

Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention

Maryam Moazeni^{1,2},

Sara Asgari³,

Mojtaba Nabili⁴

¹ Assistant Professor, Invasive Fungi Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Medical Mycology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ BSc Student in Medical Laboratory Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

(Received January 16, 2018 ; Accepted April 16, 2018)

Abstract

Nosocomial fungal infections are amongst the main causes of mortality in patients admitted to healthcare settings, especially in immunocompromised populations. The predominant pathogens include *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucorales* spp., and *Fusarium* spp. Nosocomial fungal infections are increasing due to the underlying factors in decades ahead. One of the predisposing factors includes immune system suppressing modalities due to the extensive use of invasive treatments such as stem cell transplantation, organ transplantation, chemotherapy, and immunosuppressive drugs. Infection control methods recommended, can avoid catheter-related candidiasis and also minimize exposure to airborne *Aspergillus* spores in immunocompromised patients in hospital settings. Many of these infections can be prevented without advanced equipment and high costs by training healthcare workers in using medical equipment. Treatment for these infections is costly due to increased length of stay in health settings. Antifungal prophylaxis should be considered in patients at risk of invasive fungal infections during the periods of severe immunosuppression. In this study the epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention strategies of nosocomial fungal infections have been fully reviewed.

Keywords: Nosocomial fungal infection, *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (160):182- 212 (Persian).

عفونت‌های قارچی بیمارستانی: اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیشگیری

مریم موذنی^۱

سارا عسگری^۳

مجتبی نبیلی^۴

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌های قارچی بیمارستانی یکی از دلایل مهم مرگ و میر بیماران بستری در محیط‌های مراقبت بهداشتی به خصوص جمعیت‌های مبتلا به نقص سیستم ایمنی می‌باشند. پاتوژن‌های مسبب چنین عفونت‌هایی اغلب شامل گونه‌های *کاندیدا*، *آسپرژیلوس*، *موکور* و *فوزاریوم* می‌باشند. به نظر می‌رسد عفونت‌های قارچی بیمارستانی در دهه‌های آینده به دلیل وجود عوامل زمینه‌ای افزایش خواهند یافت. از عوامل مستعدکننده زمینه‌ی بروز چنین عفونت‌هایی می‌توان استفاده گسترده از روش‌های درمانی تهاجمی نظیر پیوند سلول‌های بنیادی و پیوند اعضا، شیمی درمانی، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و غیره که منجر به تضعیف سیستم ایمنی می‌شوند را نام برد. اجرای روش‌های توصیه شده کنترل عفونت می‌تواند از کاندیدمیا ناشی از کاتتر جلوگیری کرده و هم‌چنین سبب به حداقل رساندن مواجهه بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با اسپورهای *آسپرژیلوس* معلق در هوای محیط‌های بیمارستانی گردد. درصد قابل توجهی از این عفونت‌ها به سادگی و بدون نیاز به تجهیزات پیچیده و صرف هزینه‌ی بالا تنها با آموزش کادر بهداشتی-درمانی جهت رعایت اصول بهداشتی در استفاده از تجهیزات پزشکی قابل پیشگیری است. معمولاً درمان چنین عفونت‌هایی به دلیل افزایش مدت بستری در مراکز درمانی پر هزینه می‌باشد. پروفیلاکسی با استفاده از داروهای ضد قارچی برای بیماران در معرض خطر عفونت‌های قارچی تهاجمی باید در طی دورانی که بیمار دارای ضعف سیستم ایمنی است مد نظر قرار گیرد. در مطالعه حاضر اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و استراتژی‌های پیشگیری از عفونت‌های قارچی بیمارستانی به طور کامل مرور می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: عفونت‌های قارچی بیمارستانی، *کاندیدا*، *آسپرژیلوس*، *موکور*، *فوزاریوم*

مقدمه

بهداشتی و درمانی یا در اثر انتقال توسط کارمندان مراکز بهداشتی (HCW) (Health care workers) حین انجام وظیفه در فرد بستری شده در مراکز درمانی ایجاد می‌شوند. عفونت‌های بیمارستانی هر ساله موجب ابتلا و مرگ و میر بسیاری از افراد خصوصاً افراد مبتلا به نقص

عفونت‌های بیمارستانی به عفونت‌هایی اطلاق می‌شود که حداقل ۷۲ ساعت پس از بستری شدن در بیمارستان رخ می‌دهند. به عبارت دیگر این عفونت‌ها به سبب ورود میکروارگانیسم‌های بیماریزا (باکتری، قارچ، ویروس، انگل و غیره) به واسطه انجام مداخلات

E-mail: m.nabili2010@gmail.com

مؤلف مسئول: مجتبی نبیلی - ساری: دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری
۱. استادیار، مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه پزشکی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۱۱/۲۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱/۲۷

سیستم ایمنی می گردد. بیش از یک سوم تمام این عفونت ها به سادگی و بدون نیاز به تجهیزات و روش های پیچیده و گران قیمت قابل پیش گیری هستند. در بیش تر موارد شستن دست ها بعد از تماس با هر بیمار، موثرترین راه جهت پیشگیری از گسترش عفونت ها است. سایر اقدامات شامل رعایت پاکیزگی و اصول بهداشت در نگهداری و استفاده از تجهیزات پزشکی به خصوص کاترها می باشد. محل های رایج چنین هایی دستگاه ادرازی، دستگاه تنفسی و زخم های ناشی از جراحی است. عفونت های قارچی بیمارستانی به طور فزاینده ای در محیط های مراقبت بهداشتی از جمله بیمارستان ها رایج است و از آنجا که ریسک فاکتورهای این عفونت ها در حال افزایش است، احتمال دارد که عفونت های قارچی بیمارستانی در دهه های آینده هم چنان افزایش یابد. پاتوژن های قارچی مسبب عفونت های بیمارستانی غالباً شامل گونه های کاندیدا، آسپرژیلوس، موکور، فوزاریوم و غیره هستند. تشخیص چنین عفونت هایی دشوار است و علی رغم انجام درمان های ضد قارچی هر ساله موجب ابتلا و مرگ و میر افراد زیادی می شوند. شروع زود هنگام درمان های ضد قارچی موثر، راه مناسبی جهت مقابله با چنین عفونت هایی است. در سال های اخیر استفاده از عوامل ضد قارچی در دسترس، منجر به

تغییر در استاندارد درمانی بسیاری از این عفونت ها شده است. با این حال میزان مرگ و میر ناشی از عفونت های قارچی بیمارستانی همچنان بالاست و استراتژی های جدید برای پیشگیری و درمان مورد نیاز است. به طور کلی افزایش قابل توجهی در عفونت های قارچی مرتبط با مراقبت بهداشتی Healthcare-associated infections (HAI) وجود دارد که احتمالاً نتیجه ی پیشرفت در درمان های پزشکی و جراحی است (۱). این پیشرفت ها در طول ۲ دهه گذشته نوع مراقبت از بیمار را در بیمارستان های ایالات متحده تغییر داده است. استفاده گسترده تر از روش های درمانی تهاجمی، همانند پیوند سلول های بنیادی خون ساز Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)، پیوند عضو سخت Solid organ transplantation (SOT)، داروهای جدید شیمی درمانی و عوامل تنظیم و تعدیل کننده ی سیستم ایمنی، جمعیت بیماران مبتلا به نقص ایمنی را که در خطر عفونت های قارچی تهاجمی هستند، افزایش داده است (۲). ریسک فاکتورهای مهیا کننده زمینه برای عفونت های قارچی تهاجمی فرصت طلب به خصوص بیماری های کاندیدیازیس و آسپرژیلوزیس، در میزبان های مبتلا به نقص ایمنی شامل نوتروپنی، اختلال در عملکرد کیفی نوتروفیل، اختلال

جدول شماره ۱: فاکتورهای مستعد کننده مرتبط با عفونت های قارچی تهاجمی (۱)

کاندیدا	آسپرژیلوس	مالاسزیا	موکور	فوزاریوم
پانکراتیت نکروزان حاد	مصرف داروی آنتی بیوتیک	در نوزادان: وزن کم هنگام تولد	آلوده شدن به سیتومگالوویروس (CMV)	مصرف کورتیکواستروئید ها
جراحی ابدومینال، نشت آنتیستوموز یا تکرار لاپاروتومی یا اختلال در موانع	پیوند سلول های بنیادی خون ساز آلوزیک	بارداری در سن پایین	استفاده از کورتیکواستروئید ها	میلوما
مخاطبی روده در اثر جراحی	عوارض آنتیستوموز در پیوند ریه	بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان	دیابت ملیتوس	بیماری پیوند علیه میزان شدید
آنتی بیوتیک های وسیع الطیف	کلونیزه شدن آسپرژیلوس	در افراد بالغ:	مصرف داروی آنتی کاندین	
کاتر های ورید مرکزی	آلوده شدن به سیتومگالوویروس (CMV)	جراحی ابدومینال	درمان با دوز بالای آهن	
همو دیالیز	مصرف کورتیکواستروئید ها	ناراحتی های گوارشی	سوء تغذیه	
پیوند سلول های بنیادی خون ساز	مصرف داروی اینفلیکسیماب	نقص سیستم ایمنی	میلو دیسپلازی	
سرکوب سیستم ایمنی مانند استفاده از کورتیکواستروئید ها یا شیمی درمانی	نوتروپنی	و در هر دو گروه تزریق فرمولاسیون های لیپیدی	نوتروپنی	
بدخیمی ها	سن بالا	از طریق کاتر های ورید مرکزی یک ریسک	سن بالا	
تهویه ی مکانیکی > ۳ روز	بستری طولانی مدت در ICU	فاکتور رایج می باشد.	نقص سیستم کلیوی	
کلونیزه شدن چند کائونی کاندیدا	نارسایی کلیوی نیازمند به انجام دیالیز		پیوند عضو	
نوتروپنی	انجام پیوند دوباره			
بستری طولانی مدت در ICU	بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) شدید			
بستری شدن به مدت طولانی در بیمارستان	عوامل تحلیلی برنده ی سلول های T			
پیوند عضو سخت (کلیه و کبد)				
تغذیه ی تزریقی کامل				
سوختگی ها				

1. Cytomegalovirus
2. Graft versus host disease

عملکرد ایمنی سلولی مانند ایدز (۳) و اختلال در یکپارچگی مخاطی (Disruption of mucosal integrity) دیده می شود (جدول شماره ۱) (۵،۴).

علاوه بر این، افزایش استفاده از دستگاه‌های تهاجمی، به خصوص کاتترهای داخل عروقی در افزایش عفونت‌های بیمارستانی جریان خون مرتبط با کاتتر Catheter-related bloodstream infections (CRBSI) ناشی از گونه‌های کاندیدا/ تأثیر گذاشته است (۶). مواجهه با پاتوژن‌های قارچی منتقله از راه هوا همانند گونه‌های آسپرژیلوس موجود در محیط بیمارستان، به خصوص در طی ساخت و ساز، موجب طغیان آسپرژیلوزیس بیمارستانی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید، مانند افرادی که متحمل پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند، شده است. فعالیت‌های ساخت و نوسازی می‌توانند منجر به آلودگی‌های گرد و غباری جدی شوند و مقادیر زیادی از اسپورهای قارچی را پراکنده سازند؛ هم چنین فعالیتهای ساخت و نوسازی به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای عفونت‌های قارچی تهاجمی گزارش شده است (۸،۷). در سال‌های اخیر بیمارستان‌هایی که اطلاعات خود را به سیستم‌های نظارتی عفونت‌های بیمارستانی در مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) Centers for disease control and prevention گزارش کرده‌اند، یک افزایش نسبی را در ارتباط با عفونت‌های قارچی بیمارستانی از ۲ به ۳/۸ درصد در هر ۱۰۰۰ بیماری که ترخیص می‌شد گزارش کردند. این افزایش شامل عفونت‌های زخم جراحی، عفونت‌های جریان خون، عفونت‌های دستگاه ادراری و پنومونی بر اساس محل عفونت گزارش شده است. در بین بیمارستان‌های مذکور، افزایش نگران کننده‌ای در درصد عفونت‌های جریان خون ناشی از قارچ‌ها از ۵/۴ درصد به ۹/۹ درصد در سال‌های اخیر مشاهده می‌گردد (۹). شیوع نسبی پاتوژن‌های قارچی که باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌گردد با شدت نقص سیستم ایمنی رابطه عکس دارد. به عنوان مثال کاندیدا/

شایع‌ترین علت عفونت‌های قارچی بیمارستانی، در بیماران که درجه نقص سیستم ایمنی آن‌ها نسبتاً کم تر است دیده می‌شود (۱۰). آسپرژیلوس به عنوان دومین عامل رایج عفونت‌های قارچی بیمارستانی در بیماران با درجه متوسط تا شدید سرکوب سیستم ایمنی رخ می‌دهد. نهایتاً ارگانیزم‌هایی نظیر خانواده ماکورال‌ها، فوزاریوم و سایر قارچ‌های رشته‌ای (همانند سودوسپوریوم) که کم‌تر رایج هستند منحصراً در میزبان‌های مبتلا به نقص ایمنی شدید دیده می‌شوند (۱۱،۱۲). به هر حال عفونت‌های قارچی در چنین بیمارانی غالباً شدید و به سرعت پیش رونده بوده و تشخیص و درمان آن‌ها نیز دشوار و پرهزینه است. به همین علت کسب اطلاعات دقیق در مورد عفونت‌های قارچی تهاجمی، درک کامل آن‌ها و تلاش برای یافتن روش‌های تشخیصی و درمانی دقیق‌تر و موثرتر توسط قارچ‌شناسان و پزشکان متخصص امر جهت کاهش ابتلا و مرگ و میر و هم چنین ارائه خدمات درمانی بهتر به بیماران مورد نیاز است. لذا در این مطالعه به بررسی اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و استراتژی‌های پیشگیری از عفونت‌های قارچی بیمارستانی خواهیم پرداخت.

