۱۳ درصد آسپرژیلوس جدا نمودند (۲۱). در مطالعه‌ی حاضر از میان ۱۲ بیمار با AFRS، ۷ مورد از نظر کشت قارچ مثبت بودند. قارچ هیالینی آسپرژیلوس فلاووس شایع‌ترین قارچ جدا شده از کشت این بیماران بود. قارچ‌های سیاه نظیر آلترناریا و بایپولاریس نیز از بیماران جدا شدند. نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر در ارتباط با قارچ‌های جدا شده بیشتر با یافته‌های به دست آمده از بیماران ساکن در مناطق گرم و مرطوب هماهنگی دارد.

Rupa و همکاران گونه‌های آسپرژیلوس را در ۹۵/۸ درصد بیماران AFRS در هندوستان و Allphin و همکاران نیز گونه آسپرژیلوس فلاووس را شایع‌ترین قارچ جدا شده از سینوس بیماران AFRS در همان منطقه تشخیص دادند (۲۴،۲۳). شکوهی و همکاران نیز در شهر ساری ایران در ۵۴/۵ درصد موارد گونه‌های آسپرژیلوس را از بیماران AFRS جدا نمودند (۴). بنا بر این می‌توان گفت که عوامل سببی AFRS احتمالا تحت تاثیر عوامل جغرافیایی نیز می‌باشند.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که AFRS یک اختلال شایع در بین بیماران مبتلا به CRS می‌باشد. از آن‌جا که پولیپوز سینونازال و آتوپی در سابقه‌ی تمامی افراد مبتلا به AFRS مشاهده گردید، لذا استفاده از آن به عنوان یک معیار تشخیصی مهم مورد تاکید قرار می‌گیرد. هم‌چنین نشان داده شد که آماده‌سازی نمونه‌ها به ویژه نمونه‌های بافتی با روش استفاده شده در مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با روش آسیب‌شناسی بافتی معمول، توانایی بهتری در تغلیظ و شناسایی عناصر قارچی در

www.SID.ir
Archive of SID

رنگ‌آمیزی را دارا می‌باشد. لذا توصیه می‌شود از روش ذکر شده در مطالعه‌ی حاضر برای ظاهرسازی عناصر قارچی در نمونه‌های مختلف در آزمایشات میکروسکوپی مستقیم استفاده شود. هم‌چنین پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری با هدف اندازه‌گیری IgE اختصاصی نسبت به قارچ‌ها و انجام تست‌های پوستی برای مشخص نمودن میزان حساسیت این بیماران به انواع قارچ‌ها در مناطق مختلف کشور انجام شود.

تقدیر و تشکر

به این وسیله از همکاری همه کسانی که ما را در به ثمر رسیدن این مطالعه یاری رساندند به ویژه خانم میاهی کارشناس ارشد واحد قارچ‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی و آقای حقانی دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی و هم‌چنین آقایان فرخی و غفاری و خانمها راشد، داوری و احمدی‌نیا کارکنان محترم بیمارستان بوعلی سینا تشکر و قدردانی می‌نماییم.

لازم به ذکر است که این طرح تحقیقاتی در قالب پایان نامه‌ی دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی آقای مجتبی باهوش به انجام رسیده است و از پشتیبانی مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران استفاده نموده است.

References

1- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129(3): 1-32.

2- Daniel L, Hamilos MD. Chronic sinusitis. Clin Allergy Immunol 2000; 106(2): 213-27.

3- Granville L, Chirala M, Cernoch P, Ostrowski M, Truong LD. Fungal sinusitis: Histologic spectrum and correlation with culture. Hum Pathol 2004; 35(4): 474-81.

4- Shokohi T, Madani I. [Allergic fungal sinusitis among candidates for functional endoscopic sinus surgery (FESS) in Sari (Iran)]. Medical journal of the Islamic Republic of Iran 2001; 15(3): 133-8. (Persian)

5- Chakabarti A, Das A, Panda KP. Overview of fungal rhinosinusitis. Ind J Otolaryngol Neck Surg 2004; 56(4): 251-8.

