

مقاله اصلی

## بررسی کلینزاسیون قارچی دستگاه تنفس بیماران بستری در بخشهای مراقبت ویژه بیمارستان های شهرهای ساری و بابل

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۲۹

### خلاصه

#### مقدمه

قارچ ها یکی از مهمترین عوامل میکروبی در به خطر انداختن جان بیماران دچار نقص ایمنی می باشند. دستگاه تنفسی مهمترین محل درگیری در این بیماران است. بیماران با وضعیت های وخیم بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) به دلیل شرایط ویژه از افراد مستعد ابتلا به بیماری ها می باشند. از آنجا که کلینزاسیون قارچی در دستگاه تنفسی می تواند به عنوان یک منبع احتمالی برای عفونت باشد، از این رو در مطالعه حاضر آلودگی قارچی دستگاه تنفس در نمونه های برونکو آلتونولار لاواژ (BAL) بیماران بستری در ICU مورد ارزیابی قرار گرفته است.

#### روش کار

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۹ در بیمارستان های ساری و بابل انجام شده است. نمونه گیری مایع BAL از ۴۵ بیمار با شرایط مستعد کننده زمینه ای برای ابتلا به عفونت های قارچی تهاجمی به صورت دو نوبت در هفته و با استفاده از دستگاه برونکوسکوپ انجام گردید. نمونه ها برای اجرای آزمایش میکروسکوپی مستقیم و کشت بر محیط سابورو دکستروز آگار با کمک پانکراتین هموزن گردیدند. قارچهای رشد یافته بر محیط کشت به کمک روشهای استاندارد قارچ شناسی مورد شناسایی قرار گرفتند. نتایج به دست آمده با نرم افزار SPSS و آزمون کای اسکوتر تجزیه و تحلیل و بررسی شد.

#### نتایج

اصلی ترین فاکتورهای زمینه ای در افراد مورد مطالعه بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) (۲۲/۲٪)، بدخیمی های خونی (۲۰/۳٪) و مدت اقامت بیشتر از ۲۱ روز در ICU (۱۶/۹٪) بود. میانگین مدت اقامت بستری بیماران در ICU ۱۹/۶ روز بود. از ۸۰ نمونه گرفته شده در طی دو نوبت نمونه گیری، آزمایش مشاهده مستقیم و کشت از نظر حضور قارچ به ترتیب در ۷۶/۲٪ و ۸۱/۲٪ موارد مثبت گزارش گردید. شایعترین قارچ های جدا شده کاندیدا (۶۴/۷٪)، آسپرژیلوس (۱۹/۳٪) و پنی سیلوم (۷/۹٪) بودند. از بین انواع کاندیدا و آسپرژیلوس گونه های آلیکانس و فلاووس بیشترین میزان فراوانی را داشتند. در ۴۸/۴٪ بیمار مورد بررسی، عامل قارچی در دو نوبت نمونه گیری یک گونه قارچی مشابه رشد کرده بود.

#### نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیماران بستری در بخش های ICU مستعد کلینزاسیون مقاوم قارچی به ویژه انواع کاندیدا و آسپرژیلوس دو عامل اصلی تهدید کننده جان بیماران در ناحیه ریه می باشند. لذا اعمال روشهای کنترلی برای کاهش احتمال ابتلا اینگونه افراد به عفونت های قارچی مورد تاکید قرار می گیرد.

کلمات کلیدی: کلینزاسیون قارچی، دستگاه تنفس، ICU

۱ صادق خداویسی

۲ مسعود علیایی

۳ سعید مهدوی عمران

۴ محمدرضا حبیبی

۵ پرویز امری

۶ محمود منادی

۷ محمدتقی هدایتی\*

۱- کارشناس ارشد قارچ شناسی، دانشگاه علوم

پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- استادیار بیماری های ریه، دانشگاه علوم