عفونت‌های بیمارستانی رایج ناشی از مخمرها

۱- گونه‌های کاندیدا

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

گونه‌های کاندیدا متداول‌ترین پاتوژن‌های قارچی ایجادکننده عفونت‌های جدی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی به ویژه بیمارانی که در بخش‌های مراقبت ویژه Intensive care unit (ICU) بستری شده‌اند، می‌باشد (۱۳،۱۴). کاندیدمیا سومین یا چهارمین علت رایج عفونت‌های جریان خون مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی در بیمارستان‌های ایالات متحده می‌باشد (۵). به‌طور تقریبی سالانه ۴۶۰۰۰ مورد از کاندیدیازیس تهاجمی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی در ایالات متحده رخ می‌دهد (۱۵). بر اساس مطالعات انجام شده در یکی از

مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری میزان بروز کاندیدمیا در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال از ۹/۱ در طی سال ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۳ به ۱۴/۱ در سال ۲۰۰۸ در آتلانتا و از ۲۴/۲ در طی سال های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۰ به ۳۰/۹ در سال ۲۰۰۸ در بالتیمور افزایش یافته است (۱۶). بر اساس مطالعه مروری صورت گرفته در ایران مهم ترین فاکتورهای خطر را به ترتیب سوختگی و جراحی، بدخیمی های خونی، استفاده وسیع الطیف از آنتی بیوتیک و دیابت گزارش کرده اند (۱۷). بروز واقعی کاندیدمیای مرتبط با مراقبت های بهداشتی احتمالاً به علت تشخیص های نسبتاً ضعیف در نتایج کشت خون مثبت (تقریباً ۵۰ درصد) به مراتب در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس منتشره بالاتر است. تکنیک های مولکولی در شناسایی عفونت های قارچی مهاجم خصوصاً در بیماران با ضعف ایمنی از جایگاه ارزشمندی برخوردار بوده و به کارگیری آنها به همراه روش های تشخیص قارچ شناسی از جمله تهیه اسمیر و کشت خون کاملاً مفید بوده و کمک شایانی به تشخیص این عفونت ها در مراحل اولیه و در نتیجه شروع درمان مناسب و به موقع می کنند (۲۰-۱۸). هزینه های بالای مراقبت بهداشتی که در درجه اول ناشی از افزایش مدت بستری است، در ایالات متحده برای هر دوره از کاندیدمیا از ۳۵۰۰۰ دلار تا ۶۸۰۰۰ دلار می باشد (۲۱). بعضی از گونه های کاندیدیا به ویژه کاندیدیا آلیکنس بخشی از فلورای میکروبی انسان هستند؛ از این رو، بیش ترین عفونت های کاندیدیازیس در اصل درون زاد هستند. کاندیدیازیس تهاجمی و کاندیدمیا، عفونت های عمقی یا عفونت های خونی منتشره، در بیماران مبتلا به نقص ایمنی همانند افراد مبتلا به نوتروپنی و بیماران با وضعیت وخیم، در مناطقی از بدن که به طور معمول استریل هستند رخ می دهد. در بیماران مبتلا به سرطان و نوتروپنی و موزیت ناشی از شیمی درمانی، کاندیدمیا ممکن است از دستگاه گوارش نشأت بگیرد (۲۲). به هر حال در بیماران با وضعیت وخیم، منشأ و خاستگاه کاندیدمیا به احتمال زیاد کاتترهای داخل عروقی کلونیزه شده توسط

گونه های کاندیدیا از میکروفلورای درون زاد بیمار و یا گونه های کاندیدیا حاصل از محیط های بهداشتی است (۲۳). گونه های کاندیدیا از کشت های محیطی زمین و پیشخوان های ایستگاه های پرستاری و دیگر سطوح بی جان در بیمارستان جدا شده است (۲۴، ۲۵). ابتلا و کلونیزاسیون بیمار توسط گونه هایی از کاندیدیا که در محیط بیمارستان و غذا پیدا شده اند به اثبات رسیده است (۲۶). گرایش گونه های کاندیدیا به ویژه *C. krusei* پاراسیتوزیس، به ایجاد عفونت های جریان خون مرتبط با کاتر احتمالاً مربوط به توانایی این پاتوژن در تشکیل بیوفیلم در کاترها می باشد (۲۷، ۲۸). به هر حال، بروز واقعی کاندیدمیای بیمارستانی احتمالاً دست کم گرفته شده است. به طور کلی، گونه های کاندیدیا پنجمین پاتوژن رایج مسبب ۹/۵ درصد از ۶۹۴۷۵ مورد از عفونت های مرتبط با مراقبت بهداشتی گزارش شده به شبکه ملی ایمنی بهداشت و درمان در مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری بین سال های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰ محسوب می شوند. گونه های کاندیدیا سومین پاتوژن رایج ایجاد کننده ۱۲/۷ درصد از عفونت های دستگاه ادراری مرتبط با کاتر و ۱۴/۶ درصد از عفونت های جریان خون مرتبط با کاترهای داخل عروقی Central line-associated blood stream infections (CLABSI) هستند (۲۹/۶). بستری شدن های ناشی از کاندیدمیا در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر به میزان ۵۲ درصد از ۳/۶۵ به ۵/۵۶ مورد بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵ افزایش یافته است (۳۰). گونه های کاندیدیا دومین علت رایج عفونت (۱۸/۲ درصد) در بخش های مراقبت ویژه ای آمریکای شمالی می باشند (۳۱). براساس مطالعات انجام شده مشخص گردیده است که افزایش نسبت بیماران مبتلا به کاندیدمیا در محیط های غیر ICU، احتمالاً به علت حضور طولانی مدت کاتترهای داخل عروقی ثابت می باشد (۵). در یک مطالعه جهانی برای کاندیدیازیس تهاجمی بین سال های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۷، از ۲۵۶۸۸۲ مورد از گونه های کاندیدیا جدا شده، ۹۲ درصد عفونت ها

توسط میکروفلورای درون زاد بیمار ایجاد می‌شود، انتقال برون زاد گونه‌های *کاندیدا* ممکن است به طور خاص در بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان اتفاق بیفتد. در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر در مورد *کاندیدمیا* در بخش‌های مراقبت ویژه جراحی و نوزادان، ۳۳ درصد پرسنل پزشکی بخش‌های مراقبت ویژه جراحی و ۲۹ درصد پرسنل پزشکی بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان دست‌هایشان آلوده به گونه‌های *کاندیدا* بود. کلونیزاسیون *کاندیدا* در ناخن‌های مصنوعی کارمندان مراکز بهداشتی به عنوان یکی از علل کورک استخوانی ناشی از *کاندیدا* پس از عمل جراحی دخیل است (۳۸). ویژگی گونه‌های خاصی از *کاندیدا* ممکن است در میزان ریسک انتقال برون زاد و عفونت‌های بیمارستانی در میان بعضی از جمعیت‌های بیماران اثر گذار باشد (۳۶). در مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی، ک. *آلبیکنس* در انتقال بیمارستانی در میان بیماران بستری در بخش‌های سوختگی دخیل بوده است (۳۹). انتقال فرد به فرد هم چنین از واحد‌های اقامت کوتاه مدت سالمندان گزارش شده است (۴۰). به نظر می‌رسد که ک. *گلابراتا* بیشتر از بیماران مسن، بیماران مبتلا به سرطان، بیماران متحمل پیوند سلول‌های بنیادی خونساز و پیوند عضو سخت و جراحی قلبی و مصرف قلبی فلوکونازول جدا شده است. ک. *پاراپسیلوزیس* به عنوان یک عامل مهم *کاندیدمیا* در جمعیت نوزادان و گیرندگان پیوند ظهور پیدا کرده است (۴۱). ک. *پاراپسیلوزیس* رایج‌ترین گونه‌ی *کاندیدای* جدا شده از دست‌های کارمندان مراکز بهداشتی می‌باشد. در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر از چندین مرکز درباره *کاندیدایزیس* نوزادان، ک. *پاراپسیلوزیس* از ۱۹ درصد از ۲۹۸۹ کشت انجام شده از دست‌های کارمندان مراکز بهداشتی جدا شده است (۴۲). کلونیزاسیون توسط ک. *پاراپسیلوزیس* هم چنین در دست‌های ۷ نفر از ۲۱ کارمند مراقبت بهداشتی در بخش مراقبت ویژه نوزادان دیده شده است (۴۳). در یک مطالعه مروری مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی

ناشی از ک. *آلبیکنس*، *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا کروژنی* بودند (۳۲). به طور مشابه، مطالعه‌ای در مورد *کاندیدمیا* بیمارستانی در ۲۵ مرکز در آمریکای شمالی بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸، *کاندیدا آلبیکنس* (۴۲/۱ درصد)، *کاندیدا گلابراتا* (۲۶/۷ درصد)، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* (۱۵/۹ درصد)، *کاندیدا تروپیکالیس* (۸/۷ درصد) و *کاندیدا کروژنی* (۳/۴ درصد) را به عنوان رایج‌ترین پاتوژن‌های *کاندیدا* شناخته است. مرگ و میر خام ۹۰ روزه ناشی از *کاندیدمیا* ۳۹ درصد است و کم‌ترین میزان از ۳۰ درصد برای عفونت‌های جریان خون ناشی از *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و بالاترین میزان از ۴۶/۴ درصد برای *کاندیدمیا* ناشی از *کاندیدا کروژنی* می‌باشد (۳۳). شیوع‌های نسبی گونه‌های غیر *آلبیکنس کاندیدا* در سراسر جهان و در میان انواع مراکز بهداشتی و درمانی متفاوت است. به طور کلی، اخیراً افزایشی در نسبت عفونت‌هایی که توسط گونه‌های غیر *آلبیکنس کاندیدا* ایجاد می‌شود، دیده شده است (۳۴). در ایالات متحده گونه‌های غیر *آلبیکنس کاندیدا*، مسبب بیش‌ترین *کاندیدمیاها* گزارش شده‌اند. به نظر می‌رسد که بیش‌تر گونه‌های غیر *آلبیکنس* به ویژه ک. *گلابراتا* از مراکز سرطان در ایالات متحده گزارش شده است. در مقابل، میزان کمتری از ک. *گلابراتا* و میزان بیش‌تری از ک. *پاراپسیلوزیس* و ک. *تروپیکالیس* از آمریکای لاتین گزارش شده است. اهمیت بالینی جداسازی گونه‌های غیر *آلبیکنس کاندیدا*، افزایش احتمال پیدایش مقاومت به فلوکونازول و سایر آزول‌ها می‌باشد. به طور ویژه، از گونه‌های عموماً ایزوله شده‌ی *کاندیدای* غیر *آلبیکنس*، به مقاومت به فلوکونازول در ۱۶ درصد از ک. *گلابراتا* و ۷۸ درصد از ک. *کروژنی* و ۱۱ درصد از ک. *گیلموندی* اشاره شده است (۳۵). در مطالعه صورت گرفته در ایران میزان مقاومت به فلوکونازول را در ۷ مورد ک. *گلابراتا* ۸/۸ درصد گزارش کرده‌اند (۳۶، ۳۷). اگرچه بیش‌ترین موارد *کاندیدمیا* و *کاندیدایزیس* تهاجمی

درباره طغیان های کک. پاراپسیلوزیس انتقال از کارمندان مراکز بهداشتی به نوزادان را نشان می دهد (۴۴). توانایی کک. پاراپسیلوزیس در تشکیل بیوفیلم ممکن است گرایش آن را به ایجاد طغیان های کانیدیمیای بیمارستانی مرتبط با کاتترهای ورید مرکزی Central venous catheters (CVC) تشریح کند. به علاوه، طغیان های کانیدیمیای ناشی از کک. پاراپسیلوزیس به استفاده از روش تغذیه تزریقی مرتبط می باشد که این امر ممکن است به علت مزیت خاص رشد کک. پاراپسیلوزیس در محلول های غنی از گلوکز با قدرت تغذیه و تقویت بالا باشد. از این رو، جداسازی های مکرر کک. پاراپسیلوزیس باید اقدامات مربوط به بالا بردن بهداشت دست ها و توجه و مراقبت مناسب در مورد کاتترهای داخل عروقی را تسریع نماید. کک. تروپیکالیس به طور فزاینده ای از بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی و گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز که دچار موکوزیت و نوتروپنی شده اند، جدا شده است و کلونیزاسیون این بیماران در واقع می تواند عفونت های متعاقب را پیش بینی نماید (۴۵). کک. کروزی به طور ذاتی به فلوکونازول مقاوم بوده و اغلب در بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی و گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز دچار نوتروپنی، بیماران تحت درمان با داروهای کورتیکواستروئید، بیمارانی که سابقاً تحت درمان با داروهای فلوکونازول و ضد قارچ های دیگر بوده اند، بالاترین میزان مرگ و میر از همه گونه های کانیدیا مرتبط می باشد. در بیمارانی که به نوتروپنی مبتلا نیستند، ریسک فاکتورهای کانیدیمیای بیمارستانی ناشی از کک. کروزی شامل جراحی اخیر دستگاه گوارشی و مصرف فلوکونازول می باشد (۴۶). گونه های در حال ظهور کانیدیا همانند کانیدیا گیلرموندی و کانیدیا راگوزا که نسبتاً به فلوکونازول مقاوم هستند، با طغیان های بیمارستانی، توسط کاتترهای داخل عروقی در ارتباط می باشند (۴۷،۴۸). ریسک فاکتورهای دیگر در جدول شماره ۱ ذکر شده

است. اخیراً کانیدیا اوریس (*Candida auris*) مخمر قارچی با مقاومت دارویی چندگانه Multidrug-resistant (MDR) به عنوان یک تهدید جهانی در حال ظهور شناسایی شده است. کک. اوریس نسبت به فلوکونازول مقاوم بوده و حساسیت به شدت متغیری نسبت به سایر آزول ها، آمفوتریسین B و اکینوکاندین ها نشان می دهد (۴۹،۵۰). به طور هشدار دهنده ای، تنها در یک بازه زمانی ۷ ساله در کشور های مختلف گسترده شده و سبب ایجاد طیف وسیعی از عفونت های تهاجمی مرتبط با مراقبت بهداشتی شده است (۵۳-۵۱). در سال ۲۰۰۹ میلادی در کره ی جنوبی ۱۵ ایزوله از کک. اوریس از مجرای گوش بیمارانی که مبتلا به عفونت گوش میانی شده بودند، به دست آمد (۵۴). کک. اوریس مسبب بیش تر از ۵ درصد کانیدیمیاها در بخش های مراقبت های ویژه نوزادان و تا ۳۰ درصد کانیدیمیاها در بیمارستان های خصوصی در هند می باشد (۵۵). ریسک فاکتورهای ابتلا به عفونت های ناشی از کک. اوریس شبیه به سایر گونه های کانیدیا می باشد. گونه ی کک. اوریس رابطه فیلوژنتیکی نزدیکی با کانیدیا هومولونی (*Candida haemulonii*) دارد و به علت همین شباهت اغلب کک. اوریس در آزمایشگاه های روتین میکروبیولوژی با کک. هومولونی و رودتورولا گلویتینیس (*Rhodotorula glutinis*) اشتباه گرفته می شود. البته با استفاده از آنالیز توالی دومین D1/D2 از ساب یونیت بزرگ ریبوزومی Large ribosomal subunit (LSU) از ژن rRNA 26S و نواحی اسپیسر رونویسی داخلی Internal transcribed spacer (ITS) از اپران های ژن rRNA هسته ای از کک. هومولونی متمایز می شود (۲۳). هم چنین امروزه با استفاده از تکنیک Matrix-assisted laser desorption ionization-time (MALDI-TOF MS) of flight mass spectrometry می توان به تشخیص قدرتمند و سریع ترک. اوریس دست یافت (۵۶،۵۷).

استراتژی های پیشگیری از کاندیدیازیس بیمارستانی (پیشگیری از کاندیدیمای مرتبط با کاتترهای داخل عروقی)
 ۱- آموزش و تعلیم کارمندان مراکز بهداشتی که الحاق و نگهداری کاتترها را بر عهده دارند.
 ۲- استفاده از حائل های بهداشتی با حداکثر احتیاطات استریل بودن در حین الحاق کاتترهای ورید مرکزی.
 ۳- استفاده از کلرگزیدین برای ضدعفونی کردن پوست.

