Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

REVIEW ARTICLE

Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention

Maryam Moazeni[1,2],
Sara Asgari[3],
Mojtaba Nabili[4]

[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).

مـــروری

مـجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۰ اردیبهشت سال ۱۳۹۷ (۲۰۷-۱۸۲)

عفونت‌های قارچی بیمارستانی: اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیشگیری

مریم موذنی[۱و۲]
سارا عسگری[۳]
مجتبی نبیلی[۴]

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌های قارچی بیمارستانی یکی از دلایل مهم مرگ و میر بیماران بستری در محیط‌های مراقبت بهداشتی به خصوص جمعیت های مبتلا به نقص سیستم ایمنی می‌باشند. پاتوژن های مسبب چنین عفونت‌هایی اغلب شامل گونه‌های *کاندیدا*، *آسپرژیلوس*، موکور و *فوزاریوم* می‌باشند. به نظر می‌رسد عفونت های قارچی بیمارستانی در دهه‌های آینده به دلیل وجود عوامل زمینه ای افزایش خواهند یافت. از عوامل مستعدکننده زمینه ی بروز چنین عفونت‌هایی می‌توان استفاده گسترده از روش‌های درمانی تهاجمی نظیر پیوند سلول‌های بنیادی و پیوند اعضا، شیمی درمانی، استفاده از داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی و غیره که منجر به تضعیف سیستم ایمنی می‌شوند را نام برد. اجرای روش‌های توصیه شده کنترل عفونت می‌تواند از کاندیدمیای ناشی از کاتتر جلوگیری کرده و هم‌چنین سبب به حداقل رساندن مواجهه بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با اسپورهای *آسپرژیلوس* معلق در هوای محیط های 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. معمولا 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 می گردد.

واژه های کلیدی: عفونت‌های قارچی بیمارستانی، *کاندیدا*، *آسپرژیلوس*، *موکور*، *فوزاریوم*

مقدمه

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 بهداشتی ودرمانی 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 ومیر بسیاری از افراد خصوصا افراد مبتلا به نقص

مولف مسئول: مجتبی نبیلی- ساری: دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری
E-mail: m.nabili2010@gmail.com
۱. استادیار، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه قارچ شناسی 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

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

سیستم ایمنی می‌گردد. بیش از یک سوم تمام این عفونت‌ها به سادگی و بدون نیاز به تجهیزات و روش‌های پیچیده و گران قیمت قابل پیش‌گیری هستند. در بیش‌تر موارد شستن دست‌ها بعد از تماس با هر بیمار، موثرترین راه جهت پیشگیری از گسترش عفونت‌ها است. سایر اقدامات شامل رعایت پاکیزگی و اصول بهداشت در نگهداری و استفاده از تجهیزات پزشکی به خصوص کاتترها می‌باشد. محل‌های رایج چنین‌هایی دستگاه ادراری، دستگاه تنفسی و زخم‌های ناشی از جراحی است. عفونت های قارچی بیمارستانی به طور فزاینده‌ای در محیط‌های مراقبت بهداشتی از جمله بیمارستان‌ها رایج است و از آن‌جا که ریسک فاکتورهای این عفونت‌ها در حال افزایش است، احتمال دارد که عفونت‌های قارچی بیمارستانی در دهه‌های آینده هم‌چنان افزایش یابد. پاتوژن‌های قارچی مسبب عفونت‌های بیمارستانی غالبا شامل گونه‌های *کاندیدا*، *آسپرژیلوس*، موکور، *فوزاریوم* و غیره هستند. تشخیص چنین عفونت‌هایی دشوار است و علی‌رغم انجام درمان‌های ضد قارچی هر ساله موجب ابتلا و مرگ و میر افراد زیادی می‌شوند. شروع زود هنگام درمان‌های ضد قارچی موثر، راه مناسبی جهت مقابله با چنین عفونت‌هایی است. در سال‌های اخیر استفاده از عوامل ضد قارچی در دسترس، منجر به تغییر در استاندارد درمانی بسیاری از این عفونت‌ها شده است. با این حال میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های قارچی بیمارستانی همچنان بالاست و استراتژی‌های جدید برای پیشگیری و درمان مورد نیاز است. به طور کلّی افزایش قابل توجهی در عفونت‌های قارچی مرتبط با مراقبت بهداشتی Healthcare–associated infections (HAI) وجود دارد که احتمالاً نتیجه ی پیشرفت در درمان‌های پزشکی و جراحی است(۱). این پیشرفت‌ها در طول ۲ دهه گذشته نوع مراقبت از بیمار را در بیمارستان‌های ایالات متحده تغییر داده است. استفاده گسترده‌تر از روش‌های درمانی تهاجمی، همانند پیوند سلول‌های بنیادی خونساز Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)، پیوند عضو سخت Solid organ transplantation (SOT)، داروهای جدید شیمی درمانی و عوامل تنظیم و تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی، جمعیت بیماران مبتلا به نقص ایمنی را که در خطر عفونت‌های قارچی تهاجمی هستند، افزایش داده است(۲). ریسک فاکتورهای مهیاکننده زمینه برای عفونت‌های قارچی تهاجمی فرصت طلب به خصوص بیماری‌های کاندیدیازیس و آسپرژیلوزیس، در میزبان‌های 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 آلمتوزوماب	در نوزادان :وزن کم هنگام تولد	آلوده شدن به سیتومگالوویروس (CMV)	مصرف کورتیکواستروئید ها
جراحی ابدومینال ، نشت آناستوموز یا تکرار لاپاراتومی یا اختلال در موانع	پیوند سلول های بنیادی خونساز آلوژنیک	بارداری در سن پایین	استفاده از کورتیکو استروئید ها	میلوما
مخاطی روده در اثر جراحی	عوارض آناستوموز در پیوند ریه	بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان	دیابت ملیتوس	بیماری پیوند علیه میزبان شدید
آنتی بیوتیک های وسیع الطیف	کلونیزه شدن آسپرژیلوس	در افراد بالغ :	مصرف داروی اکینوکاندین	
کاتتر های ورید مرکزی	آلوده شدن به سیتومگالوویروس (CMV)[1]	جراحی ابدومینال	درمان با دوز بالای آهن	
همو دیالیز	مصرف کورتیکواستروئید ها	ناراحتی های گوارشی	سوء تغذیه	
پیوند سلول های بنیادی خونساز	مصرف داروی ایتفلیکسیماب	نقص سیستم ایمنی	میلودیسپلازی	
سرکوب سیستم ایمنی مانند استفاده از کورتیکو استروئید ها یا شیمی درمانی	نوتروپنی	و در هر دو گروه تزریق فرمولاسیون های لیپیدی	نوتروپنی	
بدخیمی ها	سن بالا	از طریق کاتتر های ورید مرکزی یک ریسک	سن بالا	
تهویه ی مکانیکی >۳روز	بستری طولانی مدت در ICU	فاکتور رایج می باشد	نقص سیستم کلیوی	
کلونیزه شدن چند کانونی کاندیدا	نارسایی کلیوی نیازمند به انجام دیالیز		پیوند عضو	
نوتروپنی	انجام پیوند دوباره			
بستری طولانی مدت در ICU	بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)[2] شدید			
بستری شدن به مدت طولانی در بیمارستان	عوامل تحلیل برنده ی سلول های T			
پیوند عضو سخت (کلیه و کبد)				
تغذیه ی تزریقی کامل				
سوختگی ها				