پزشکی ساری، ساری، ایران

۳- استادیار قارچ شناسی، دانشگاه علوم پزشکی

بابل، بابل، ایران

۴- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ساری،

ساری، ایران

۵- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل،

بابل، ایران

۶- استادیار بیماری های ریه، دانشگاه علوم پزشکی

بابل، بابل، ایران

۷- استاد قارچ شناسی، دانشگاه علوم پزشکی

ساری، ساری، ایران

\* ساری- دانشکده پزشکی ساری، گروه انگل

شناسی و قارچ شناسی، ساری، ایران

تلفن: ۰۵۴۳۰۸۸-۱۵۱-۹۸+

email: hedayaty2001@yahoo.co.uk

## مقدمه

قارچ ها از عوامل اصلی عفونت در بیماران دچار نقص ایمنی می باشند. در طی سال های اخیر به موازات افزایش بیماران در معرض خطر، عفونت های ناشی از قارچ ها بخصوص در دستگاه تنفسی رو به افزایش می باشد (۱). افراد مستعد به این عفونت ها بیشتر بیماران نوتروپنیک، بدخیمی های خونی، دریافت کنندگان پیوند، بیماران در حال استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، آنتی بیوتیک های وسیع الطیف طولانی مدت و کورتیکواستروئیدها، بیماران مبتلا به گرانولوماتوز مزمن و بیماران با وضعیت های وخیم بستری در بخش ICU می باشند (۳،۲). کاندیدا، آسپرژیلوس، کریپتوکوکوس نئوفرمس، زایگومایسیت ها، فوزاریوم، سدوسپوریوم و پنی سلیموم از عوامل اصلی ایجاد عفونت قارچی در این افراد می باشند (۴). این عوامل از طریق راه های مختلف مثل هوای آلوده، محلول های شستشو و غذای آلوده، دریچه های قلبی و کاتترهای مرکزی، دستگاه های تنفس مصنوعی و تماس مستقیم پرسنل بیمارستان، به بیماران منتقل می شوند (۵-۸).

دستگاه تنفسی شایعترین مکان ابتلا به عفونت های قارچی در افراد ایمنوساپرس بوده که با میزان مرگ و میر بسیار بالا در این دسته از بیماران همراه می باشد (۹،۱۰). در اغلب موارد جداسازی و شناسایی عوامل قارچی از نمونه های دستگاه تنفسی، اولین مرحله تشخیصی در بیماران مظنون به بیماری های قارچی تهاجمی است که می توان آن را به چند حالت مختلف: وجود کلونیزاسیون، بیماری واقعی و یا نشانه ای از یک بیماری تهاجمی در نظر گرفت (۱۱). با بستری شدن بیماران با وضعیت های وخیم و مستعد آلودگی در بخش های ICU و افزایش مدت زمان بستری در این بخش، بیماران از طریق منابع مختلفی با جنس های متعدد قارچی بخصوص جنس های کاندیدا و آسپرژیلوس در تماس می باشند. این حالت می تواند منجر به ورود قارچ در دستگاه تنفسی شده و در افراد با زمینه مناسب مقدمه ای برای شروع یک بیماری قارچی تهاجمی باشد (۲،۱۲،۱۳). در مطالعات صورت گرفته در بخش های ICU نشان داده شده است که کشت نمونه های دستگاه تنفسی بیش از نیمی از بیمارانی که بیشتر از یک هفته در این بخش ها بستری بوده اند از لحاظ عوامل

قارچی بخصوص آسپرژیلوس فومیگاتوس مثبت می باشد (۱۴،۱۵). همچنین بررسی ها نشان داده اند که جداسازی متوالی گونه های قارچی از این نمونه ها همراه با تایید علایم کلینیکی و مشاهدات رادیولوگرافی در مظنون شدن اولیه به عفونت های قارچی در این ناحیه و تشخیص آن بسیار مفید است (۱۶،۱۷). لذا در صورتی که بیماران بستری در ICU با بیماری های زمینه ایی مستعد آلودگی و سیستم ایمنی ضعیف در تماس با دوز بالایی از عوامل قارچی با پاتوژنسته قوی قرار گیرند، احتمال گسترش بیماری های تهاجمی قارچی در آنها زیاد می باشد (۱۸). از این رو در مطالعه حاضر آلودگی قارچی دستگاه تنفس تحتانی در نمونه های برونکو آلوئولار لاولاژ (Bronchoalveolar Lavage BAL) به دست آمده از بیماران بستری در بخشهای ICU بیمارستان های شهرهای ساری و بابل و بررسی عوامل زمینه ای این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## روش کار

بررسی حاضر به صورت مطالعه توصیفی مقطعی از شهریور ۱۳۸۸ تا مرداد ۱۳۸۹ بر بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه بستری در بخش ICU بیمارستان های شهرهای ساری و بابل انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران بیشتر از ۱۶ سال با حداقل مدت زمان ۶ روز بستری در ICU و داشتن یکی از شرایط و فاکتورهای زمینه ای به شرح ذیل بودند:

بیماران مبتلا به سرطان خون (حتی بیمارانی که قبلا به دلیل احتمال به بیماری های قارچی، داروهای ضد قارچ مصرف کرده باشند)، بیماران مبتلا به دیگر انواع سرطان در حال شیمی درمانی، دریافت کنندگان پیوند بافت های سخت و Stem cell، استفاده کنندگان از داروهای استروئیدی و یا آنتی بیوتیک های وسیع الطیف طولانی مدت، بیماران دچار نوتروپنی شدید، بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD)<sup>۱</sup>، بیماران مبتلا به سیروز کبدی، بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس، بیماران مبتلا به ایدز، بیماران با مدت بستری بیشتر از ۲۱ روز در ICU، در نهایت ۴۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

<sup>1</sup>Chronic Obstructive Pulmonary Disease

میزان فراوانی متغیرها و آزمون کای اسکور برای بررسی ارتباط آماری بین متغیرها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### نتایج

