

بررسی عفونت‌های قارچی ریوی در بیماران با ایمنی در معرض خطر

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۰۳ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۱/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۲۱ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۵/۳۱

زمینه و هدف: با افزایش بیماران با ایمنی در معرض خطر، عفونت‌های قارچی به‌ویژه عفونت دستگاه تنفسی نیز افزایش یافته است. در پژوهش کنونی آلودگی قارچی دستگاه تنفس بیماران با ایمنی در معرض خطر در نمونه‌های برونکوالوئولار لاواژ (BAL) مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی ریه بیمارستان امیرالمومنین شهر اراک مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی-مقطعی از اردیبهشت ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۷ بر روی بیماران با ایمنی در معرض خطر مشکوک به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی ریه بیمارستان دانشگاهی امیرالمومنین (ع) شهر اراک انجام گرفت. از بین این بیماران، ۶۴ بیمار شامل ۳۵ زن و ۲۹ مرد انتخاب شدند. نمونه برونکوالوئولار لاواژ (BAL) توسط پزشک از این بیماران تهیه و به‌سرعت به آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده پزشکی ارسال گردید. نمونه‌های برونکوالوئولار لاواژ با رنگ‌آمیزی Grocott-Gomori's methenamine silver (GMS) و روش کشت مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۶۴ بیمار، ۹ (۱۴٪) بیمار آلوده به عفونت‌های قارچی ریوی بودند. در بین بیماران آلوده به عفونت قارچی، ۹ بیمار (۱۰۰٪) در آزمایش کشت و ۸ بیمار (۷۲٪) با رنگ‌آمیزی GMS مثبت شدند. در بین افراد آلوده ۷ (۷۷/۸٪) نفر زن و ۲ (۲۲/۲٪) نفر مرد بودند. شایع‌ترین قارچ‌های جداشده شامل *کاندیدا آلبیکانس*، *آسپرژیلوس فوهیگاتوس* و گونه‌های موکور (هر کدام ۲ مورد) بودند. بین آلودگی قارچی با جنس، سن، شغل و نوع بیماری رابطه معنادار مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش کنونی نشان داد، بیماران با ایمنی در معرض خطر مستعد عفونت‌های قارچی به‌ویژه کاندیدیازیس و آسپرژیلوزیس هستند.

کلمات کلیدی: عفونت‌های قارچی ریه، بیماران با ایمنی در معرض خطر، ایران.

علی آرش انوشیروانی^۱

عبداللطیف معینی^۱

رضا حاجی حسین^۳

عباس علیمرادیان^۴

مجتبی دیده‌دار^{۳*}

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۴- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: اراک، سردشت، میدان بسیج، مجتمع آموزشی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی، گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی پزشکی.
کدپستی: ۳۸۴۸۱۷۶۹۴۱

تلفن: ۰۸۶-۳۴۱۷۳۵۰۲

E-mail: didehdar_m@arakmu.ac.ir

مقدمه

فرصت طلب مانند گونه‌های آسپرژیلوس، کاندیدا، موکورالها، کریپتوکوکوس، فوزاریوم و پنوموسیستیس می‌باشند که می‌توانند از طریق استنشاق، تماس مستقیم پرسنل بیمارستان و دستگاه‌های تنفس مصنوعی به بیماران منتقل شده و باعث ایجاد عفونت‌های قارچی ریوی در بیماران با ایمنی در معرض خطر می‌شوند.^{۱-۳} در سال‌های اخیر با افزایش بیماران در معرض خطر شامل بیماران نوتروپنیک، بدخیمی‌های خونی، دریافت‌کنندگان پیوند، بیماران مصرف‌کننده داروهای ضعیف‌کننده

عفونت‌های قارچی ریوی توسط دو گروه از قارچ‌ها ایجاد می‌شوند. قارچ‌های دوشکلی حرارتی حقیقی مانند هیستوپلاسما کپسولاتوم، کوکسیدیاویولیس/ایمیئیس، پاراکوکسیلیوویولیس/برازیلانیسیس و بلاستومایسیس درماتیتیدیسی قارچ‌های بیماری‌زای اولیه هستند که در افراد سالم می‌توانند عفونت ریوی ایجاد کنند. گروه دیگر قارچ‌ها شامل قارچ‌های