۴- پرهیز از جایگزینی روتین کاتترهای ورید مرکزی.
 ۵- بازدید روزانه و بررسی نیازمندی به کاتترهای ورید مرکزی و برداشت فوری کاتترهای غیر ضروری.
 ۶- استفاده از کاتترهای آغشته به آنتی بیوتیک / ضدعفونی کننده؛ اگر علی رغم پیاده سازی توصیه ها میزان بالای از عفونت وجود دارد (۵۸).

تشخیص

کاندیدیازیس، با جداسازی قارچ از کشت به همراه مشاهده سلول های مخمری جوانه دار و یا بدون جوانه، میسلوم های کاذب و حقیقی در بافت تشخیص داده می شود. در جدول شماره ۲ دیگر تست های تشخیصی غیر مولکولی جهت تشخیص کاندیدیازیس آورده شده است.

جدول شماره ۲: تست های مورد استفاده برای تشخیص عفونت های قارچی شایع

میکروارگانیسم	تست تشخیصی	نوع نمونه مطلوب	توضیحات
گونه های کاندیدا	هیستوپاتولوژیک	مقاروت، پسته به محل عفونت	مشاهده سلول های مخمری جوانه دار و یا بدون جوانه، میسلوم های کاذب، حقیقی بعنوان استاندارد طلایی برای یک نتیجه مثبت ممکن است تا ۳ روز طول بکشد
	پتا ۱ و ۳ دی گلوکان	خون	اجزاء دیواره سلولی قارچ
	سرم	سرم	تست غربالگری مناسب برای عفونت های قارچی مختلف
	سنجش CAGTA (Candida albicans germ tube antibody)	سرم	در این تست سنجش آنتی بادی علیه جرم یوب کند، آلیکس توسط ایمونوفلورسانس غیر مستقیم اندازه گیری می گردد. این تست تحت تاثیر کلونیزاسیون کاندیدیایی و مصرف داروهای ضد قارچی قرار نمیگیرد. دارای مثبت و منفی کاذب نمی باشد
	PCR	مقاروت، پسته به محل عفونت	تشخیص DNA کاندیدا
گونه های آسپرژیلوس	هیستوپاتولوژیک	مقاروت، پسته به محل عفونت	مشاهده هایف با زاویه حاده (۴۵ درجه) دارای دیواره عرضی در بافت. در بیماران ترومبوسیتونی یوپسی اغلب امکان پذیر نیست
	کشت	مقاروت، پسته به محل عفونت	به عنوان استاندارد طلایی ولی دارای حساسیت پایین
	Galactomannan (GM)	سرم خون، مایع BAL و CSF	پلی ساکاریدی که توسط قارچ در تهاجم به بافت آزاد می شود. سطح GM به عنوان پایش پاسخ به درمان استفاده می شود
	پتا ۱ و ۳ دی گلوکان	سرم خون	اجزاء دیواره سلولی قارچ
	Lateral-flow devices (LFDs)	سرم خون، مایع BAL	تست غربالگری مناسب برای عفونت های قارچی مختلف
	Electronic noses (E-noses)	بازدم	آنتی ژن های گلیکوپروتئینی هنگامی که آسپرژیلوس در حال رشد و تهاجم است ترشح می شود
	PCR	مقاروت، پسته به محل عفونت	دارای عملکرد بهتر از تست GM
			یومارکر تشخیص ترکیبات آلی فرار
			تشخیص DNA آسپرژیلوس (موز به عنوان روش تشخیصی استاندارد نشده است)

درمان
 عوامل ضد قارچی مورد استفاده جهت پیشگیری و درمان عفونت های قارچی تهاجمی از جمله کاندیدیازیس در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

۲- سایر مخمرها

گونه های مالاسزیا

ایدیومیولوژی و ریسک فاکتورها

گونه های مالاسزیا مخمرهای چربی دوستی می باشند که کلونیزه کنندگان مکرر پوست و هم چنین مسبب بیماری پیتریازیس هستند. چند طغیان از مالاسزیا در خون در نوزادان با وزن کم هنگام تولد و هم چنین در بزرگسالان مبتلا به نقص ایمنی گزارش شده است. استفاده ی طولانی مدت از کاتتر های داخل عروقی و فرمولاسیون های لیپیدی تزریقی مستعد کننده شرایط شناخته شده است (۵۹). در یک بررسی به عمل آمده از یک گروه متشکل از ۸ نوزاد مبتلا به عفونت قارچی در خون ناشی از مالاسزیا پکی درماتیس، کلونیزاسیون قارچی در دست های کارکنان مراکز بهداشتی که سگ خانگی داشتند و احتمال انتقال از کارکنان به بیماران گزارش گردید (۶۰). ریسک فاکتور های دیگر در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

جدول شماره ۳: لیست عوامل ضد قارچی مورد استفاده برای پیشگیری و درمان عقوننت های قارچی تهاجمی (۱)

عامل ضد قارچ	گستره ی فعالیت	مقاومت مورد انتظار	عوارض جانبی	تداخلات دارویی	ملاحظات بالینی
Polyenes آمفوترین B لیوزومال	بیشتر قارچ های دو شکلی حرارتی مخمری قارچ های رشته ای: آ. فومیگاتوس آسپرژیلوس نتولوس گونه های موکور گونه های رازیروس گونه های فوزاریوم	کاندیدا لوزینا ک. گلموندی ک. راگوزا آسپرژیلوس های غیر فومیگاتوس (آ. ترنوس و آسپرژیلوس اوستوس) گونه های تریکوسپورون سودوسپوریوم آپوسوموم سودوسپوریوم پرولیفیکس	واکنش های در حال تزریق (هایپوکسی، تب، لرز) فلپتیس حالت تهوع و استفراغ آمی سمیت کلیوی افزایش آنزیم های کبدی واکنش ازدیاد حساسیت	افزایش ریسک ابتلا به سمیت کلیوی در صورت استفاده از عوامل نفروتوکسیک دیگر افزایش ریسک افت فشار خون به همراه استفاده از عوامل کاهشنده فشار خون	فرمولاسیون لیبندی با کاهش سمیت کلیوی و کاهش واکنش های انفوزیون در ارتباط می باشد
Triazoles فلوکونازول Fluconazole	بیشتر مخمر ها شامل بیشتر گونه های کاندیدا قارچ های دو شکلی	ک. کروزی افزایش مقاومت در ک. گلایراتا قارچ های رشته ای قارچ های رنگی	حالت تهوع و استفراغ و اسهال سر درد، هپاتیت، کلسناز هپاتیت فولمینانت واکنش های آلرژیک	مهار کننده ی قوی CYP2C9 و CYP1A2 و CYP3A4، CYP2C9 ممکن است که غلظت چندین کلاس از داروها را مانند تنبج ها، ضد آرتیمی ها، استروئید ها، دارو های طولانی کننده ی QT، عوامل سرکوب کننده ی سیستم ایمنی و عوامل سرطانی، ضد انعقاد ها، آلکالوئید های مهار کننده های HMG-CoA reductase (statins) را افزایش دهد.	اگر میزان فیلتراسیون گلومرولی (کلیه) Glomerular filtration rate (GFR) کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، اصلاح و تنظیم دوز نیاز است. فرامشی زستی خوراکی عالی در میان آژول ها پیشترین نفوذ را در مایع مغزی-نخاعی (CSF: Cerebrospinal fluid) و زجاجیه دارد. غلظت بالای ادرار که منجر به التهاب مثانه می شود. قطع درمان در بیماران با وضعیت وخیم تا زمانی که بیمار به حالت پایدار برسد. درمان اولیه ی فرعی در بیماران با وضعیت غیر وخیم
Itraconazole ایتراکونازول	قارچ های دو شکلی مخمری قارچ های رشته ای: بیشتر گونه های آسپرژیلوس قارچ های رنگی	ک. کروزی آ. نتولوس فوزاریوم سولانی گونه های رازیروس گونه های موکور سودوسپوریوم آپوسوموم سودوسپوریوم پرولیفیکس	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، ناراحتی شکمی، ادم محیطی و ریه، نارسای احشایی قلب (CHF: Congestive heart failure)، فشار خون بالا، هایپوکالمی، سمیت کبدی	مهار کننده ی قوی CYP3A4 و glycoprotein-P که غلظت چندین کلاس از دارو ها را شامل مسدود کننده های کانال کلسیمی، آنتی آرتیمی ها، دارو های سرکوب کننده ی سیستم ایمنی، ضد انعقاد ها، آلکالوئید های ارگوت، مهار کننده های HMG-CoA reductase می دهد. در بیماران مبتلا به نارسای بطنی منع مصرف دارد.	فرمولاسیون داخل وریدی (IV: Intra venous) موجود نیست. اثر بخشی آن برای کاندیدایزیس تهاجمی به خوبی بررسی نشده است. در درجه ی اول برای درمان عقوننت های ناشی از قارچ های دو شکلی استفاده می شود. پایش درمان دارویی مورد نیاز است. در بیماران مبتلا به نارسای کبدی و کلیوی با احتیاط مصرف شود.
Voriconazole وریکونازول	قارچ های دو شکلی مخمری قارچ های رشته ای: بیشتر گونه های آسپرژیلوس قارچ های رنگی	آ. نتولوس گونه های رازیروس گونه های موکور	راش پوستی، حساسیت به نور، سمیت کبدی، اختلالات بینایی گذرا، و توم و پروستیت	مهار کننده ی قوی CYP2C9 و CYP2C19 و CYP3A4 که غلظت چندین کلاس از دارو ها را شامل استروئید ها، ضد تنبج ها، آنتی آرتیمی ها، دارو های طولانی کننده ی QT، دارو های سرکوب کننده ی سیستم ایمنی و آنتی توبلاستیک، ضد انعقاد ها، آلکالوئید های ارگوت و مهار کننده های HMG-CoA reductase می دهد.	فرمولاسیون داخل وریدی: اگر میزان فیلتراسیون گلومرولی (کلیه) کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، ناقل سیکلودکسیرین می تواند تجمع یابد. در اختلالات کبدی اصلاح و تنظیم دوز مورد نیاز است. از نفوذ خوبی در مایع مغزی-نخاعی و زجاجیه برخوردار است. پایش درمان دارویی مورد نیاز است. خط اول درمان عقوننت های ناشی از آسپرژیلوس می باشد. در بیماران مبتلا به گونه های کاندیدا مقاوم به فلوکونازول درمان خوراکی باید قطع شود.
Posaconazole پوساکونازول	قارچ های دو شکلی مخمری قارچ های رشته ای: گونه های آسپرژیلوس ف. سولانی گونه های موکور گونه های رازیروس قارچ های رنگی	سودوسپوریوم آپوسوموم سودوسپوریوم پرولیفیکس	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، تب، سردرد، سرخه، هایپوکالمی، افزایش سطح آنزیم های کبدی	مهار کننده ی قوی CYP3A4 استفاده ی همزمان با دارو هایی که از طریق CYP3A4 متابولیزه می شوند (سیکلوپروپیوس، آلکالوئید های ارگوت و مهار کننده های HMG-CoA reductase) یا سوسترا های CYP3A4 که فاصله و مدت QT را طولانی می کند (نیپوزاید و کیتیدین) منع شده است.	برای درمان کاندیدایزیس دهانی - حلقی تجویز می شود اما برای کاندیدایزیس اولیه تجویز نمی شود. در درجه ی اول، برای پیشگیری از آسپرژیلوس و کاندیدایی مهاجم در بیماران با ریسک بالا استفاده می شود. سوسپانسیون خوراکی فرامشی زستی غیر قابل پیش بینی دارد. در صورتی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (کلیه) کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، از استفاده از فرمولاسیون داخل وریدی پرهیز شود.
Isavuconazole ایساوکونازول	مخمر ها شامل تمام گونه های کاندیدا قارچ های رشته ای: بیشتر گونه های آسپرژیلوس و موکور قارچ های دو شکلی	گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی، بیوسیت، سردرد، راش، ادم محیطی، تنگی نفس، سرخه، سمیت کبدی، هایپوکالمی، وابسته به دوز	مهار کننده ی متعادل CYP3A4 مهار کننده ی متابولیسیم سیرولیوس، تاکرولیموس، سیکلوپروپیوس، مایکوفولات موئیل و سایر دارو هایی که توسط CYP3A4 متابولیزه می شوند.	فرامشی زستی خوراکی عالی حجم زیادی از توزیع با نیمه ی عمر طولانی تریازول وسیع الطیفی که به تازگی برای آسپرژیلوس و موکورمایکوزیس تهاجمی تایید شده است. در بیماران مبتلا به اختلال کبدی شدید با احتیاط مصرف شود.
Echinocandins Anidulafungin	گونه های کاندیدا گونه های آسپرژیلوس قارچ های دو شکلی	گونه های کریپتوکوکوس گونه های تریکوسپورون آ. نتولوس گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس گونه های موکور قارچ های رنگی	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، راش، بی خوابی، واکنش های انفوزیون، ادم، افزایش سطح آنزیم های کبدی، هایپوکالمی و هایپومنیزمی	بدون تداخلات دارویی مهم	فقط به صورت فرمولاسیون داخل وریدی موجود است. در چشم، دستگاه عصبی مرکزی (CNS: Central nervous system) و ادرار نفوذ نمی کند. خط اول درمان کاندیدایزیس تهاجمی می باشد.
Caspofungin کاسپوفانژین	گونه های کاندیدا گونه های آسپرژیلوس قارچ های دو شکلی	گونه های کریپتوکوکوس گونه های تریکوسپورون آ. نتولوس گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس گونه های موکور قارچ های رنگی	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، ادم، لرز، راش، فلپتیس، فشار خون پایین، هایپوکالمی، آمی و افزایش سطح آنزیم های کبدی	ممکن است غلظت سرمی تاکرولیموس را کاهش دهد. ممکن است سیکلوپروپیوس موجب افزایش رفابین موجب کاهش غلظت Caspofungin شود.	فقط به صورت فرمولاسیون داخل وریدی موجود است. در چشم و دستگاه عصبی مرکزی و ادرار نفوذ نمی کند. اصلاح و تنظیم دوز در بیماران مبتلا به اختلالات کبدی متوسط مورد نیاز است. خط اول درمان کاندیدایزیس تهاجمی می باشد.
Micafungin میکافانژین	گونه های کاندیدا گونه های آسپرژیلوس قارچ های دو شکلی	گونه های کریپتوکوکوس گونه های تریکوسپورون آ. نتولوس گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس گونه های موکور قارچ های رنگی	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، درد های شکمی، سردرد، بی خوابی، فلپتیس، واکنش های پوستی، سمیت کبدی، آمی همولیتیک و نارسای کلیوی	ممکن است غلظت سرمی سیرولیوس را افزایش دهد.	فقط به صورت فرمولاسیون داخل وریدی موجود است. در چشم، دستگاه عصبی مرکزی و ادرار نفوذ نمی کند. خط اول درمان کاندیدایزیس تهاجمی می باشد.

تشخیص

کشت از خونی که از ورید مرکزی جهت تزریق امولسیون لیپیدی استفاده می شود تمایل به رشد مالاسزیا را دارد، در حالی که کشت خون محیطی به ندرت جواب مثبت می دهد.