در بررسی حاضر ۴۵ بیمار مشکوک به بیماری های قارچی بستری در بخش ICU در طی مدت یک سال مورد مطالعه قرار گرفتند. جدول ۱ خصوصیات دموگرافیکی و بالینی بیماران مورد مطالعه را نشان می دهد. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه  $59/3 \pm 18/3$  سال بود. حداقل سن بیماران ۱۸ سال و حداکثر ۸۸ سال بود. متوسط زمان بستری در بخش ICU  $19/6$  روز بود. تمامی بیماران مورد مطالعه تحت مکانیکال ونتیلیسیون بوده و حداقل دارای یک بیماری همراه یا زمینه ای جهت بروز عفونت های قارچی بوده اند.

### جدول ۱- توزیع فراوانی اطلاعات دموگرافیکی و بالینی بیماران

بستری در ICU

تعداد(درصد)	خصوصیات
۴۵	تعداد کل بیماران
	تعداد نمونه
۴۵ (۱۰۰٪)	نوبت اول
۳۵ (۷۷.۷٪)	نوبت دوم
۵۹.۳	میانگین سن (سال)
	جنس
۲۵ (۵۵.۵٪)	مرد
۲۰ (۴۴.۴٪)	زن
	مدت زمان بستری در ICU (روز)
۲۱ (۴۶.۷٪)	کمتر از ۲۱ روز
۲۴ (۵۳.۳٪)	بیشتر از ۲۱
۲۸ (۶۲.۲٪)	سابقه بیماریهای تنفسی
	علامت بالینی
۸ (۱۷.۷٪)	تب مداوم و بالا
۱۹ (۴۲.۲٪)	تب با عود مجدد
۱۹ (۴۲.۲٪)	درد قفسه سینه
۳۸ (۸۴.۴٪)	خلط و ترشحات چرکی و خونی
۳۷ (۸۲.۲٪)	تنگی نفس
۸ (۱۷.۷٪)	پلورال راب
۴۳ (۹۵.۵٪)	ناراحتی تنفسی
۴ (۸.۸٪)	علامت عصبی
۲ (۴.۴٪)	کاهش وزن
۵ (۱۱٪)	سرفه

پس از ثبت اطلاعات دموگرافیکی و بالینی بیماران شامل سن، جنس، بیماری منجر به بستری در ICU، مدت زمان بستری، داروهای مصرفی و علائم بالینی بیمار مثل وجود تب، ناراحتی تنفسی، خلط چرکی و خونی، دیس پنه و... نمونه گیری از بیماران به صورت دو بار در هفته و با استفاده از دستگاه برونکوسکوپ فیبراپتیک (Olympus BF20D) انجام گردید. به این صورت که پس از مشاهده تصاویر رادیولوژی و سی تی اسکن دستگاه تنفسی بیمار، نمونه گیری مایع BAL با تزریق ۱۰۰ میلی لیتر نرمال سالین استریل به وسیله دستگاه برونکوسکوپ و ساکشن مجدد آن توسط پزشک متخصص صورت گرفت. در طی انجام طرح، قبل و بعد از نمونه گیری دستگاه برونکوسکوپ به وسیله محلول دکونکس به مدت ۱۵ دقیقه ضد عفونی و از لحاظ آلودگی کنترل گردید. نمونه BAL پس از انتقال در شرایط زنجیره سرد به آزمایشگاه قارچ شناسی توسط پانکراتین ۰/۵ درصد کاملاً هموژن گردیده و در دور  $3000 \text{ rpm}$  به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شده، رسوب به دست آمده به وسیله آزمایش مستقیم و کشت مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش مستقیم با آماده سازی نمونه با رنگ کالکوفلورایت (CFW) + هیدروکسید پتاسیم ۲۰٪ (KOH) و مشاهده آن به وسیله میکروسکوپ فلورسانس جهت جستجوی عناصر قارچی انجام گرفت. کشت نمونه ها در دو سری از محیط های سابورو دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل و برین هارت اینفیوژن آگار در زیر هود لامینار و تحت شرایط استریل انجام گرفت و پس از آن در دمای ۲۷ درجه سانتی گراد به مدت حداقل ۷ روز نگهداری گردید. در طول این مدت محیطهای کشت روزانه از نظر رشد قارچی مورد بررسی قرار گرفت. نمونه هایی مثبت محسوب شدند که رشد قارچ در نقطه تلقیح اتفاق افتاده بود. نوع قارچ رشد کرده بر اساس خصوصیات ماکروسکوپی و میکروسکوپی آن تعیین گردید. در موارد مشاهده کلنی های مخمیری جهت تشخیص دقیق تر از پاساژ نمونه بر محیط های کورن میل آگار همراه با توئین ۸۰ و کروم آگارو همچنین آزمایش تولید لوله زایا با استفاده از سرم انسان و نگهداری در ۳۷ درجه به مدت ۲ ساعت استفاده شد. نتایج به دست آمده با نرم افزار SPSS و با استفاده از آمار توصیفی برای به دست آوردن