کلرامفنیکل (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) تحت شرایط استریل انجام گرفت و پس از آن در دمای °C ۲۷ به مدت حداقل ۷ روز نگهداری گردید. جنس و تا حد ممکن گونه قارچ رشد کرده با کمک روش اسلاید کالچر شناسایی گردید. در صورت رشد کلنی‌های مخمری، جهت تشخیص قارچ مخمری از محیط‌های کشت کورن میل آگار (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) همراه با توپین ۸۰ و کروم آگار (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) و همچنین آزمایش تولید لوله زایا با استفاده از سرم انسانی و نگهداری در دمای °C ۳۷ به مدت ۲ ساعت استفاده شد. از نتایج آزمایشات و داده‌های پرسشنامه‌ها با SPSS software, version 16 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

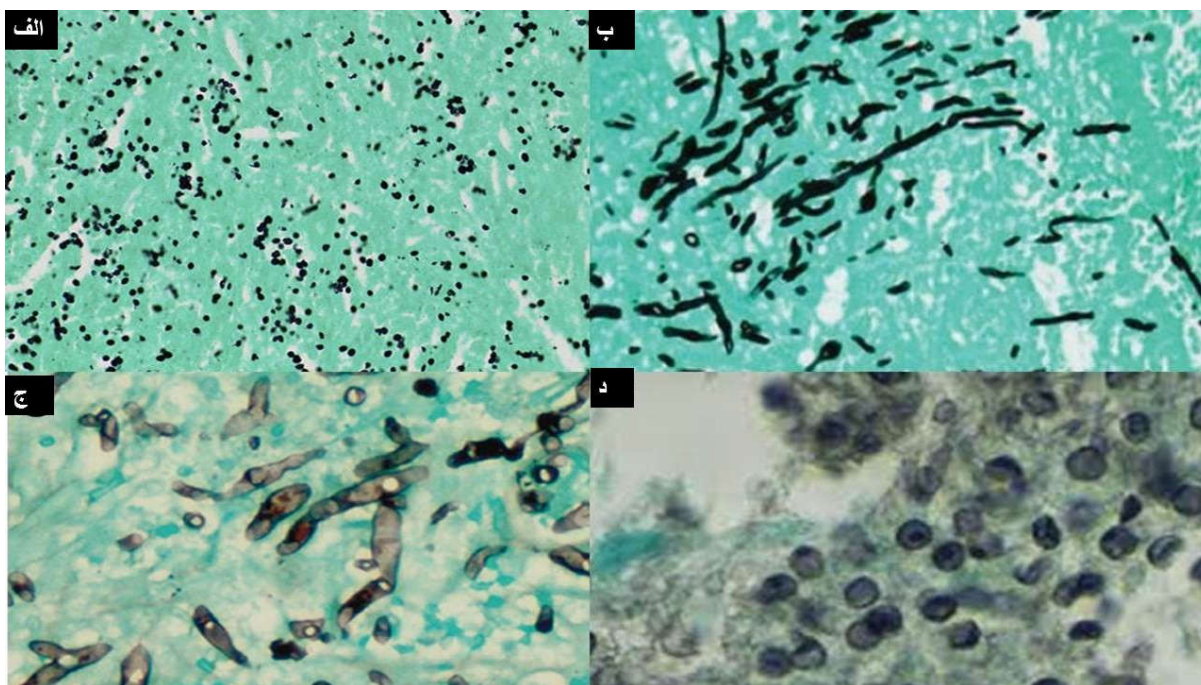
در پژوهش کنونی ۶۴ بیمار با ایمنی در معرض خطر مشکوک به عفونت قارچی ریوی مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران شامل ۳۵ (۵۴/۷٪) زن و ۲۹ (۴۵/۳٪) مرد بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۴۶/۱ سال بود. از ۶۴ نمونه برونکوالوئولار لاواژ تهیه شده، ۷ (۱۰/۹٪) نمونه از نظر وجود عناصر قارچی در رنگ‌آمیزی اختصاصی GMS مثبت گردید (شکل ۱).

همچنین تمام ۶۴ نمونه‌ها نیز در محیط سابرو دکستروز آگار کشت داده شد که ۹ (۱۴٪) نمونه مثبت گردید. شایع‌ترین ارگانیزم جدا شده در این بررسی، گونه *Candida albicans* (۲۲/۲٪)، *Aspergillus fumigatus* (۲۲/۲٪) و گونه‌های *Mucor* (۲۲/۲٪) بودند. جدول ۲ دیگر قارچ‌های جدا شده را نشان می‌دهد. در بین بیماران آلوده ۷ (۷۷/۸٪) نفر زن و ۲ (۲۲/۲٪) نفر مرد بودند. بیشترین آلودگی در گروه سنی >60 (۳۳/۳٪) دیده شد. آلودگی در بین افراد بیکار ۶۶/۷٪ و در بین گروه‌های با شغل آزاد، کارگر و کارمند هر کدام ۱۱/۱٪ مشاهده گردید. مهمترین فاکتورهای زمینه‌ای در ایجاد عفونت‌های قارچی ریوی در بیماران مورد بررسی عبارت بودند از: بدخیمی‌های خونی ۵ مورد (۳۳/۳٪)، مصرف کورتیکواستروئیدها ۲ مورد (۳۳/۳٪)، سل ۱ مورد (۲۲/۲٪) و دیابت ملیتوس ۱ مورد (۱۱/۲٪) (جدول ۱). بین آلودگی قارچی با جنس، سن، شغل، تاهل و نوع بیماری رابطه معنادار مشاهده نگردید.