درمان

در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

گونه های تریکوسپورون

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

تریکوسپورون بژلی (*Trichosporon beigelii*) موجب عفونت سطحی ساقه مو که پیدرا نام دارد می شود. به هر حال عفونت های عمقی یعنی تریکوسپورونوزیس، در بین بیماران بستری شده در بیمارستان ها شایع تر است. چنین عفونت هایی به صورت پراکنده رخ می دهند و بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید (بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی، استفاده از داروهای کورتیکواستروئیدی و ترومای ناشی از سوختگی) را درگیر می کند. از ریسک فاکتورهای رایج تریکوسپورونوزیس بیمارستانی می توان به استفاده از کاتترهای ثابت ورید مرکزی و مصرف قبلی آنتی بیوتیک ها اشاره کرد (۶۱). بررسی های اخیر نشان می دهند که تظاهرات بالینی تریکوسپورونوزیس شامل عفونت های جریان خون، عفونت های شدید پوستی، اندوکاردیت و پریتونیت با کاتترهای دیالیز در ارتباط هستند (۶۲). حداقل یک گروه تریکوسپورونوزیس در بخش مراقبت ویژه ی نوزادان گزارش شده است (۶۳). چندین طغیان تریکوسپورونوزیس ناشی از آب نیز گزارش شده است (۶۴). به نظر می رسد که درمان چنین عفونتی دشوار است و با نرخ بالای ابتلا و مرگ و میر از ۴۲ درصد تا ۸۳ درصد همراه است و بالاترین میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی دیده شده است (۶۱).

عفونت های بیمارستانی ناشی از قارچ های رشته ای

۱- گونه های آسپرژیلوس

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

برخلاف کاندیدازیس تهاجمی میزان بروز

آسپرژیلوزیس تهاجمی در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت ایالات متحده از ۳/۴ در سال ۱۹۹۶ به ۲/۲ در سال ۲۰۰۳ کاهش یافته است و هم چنین میزان بروز آن از ۳ به ۲ در هر ۱۰۰۰۰ نفر از مرخص شدگان از بیمارستان کاهش پیدا کرده است. علل این کاهش نامعلوم است. به هر حال در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید مانند گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز، آسپرژیلوزیس تهاجمی مهم ترین عامل مرگ و میر مرتبط با عفونت باقی مانده است (۶۵). آسپرژیلوزیس ۵۹ درصد از همه عفونت های قارچی تهاجمی را شامل می شود و با مرگ و میر ۶ هفته ای ۲۲ درصد در ارتباط بود. این میزان مرگ و میر از آن چه که سابقاً گزارش شده است کم تر می باشد و ممکن است مربوط به افزایش استفاده از پیوند سلول های بنیادی خونساز بدون از بین بردن کامل مغز استخوان و استفاده از سلول های بنیادی خون محیطی که منجر به کوتاه شدن دوره ی نوتروپنی می شود، و یا تشخیص زود هنگام با استفاده از بیومارکرهای قارچی و استفاده زود هنگام و سریع ضد قارچ های وسیع الطیف مانند وریکونازول باشد (۶۶). البته مطالعات مختلف شیوع مقاومت های آزولی در آسپرژیلوس فومیگاتوس را در تمام دنیا از جمله ایران گزارش کرده اند که متأسفانه به طور قابل توجهی شیوع مقاومت های آزولی در آفومیگاتوس از ۳/۳ درصد به ۶/۶ درصد در ایران رسیده است (۶۷). به هر حال عواقب و پیامدهای آسپرژیلوزیس تهاجمی حتی از کاندیدازیس منتشره نیز بدتر می باشد. گونه های آسپرژیلوس قارچ های رشته ای هستند که به صورت پراکنده و گسترده در محیط یافت می شوند مانند خاک، میوه های تازه و سبزیجات؛ آن ها به وسیله پروپاگول های غیر جنسی که کونیدیا یا اسپور نامیده می شود تکثیر می شوند. مواجهه با اسپورهای هوایی آسپرژیلوس به کرات در محیط اطراف به خصوص در نزدیکی مواد آلی در حال تجزیه اتفاق می افتد. اگرچه این کونیدیاها (با قطر ۲/۵ الی ۳ میلی متر) مکرراً استنشاق می شوند، بیماری ریوی

تهاجمی در افراد دارای سیستم ایمنی سالم نادر است. آسپرژیلوزیس تهاجمی فرصت طلب در درجه اول، در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید اتفاق می افتد. آ. فومیگاتوس گونه ای است که اغلب اوقات با بیماری در ارتباط است در حالی که سایر گونه ها که شامل آسپرژیلوس فلاووس، آسپرژیلوس نایجر و آسپرژیلوس ترئوس می باشند از بیماران مبتلا به بیماری های تهاجمی جدا شده اند (۵۹،۵۸،۶۹،۶۸). آسپرژیلوزیس یک دلیل مهم ابتلا و مرگ و میر به میزان ۶۵ درصد تا ۹۲ درصد به خصوص در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خون ساز آلورژنیک و در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی که دچار نوتروپنی شده اند، می باشد (۷۰). بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی که کم تر در معرض خطر آسپرژیلوزیس تهاجمی هستند شامل گیرندگان پیوند عضو سخت، بیماران مبتلا به ایدز و مبتلایان به بیماری گرانولوماتوز مزمن می باشند (جدول شماره ۱) (۷۱-۷۳). مطالعات مختلف گزارشاتی در مورد افزایش آسپرژیلوزیس تهاجمی بدون وجود ریسک فاکتورهای مرسوم در بیماران با وضع وخیم بستری در بخش های مراقبت ویژه، که شامل بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)، سیروز کبدی و هم چنین دریافت کنندگان کورتیکواستروئیدها می شود ارائه کرده اند (۷۵،۷۴). محل وقوع بیماری آسپرژیلوزیس تمایل به هم بستگی با بیماری زمینه ای دارد. به عنوان مثال، آسپرژیلوزیس ریوی تهاجمی اغلب در پیوندهای ریه و قلب-ریه نسبت به سایر جمعیت ها رخ می دهد (۷۶).

در مطالعه ای در بررسی ۳۴۲ بیمار مبتلا به ایدز، هنگامی که شمارش سلول های CD4 بیمار به کم تر از ۵۰ عدد در میکرو لیتر برسد ابتلا به آسپرژیلوزیس ریوی تهاجمی بیش تر رخ داده و با استفاده از داروهای استروئیدی، نوتروپنی و سایر عفونت های فرصت طلب در ارتباط بود (۷۷). ریسک فاکتورهای دیگر در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

طغیان های آسپرژیلوس (*Aspergillus Outbreak*) یک مرور گسترده درباره آسپرژیلوزیس بیمارستانی ۵۳ طغیان در برگیرنده ی ۴۵۸ بیمار را شناسایی کرده است. در این مطالعه از این میزان، ۳۳ مورد طغیان در برگیرنده ۲۹۹ بیمار (۶۵ درصد) در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خون ساز یا بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی اتفاق افتاده است. سایر جمعیت های بیمار که مشمول این طغیان ها می شوند، گیرندگان پیوند عضو سخت (۱۰ درصد)، عمدتاً گیرندگان پیوند کلیه و کبد، سایر بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید (۱۳ درصد)، بیماران بدون اختلالات شدید ایمنی (۸ درصد) و بیماران دریافت کننده دوز بالایی از استروئیدها (۳ درصد) می باشند (۷۸). آسپرژیلوزیس با مرگ و میر بیش تر از ۵۰ درصد در بیماران مبتلا به بدخیمی های جدی سیستم ایمنی مرتبط می باشد. ریسک فاکتورهای دیگر شامل نوزادان، بیماری های مزمن ریوی، بستری شدن در بخش های مراقبت ویژه و عمل های جراحی قفسه سینه می باشد. رایج ترین ناحیه ی عفونت در ۷۷ درصد موارد ریه ها (زیرا هوا مسیر اصلی انتقال اسپورهای قارچی می باشد) و حدوداً در ۵ درصد موارد ناحیه جراحی شده یا عفونت های پوستی بود. آ. فومیگاتوس و آ. فلاووس رایج ترین گونه های شناسایی شده آسپرژیلوس بودند. از میان ۴۱ مقاله ای که تنها گزارش دهنده ی عفونت ناشی از آسپرژیلوس بودند، محل اصلی عفونت ناشی از آسپرژیلوس در ۱۹ مقاله فقط ریه، در ۸ مقاله ریه و دیگر جاها، در ۳ مقاله پوست/زخم، در ۱ مقاله سینوس و دیگر جاها، ۱ مقاله چشم و ۱ مقاله منتشره بود (۷). نمونه گیری حجمی هوای انجام شده در طی مسیر بررسی و تحقیقات اپیدمیولوژیک در ۲۴ طغیان، تعداد اسپور ها را در محدوده ۰ تا ۱۰۰ اسپور در هر متر مکعب گزارش داده است. طغیان ها در درجه اول در ۵۰ درصد موارد به عفونت های منتقله از طریق هوا ناشی از فعالیت های ساخت و سازی یا نوسازی و در ۱۷ درصد موارد به کیفیت نامطلوب هوا

سرولوژی و روش‌های جدید تشخیصی (۸۶،۸۵) در جدول شماره ۲ آورده شده است.

درمان

درمان آسپرژیلوزیس در جدول شماره ۳ به طور کامل ذکر شده است.

۲- زیگومیست‌ها

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتور‌ها

زیگومیست‌ها قارچ‌های رشته‌ای هستند که به صورت گسترده در همه جا به خصوص در خاک و مواد آلی در حال تجزیه یافت می‌شوند. اگرچه عفونتی که توسط زیگومیست‌ها ایجاد می‌شود نادر است، اما غالباً یک بیماری کشنده است. موکورمایکوزیس یک عفونت قارچی اورژانسی (Fungal emergency) است که تقریباً همیشه در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی یا بیماران دارای سطوح بالای آهن سرم دیده می‌شود. موکورمایکوزیس نسبت به سایر عفونت‌های قارچی فرصت طلب مانند عفونت‌های ناشی از گونه‌های کاندیدا و آسپرژیلوس کمتر رایج است. در کالبدشکافی‌ها، شیوع موکورمایکوزیس از ۱ تا ۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰ کالبدشکافی متغیر است؛ یعنی ۱۰ الی ۵۰ برابر کمتر از عفونت‌های تهاجمی ناشی از گونه‌های کاندیدا یا آسپرژیلوس. مطالعات مبتنی بر جمعیت، بروز سالیانه زایگومایکوزیس را ۰/۴۳ تا ۱/۷ مورد در هر میلیون نفر تخمین می‌زنند؛ یعنی تقریباً ۵۰۰ مورد در سال در ایالات متحده آمریکا (۸۷). در سال‌های اخیر، اپیدمیولوژی موکورمایکوزیس نشان دهنده یک روند هشدار دهنده است. این عفونت که در گذشته تقریباً اغلب در ارتباط با کتواسیدوز دیابتی بود، به سرعت در حال تبدیل شدن به یک عفونت بیمارستانی در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی، بیماران تحت پیوند مغز استخوان و پیوندهای اعضا می‌باشد (۸۸). در یک مطالعه مروری سیستماتیک ۲۵ ساله در ایران ۹۸ مورد موکورمایکوزیس گزارش شده است که

نسبت داده شده است (۷۸). ناقل‌های محیطی گوناگون شامل عملکرد نادرست سیستم‌های تهویه، نگهداری ضعیف فیلترهای هوا، آلودگی سقف‌های کاذب و مواد عایق، مواد ضد آتش، ساخت و ساز در داخل و اطراف بیمارستان {ساخت (۳۸مقاله)، نوسازی (۱۹مقاله)، تخریب (۴مقاله) و حفاری (۳مقاله)}، نشت آب، غذا و گیاهان زینتی می‌باشد (۷۹). به نظر می‌رسد شایع‌ترین منبع بیمارستانی عفونت آسپرژیلوزیس هوای آلوده باشد اما هم‌چنین از مخزن آب و سیستم‌های لوله‌کشی بیمارستان آسپرژیلوس جدا شده است (۶۴، ۸۰). یک طغیان عفونت بیمارستانی آ. نایجر از طریق مطالعات مولکولی انجام شده به منبع آب بیمارستان ارتباط یافت (ماشین یخ‌ساز) (۸۱). بالا ترین تعداد اسپورهای آسپرژیلوس هوایی در حمام‌های بیماران کشف شده است که آئروسول شدن احتمالی اسپورهای آسپرژیلوس را از دوش حمام‌ها نشان می‌دهد. در مطالعه‌ای دیگر ارتباط میان آ. فومیگاتوس که از یک بیمار مبتلا به آسپرژیلوزیس بیمارستانی به دست آمده بود با اسپورهای به دست آمده از حمام این بیمار در بیمارستان دیده شد. این بیمار که لنفوم مقاوم داشت در اثر ابتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی ناشی از آ. فومیگاتوس فوت کرد. ایزوله‌های به دست آمده از دیوار حمامی که در اتاق این بیمار بود ژنوتیپ یکسانی با ایزوله‌های به دست آمده از برونکوسکوپی داشت در حالی که آزمایش‌های مکرر هوای اتاق موفق به یافتن و به دست آوردن آ. فومیگاتوس نشدند (۸۲). بخشی از آسپرژیلوزیس جلدی در سوختگی‌ها به دنبال استفاده از پانسمان‌های آلوده به اسپورهای آسپرژیلوس در طی ساخت و ساز بیمارستانی رخ داده است (۸۳). هم‌چنین یک طغیان اندوفتالمیت ناشی از آ. فومیگاتوس پس از جراحی آب مروارید در حین ساخت و ساز توصیف شده است (۸۴).