**جدول ۳-** توزیع فراوانی مطلق و نسبی عوامل قارچی جدا شده از کشت دو نوبت نمونه های BAL

عوامل قارچی (جنس)	تعداد	درصد
کاندیدا	۵۷	۶۴/۷
آسپرژیلوس	۱۷	۱۹/۳
پنی سیلوم	۷	۷/۹
کلادوسپوریوم	۱	۱/۱
فوزاریوم	۱	۱/۱
بوتیریس	۱	۱/۱
تریکودرما	۱	۱/۱
هایف استریل	۳	۳/۴
جمع	۸۸	۱۰۰

قارچ های کاندیدا (۶۴/۷٪)، آسپرژیلوس (۱۹/۳٪) و پنی سیلوم (۷/۹٪) به ترتیب فراوانترین عوامل قارچی جدا شده از کشت های مثبت نمونه های BAL بیماران بود (جدول ۳).

در ۲۰/۱٪ از نمونه ها نیز باکتری جدا گردید. گونه های کاندیدا به ترتیب شامل کاندیدا آلیکنس (۵۴/۴٪)، کاندیدا کروزه ای (۱۹/۳٪)، کاندیدا تروپیکالیس (۱۱/۳٪) و کاندیدا گلابراتا (۷٪) بودند. گونه های جدا شده آسپرژیلوس، گونه های فلاووس (۵۲/۹٪) و فومیگاتوس (۴۷/۱٪) بودند. به طور غالب، رشد گونه های آسپرژیلوس به ترتیب فراوانی بیشتر در نمونه های BAL به دست آمده از بیماران دارای فاکتورهای زمینه ای سرطان خون (۱۱/۱٪)، نوتروپنی (۹/۳٪) و بستری بیشتر از ۲۱ روز (۷/۴٪) صورت گرفت. همچنین به طور معنی داری با وجود علائم بالینی تب مداوم بالا، خلط و ترشحات چرکی خونی و سرفه در این بیماران در ارتباط بود ( $p < 0/05$ ). در ۲۲ (۴۸/۴٪) بیمار مورد بررسی، عامل قارچی در دو نوبت نمونه گیری یک گونه قارچی مشابه رشد کرده بود که می تواند تایید کننده عدم کلونیزاسیون گذرا و نشانه ای از عفونت های قارچی در این بیماران باشد. در جدول ۴ خصوصیات دموگرافیکی، بالینی و آزمایشگاهی این بیماران نشان داده شده است.

مهمترین فاکتور های زمینه ای در بیماران شامل بستری بیشتر از ۲۱ روز در ICU (۵۳/۳٪)، COPD (۲۲/۲٪)، بدخیمی های خونی (۲۰/۳٪)، سرطان های تحت رادیو تراپی و شیمی درمانی (۱۴/۸٪)، نوتروپنی شدید (۱۴/۸٪)، دیابت ملیتوس (۱۱/۱٪)، درمان با داروهای استروئیدی (۵/۵٪) و سیروز کبدی (۱/۸٪) بوده است. از کل بیماران مورد بررسی، ۲۱ (۴۶/۶٪) بیمار در طی بستری در بخش ICU فوت کرده و در ۲۴ (۵۳/۳٪) مورد بهبودی حاصل گردید. از ۸۰ نمونه گرفته شده در طی دو نوبت نمونه گیری، آزمایش مشاهده مستقیم از لحاظ عناصر قارچی در ۶۱ (۷۶/۲٪) مورد مثبت و کشت نیز از لحاظ رشد گونه های مختلف قارچی در ۶۵ (۸۱/۲٪) نمونه مثبت گردید. در ۷۲/۶٪ از نمونه های مثبت در مشاهده مستقیم، کشت نیز مثبت شد در حالی که علیرغم منفی شدن مشاهده مستقیم در ۱۲/۵٪ از نمونه ها، کشت در این نمونه ها مثبت گردید (جدول ۲).

از لحاظ آماری ارتباط معنی داری بین نتایج بررسی مستقیم و کشت در نمونه های BAL بیماران مورد بررسی مشاهده شد ( $p = 0/001$ ). قارچ های کاندیدا (۶۴/۷٪)، آسپرژیلوس (۱۹/۳٪) و پنی سیلوم (۷/۹٪) به ترتیب فراوانترین عوامل قارچی جدا شده از کشت های مثبت نمونه های BAL بیماران بود (جدول ۳).