سیستم ایمنی و کورتیکواستروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌های گسترده‌طیف طولانی‌مدت، بیماران مبتلا به گرانولوماتوز مزمن و مبتلایان به ایدز، عفونت‌های ریوی ناشی از قارچ‌های فرصت‌طلب رو به افزایش است.^۴ در این مطالعه عفونت‌های قارچی ریوی در نمونه‌های برونکوالوئولار لاواژ (Bronchoalveolar lavage, BAL) به دست آمده از بیماران دچار نقص سیستم ایمنی مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی-مقطعی از اردیبهشت ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۷ که دارای کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک بوده، بر روی بیماران با ایمنی در معرض خطر مشکوک به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) شهر اراک انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان خون و دیگر سرطان‌ها، دریافت‌کنندگان پیوند عضو و مغز استخوان، مصرف‌کنندگان داروهای استروئیدی و آنتی‌بیوتیک‌های گسترده‌طیف طولانی‌مدت، بیماران مبتلا به ایدز، بیماران نوتروپنی شدید، بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) و بیماران دیابتیک که پنومونی آن‌ها توسط پزشک متخصص ریه با علائم بالینی و سی‌تی‌اسکن تأیید شده بود. بیمارانی که داروهای ضد قارچی مصرف می‌کردند و یا پنومونی آن‌ها توسط پزشک متخصص تأیید نشد، از مطالعه خارج شدند. پس از ثبت داده‌های دموگرافیکی و بالینی شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای و داروهای مصرفی، نمونه برونکوالوئولار لاواژ از این بیماران توسط پزشک متخصص ریه گردآوری شد. پس از نمونه‌گیری، نمونه‌ها در عرض کمتر از یک ساعت در شرایط استریل و رعایت زنجیره سرد به آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده پزشکی منتقل گردید. نمونه‌های برونکوالوئولار لاواژ به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۵۰۰۰ RPM سانتریفیوژ شدند و مایع ریوی دور ریخته شد و از ته‌نشین برای انجام آزمایشات مشاهده مستقیم، رنگ‌آمیزی و کشت استفاده شد. پس از تهیه گسترش، نمونه‌ها با رنگ Grocott-Gomori's methenamine silver (GMS) (Asia Chemical Corp., Tehran, Iran) براساس دستورکار شرکت سازنده رنگ‌آمیزی گردید. لام‌های رنگ‌آمیزی شده زیر میکروسکوپ نوری از نظر وجود یا عدم وجود عناصر قارچی مورد بررسی قرار گرفتند. کشت نمونه‌ها در محیط‌های سابورو دکستروز آگار حاوی



شکل ۱: نمونه‌های برونکوالونولار لاواژ رنگ‌آمیزی شده با GMS
 الف: سلول‌های مخمری با و بدون جوانه (بزرگنمایی ۴۰X)، ب: رشته‌های میسلیوم با دیواره عرضی (بزرگنمایی ۴۰X)، ج: میسلیوم‌های پهن و عرضی بدون دیواره عرضی (بزرگنمایی ۴۰X)، کیست‌های پنوموسیستیس جیروسی (بزرگنمایی ۱۰۰X).

جدول ۱: فراوانی گونه‌های قارچی جداشده در این مطالعه با توجه به فاکتور زمینه‌ای

گونه قارچی	فاکتور زمینه‌ای	بدخیمی‌های خونی	مصرف کورتیکواستروئیدها	دیابت ملیتوس	سل	فراوانی (درصد)
کاندیدا آلبیکنس	۱	۱				۲ (۲۲/۲٪)
آسپرژیلوس فومیگاتوس	۲					۲ (۲۲/۲٪)
گونه‌های موکور	۲					۲ (۲۲/۲٪)
کاندیدا تروپیکالیس			۱			۱ (۱۱/۱٪)
آسپرژیلوس فلاووس				۱		۱ (۱۱/۱٪)
پنوموسیستیس جیروسی			۱			۱ (۱۱/۱٪)
جمع کل	۵	۲	۱	۱	۱	۹ (۱۰۰٪)

بحث

فومیگانوس به راحتی در این فضا قرار گرفته و باعث ایجاد آسپرژیلوما یا توپ قارچی می‌کند.