تشخیص

تشخیص آسپرژیلوزیس در بافت و دیگر روش‌های تشخیصی غیر مولکولی شامل هیستوپاتولوژی، کشت،

شایع ترین بیماری های زمینه ای به ترتیب شامل دیابت (۴۷/۹ درصد)، بیماران تحت پیوند مغز استخوان و عضو سخت (۲۲/۴ درصد) بوده است (۸۹). در مطالعه مروری دیگری از ۹۲۹ بیمار مبتلا به زایگومایکوزیس، بیماری های زمینه ای شامل دیابت (۳۶ درصد)، بدخیمی (۱۷ درصد)، پیوند عضو سخت (۷ درصد)، درمان با دسفریو کسامین (۶ درصد)، استفاده از داروی تزریقی (۵ درصد) و پیوند مغز استخوان (۵ درصد) بودند (۷۸). میزان مرگ و میر کلی ۵۴ درصد اشاره شده است که شامل مرگ و میر بیش از ۸۰ درصد در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز، مبتلایان به نارسایی کلیوی، بیماران تحت درمان با دسفریو کسامین و بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک می باشد. میزان مرگ و میر در زایگومایکوزیس ریوی ۷۶ درصد و در بیماری های منتشره سیستم عصبی مرکزی ۱۰۰ درصد بود (۹۰). عفونتی که غالباً از طریق استنشاق اسپورهای قارچ اتفاق می افتد منجر به بیماری سینوسی-ریوی می شود اما عفونت سیستمیک می تواند نتیجه ی تلقیح از پوست یا مخاط دستگاه گوارش باشد (۹۱). طغیان های یاتروژنیک هم چنین به علت استفاده از پانسمان زخم ها و تجهیزات پزشکی آلوده گزارش شده است. گروه های عفونت های پوستی در بیماران ارتوپدی و قلبی، کودکان مبتلا به لوسمی و بیمارانی که دچار سوختگی شده اند، اتفاق افتاده است. این عفونت ها با پانسمان چسب های الاستوپلاستی که احتمالاً با گونه های ریزوپوس و آسیدیا آلوده شده بودند مرتبط بود (۹۲). طغیان ها در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی نتیجه سرایت هوایی ناشی از آلودگی سیستم های تهویه هوای بیمارستان بوده است (۹۳). گچ آسیب دیده دیوار با نم و رطوبت با طغیان ریزوموکور پوسیلوس در بیماران مبتلا به لوسمی در ارتباط بوده است (۹۴). راه های غیر معمول سرایت به صورت استفاده از آبسلانگ های چوبی آلوده رد یابی شده است (۹۴). یک طغیان زایگومایکوزیس گوارشی ایجاد شده توسط ریزوپوس در ۱۲ بیمار مبتلا به

بدخیمی خونی ناشی از آلودگی نشاسته ی ذرت مورد استفاده به عنوان یک ماده جانبی در تولید آلپورینول و غذاهای آماده مصرف بوده است (۹۵). یک طغیان پوستی ناشی از ریزوپوس دلمار (*Rhizopus delemar*) میان ۵ بیمار کودک با ملحفه های بیمارستانی آلوده مرتبط بود (۹۶). از ریسک فاکتور های مهم دیگر می توان به استفاده از کیسه ی استومی کارایا (Karaya ostomy bags) اشاره کرد. مطالعه کوهورت انجام شده در مورد تمام بیمارانی که در طی دوره طغیان عفونت های پوستی ناشی از ریزوپوس آریزوس (*Rhizopus arrhizus*) (ژانویه تا آپریل سال ۲۰۰۵ میلادی) تحت عمل جراحی کلتومی یا ایلئوستومی قرار گرفته بودند، نشان می دهد که استفاده از کیسه استومی کارایا منبع عفونت ناشی از ر. آریزوس بود. از عوامل احتمالی مستعد کننده زمینه بروز چنین عفونتی می توان به تاخیر در تعویض اولین کیسه ی استومی پس از جراحی و تماس طولانی مدت آن با بافت پوست و هم چنین سرکوب شدید سیستم ایمنی در هفته قبل از بروز عفونت اشاره کرد. احتمالاً آلودگی چسب کارایا ذاتی می باشد، زیرا این خمیر یک فرآورده ی گیاهی است و به همین دلیل محصول نهایی استریل نیست (خمیر کارایا در واقع چسبی است که کیسه را به سطح شکمی وصل می کند و از پوست در برابر خروج ترشحات از ناحیه اُستوما محافظت می کند. این خمیر از صمغ کارایا تشکیل می شود که از شیره درخت *Sterculia urens* که از گونه های بومی هند می باشد به دست می آید) (۹۴).

ریسک فاکتور های اصلی بروز موکورمایکوزیس پس از انجام پیوند شامل بیماری زمینه ای سندروم میلودیسپلاستیک (احتمالاً به علت اضافه بار آهن ناشی از انتقال مکرر خون) و درمان بیماری پیوند علیه میزبان با استروئیدها می باشد. استفاده از آنتی-تیموسیت گلوبولین نیز ممکن است خطر ابتلا به موکورمایکوزیس را افزایش دهد (۹۷).

سودوسپوریوم ممکن است شبیه موکورال ها در بیوپسی دیده شوند. اما این قارچ ها دارای تیغه میانی بوده و معمولاً قطر آنها نازک تر و زاویه انشعاب آنها حادتر می باشد. جنس و گونه قارچی آلوده کننده بافت نیز فقط توسط کشت تشخیص داده می شود (۸۹).

درمان

چهار فاکتور اساسی و بحرانی در درمان موکورومایکوزیس وجود دارد که عبارتند از: (۱) تشخیص سریع و به موقع (۲) برطرف کردن فاکتورهای زمینه ای که معمولاً این بیماری در افراد مبتلا به دیابت کنترل نشده دیده می شود (۳) جراحی و دبریدمان مناسب از بافت آلوده (۴) درمان ضد قارچی مناسب

مطالعات مختلف بهترین روش درمان برای عفونت های موضعی موکورومایکوزیس را جراحی و دبریدمان مناسب از بافت آلوده به همراه درمان ضد قارچی با آمفوتریسین B لیپوزومال به میزان 5mg/kg/d، پوساکونازول و تریازول جدیدتر یعنی ایساووکونازول دانسته اند (۱۰۱). اطلاعات تکمیلی در جدول شماره ۳ آمده است.

درمان با استفاده از شلاته کننده های آهن

نزدیک به دو دهه است که می دانیم درمان بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با شلاته کننده های آهن، دفروکسامین، میزان بروز موکورومایکوزیس تهاجمی را به میزان قابل توجهی افزایش داده است. به هر حال، امروزه واضح است که شلاته کردن آهن مکانیسمی نیست که توسط آن عفونت های موکورومایکوزیس ایجاد شوند؛ برعکس هنگامی که دفروکسامین از منظر میزان انسانی شلاته کننده آهن است، رابیزوپوس عملاً از دفروکسامین به عنوان سیدروفور جهت ذخیره آهنی که قبلاً برای قارچ ها غیر قابل دسترس بود، استفاده می کند. نقش مهم متابولیسم آهن در بیماری زایی موکورومایکوزیس، احتمال استفاده از شلاته کننده های موثر آهن را به عنوان درمان ضد قارچی کمکی نشان می دهد. بر همین اساس تاثیر استفاده از دو شلاته کننده

موکورومایکوزیس ریه ها بیش تر در بیماران مبتلا به لوسمی که تحت شیمی درمانی قرار می گیرند یا گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز رخ می دهد. در واقع، فرم ریوی چنین بیماری ای، رایج ترین فرمی است که در بیماران مبتلا به نوتروپنی یا گیرندگان پیوند سلول های بنیادی رخ می دهد (۱۱). در مقابل، عفونت های بافت نرم در بیمارانی که دچار اختلال در سدهای پوستی خود شده اند و یا در اثر تلقیح تروماتیک از خاک و نهایتاً در محیط های بیمارستانی با دسترسی مستقیم از طریق کاترهای داخل وریدی و تزریق های زیرجلدی رخ می دهد. پانسمان های جراحی آلوده هم چنین به عنوان یک منبع موکورومایکوزیس پوستی دخیل بوده است. موکورومایکوزیس جلدی در یک بیمار متصل به ونتیلاتور مکانیکی در اثر استفاده از نوارچسب آلوده برای محکم کردن لوله ای اندوتراکئال رخ داده است (۹۹،۹۸). اخیراً یک طغیان یا ترورژنیک موکورومایکوزیس گاستریک در اثر آلودگی اپلیکاتورهای چوبی که برای مخلوط کردن داروهای بیماران استفاده می شد، گزارش شده است. این داروها پس از مخلوط شدن به کمک لوله های نازوگاستریک به بیماران داده می شد، این بیماران پس از مدتی دچار خونریزی های شدید دستگاه گوارشی شدند. نهایتاً تشخیص آن به کمک کشت دادن نمونه های آسپیره شده از دستگاه گوارشی بیماران و هم چنین تهیه کشت از جعبه آبسلاتنگ های چوبی انجام شد (۱۰۰).

تشخیص

برای تشخیص موکورومایکوزیس هیچ روش قابل اعتماد سرولوژی و مولکولی و یا پوستی وجود ندارد. بنابراین تشخیص بر اساس بیوپسی از بافت های عفونی می باشد. در مشاهدات بیوپسی از بافت آلوده عناصر هائیفی بدون تیغه، پهن شبیه روبان (Ribbon-like) که دارای زاویه قائمه هستند دیده می شود. ارگانیسیم معمولاً توسط دبریدمان های نکروتیک گسترده احاطه شده است. دیگر قارچ ها شامل آسپرژیلوس، فوزاریوم و

تجربی دیگر آهن علیه رابیزوپوس اوریزا به صورت آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. برخلاف دفروکسامین، این شلاته کننده ها به ارگانسیم اجازه ی برداشت آهن را نمی دادند و به رشد ارگانسیم به صورت In vitro در حضور و مجاورت آهن کمک نکردند. علاوه بر این، در حالی که دفروکسامین به طور قابل ملاحظه ای موجب تشدید و وخامت عفونت های منتشره ناشی از ر. اوریزا در خو کچه های هندی می شد، یکی از دو شلاته کننده های دیگر به صورت In vivo هیچ تاثیری بر عفونت نداشت و شلاته کننده ی دیگر یعنی دفریپرون (Deferiprone) میانگین زمان بقا را به بیش از دو برابر افزایش داد. اگرچه این دارو یک پنجره درمانی بسیار محدود داشت، ولی در آزمایش های اخیر انجام شده بر روی موش های مبتلا به کتواسیدوز دیابتیک، درمان با دفریپرون شانس بقا از موکورومایکوزیس منتشره را به طور چشمگیری افزایش داده است (۱۰۲). دفریپرون جهت درمان اضافه بار آهن در کشورهای هند و اروپا مورد تایید قرار گرفته و در امریکا و کانادا قابل استفاده و در دسترس است (۱۰۳). دفراسیروکس (Exjade, Novartis) یک شلاته کننده جدید آهن است که به صورت خوراکی تجویز می شود و اخیرا جهت درمان اضافه بار آهن در افراد مبتلا به آنمی های وابسته به انتقال مکرر خون مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفته است (۱۰۴). اخیرا از دفراسیروکس به عنوان یک عامل نجات دهنده در یک بیمار مبتلا به موکورومایکوزیس رینوسربرال پیشرفته استفاده شده است. این بیمار شواهد رادیوگرافیک از بیماری پیشرونده ی ساقه ی مغز Brain stem disease را علی رغم انجام جراحی های گسترده دبریدمان و ۷ ماه تجویز حداکثر دوز قابل تحمل آمفوتریسین B لیپوزومال نشان می داد. تنها ۷ روز پس از شروع درمان با دفراسیروکس پیشرفت بیماری معکوس شد. چندین هفته بعد تمامی درمان های ضدقارچی متوقف شدند و بیمار پس از آن به مدت یک سال بدون علائم بالینی و بدون بیماری باقی ماند. نتایج امیدوارکننده چنین تجربیاتی ضرورت انجام مطالعات

بیش تر در مورد تاثیر شلاته کننده های آهن به عنوان درمان کمکی موکورومایکوزیس را نشان می دهند (۱۰۵).

نقش درمان با جراحی

موکورومایکوزیس عفونتی است که در اغلب موارد به سرعت پیش رونده است و درمان با ضدقارچ ها به تنهایی برای کنترل این عفونت کافی نیست. علاوه بر این به علت خاصیت تهاجم عروقی که این قارچ دارد سبب ترومبوز، نکروز بافتی و در نتیجه نفوذ ضعیف داروهای ضد عوامل عفونی به محل عفونت می گردد. از این رو، حتی اگر ارگانسیم مسبب عفونت نسبت به درمان با داروهای ضدقارچی در آزمایشگاه و به صورت In vitro حساس باشد، ممکن است همان داروی ضدقارچی به صورت In vivo بی تاثیر باشد. جراحی دبریدمان بافت هایی که دچار عفونت و نکروز شده اند باید در موارد اورژانسی انجام شود. مطالعات سری موارد منتشر شده نیز تایید کننده ی بهبود نتایج پس از انجام جراحی دبریدمان هستند. به عنوان مثال، در یک مطالعه سری موارد در برگیرنده ۴۹ بیمار مبتلا به موکورومایکوزیس رینوسربرال، در مواردی که تنها از داروهای ضدقارچی برای درمان استفاده شده بود میزان مرگ و میر ۷۰ درصد بود اما در مقابل در مواردی که علاوه بر داروهای ضدقارچی از جراحی نیز برای درمان استفاده شده بود میزان مرگ و میر ۱۴ درصد بوده است (۱۰۶). به طور مشابه، در مطالعه دیگر موکورومایکوزیس های رینوسربرال، پوستی و ریوی، ۱۱ نفر از ۱۷ بیمار (یعنی ۶۵ درصد بیماران) تحت درمان با داروهای ضدقارچی و جراحی زنده ماندند. در مقابل تنها ۰/۷ (یعنی ۰٪) از بیمارانی که تنها با داروهای ضدقارچی تحت درمان بودند زنده ماندند (۱۰۷).

۳- گونه های فوزاریوم

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

فوزاریوم که یک ساپروفیت خاک است به صورت

مرکزی نشان می‌دهند. شواهد هیستوپاتولوژیک معمولاً تهاجمات عروقی را نشان می‌دهند (۱۱۲). در بررسی‌های هیستوپاتولوژی ارگانسیم به صورت هایف‌های دارای تیغه‌های شفاف دارای انشعابات با زاویه حاده که با گونه‌های *آسپرژیلوس* غیر قابل تشخیص است دیده می‌شود. بر خلاف دیگر قارچ‌های تهاجمی، فوزاریوم در کشت خون در بیش از ۷۵-۴۰ درصد رشد می‌کند. به غیر از پوست، مکان‌های رایج درگیری معمولاً ریه و سینوس‌ها می‌باشند (۱۱۳).

درمان

داروی انتخابی جهت درمان عفونت‌های فوزاریومی، وریکونازول می‌باشد که به تنهایی و یا ترکیب با پلین‌ها داده می‌شود. به عبارت دیگر فلوکونازول، ایتراکونازول و فلوکسازولین داروهای مناسبی علیه گونه‌های فوزاریوم نمی‌باشند. به جدول شماره ۳ رجوع شود.

پنوموسیستیس جیروسی

پنوموسیستیس جیروسی که عامل بیماری پنوموسیستیس است، قبلاً به اختصار PCP (*Pneumocystis Jirovecii Pneumonia*) گفته می‌شد. این پاتوژن یکی از عوامل قارچی ایجاد کننده ذات‌الریه بینابینی سلولی می‌باشد. همراه با شیوع و گسترش بیماری ایدز در جهان موارد ابتلا به بیماری پنوموسیستیس بیشتر شد. به نظر می‌رسد که پنومونی فرصت طلب ایجاد شده توسط پ. جیروسی (که جدیداً به عنوان قارچ طبقه‌بندی شده است) ناشی از فعال شدن مجدد عفونت نهفته در طی دوره‌های سرکوب شدید ایمنی وابسته به سلول‌های T در گیرندگان پیوند و بیماران مبتلا به ایدز باشد. به هر حال گزارش‌های اخیر نشان دهنده‌ی سرایت احتمالی این عفونت به صورت فرد به فرد از راه هوا هستند (۱۱۴، ۱۱۵). شواهد مولکولی هم‌چنین انتقال فرد به فرد پ. جیروسی را به عنوان علت احتمالی طغیان‌های پنومونی پنوموسیستیس به ویژه در میان گیرندگان پیوند کلیه شناخته است (۱۱۵).