**جدول ۲-** توزیع فراوانی مطلق و نسبی نتایج کشت نمونه ها با توجه به نتایج مشاهده مستقیم نمونه ها در دو نوبت نمونه گیری

مشاهده مستقیم	کشت مثبت		کشت منفی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
نوبت اول (n=۴۵)	۳۱	۶۸/۹٪	۱	۲/۲٪
نوبت دوم (n=۳۵)	۲۷	۷۷/۱٪	۶	۱۳/۳٪
جمع (n=۸۰)	۵۸	۷۲/۵٪	۹	۱۱/۲٪

جدول ۴- اطلاعات مربوط به بیمارانی که در دو نوبت نمونه گیری یک گونه قارچی مشابه از نمونه BAL آنها شناسایی گردید (n=۲۲)

ردیف	سن و جنس	مدت بستری در ICU	مدت زمان ابتلا	مدت زمان بستری	فاکتورهای زمینه ای	علائم بالینی	مشاهده مستقیم		کشت	
							نوبت اول	نوبت دوم	نوبت اول	نوبت دوم
۱	۶۸/F	۱۶	۱۵	۶۸/M	COPD	دیس پنه، خلط چرکی خونی	H	H	آ. فلاووس	آ. فلاووس
۲	۴۳/M	۶۳	۴۵	۴۳/M	بستری بیشتر از ۲۱ روز	خلط چرکی خونی، تب با عود مجدد	H-M	H	ک. گلابراتا	ک. گلابراتا
۳	۷۸/M	۱۱	۱۰	۷۸/M	COPD	خلط چرکی خونی، درد قفسه سینه	H	-	ک. تروپیکالیس	ک. تروپیکالیس
۴	۵۳/F	۶	۶	۵۳/F	سرطان تحت شیمی درمانی	درد قفسه سینه، تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی	-	H-M	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۵	۴۸/M	۶	۳	۴۸/M	سرطان تحت شیمی درمانی، نوتروپنی	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی	H	H	آ. فلاووس	آ. فلاووس
۶	۵۱/M	۳۰	۲۱	۵۱/M	COPD بستری بیشتر از ۲۱ روز،	درد قفسه سینه، تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی	H-M	H-M	ک. کروزه ای	ک. کروزه ای
۷	۶۷/M	۲۷	۲۷	۶۷/M	COPD، مصرف داروهای استروئیدی	دیس پنه، درد قفسه سینه، خلط چرکی خونی	H	H-M	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۸	۸۱/M	۲۸	۱۹	۸۱/M	سرطان تحت شیمی درمانی	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی، دیس پنه	H-M	H	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۹	۳۶/F	۶	۶	۳۶/F	سرطان تحت شیمی درمانی	دیس پنه	H-M	H-M	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۱۰	۴۹/F	۵	۴	۴۹/F	سرطان تحت شیمی درمانی، نوتروپنی	خلط چرکی خونی، دیس پنه	H	H	آ. فومیگاتوس	آ. فومیگاتوس
۱۱	۲۹/F	۵	۵	۲۹/F	سرطان تحت شیمی درمانی، نوتروپنی	خلط چرکی خونی، دیس پنه	H-M	H	ک. تروپیکالیس	ک. تروپیکالیس
۱۲	۸۱/M	۹	۸	۸۱/M	COPD	دیس پنه، درد قفسه سینه	H-M	H-M	ک. تروپیکالیس	ک. تروپیکالیس
۱۳	۷۰/M	۶	۶	۷۰/M	COPD، دیابت	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی، دیس پنه	M	-	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۱۴	۳۵/M	۶	۶	۳۵/M	سرطان تحت شیمی درمانی، نوتروپنی	دیس پنه، درد قفسه سینه، تب با عود مجدد	H-M	H	آ. فومیگاتوس	آ. فومیگاتوس
۱۵	۴۹/M	۲۱	۱۵	۴۹/M	بستری بیشتر از ۲۱ روز	دیس پنه، درد قفسه سینه، تب با عود مجدد	H-M	H-M	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۱۶	۸۲/F	۸	۸	۸۲/F	سیروز کبدی	خلط چرکی خونی	-	M	ک. کروزه ای	ک. کروزه ای
۱۷	۷۰/M	۵	۵	۷۰/M	سرطان تحت شیمی درمانی	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی، دیس پنه	H	-	آ. فلاووس	آ. فلاووس
۱۸	۶۲/M	۲۰	۱۷	۶۲/M	بستری بیشتر از ۲۱ روز، دیابت، همودیالیز	خلط چرکی خونی، دیس پنه	M	M	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۱۹	۱۸/M	۲۴	۲۲	۱۸/M	بستری بیشتر از ۲۱ روز	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی	H-M	H	ک. تروپیکالیس	ک. تروپیکالیس
۲۰	۷۲/M	۶	۶	۷۲/M	سرطان تحت شیمی درمانی	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی، درد قفسه سینه	H-M	H	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۲۱	۴۵/F	۹	۹	۴۵/F	سرطان تحت شیمی درمانی، دیابت	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی، درد قفسه سینه، دیس پنه	M	H-M	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس
۲۲	۶۴/F	۶	۶	۶۴/F	سرطان تحت شیمی درمانی	تب با عود مجدد، خلط چرکی خونی، دیس پنه	M	-	ک. آلیکنس	ک. آلیکنس