در مطالعات مروری که در ایران انجام شده است، شایع‌ترین فاکتورهای زمینه‌ای این بیماری به ترتیب شامل بیماران دیابتی، بدخیمی‌ها، پیوند مغز استخوان و عضو سخت، درمان با دسفریوکسامین بودند.^{۱۳،۱۴} مشابه نتایج پژوهش کنونی، موکورومایکوزیس ریوی بیشتر در بیماران بدخیمی‌های حونی یا گیرندگان پیوند مغز استخوان اتفاق می‌افتد و میزان مرگ‌ومیر در این فرم بیماری ۷۶٪ گزارش شده است.^{۱۴،۱۵}

در بررسی کنونی یک مورد پنوموسیستیس جیروسی از بیمار پیوند کلیه مبتلا به پنومونی که داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مصرف می‌نمود، جدا شد. بر خلاف این مطالعه، در مطالعه Aboualigalehdari و همکاران، ۲۷٪ بیماران مبتلا به اختلالات ریوی از نظر قارچ پنوموسیستیس جیروسی مثبت بودند که می‌تواند به دلیل محدود بودن بیماران مطالعه کنونی باشد.^{۱۵}

با توجه به یافته‌های این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که بیماران با ایمنی معرض خطر مستعد کلونیزاسیون قارچ‌های ساپروفیت در قسمت ریه بوده که می‌تواند زمینه‌ساز بیماری‌های قارچی تهاجمی در این گروه از بیماران باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی عفونت‌های قارچی ریوی در بیماران دچار نقص ایمنی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی دانشگاه علوم پزشکی اراک" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک در سال ۱۳۹۵ به کد ۲۶۵۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک اجرا شده است.

در این مطالعه شایع‌ترین قارچ جدا شده *کاندیدا آلبیکنس*، *آسپرژیلوس فومیگاتوس* و گونه‌های موکور (هر کدام ۲ مورد) بودند، که با نتایج مطالعات انجام‌شده پیشین همخوانی دارد.^{۶،۹} در بررسی کنونی، یکی از گونه‌های *کاندیدا آلبیکنس* از بیمار مبتلا به سرطان خون دچار نوتروپنی و دیگری از بیمار پیوند کلیه که داروهای کورتیکواستروئید مصرف می‌کرد جدا شدند، که با یافته‌های مطالعات انجام‌شده در ایران همخوانی داشت.^{۹،۱۰}

آسپرژیلوزیس در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلونیک و بیماران مبتلا به لوسمی دارای نوتروپنی با میزان بالایی از مرگ‌ومیر همراه است. با توجه به اینکه بیشتر بیماران با ایمنی در معرض خطر در بیمارستان‌ها بستری هستند، آلودگی این بیماران به آسپرژیلوس از طریق عملکرد نادرست سیستم‌های تهویه مطبوع، ساخت‌وساز در داخل و اطراف بیمارستان، گل و گیاهان زینتی و آلودگی سقف‌های کاذب اتفاق می‌افتد.^{۱۰،۱۱} در این مطالعه بیشترین آلودگی به آسپرژیلوس در بیماران دچار بدخیمی خونی دیده شد، به طوری که هر دو گونه *آسپرژیلوس فومیگاتوس* از این بیماران جدا شدند. نتایج این بررسی با مطالعه Nucci و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به بدخیمی خونی انجام گرفت، همخوانی داشت، به طوری که ۶۵ تا ۹۲٪ مرگ‌ومیر در این بیماران به دلیل آلودگی به آسپرژیلوس گزارش شد.^{۱۱} یک مورد *آسپرژیلوس فلاووس* در این مطالعه از بیمار مبتلا به سل جدا گردید. بیماران مبتلا به سل به دلیل نکرولی که در بافت ریه ایجاد شده کونیدی آسپرژیلوس به ویژه *آسپرژیلوس فلاووس* به خاطر اندازه کوچک کونیدی نسبت به گونه