نادر در میزبان‌های دارای سیستم ایمنی سالم به صورت عفونت بافت‌های نرم یا مخاطی پس از تلقیح مستقیم این قارچ رشته‌ای به پوست و چشم (مانند کراتیت) در اثر تروما، ورود جسم خارجی و سوختگی یا به صورت انیکومایکوزیس ظاهر می‌شود. طغیان‌های کراتیت ناشی از آلودگی احتمالی محلول‌های لنزهای تماسی گزارش شده است (۱۰۸). در مقابل، فوزاریوزیس تهاجمی اساساً یک بیماری بیمارستانی در افراد مبتلا به نقص ایمنی می‌باشد. بیماری‌های تهاجمی عموماً در بیماران مبتلا به نوتروپنی طولانی مدت به ویژه در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز و به میزان کم‌تری در گیرندگان پیوند عضو سخت گزارش شده است (۱۰۹، ۱۱۰). اما عفونت‌های ناشی از فوزاریوم نسبت به عفونت‌های ناشی از *آسپرژیلوس* حتی در وضعیت پیوند نیز کم‌تر رایج است. به عنوان مثال، در یک مطالعه، عفونت‌های ناشی از فوزاریوم تقریباً ۹ بار کمتر از عفونت‌های ناشی از *آسپرژیلوس* در بیماران در حالت پس از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز دیده شد (۱۱۱).

در یک مطالعه گسترده از چند مرکز که در مورد گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز انجام شد، میزان بروز فوزاریوزیس از ۱/۴-۲ یا ۵-۲۰ مورد به ترتیب در هر ۱۰۰۰ پیوند اتولوگ یا آلژونیک متفاوت است که این تفاوت به درجه‌ی عدم تطبیق آنتی ژن‌های لکوسیته‌ی انسانی بستگی دارد (۱۰۹). رایج‌ترین گونه‌های ایجاد کننده عفونت فوزاریوزیس، فوزاریوم *مونیلیفورم*، فوزاریوم *سولانی* و فوزاریوم *اکسیسپوروم* می‌باشند. گمان می‌رود که بیشتر عفونت‌ها ناشی از سرایت از راه هوا باشد؛ به هر حال گزارش شده است که آلودگی سیستم آبرسانی بیمارستان منجر به آئروسل شدن کونیدیا‌های این قارچ در هوا شده است (۶۴). ریسک فاکتورهای دیگر در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

تشخیص

عفونت‌های تهاجمی فوزاریوم اغلب تظاهرات پوستی را به صورت ندول‌های پورپورایی با نکروز

۴- سایر قارچ‌های رشته‌ای مسبب عفونت‌های قارچی بیمارستانی

الف- گونه‌های سودوسپوریوم

ایدمیولوژی و ریسک فاکتورها

جنس سودوسپوریوم شامل دو گونه‌ی مهم از نظر پزشکی است: سودوسپوریوم آپوسپرموم (تلومورف سودوآلشیریا بوئیدی *Pseudallescheria boydii*) و سودوسپوریوم پرولیفیکنس که در خاک، فاضلاب و آب‌های آلوده به فراوانی یافت می‌شوند. سودوسپوریوزیس بیانگر طیف وسیعی از بیماری‌های بالینی است که توسط این ارگانیزم‌ها ایجاد می‌شود. این قارچ می‌تواند به راحتی در ریه‌هایی که قبلاً دچار آسیب شده‌اند به عنوان مثال در موارد توبرکلوزیس ریوی کهنه یا سیستمیک فیبروزیس کلونیزه شود. عفونت‌های ناشی از این ارگانیزم‌ها می‌تواند موضعی باشد، یا به بافت‌های اطراف گسترش یابد (گسترش عمیق) یا به اندام‌های دور منتشر شود (هما توژنز). فرم منتشره‌ی این بیماری غالباً در بیماران مبتلا به نقص ایمنی دیده می‌شود. این عفونت‌ها شامل عفونت پوست و بافت‌های نرم با گسترش در تاندون‌ها و لیگامنت‌ها و استخوان‌ها (مایستوما)، آرتروز سپتیک، استئومیلیت، پنومونی، اندوکاردیت، مننژیت، آبسه‌ی مغزی و بسیاری عفونت‌های دیگر می‌باشد. در پژوهشی که ۳۷۰ ایزوله‌ی ارسال شده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تگزاس بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۷ میلادی را بررسی کرده است، محل عفونت در ۲۲۲ مورد ریه/قفسه سینه، ۳۱ مورد سینوس‌ها، ۳۱ مورد استخوان‌ها/مفاصل، ۲۵ مورد چشم‌ها، ۱۳ مورد دست‌ها، ۱۳ مورد پاها، ۱۲ مورد کشت‌های خون، ۱۱ مورد دستگاه عصبی مرکزی Central nervous system (CNS)، ۷ مورد شکم و ۵ مورد گوش‌ها بود (۱۱۶). بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته ناشی از ویروس HIV، نقص سیستم ایمنی ابتدایی (عمدتاً گرانولوماتوز مزمن و سندروم جابز)، بدخیمی‌های خونی و هم‌چنین گیرندگان پیوند سلول‌های‌های بنیادی و افراد تحت

درمان با آنتی‌نوپلاستیک‌ها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی مستعد ابتلا به عفونت‌های ناشی از این قارچ‌های رشته‌ای هستند. اگرچه عفونت‌های ناشی از گونه‌های سودوسپوریوم نادر است اما در بیماران مبتلا به سندروم هایپر ایمنوگلوبولین E گزارش شده است. برای بیمارانی که از حادثه غرق شدن در آب‌های آلوده نجات یافته‌اند، س. آپوسپرموم در تشخیص‌های افتراقی باید به عنوان یک دلیل بالقوه‌ی عفونت به خصوص زمانی که پنومونی یا آبسه‌ی مغزی رخ داده است، در نظر گرفته شود (۱۱۶). طغیان‌های ایجاد شده توسط گونه‌های سودوسپوریوم در بیماران مبتلا به لوسمی که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، گزارش شده است (۱۱۷). اگرچه س. آپوسپرموم در تعدادی از موارد مایستوما‌ی زیرجلدی گزارش شده در بیماران مبتلا به نقص ایمنی دخیل بوده است، اما معمولاً چنین عفونت‌هایی در بافت‌های عمیق‌تر بدن گیرندگان پیوند دیده می‌شود؛ که تظاهرات بالینی، تشخیص و درمان آن شبیه به گونه‌های فوزاریوم می‌باشد. تظاهرات بالینی عفونت‌های منتشره شایع‌تر است اما درگیری دستگاه عصبی مرکزی نیز دیده شده است. چنین عفونت‌هایی در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز نسبت به گیرندگان پیوند عضو سخت، شایع‌تر است. هم‌چنین چندین طغیان ناشی از این قارچ رشته‌ای در بیماران مبتلا به نوتروپنی بستری در بیمارستان به علت انجام عملیات ساخت و نوسازی بیمارستان گزارش شده است (۱۱).

استراتژی‌های پیشگیری

با توجه به اینکه گونه‌های سودوسپوریوم در همه جا یافت می‌شوند، حذف این پاتوژن قارچی از محیط بیمارستان بسیار دشوار است اما پیاده‌سازی استراتژی‌های زیر می‌تواند کمک‌کننده باشد:

- ۱- استفاده از فیلترهای HEPA (High efficiency particulate air) در اتاق بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی.

۲- استفاده از موانع فیزیکی، حفظ سیستم‌های تهویه و به حداقل رساندن فعالیت‌هایی که موجب تولید گرد و غبار می‌شوند، جهت حفاظت از بیماران مبتلا به نوتروپنی باید در طی انجام فعالیت‌های ساخت و نوسازی چه در داخل بیمارستان چه در اطراف در نظر گرفته شود.

۳- استفاده از پروفیلاکسی ضدقارچی برای بیماران در معرض خطر بالا بر اساس وضعیت سیستم ایمنی فرد در طی دوره‌های طغیان‌های مرتبط با مراقبت بهداشتی.

ب- گونه‌های آلترناریا

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

راسته *Pleosporales* که موجب بروز سینوزیت آلرژیک یا فتوهایفومایکوزیس جلدی یا زیرجلدی در میزبان‌های مبتلا به نقص سیستم ایمنی می‌شود، شامل قارچ‌های رنگی با رشد سریع مانند *بیپولاریس*، *کورولاریا*، *اکسروهیلوم* و *آلترناریا* می‌باشد، که در این میان، مهم‌ترین علت بروز چنین بیماری‌های پوستی گونه‌های *آلترناریا* می‌باشند (۱۱۸-۱۲۰). علاوه بر این *آلترناریا* می‌تواند موجب بروز عفونت‌های چشمی (*Oculomycosis*) و اونیکومایکوزیس شود. اصطلاح فتوهایفومایکوزیس برای اشاره به یک گروه هتروژن از عفونت‌های قارچی جلدی، زیرجلدی و سیستمیک به کار می‌رود، هنگامی که در بررسی نمونه‌ها در آزمایشگاه نیز هایف یا سلول‌های مخمری ملانیزه گزارش شده باشد (۱۲۱). در عفونت‌های فتوهایفومایکوتیک، عناصر قارچی مایل به قهوه‌ای در بافت یافت می‌شوند، بنابراین گونه‌های *آسپرژیلوس*، *درماتوفیت‌ها* و مخمرها در این دسته قرار نمی‌گیرند. *آلترناریا* جنسی بزرگ و پیچیده از نظر تاکسونومی است، توزیعی جهانی دارد و بسیاری از گونه‌های آن ساپروفیت‌های رایج در خاک و هوا و بسیاری زیستگاه‌های دیگر می‌باشند. این جنس عمدتاً شامل پاتوژن‌های گیاهی است اما بعضی از گونه‌های آن به ویژه *آلترناریا اینفکتوریا* (*Alternaria infectoria*)

مربا در بروز عفونت‌های انسانی دخیل هستند (۱۲۲). آلترناریا هم‌چنین ممکن است به صورت طبیعی روی پوست انسان و حیوانات و ملتحمه نیز یافت شود. مهم‌ترین ریسک فاکتورهای بروز عفونت‌های جلدی و زیرجلدی پیوند عضو سخت و سندروم کوشینگ و ریسک فاکتور مهم بروز رینوسینوزیت پیوند مغز استخوان می‌باشد. عفونت‌های چشمی در تمامی موارد در تماس با خاک و زباله ایجاد شده است و کورتیکوتراپی نیز در ۵۰ درصد موارد یک ریسک فاکتور مهم می‌باشد. بیشتر موارد اونیکومایکوزیس با تماس قبلی با خاک و یا تروما به ناخن‌ها در ارتباط می‌باشد (۱۲۱).

درمان

داروهای ضدقارچی متنوعی جهت درمان چنین عفونت‌هایی استفاده می‌شود؛ که شامل آمفوتریسین B به صورت موضعی یا سیستمیک، فلوکونازول، فلوکونازول موضعی و خوراکی، کتوکونازول موضعی، ایتراکونازول، وریکونازول موضعی و خوراکی می‌باشد. جهت رفع اکثر اشکال بیماری‌های ایجاد شده توسط گونه‌های آلترناریا به درمان‌های دارویی و جراحی به صورت توأمان نیاز است؛ البته به جز سینوزیت آلرژیک قارچی که استفاده از داروهای ضدقارچی معمولاً سودمند نیست. ایتراکونازول دارویی است که اغلب برای درمان اونیکومایکوزیس استفاده می‌شود. جهت درمان عفونت‌های جلدی و زیرجلدی ناشی از آلترناریا استاندارد خاصی وجود ندارد؛ انجام روش‌های فیزیکی مثل استفاده از اکسیژن با فشار بالا یا حرارت موضعی و جراحی در بعضی از موارد موثر بوده است. در حال حاضر آمفوتریسین B و ایتراکونازول پرکاربردترین داروها جهت درمان عفونت‌های جلدی و زیرجلدی می‌باشند (۱۲۱) (جدول شماره ۳).

ج- گونه‌های کورولاریا

جنس *کورولاریا* حدوداً از ۳۰ گونه تشکیل شده

است. این گونه ها که در گذشته غیر پاتوژن در نظر گرفته می شدند و به ندرت انسان ها را تحت تاثیر قرار می دادند، امروزه به طور فزاینده ای به عنوان عامل ایجاد بیماری در انسان ها گزارش می شوند. گونه های *کوروولاریا* با سینوزیت آلرژیک، عقونت های چشمی مانند کراتیت و اندوفتالمیت در ارتباط هستند. عقونت های ناشی از *کوروولاریا* در اثر تلقیح مستقیم و یا استنشاق رخ می دهند (۱۲۳).

د- گونه های ورونیا

ورونیا یک جنس کوچک در میان ساپروفیت های نادر در خاک و مواد گیاهی است. اغلب اعضای این جنس در طبیعت یافت می شوند، اما گونه ای بنام *ورونیا بوتریوزا* (*Veronaea botryose*) ارتباط ژنتیکی با مخمرهای سیاه داشته و ماهیت فرصت طلب نیز دارد. این پاتوژن مکررا به عنوان یکی از عوامل بروز عقونت های انسانی در کل دنیا گزارش شده است. اغلب افراد مبتلا دارای بیماری های زمینه ای همانند گیرندگان پیوند عضو سخت بوده و اغلب موارد از آسیا جدا شده است (۱۲۴). در مطالعه ای یک مورد خانم ۳۲ ساله ای مبتلا به فتوهایفومایکوزیس منتشره شدید با عامل *بوتریوزا* مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲۵).

ه- گونه های فیالمونیوم

فیالمونیوم قارچی است که به طور گسترده ای در محیط وجود دارد و از نمونه های هوا، خاک و آب های صنعتی و فاضلاب ایزوله شده است. عقونت های ناشی از *فیالمونیوم* با نقص سیستم ایمنی، تروما و آسیب سد پوستی طبیعی، استفاده از کاتتر های داخل عروقی و پروتز های قلب در ارتباط هستند (۱۲۶).

استراتژی هایی برای پیشگیری از عقونت های بیمارستانی ناشی از قارچ های رشته ای

آسپرژیلوزیس در درجه ی اول در اثر استنشاق اسپورهای قارچی در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی

همراه با نوتروپنی طولانی مدت یا در افراد تحت درمان با دوز های بالای کورتیکواستروئید رخ می دهد؛ از این رو استراتژی اولیه ی کنترل عقونت، تلاش برای کاهش مواجهه ی این افراد با اسپور های پراکنده در هوای محیط های مراقبت بهداشتی در طی دوره های با ریسک بالا می باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که بروز آسپرژیلوزیس تهاجمی در جمعیت های در معرض خطر به طور قابل توجهی با کاهش تعداد اسپورهای آسپرژیلوس موجود در محیط کاهش می یابد. این نتیجه از تاکید بر استفاده ی بیمار از ماسک هنگامی که از اتاق خارج می شود (۹۳) و به کارگیری فیلترهای تهویه هوای HEPA و سیستم های جریان هوای لامینار در بخش های مراقبت از بیماران حاصل شده است (۱۲۷، ۱۲۸). هم چنین مداخلات خاص مانند نصب فیلترهای پرتابل تصفیه کننده هوای HEPA به دیوار ها، استفاده از رنگ های مخصوص، استفاده از کاشی های سقف بدون سوراخ، درز گیری کامل پنجره ها و اصلاح اقدامات تمیز کاری (به عنوان مثال مجهز کردن جارو برقی ها به فیلتر های HEPA) در کاهش میزان عقونت تأثیر گذاشته است. از آن جا که مواجهه با اسپورهای گونه های آسپرژیلوس و سایر قارچ های رشته ای پاتوژن پس از ترخیص از بیمارستان نیز ممکن است در بیماران تحت ریسک بالا مانند گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز آلونژیک به همراه بیماری پیوند علیه میزبان مزمن Chronic graft versus host disease (GVHD) که تحت کنترل با استروئیدها می باشند رخ دهد، آموزش بیمار برای کاهش مواجهه با اسپورهای قارچی و کمپروپروفیلاکسی توسط عوامل ضد قارچی ممکن است ضروری باشد. هم چنین یکی از اجزای اصلی این استراتژی های پیشگیری کننده، تدارک و ارائه ی یک محیط حفاظت شده Protected environment (PE) برای این بیماران در مراکز مراقبت بهداشتی است (در ادامه به ذکر ویژگی های محیط حفاظت شده خواهیم پرداخت).