6- De Shazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. New Eng J Med 1997; 337: 254-9.

7- Sullivan DP, Bent JP. Allergic fungal and management sinusitis: Diagnosis and management. Operative techniques. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 12(1): 2-6.

8- Corradini C, Delninno M, Schiavino D, Patriarca G, Paludetti G. Allergic fungal sinusitis. A naso-sinusal specific hyperreactivity for an infectious disease? Acta Otorhinolaryngol Ital 2003, 23: 168-74.

9- Jain S. Allergic fungal sinusitis: An under diagnosed entity. Jmgims 2006; 11(2): 10-7.

10- Kumar N, Berry V. Allergic fungal sinusitis. JK Sci 2008; 10(1): 2-8.

11- Ferguson BJ, Barnes L, Bernstein JM, Brown D, Clark CE, Cook PR, et al. Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 441-9.

Archive of SID

www.SID.ir

12- Sari-Aslani F, Khademi B, Vatanibaf MR, Noroozi MS. Diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. Iran J Med Sci 2006; 31(4): 200-3.
13- Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin Proc 1999; 74: 877-85.
14- Sohail MA, Alkhabori MJ, Hyder J, Verma A. Allergic fungal sinusitis: Can we predict the recurrence? Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131(5): 704-10.
15- Hafidh M, Harney M, Kane R, Donnelly M, Landers R, Smyth D. The role of fungi in the etiology of chronic rhinosinusitis: A prospective study. Auris Nasus Larynx 2007; 34: 185-9.
16- Ragab A, Clement P, Vincken W, Nolard N, Simones F. Fungal cultures of different parts of the upper and lower airways in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2006; 44(1): 19-25.
17- Ragab A, Clement P. The role of fungi in the airway of chronic rhinosinusitis patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7(1): 17-24.
18- Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: A common disorder in Europe? Laryngoscope 2003; 113(2): 264-9.
19- De Shazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 24-35.
20- Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 580-8.
21- Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. Laryngoscope 1998; 108: 1485-96.
22- Corey JP, Delsuphe KG, Ferguson BJ. Allergic fungal sinusitis: Allergic, infectious or both? Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113: 110-9.
23- Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Job A, Kurien M, Chandi SM. Clinicopathological and mycological spectrum of allergic fungal sinusitis in South India. Mycoses 2002; 45(9-10): 364-7.
24- Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: Problems in diagnosis and treatment. Laryngoscope 1991; 101: 815-20.
25- Nikakhlagh S, Saki N. [Functional endoscopic sinus surgery for fungal sinusitis: Three years experience]. Iranian journal of otorhinolaryngology 2004; 16(3): 36-41. (Persian)
26- Liu HN, Lee DD, Wong CK. KONCPA: A new method for diagnosing tinea unguium. Dermatology 1993; 187: 166-8.
27- Khun F, Javer A. Allergic fungal rhinosinusitis: Perioperative management, prevention of recurrence and role of steroids and antifungal agents. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 419-33.
28- Katzenstein AA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic aspergillus sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1983; 72: 89-93.
29- Cody DT, Neel HB, Ferreiro JA, Roberts GD. Allergic fungal sinusitis: The Mayo clinic experience. Laryngoscope 1994; 104: 1074-9.

Archive of SID

www.SID.ir

30- 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(3): 19-26.
31- Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. Laryngoscope 2000; 110(5 Pt 1): 799-813.
32- Gourley DS, Whisman BA, Jorgensen NL, Martin ME, Reid MJ. Allergic bipolaris sinusitis: Clinical and immunopathologic characteristics. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 583-91.
33- Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 387-94.
34- Waxman JE, Spector JG, Sate SR, Katzenstein A. Allergic aspergillus sinusitis: Concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. Laryngoscope 1987; 97: 261-6.
35- Torres C, Ro JY, El-Naggar AK. Allergic fungal sinusitis: A clinicopathologic study of 16 cases. Hum Pathol 1996; 27: 793-9.
36- Ence BK, Gourley DS, Jorgenson NL. Allergic fungal sinusitis. Am J Rhinol 1990; 4: 169- 78.

Archive of SID

www.SID.ir