\*جنس: F=زن، M=مرد، مشاهده مستقیم: H=هایف، M=مخمر، M-H=هایف و مخمر، عدم مشاهده، ک: کانیدیا، آ: آسپرژیلوس

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که نمونه های BAL گرفته شده از بیماران دارای ریسک فاکتورهای مناسب جهت ابتلا به بیماری های قارچی تهاجمی بستری در بخش ICU از لحاظ رشد عوامل مختلف قارچی فرصت طلب در اکثر موارد مثبت شده است، نتایج حاصل از این مطالعه هماهنگی نسبی با برخی از تحقیقات انجام شده قبلی دارد (۲۰،۲۱). در مطالعه حاضر مهمترین تظاهرات بالینی مشاهده شده در بیماران مورد بررسی شامل ناراحتی تنفسی (۹۵/۵٪)، ترشحات و خلط چرکی خونی (۸۴/۴٪)، دیس پنه (۸۲/۲٪)، درد قفسه سینه (۴۲/۲٪) و همچنین تب مداوم و یا با عود مجدد (۴۲/۲٪) بود. یافته های یک مطالعه انجام گرفته دیگر در بیماران نوتروپنیک مشکوک به بیماری های قارچی تهاجمی نیز علایم درد قفسه سینه (۸۰٪)، دیس پنه (۶۶٪)، تب (۳۴٪) و هموپتزی (۳۴٪) را در این بیماران نشان داده و ارتباط معنی داری بین علامت تب در بیماران نوتروپنیک در مقایسه با بیماران دریافت کننده پیوند را گزارش می کند (۲۱).

در این مطالعه مشاهده شد که بررسی مستقیم و کشت اکثر نمونه های BAL بیماران مشکوک به آلودگی های تهاجمی قارچی از لحاظ گونه های مختلف قارچی بخصوص عوامل کاندیدا و آسپرژیلوس مثبت می باشد. مطالعات مختلف نیز در این زمینه نشان داده اند که کشت از نمونه های تنفسی بیماران در نیمی از موارد مثبت شده و ارزش پیش بینی کننده این روش در بیماران با ضعف سیستم ایمنی از ۲۰٪ تا ۸۰٪ گزارش شده است (۲۲). وندی وود<sup>۱</sup> و همکاران نیز در مطالعه ایی نشان دادند از ۳۷ بیمار مبتلا به آسپرژیلوز تهاجمی در بررسی مستقیم، ۲۰ (۵۴٪) مورد عناصر قارچی مشاهده گردید و کشت ۳۱ بیمار نیز از لحاظ رشد عوامل آسپرژیلوس مثبت شد (۲۳). در مطالعه ایی دیگر نیز نشان داده شد که بررسی مستقیم همراه با روش کشت در موارد proven IA در بیماران بستری در ICU، دارای حساسیت معادل ۵۸٪ می باشد (۲۴). در مطالعه کلنسی<sup>۲</sup> و همکاران نیز حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی کشت جهت تشخیص بیماری قارچی تهاجمی به ترتیب ۵۰٪، ۹۳/۲٪، ۲۸/۶٪،

۹۷/۲٪ گزارش گردید (۲۵). اگرچه محققینی جداسازی گونه های آسپرژیلوس از بیماران بستری در ICU را به صورت کلونیزاسیون گزارش نموده و ارزش پیشگویی کننده پایینی را برای آن اظهار نموده اند (۱۷،۱۵). این موضوع می تواند ناشی از فراوانی اسپور قارچ ها در محیط اطراف ما و توانایی ناکافی روش های وابسته به کشت در افتراق کلونیزاسیون ناشی از این قارچ با عفونت واقعی باشد. هرچند که اگر کشت و بررسی مستقیم نمونه های دستگاه تنفسی بیماران بستری در ICU به صورت روتین (یک یا دو بار در هفته) صورت گیرد در تشخیص های کلینیکی پزشکان و روند تشخیصی درمانی جهت بیماران در معرض ابتلا به این عوامل بسیار کمک کننده می باشد، نتایج به دست آمده از تحقیقات دیگر نیز در تایید این موضوع می باشد (۲۶). از آنجا که تشخیص اولیه بیماری های قارچی تهاجمی در بیماران دارای فاکتورهای خطر، به دلیل شروع هرچه سریعتر درمان های ضد قارچی جهت حفظ جان بیماران مبتلا بسیار ضروری می باشد، یکی از مشکلات عمده در روش کشت نمونه های این بیماران، محدودیت های اجرایی این روش، وقت گیر بودن و مثبت شدن در مراحل پیشرفته بیماری می باشد، از این رو به کار بستن روشهای وابسته به کشت در کنار روش های غیر وابسته به کشت نظیر جستجوی آنتی ژن گالاکتومانان در نمونه BAL یا سرم و یا روش های مولکولی، سرعت و دقت تشخیص را به نحو مناسبی ارتقا می بخشد (۲۷،۲۸).