۱- ارائه محیط حفاظت شده

محیط حفاظت شده، یک محیط برای مراقبت تخصصی از گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز آلورژنیک در بیمارستان های تحت مراقبت حاد می باشد (۷۹). فایده و مزیت ارائه ی محیط حفاظت شده به دیگر بیماران مبتلا به نقص ایمنی مانند گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز اتولوگ و پیوند عضو سخت تعریف نشده باقی مانده است (۱۳۰). هدف از طراحی و ارائه محیط حفاظت شده کاهش مواجهه گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز با اسپورهای قارچی موجود در هوا مانند آسپرژیلوس می باشد. ویژگی های ضروری یک محیط حفاظت شده عبارتند از:

- استفاده از فیلترهای ذرات معلق موجود در هوا با راندمان بالا (HEPA) به صورت مرکزی یا مجزا، با کارایی ۹۹/۹۷ درصد جهت حذف ذرات معلق ۰/۳ میلی متری یا بزرگتر
- ایجاد جریان هوای جهت دار، ورود هوا در یک سمت
- اتفاق افتد خروج هوا در طرف مقابل اتاق انجام شود
- اختلاف فشار هوای مثبت بین اتاق و راهرو ($\leq 2/5$ پاسکال)
- انجام ۱۲ مرتبه یا بیشتر تبادل هوا در هر ساعت
- منافذ ورودی هوا در اتاق بیماران به طور کامل پوشانده و درز گیری شود

اقدامات اضافی جهت کنترل عفونت برای بیماران بستری در محیط حفاظت شده شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- نظارت روزانه و حفظ فشار مثبت در این محیط.
- ۲- کاهش فعالیت هایی که موجب آئروسول شدن اسپورهای قارچی می شود مانند جاروبرقی کشیدن.

۳- کاهش مدت زمانی که بیماران برای انجام روند درمانی خارج از محیط حفاظت شده هستند.

۴- ارائه حفاظت تنفسی با راندمان بالا (به عنوان مثال استفاده از ماسک های N95)؛ هنگامی که خارج از محیط حفاظت شده فعالیت های ساخت و نوسازی در حال انجام است. تاثیر استفاده از ماسک در غیاب

استراتژی های پیشگیری از بروز عفونت های قارچی تهاجمی در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز اصطلاح بیمار مبتلا به نقص ایمنی شدید اغلب به گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز آلورژنیک اشاره دارد. به منظور پیاده سازی استراتژی های پیشگیری از عفونت های قارچی در چنین جمعیت هایی، ابتدا مشخص نمودن دوره های پرخطر پس از انجام پیوند ضرورت دارد. خطر ابتلا به عفونت در گیرنده ی پیوند سلول های بنیادی خونساز آلورژنیک به دوران پس از انجام پیوند ارتباط دارد (۱۲۹). دوران پس از انجام این پیوند به طور کلی به ۳ فاز تقسیم می شود:

فاز اول: دوره پیش از پیوند (۱۵-۴۵ روز پس از انجام پیوند). خطر ابتلا به عفونت با نوتروپنی طولانی مدت و اختلال در سد پوستی - مخاطی ناشی از شیمی درمانی سایتوتوکسیک در ارتباط است. عفونت هایی که در طی این دوره رخ می دهند، عموماً ناشی از باکتری ها، ویروس هرپس سیمپلکس، کاندیدا و گونه های آسپرژیلوس می باشند.

فاز دوم: دوره پس از پیوند (۳۰-۱۰۰ روز پس از انجام پیوند). خطر ابتلا به عفونت با ضعف ایمنی وابسته به سلول در ارتباط است که خود به شدت بیماری پیوند علیه میزبان و هم چنین شدت سرکوب سیستم ایمنی انجام شده برای درمان بستگی دارد. عفونت هایی که در طی این دوره رخ می دهند ناشی از سیتومگالوویروس Cytomegalovirus (CMV)، گونه های آسپرژیلوس و ب. جیروسی می باشند.

فاز سوم: مرحله نهایی (< ۱۰۰ روز پس از انجام پیوند).

خطر ابتلا به عفونت با بیماری پیوند علیه میزبان مزمن و درمان آن بستگی دارد. پاتوژن ها در درجه اول سیتومگالوویروس، ویروس واریسلا زوستر، باکتری های کپسول دار و گونه های آسپرژیلوس می باشند.

فعالیت های ساخت و نوسازی یا استفاده از ماسک های جراحی جهت پیشگیری از عفونت های قارچی ارزیابی نشده است.

۲- اجتناب از مصرف برخی از مواد غذایی

به عنوان یک اقدام کلی اجتناب از مصرف غذاهای خاص جهت کاهش مواجهه با قارچ ها به ویژه در دوره های پرخطر نوتروپنی (به عنوان مثال در طی دریافت شیمی درمانی) توصیه شده است. چنین غذاهایی عبارت اند از: محصولات لبنی غیر پاستوریزه، پنیرهای کپکی، تخم مرغ و گوشت و ماهی نپخته و هم چنین سبزیجات و میوه های شسته نشده.

۳- آموزش بیمار جهت به حداقل رساندن مواجهه با گونه های آسپرژیلوس و قارچ های رشته ای پاتوژن در خارج از محیط بیمارستان

به هر حال با توجه به این که خطر مواجهه با چنین پاتوژن هایی چه در داخل محیط بیمارستان چه در اجتماع قابل حذف شدن نیست، به کارگیری استراتژی های جدید مانند استفاده از پروبیلاکسی ضدقارچی ضروری می باشد.

۴- کمپروبیلاکسی (جهت پیشگیری از عفونت های قارچی در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خون ساز و هم چنین سایر بیماران در معرض خطر بالا)

الف- پیشگیری از کاندیدیازیس مهاجمی

به کارگیری کمپروبیلاکسی ضدقارچی در طی دوره ی پیش از جذب پیوند، که همراه با بروز نوتروپنی و موکوزیت می باشد، می تواند از انتشار گونه های درون زاد کاندیدا از دستگاه گوارش بیمار پیشگیری کند. استفاده از فلوکونازول جهت پیشگیری از کاندیدیازیس مهاجمی با رژیم آماده سازی شروع می شود و تا رفع نوتروپنی ادامه می یابد. سایر عوامل موثر در پیشگیری از کاندیدیازیس در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خون ساز عبارت اند از: میکافانژین، پوساکونازول و

ایتراکونازول. ضمناً ایساوکونازول، تریازول جدید وسیع الطیف و وریکونازول تاثیر مشابهی را علیه بیش تر گونه های کاندیدا نشان می دهند (۵) (جدول شماره ۳).

کمپروبیلاکسی علیه کاندیدیازیس مهاجمی در زیر گروه های به دقت انتخاب شده از بیماران غیر مبتلا به نوتروپنی بستری در ICU، شامل گیرندگان پیوند کبد و پانکراس، بیمارانی که دچار پرفوراسیون های عود کننده دستگاه گوارش یا نشت های آناستوموز می شوند و بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد شدید موثر نشان داده شده است. انجمن بیماری های عفونی آمریکا (IDSA) Infectious diseases society of America مصرف فلوکونازول به صورت خوراکی را برای بیماران بستری در ICU در معرض خطر بالا با نرخ کنترل عفونت بیش تر از ۵ درصد توصیه می کند. جدول شماره ۳ را مشاهده نمایید. مطالعات گذشته نگر نشان دهنده ی ارتباط میان درمان ضدقارچی تجربی و کاهش میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مهاجمی هستند. به هر حال مطالعات بالینی تصادفی اثربخشی درمان های تجربی را محدود ارزیابی کرده اند. یک مطالعه ی اخیر در مورد بیماران مبتلا به عفونت های داخل ابدومینال و در معرض خطر بالا که نیازمند عمل جراحی هستند، نشان می دهد که میکافانژین در پیشگیری از کاندیدیازیس مهاجمی خیلی موثرتر از دارونما نبوده است (۱۱۶). در مطالعات تصادفی دیگری از چند مرکز درباره ی بیماران در معرض خطر بالا برای کاندیدیازیس مهاجمی، فلوکونازول در مقایسه با دارونما با بهبود نتیجه همراه نبود. درمان های پیشگیری کننده ضد قارچی باید برای بیماران با وضعیت وخیم دارای ریسک فاکتورهای بالینی و مارکهای جایگزین مثبت و شواهد کلونیزاسیون در نظر گرفته شود. درمان های تجربی ممکن است برای بیماران دارای ریسک فاکتورها و هم چنین تب های ناشناخته تجویز شود. درمان تجربی تنها بر اساس کلونیزاسیون کاندیدا توصیه نمی شود. بر اساس دستورالعمل های به روز شده ی انجمن بیماری های عفونی آمریکا، برای

بیماران غیر مبتلا به نوتروپنی که در ICU بستری شده اند و از لحاظ ابتلا به کاندیدیازیس مشکوک هستند، استفاده از داروی اکینوکاندین ارجحیت دارد (۵).

ب- پیشگیری از اسپرژیلوزیس

با توجه به طولانی بودن دوره پرخطر ابتلا به اسپرژیلوزیس، در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز که به بیماری پیوند علیه میزبان مزمن دچار شده‌اند، استفاده از پروفیلاکسی ضد قارچ‌های رشته‌ای توصیه می‌شود. جدول شماره ۳ را مشاهده نمایید. داروهای ضدقارچی موثر در پیشگیری از ابتلا به عفونت‌های ناشی از قارچ‌های رشته‌ای عبارت‌اند از: پوساکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول و آمفوتریسین B لپوزومال آژوسل شده. طول دوره به کارگیری پروفیلاکسی به وضوح تعریف نشده است اما به طور کلی به شدت بیماری پیوند علیه میزبان و شدت سرکوب سیستم ایمنی که برای درمان بیماری پیوند علیه میزبان استفاده می‌شود، وابسته است. استفاده از پروفیلاکسی ضد اسپرژیلوس هم‌چنین برای بیماران مبتلا به لوسمی میلوزنوس حاد و سندروم میلودیسپلاستیک در طی دوره‌های نوتروپنی طولانی مدت توصیه می‌شود. در میان گیرندگان پیوند عضو سخت گیرندگان پیوند ریه در معرض بیشترین خطر ابتلا به اسپرژیلوزیس تهاجمی هستند. دستورالعمل‌های کنونی پروفیلاکسی استفاده از یک عامل آزولی ضد قارچ‌های رشته‌ای یا یک محصول استنشاقی از آمفوتریسین B را به مدت ۳ تا ۴ ماه پس از انجام پیوند ریه توصیه می‌کنند. شروع مجدد پروفیلاکسی هم‌چنین در دوره‌های رد پیوند و تشدید سرکوب سیستم ایمنی توصیه می‌شود (۴).

توصیه می‌شود. رژیم توصیه شده شامل تری متوپریم سولفاتو کسازول و داروهای آلترا تيو آژوسل شده‌ی پنتامیدین، داپسون خوراکی و آتواکون خوراکی می‌باشد (۱۲۹). عفونت‌های قارچی بیمارستانی به ویژه کاندیدمیا و اسپرژیلوزیس تهاجمی در بیماران با وضعیت وخیم و مبتلایان به نقص سیستم ایمنی مرگ و میر بالایی را به همراه دارد. اجرای استراتژی‌های کنترل عفونت می‌تواند از کاندیدمیا ناشی از کاتتر و همچنین از مواجهه بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با اسپورهای هوايي اسپرژیلوس در فضای بیمارستان پیشگیری کند. در بیماران دارای ریسک بالا برای عفونت‌های قارچی تهاجمی، پروفیلاکسی ضد قارچی بایستی در طی دوران ضعف سیستم ایمنی حتماً مد نظر قرار گیرد. با توجه به این که ریسک فاکتورهای اصلی برای عفونت‌های قارچی تهاجمی به طور فزاینده‌ای در ایالات متحده و سایر کشورهایی که از تکنولوژی‌ها و امکانات پیشرفته پزشکی برخوردار هستند رایج است، پیش‌بینی می‌شود که میزان بروز این عفونت‌ها در دهه‌های آینده هم‌چنان افزایش یابد. شروع سریع درمان می‌تواند خطر مرگ و میر را تا حدود زیادی در افراد دارای وضعیت وخیم کاهش دهد. هم‌چنین درمان‌های ترکیبی جهت درمان بیماری‌های شدید و وخیم در میزبان‌های دارای ضعف سیستم ایمنی باید مد نظر قرار گیرد. به نظر می‌رسد روش‌های تشخیصی و توسعه استراتژی‌های درمانی جدید می‌بایستی در آینده به‌طور گسترده‌ای بهبود بخشیده شود و شاید مهم‌تر از همه توسعه استراتژی‌های پیشگیری از این عفونت‌های مرگبار باشد.