References

- Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):1144-55.
- Liu ZY, Sheng RY, Li XL, Li TS, Wang AX. Nosocomial fungal infections, analysis of 149 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83(5):399-402.
- Rolston KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2001;13(4):218-23.
- Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1(3):85-105.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010;36(1):1-53.
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):27-34.
- Basiri Jahromi Sh, Khaksar AA. Respiratory fungal infections in specimens referred to the Pasteur Institute of Iran, 1994-2001. *Res Med* 2004;28(4):265-8.
- Hajialiakbar V, Emami M, Eskandari A. Frequency of fungal pathogens in bronchoalveolar lavage and biopsy specimens of

- patients hospitalized in Chamran and Amir al Momenin Hospitals. *J IRIAF Health Admin* 2007;10(2):21-5.
9. Khodavaisy S, Badali H, Rezaie S, Nabili M, Moghadam KG, Afhami S, et al. Genotyping of clinical and environmental *Aspergillus flavus* isolates from Iran using microsatellites. *Mycoses* 2016;59(4):220-5.
 10. Mosayebi M, Eslamirad Z, Hajihosseini R, Ghorbanzadeh B, Shahverdi M, Didehdar M. Evaluating of fungal contamination in hospital wet cooling systems in Markazi province, Central Iran. *J Mycol Med* 2017;27(3):334-8.
 11. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1237-42.
 12. Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT, Hoog S, Badali H. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses* 2016;59(7):402-15.
 13. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):634-53.
 14. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):909-17.
 15. Aboualigahdari E, Zarei-Mahmoudabadi A, Fatahinia M, Idani E. The prevalence of *Pneumocystis jirovecii* among patients with different chronic pulmonary disorders in Ahvaz, Iran. *Iran J Microbiol* 2015;7(6):333-7.

Investigation of pulmonary fungal infections in immunocompromised patients

Ali Arash Anoushiravani
M.D.^{1,2}

Abdollahif Moini M.D.¹

Reza Hajihosseini M.Sc.³

Abbas Alimoradian Ph.D.⁴

Mojtaba Didehdar Ph.D.^{3*}

1- Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Arak University
of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Iran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Medical
Parasitology and Mycology, School
of Medicine, Arak University of
Medical Sciences, Arak, Iran.

4- Department of Pharmacology,
School of Medicine, Arak University
of Medical Sciences, Arak, Iran.

* Corresponding author: Department of
Medical Parasitology and Mycology,
School of Medicine, Payambar Azam
Educational Complex, Basij Sq.,
Sardasht, Arak, Iran.
Tel: +98 86 34173502
E-mail: didehdar_m@arakmu.ac.ir

Abstract

Received: 23 Jan. 2019 Revised: 30 Jan. 2019 Accepted: 12 Aug. 2019 Available online: 22 Aug. 2019

Background: With increasing immunocompromised patients, fungal infections especially lung infection, have also increased. In this study, fungal contamination of the respiratory system in immunocompromised patients was evaluated.

Methods: This descriptive cross-sectional study was conducted in immunocompromised patients suspicious of pulmonary infections referring to specialized lung clinic of Amir-Al-Momenin University Hospital in Arak City, Iran, from April 2017 to June 2018. Of these 64 patients, including 35 women and 29 men, were selected. After recording the demographic information, a bronchoalveolar lavage (BAL) sample was prepared by the physician from these patients and was immediately sent to the medical mycology laboratory, school of medicine. Bronchoalveolar lavage specimens were investigated by Grocott-Gomori's methenamine silver (GMS) staining and culture method. Data were analyzed by SPSS software, version 16 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA).

Results: Of 64 patients, 9 (14%) were infected with pulmonary fungal infections. Among the patients infected with fungal infection, 9 (100%) were positive in the culture examine and 8 (72%) by GMS staining. Among infected people, 7 (77.8%) were female and 2 (22.2%) were male. The most common isolated fungi were *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Mucor* species (2 cases). The highest infection was seen in the age group of less than 60 (33.3%). 66.7% of infections were among the unemployed persons and 33.3% of other cases of infection were seen in people with free jobs, workers and employees. The most important factors in the development of pulmonary fungal infections in the patients were: 5 cases of malignancy (33.3%), corticosteroid use in 2 cases (33.3%), tuberculosis in 1 case (22.2%) and diabetes mellitus in 1 case (11.2%). There was no significant relationship between fungal contamination with sex, age, occupation, marriage and type of disease.

Conclusion: The results of this study showed that immunocompromised patients are prone to fungal infections, especially Candidiasis and Aspergillosis. Therefore, the use of control methods to reduce the probability of such patients to fungal infections should be considered.

Keywords: fungal lung infections, immunocompromised patients, Iran.