در مطالعه حاضر جنس کاندیدا و آسپرژیلوس شایعترین عوامل قارچی جدا شده بودند، که در هماهنگی با نتایج تحقیقات انجام شده قبلی می باشد (۲۳،۲۲،۴). با توجه به اینکه کاندیدا از اعضای میکروفلور طبیعی بدن و آسپرژیلوس از قارچهای شایع در محیط می باشد، این نتایج قابل توجهی می باشد. علاوه بر آن از بین گونه های کاندیدا گونه آلیکانس و از بین گونه های آسپرژیلوس نیز گونه فلاووس بیشترین فراوانی را داشتند. به طور جالب توجهی در بررسی های انجام شده اخیر از محیط بیمارستان و همچنین از موارد بیماران مبتلا به سینوزیت های قارچی نیز گونه فلاووس شایع ترین قارچ جدا شده بود (۳۰،۲۹). در مجموع به نظر می رسد در ایران گونه فلاووس در مقایسه با گونه فومیگاتوس که از قدرت بیماری زایی بالاتری برخوردار

<sup>1</sup>Vandewoude<sup>2</sup>Clancy

نشان داده است که بیماران بستری در بخشهای ICU با توجه به طول مدت بستری مستعد به کلونیزاسیونهای مقاوم قارچی بویژه با گونه های مختلف کاندیدا و آسپرژیلوس از عوامل اصلی عفونت های قارچی بیمارستانی در ناحیه ریه بوده که می تواند با اضافه شدن عوامل خطر دیگر از جمله افزایش طول زمان بستری زمینه ساز بیماریهای قارچی تهاجمی در این دسته از بیماران باشد. با توجه به عدم وجود اطلاعات کافی در زمینه نقش قارچها در تهدید سلامتی بیماران با شرایط بحرانی مطالعه حاضر داده های اپیدمیولوژیکی مناسبی را در ارتباط با بیماران بستری در بخشهای ICU فراهم نموده است.

با عنایت به افزایش تعداد بخشهای ICU در کشور که غالباً پذیرای بیماران با زمینه مناسب برای ابتلا به انواع بیماریهای قارچی فرصت طلب می باشد، پیشنهاد می شود در مطالعات آینده بررسی شیوع این دسته از بیماریها و کاربرد روشهای تشخیصی جدید از اولویت ویژه ای برخوردار شوند. همچنین با توجه به اهمیت موضوع رعایت پروتکل های کنترلی جهت جلوگیری از انتقال آلودگی به محیط داخلی بخش های ICU و افزایش اطلاعات پزشکان، پرستاران و پرسنل نسبت به آلودگی های ناشی از این عوامل و آشنایی با گروه های در معرض ابتلا به این بیماری ها و روش های تشخیصی، درمانی مناسب آن توصیه می شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همه بیماران و بستگان اصلی آنها که با صبر و متانت فوق العاده خود اجازه دادند تا این تحقیق انجام شود کمال تشکر و سپاسگذاری می شود. مقاله حاضر از طرح تحقیقاتی مصوب مشترک دانشگاه علوم پزشکی مازندران و بابل با شماره ۷۱-۸۸ استخراج شده است، از همکاران حوزه تحقیقات و فن آوری دو دانشگاه مزبور تشکر و قدردانی می گردد.

می باشد، دارای شیوع بالاتری از موارد آسپرژیلوز باشد (۳۱،۳۲). شاید این موضوع نیز در ارتباط با توزیع وسیع تر این گونه در مقایسه با گونه فومیگاتوس در محیط های مختلف اطراف انسان در کشور ما باشد. در مطالعه حاضر در چندین مورد از نمونه های BAL بیماران مورد بررسی، علیرغم مشاهده هایف قارچی در بررسی میکروسکوپی مستقیم در طی کشت نمونه فقط عوامل مخمیری به تعداد فراوان رشد نمودند، این موضوع می تواند ناشی از فراوانی عوامل مخمیری در نمونه های تنفسی و رشد سریع آنها در محیط کشت و در نتیجه عدم اجازه به هایف های قارچی احتمالی موجود در این نمونه ها جهت رشد در محیط های قارچ شناسی باشد. در مطالعه حاضر در ۴/۴۸٪ بیماران مورد بررسی، عامل قارچی در دو نوبت نمونه گیری در طول یک هفته یک گونه قارچی مشابه رشد کرده بود که می تواند تاییدی بر کلونیزاسیون مقاوم و حتی نشانه ایی از عفونت قارچی در این بیماران باشد. از آنجا که در مطالعاتی ثابت شده است که طولانی شدن بستری در بخشهای ICU می تواند به عنوان فاکتور خطر در ابتلا به عفونتهای قارچی تهاجمی باشد، لذا کلونیزاسیونهای مقاوم قارچی در چنین شرایطی می توانند در همراهی با دیگر عوامل خطر تهدید کننده جان اینگونه بیماران باشند (۱۱،۱۵،۱۷). متأسفانه در حال حاضر و در غالب موارد به دلیل عدم تشخیص به موقع بیماری های قارچی تهاجمی، درمان های ضد قارچی در بسیاری از موارد اصلاً تجویز نشده و یا با تاخیر و پس از پیشرفت بیماری صورت می گیرد، به همین دلیل استفاده از کشت های مداوم از بیماران مشکوک در صورت مثبت شدن آنها، به کارگیری روش های تشخیصی مکمل جهت شناسایی به موقع بیماری در این بیماران توصیه می شود.

### نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر در هماهنگی با یافته های محققین دیگر

### References:

- 1- Lockhart SR, Diekemas DJ, Pfaller MA. The epidemiology of fungal infections. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical Mycology. 2nd ed. Churchill-Livingstone, Elsevier; 2009.p.1-14.
- 2- Shoham S, Marwaha S. Invasive Fungal Infections in the ICU. J Intensive Care Med 2010; 25:78-92.

- 3- Zilberberg M, Andrew F. Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23:625-642.
- 4- Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36:1-53.
- 5- Wisplinghof H, Bischof T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel R, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-317.
- 6- Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:485-506.
- 7- Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, Sheikh AU, Ryan RM. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:231-235.
- 8- Polderman KH, Girbes J. Central venous catheter use, part 2: infectious complications. *Intensive Care Med* 2002; 28:18-28.
- 9- Rolston KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:218-223.
- 10- Randhawa HS. Respiratory and systemic mycoses: an overview. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42:207-219.
- 11- Koenraad H, Vandewoud E. Aspergillosis in the ICU -The new 21st century problem? *Med Mycol* 2006; 44:71-76.
- 12- Ascioğlu S, Rex JH, dePauw B. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
- 13- Warris A, Verweij PE. Clinical implications of environmental sources for *Aspergillus*. *Med Mycol* 2005; 43:59-65.
- 14- Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:621-625.
- 15- Meersseman W, Lagrou K, Johan M. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit Aspergillosis in the ICU. *Intensive Care Med* 2007; 45:205-215.
- 16- Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27:59-67.
- 17- Vandewoude K, Colardyn F, Verschraegen G. Clinical relevance of positive *Aspergillus* cultures in respiratory tract secretions in ICU patients. *Critical Care* 2005; 10:2-10.
- 18- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, *et al.* AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37:1612-1618.
- 19- Debasis B, Sonal A, Girish S, Jagdish. Fungal colonization in patients with chronic respiratory diseases from Himalayan region of India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010; 9:28-35.
- 20- Keith P, Marin K, Michael D. Culturing bronchial washings obtained during bronchoscopy fails to add diagnostic utility to culturing the bronchoalveolar lavage fluid alone. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43:99-105.
- 21- Park SY, Kim SH, Choi SH, Sung H, Kim MN, Woo JH, *et al.* Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis* 2010; 135:15-25.
- 22- Tarrand JJ, Lichtenfeld M, Warrach I, Luna M, Han XY, May GS, *et al.* Diagnosis of invasive septate mold infections: a correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:854-858.
- 23- Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect* 2004; 56:269-276.
- 24- Meersseman W, Lagrou K, Wilmer A, Johan M. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:27-34.
- 25- Clancy C, Jaber R, Leather H, Wingard J. Bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1759-1763.
- 26- Garnacho MJ, Amaya VR, Ortiz LC, Leon C, Alvarez LF, Nolla SJ, *et al.* Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Critical Care* 2005; 9:191-199.
- 27- Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, Lagrou K. Advances in the serological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections in patients with haematological disorders. *Mycoses* 2007; 50:2-17.
30. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:609-622.
- 28- Hedayati MT, Mayahi S, Movahedi M, Shokohi T. A Study on fungal flora of tap water as a potential reservoir of fungi in hospitals from Sari city, Iran. *J Mycol Méd* (In press).
- 29- Hedayati MT, Bahoosh M, Kasiri A, Ghasemi M, Motahhari J, Pormosa R. Prevalence of fungal rhinosinusitis among patients with chronic rhinosinusitis from Iran. *J Mycol Méd* 2010; 20:298-303.
- 30- Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Ramzi M, Shakiba E. Molecular detection of invasive aspergillosis in hematologic malignancies. *Infection* 2008; 36:580-584.
- 31- Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Malekhoseini S, Ramzi M, Mirhendi H, *et al.* Study on invasive fungal infections in immunocompromised patients to present a suitable early diagnostic procedure. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 97-102.