سپاسگزاری

از خانم‌ها سپیده عبدالرزاقی، مینا کیانی و آقای مهدی میرزایی دانشجویان کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

ج- پیشگیری از پنومونی پنوموسیستیس

پروفیلاکسی ضد پنومونی پنوموسیستیس برای گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز و گیرندگان پیوند عضو سخت در طی دوره‌های پرخطر سرکوب سیستم ایمنی به ویژه ۱۰۰ روز نخست پس از پیوند

References

1. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(4): 1023-1052.
2. Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1(3): 85-105.
3. Fisher-Hoch S, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis* 1995; 21(4): 897-904.
4. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63(4): e1-e60.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015; 62(4): e1-e50.
6. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(1): 1-14.
7. Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 433-444.
8. Chang C, Athan E, Morrissey C, Slavin M. Preventing invasive fungal infection during hospital building works. *Intern Med J* 2008; 38(6b): 538-541.
9. Beck-Sagué CM, Jarvis WR, System NNIS. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167(5): 1247-1251.
10. Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value in Health* 2002; 5(1): 26-34.
11. 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): 909-917.
12. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9): 1319-1324.
13. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 95-105.
14. Khodavaisy S, Nabili M, Davari B, Vahedi M. Evaluation of bacterial and fungal contamination in the health care workers' hands and rings in the intensive care unit. *J Prev Med Hyg* 2011; 52(4): 215-218.
15. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta, GA, USA: US Department of Health and Human Services, 2013.
16. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in

- Atlanta and Baltimore, 2008–2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10): 1352-1361.
17. Vaezi A, Fakhim H, Khodavaisy S, Alizadeh A, Nazeri M, Soleimani A, et al. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Mycol Med* 2017; 27(2): 146-152.
 18. Abdollahi A, Shokohi T, Hedayati MT, Nabili M, Lotfi N. Rapid Detection of Fungal Pathogens in Blood Cultures of Severely Burned Patients Using Panfungal PCR Assay. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2016; 25(132): 219-228 (Persian).
 19. Abdollahi A, Shokohi T, Nabili M. Development in blood culture system to detect fungemia from past until now. *Clin Exc* 2014; 3(1): 87-107 (Persian).
 20. Yazdanparast SA, Khodavaisy S, Fakhim H, Shokohi T, Haghani I, Nabili M, et al. Molecular characterization of highly susceptible *Candida africana* from vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia* 2015; 180(5-6): 317-323.
 21. Ha YE, Peck KR, Joo E-J, Kim SW, Jung S-I, Chang HH, et al. Impact of first-line antifungal agents on the outcomes and costs of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(7): 3950-3956.
 22. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33(12): 1959-1967.
 23. Fesharaki SH, Haghani I, Mousavi B, Kargar ML, Boroumand M, Anvari MS, et al. Endocarditis due to a co-infection of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* in a drug abuser. *J Med Microbiol* 2013; 62(11): 1763-1767.
 24. Vazquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1993; 168(1): 195-201.
 25. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V, Vazquez MA, Sobel JD, Dmuchowski C, et al. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol* 1998; 36(2): 421-426.
 26. Berger C, Frei R, Gratwohl A, Scheidegger C. Bottled lemon juice—a cryptic source of invasive *Candida* infections in the immunocompromised host. *J Infect Dis* 1988; 158(3): 654-655.
 27. Kuhn DM, Ghannoum MA. *Candida* biofilms: antifungal resistance and emerging therapeutic options. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(2): 186-197.
 28. Lotfali E, Kordbacheh P, Mirhendi H, Zaini F, Ghajari A, Mohammadi R, et al. Antifungal susceptibility analysis of clinical isolates of *Candida parapsilosis* in Iran. *Iran J Public Health* 2016; 45(3): 322-328.
 29. Rezaei M, Vaezi A, Fakhim H, Soleimani A, Jafari HM, Mohseni S, et al. Successful treatment with caspofungin of candiduria in a child with Wilms tumor; review of literature. *J Mycol Med* 2017; 27(2): 261-265.
 30. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(10): 978-980.
 31. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323-2329.
 32. Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to

- fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010; 48(4): 1366-1377.
33. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(4):323-331.
 34. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73(4): 293-300.
 35. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112(11): 2493-2499.
 36. Gohar AA, Badali H, Shokohi T, Nabili M, Amirrajab N, Moazeni M. Expression Patterns of ABC Transporter Genes in Fluconazole-Resistant *Candida glabrata*. *Mycopathologia* 2017; 182(3-4): 273-284.
 37. Nabili M, Gohar AA, Badali H, Mohammadi R, Moazeni M. Amino acid substitutions in Erg11p of azole-resistant *Candida glabrata*: Possible effective substitutions and homology modelling. *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 5: 42-46.
 38. Parry MF, Grant B, Yukna M, Adler-Klein D, McLeod GX, Taddonio R, et al. *Candida* osteomyelitis and diskitis after spinal surgery: an outbreak that implicates artificial nail use. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):352-357.
 39. Gupta N, Haque A, Lattif AA, Narayan R, Mukhopadhyay G, Prasad R. Epidemiology and molecular typing of *Candida* isolates from burn patients. *Mycopathologia* 2004; 158(4): 397-405.
 40. Fanello S, Bouchara J-P, Jousset N, Delbos V, LeFlohic A-M. Nosocomial *Candida albicans* acquisition in a geriatric unit: epidemiology and evidence for person-to-person transmission. *J Hosp Infect* 2001; 47(1): 46-52.
 41. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2363-2369.
 42. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(12): 1119-1124.
 43. Bonassoli L, Bertoli M, Svidzinski T. High frequency of *Candida parapsilosis* on the hands of healthy hosts. *J Hosp Infect* 2005; 59(2): 159-162.
 44. van Asbeck EC, Huang Y-C, Markham AN, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis* fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers hands as source, and review of published studies. *Mycopathologia* 2007; 164(6): 287-293.
 45. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10): 4468-4472.
 46. Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal

- pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 515-521.
47. Masala L, Luzzati R, Maccacaro L, Antozzi L, Concia E, Fontana R. Nosocomial cluster of *Candida guilliermondii* fungemia in surgical patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(11): 686-688.
48. Minces LR, Ho KS, Veldkamp PJ, Clancy CJ. *Candida rugosa*: a distinctive emerging cause of candidaemia. A case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2009; 41(11-12): 892-897.
49. Chowdhary A, Voss A, Meis J. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect* 2016; 94(3): 209-212.
50. Fakhim H, Chowdhary A, Prakash A, Vaezi A, Dannaoui E, Meis JF, et al. In vitro interactions of echinocandins with triazoles against multidrug-resistant *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(11): e01056-1017.
51. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, et al. New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India: New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(10): 1670-1073.
52. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016; 73(4): 369-374.
53. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011; 49(9): 3139-3142.
54. Kim M-N, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim E-C, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 2009; 48(6): e57-e61.
55. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(6): 1794-1801.
56. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol* 2015; 53(6): 1823-1830.
57. Prakash A, Sharma C, Singh A, Singh PK, Kumar A, Hagen F, et al. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clin Microbiol Infect* 2016; 277(3): e1-. e9.
58. O'grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52(9): e162-e193.
59. Iatta R, Cafarchia C, Cuna T, Montagna O, Laforgia N, Gentile O, et al. Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. *Med Mycol* 2013; 52(3): 264-269.

60. Chang HJ, Miller HL, Watkins N, Arduino MJ, Ashford DA, Midgley G, et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 706-711.
61. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43(4): 1818-1828.
62. Hajjeh RA, Blumberg HM. Bloodstream infection due to *Trichosporon beigeli* in a burn patient: case report and review of therapy. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 913-916.
63. Fisher DJ, Christy C, Spafford P, Maniscalco WM, Hardy DJ, Graman PS. Neonatal *Trichosporon beigeli* infection: report of a cluster of cases in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(2): 149-155.
64. Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare outbreaks associated with a water reservoir and infection prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2016; 62(11): 1423-1435.
65. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48(3): 265-273.
66. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4): 531-540.
67. Nabili M, Shokohi T, Moazeni M, Khodavaisy S, Aliyali M, Badiiee P, et al. High prevalence of clinical and environmental triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in Iran: is it a challenging issue? *J Med Microbiol* 2016; 65(6): 468-475.
68. 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): 220-225.
69. Badali H, Fakhim H, Zarei F, Nabili M, Vaezi A, Poorzad N, et al. In vitro activities of five antifungal drugs against opportunistic agents of *Aspergillus Nigri* complex. *Mycopathologia* 2016; 181(3-4): 235-240.
70. Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2007; 139(4): 519-531.
71. Singh N, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 4): s180-s191.
72. Libanore M, Prini E, Mazzetti M, Barchi E, Raise E, Gritti F, et al. Invasive aspergillosis in Italian AIDS patients. *Infection* 2002; 30(6): 341-345.
73. Segal BH, Romani LR. Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Med Mycol* 2009; 47(Suppl 1): S282-290.
74. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45(2): 205-216.
75. Shahi M, Mousavi SA, Nabili M, Aliyali M, Khodavaisy S, Badali H. *Aspergillus* colonization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Mycol* 2015; 1(3): 45-51.

76. Patterson J, Peters J, Calhoun J, Levine S, Anzueto A, Al-Abdely H, et al. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000; 2(1): 22-28.
77. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, et al. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. *Chest* 1998; 114(1): 131-137.
78. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *Journal of Hospital Infection* 2006; 63(3): 246-254.
79. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35(10 Suppl 2): S65-164.
80. Mayahi S, Mosavi B, Hedayati MT, Movahedi M, Shokohi T. Mycoflora assessment in drinking tap water (Sari, Iran). *J Gorgan Univ Med Sci* 2011; 13(4): 114-119 (persian).
81. Loudon K, Coke A, Burnie J, Shaw A, Oppenheim B, Morris C. Kitchens as a source of *Aspergillus niger* infection. *J Hosp Infect* 1996; 32(3): 191-198.
82. Anaissie EJ, Costa SF. Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1546-1548.
83. Bryce E, Walker M, Scharf S, Lim A, Walsh A, Sharp N, et al. An outbreak of cutaneous aspergillosis in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(3): 170-172.
84. Tabbara KF, Al Jabarti A. Hospital construction-associated outbreak of ocular aspergillosis after cataract surgery. *Ophthalmology* 1998; 105(3): 522-526.
85. Nabili M, Moazeni M, Taghizadeh Armaki M, Asgari MR, Nosrati A, Shokohi T. Diagnostic Tools in Fungal Infections since Classical to Molecular Era. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 23(104): 109-129 (Persian).
86. Nabili M, Shokohi T, Jan Babaei G, Ali Moghaddam K, Ghavamzadeh A. Evaluation of Galactomannan Assay in Serum for Detection of Invasive Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies and Bone Marrow Transplant Recipients. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 22(87): 10-20 (Persian).
87. Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, Muñoz P, Gadea I, Group E BaarotMZS. Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 2051-2053.
88. Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994; 41(2): 152-156.
89. Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT, Hoog S, Badali H. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses* 2016; 59(7): 402-415.
90. 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): 634-653.
91. Hamdi T, Karthikeyan V, Alangaden GJ. Mucormycosis in a renal transplant recipient: case report and comprehensive review of literature. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 950643.
92. Antoniadou A. Outbreaks of zygomycosis in hospitals. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15(s5): 55-59.
93. Garner D, Machin K. Investigation and management of an outbreak of mucormycosis in a paediatric oncology unit. *J Hosp Infect* 2008; 70(1): 53-59.

94. LeMaile-Williams M, Burwell LA, Salisbury D, Noble-Wang J, Arduino M, Lott T, et al. Outbreak of cutaneous Rhizopus arrhizus infection associated with karaya ostomy bags. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9): e83-e88.
95. Cheng VC, Chan JF, Ngan AH, To KK, Leung S, Tsoi H, et al. Outbreak of intestinal infection due to Rhizopus microsporus. *J Clin Microbiol* 2009; 47(9): 2834-2843.
96. Duffy J, Harris J, Gade L, Schulster L, Newhouse E, O'Connell H, et al. Mucormycosis outbreak associated with hospital linens. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(5): 472-476.
97. Siwek GT, Dodgson KJ, de Margarida M-S, Bartelt LA, Kilborn SB, Hoth PL, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(4): 584-587.
98. Alsuwaida K. Primary cutaneous mucormycosis complicating the use of adhesive tape to secure the endotracheal tube. *Can J Anaesth* 2002; 49(8): 880-882.
99. Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I. Hospital-acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue: epidemiology, mycology and treatment. *N Engl J Med* 1978; 299(20): 1115-1118.
100. Maraví-Poma E, Rodríguez-Tudela JL, de Jalón JG, Manrique-Larralde A, Torroba L, Urtasun J, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004; 30(4): 724-728.
101. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26(6): 1383-1396.
102. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, Schneider Y-J, Crichton RR. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of Rhizopus, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kidney Int* 1994; 45(3): 667-671.
103. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45(4): 321-346.
104. Cappellini M. Iron-chelating therapy with the new oral agent ICL670 (Exjade®). *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(2): 289-298.
105. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE, Walot I, Spellberg B. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(11): 3968-3969.
106. Khor B, Lee M, Leu H, Liu J. Rhinocerebral mucormycosis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(4): 266-269.
107. Petrakkos G, Skiada A, Sambatakou H, Toskas A, Vaiopoulos G, Giannopoulou M, et al. Mucormycosis: ten-year experience at a tertiary-care center in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(12): 753-756.
108. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA* 2006; 296(8): 953-963.
109. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38(9): 1237-1242.

110. Sampathkumar P, Paya CV. Fusarium infection after solid-organ transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(8): 1237-1240.
111. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-Candida fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. *Am J Med* 1994; 96(6): 497-503.
112. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a Significant Emerging Pathogen in Patients With Hematologic Malignancy: Ten Years Experience at a Cancer Center and Implications for Management. *Blood* 1997; 90(3): 999-1008.
113. Dignani M, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(s1): 67-75.
114. Gianella S, Haerberli L, Joos B, Ledergerber B, Wüthrich R, Weber R, et al. Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12(1): 1-10.
115. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 2009; 88(3): 380-385.
116. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(1): 157-197.
117. Guerrero A, Torres P, Duran MT, Ruiz-Díez B, Rosales M, Rodríguez-Tudela JL. Airborne outbreak of nosocomial *Scedosporium prolificans* infection. *Lancet* 2001; 357(9264): 1267-1268.
118. Clancy C, Wingard J, Nguyen MH. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of in vitro synergy between antifungal agents. *Medical Mycology* 2000; 38(2): 169-175.
119. Mirhendi H, Fatemi MJ, Bateni H, Hajabdolbaghi M, Geramishoar M, Ahmadi B, et al. First case of disseminated phaeohyphomycosis in an immunocompetent individual due to *Alternaria malorum*. *Med Mycol* 2013; 51(2): 196-202.
120. Badali H, Chander J, Bansal S, Aher A, Borkar SS, Meis JF, et al. First autochthonous case of *Rhinocladiella mackenziei* cerebral abscess outside the Middle East. *J Clin Microbiol* 2010; 48(2): 646-649.
121. Pastor F, Guarro J. *Alternaria* infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(8): 734-746.
122. Hoog G, Guarro J, Gene J, Figueras M. *Atlas of Clinical Fungi*. 2thed. Netherlands, Centraalbureau voor Schimmelcultures. ASM Press; 2000.
123. Loveless MO, Maj. Winn RE, Campbell M, Jones SR. Mixed invasive infection with *Alternaria* species and *Curvularia* species. *Am J Clin Pathol* 1981;76(4): 491-493.
124. Badali H, Yazdanparast SA, Bonifaz A, Mousavi B, de Hoog GS, Klaassen CH, et al. *Veronaea botryosa*: molecular identification with amplified fragment length polymorphism (AFLP) and in vitro antifungal susceptibility. *Mycopathologia* 2013; 175(5-6): 505-513.
125. Bonifaz A, Davoudi MM, De Hoog G, Padilla-Desgarnes C, Vázquez-González D, Navarrete G, et al. Severe disseminated phaeohyphomycosis in an immunocompetent patient caused by *Veronaea botryosa*. *Mycopathologia* 2013; 175(5-6): 497-503.
126. Rivero M, Hidalgo A, Alastruey-Izquierdo A, Cía M, Torroba L, Rodríguez-Tudela JL.

- Infections due to *Phialemonium* species: case report and review. *Med Mycol* 2009; 47(7): 766-774.
127. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, Lacroix C, Rousselot P, Leblanc T, et al. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *J Hosp Infect* 2001; 48(3): 198-206.
128. Raad I, Hanna H, Osting C, Hachem R, Umphrey J, Tarrand J, et al. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(1): 41-43.
129. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(10): 1143-1238.
130. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing healthcare-associated pneumonia, 2003. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-3): 1-36.