1. Cytomegalovirus
2. Graft versus host disease

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

عملکـرد ایمنـی سـلولی ماننـد ایـدز(۳) و اخـتلال در یکپارچگی مخاطی(Disruption of mucosal integrity) دیده می شود (جدول شماره ۱) (۵،۴).

عـلاوه بـر ایـن، افـزایش اسـتفاده از دسـتگاه‌هـای تهـاجمی، بـه خصـوص کاتترهـای داخـل عروقـی در افزایش عفونت‌های بیمارستانی جریـان خـون مـرتبط بـا کـاتتر Catheter-related bloodstream infections (CRBSI) ناشـی از گونـه‌هـای *کاندیـدا* تـأثیر گذاشـته است(۶). مواجهه با پاتوژن‌های قارچی منتقلـه از راه هـوا همانند گونه‌های *آسپرژیلوس* موجود در محیط بیمارسـتان، بـه خصـوص در طـی سـاخت و سـاز، موجـب طغیـان آسـپرژیلوزیس بیمارسـتانی در بیمـاران مبـتلا بـه نقـص ایمنی شدید، مانند افرادی که متحمل پیونـد سـلول‌هـای بنیادی خونساز هستند، شده است. فعالیت‌های سـاخت و نوسازی می‌توانند منجر به آلـودگی‌هـای گـرد و غبـاری جـدی شـوند و مقـادیر زیـادی از اسـپورهای قـارچی را پراکنده سازند؛ هم چنین فعالیتهای ساخت و نوسازی بـه عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای عفونت‌های قارچی تهـاجمی گـزارش شـده اسـت(۸،۷). در سـال‌هـای اخیـر بیمارستان‌هایی که اطلاعات خود را به سیستم‌های نظارتی عفونت‌های بیمارستانی درمراکزکنترل و پیشگیری بیماری‌ها Centers for disease control and prevention (CDC) گزارش کرده‌انـد، یـک افـزایش نسـبی را در ارتبـاط بـا عفونت‌های قارچی بیمارستانی از ۲ به ۳/۸ درصد در هـر ۱۰۰۰ بیماری که ترخیص می‌شد گـزارش کردنـد. ایـن افزایش شامل عفونت‌های زخـم جراحـی، عفونـت‌هـای جریان خـون، عفونـت‌هـای دسـتگاه ادراری و پنومـونی بـر اسـاس محـل عفونـت گـزارش شـده اسـت. در بـین بیمارسـتان‌هـای مـذکور، افـزایش نگـران کننـده‌ای در درصد عفونت‌های جریان خون ناشی از قـارچ‌هـا از ۵/۴ درصـد بـه ۹/۹ درصـد در سـال‌هـای اخیـر مشـاهده می‌گردد(۹). شیوع نسبی پاتوژن‌هـای قـارچی کـه باعـث عفونت‌های بیمارستانی می‌گردد با شـدت نقـص سیسـتم ایمنـی رابطـه عکـس دارد. بـه عنـوان مثـال *کاندیـدا* شایع‌ترین علت عفونت‌های قارچی بیمارستانی، در بیمارانی که درجه نقص سیستم ایمنی آن‌ها نسبتاکم‌تر است دیده می‌شود(۱۰). *آسپرژیلوس* بـه عنـوان دومـین عامـل رایـج عفونـت‌هـای قـارچی بیمارسـتانی در بیمـاران بـا درجـه متوسط تا شدید سرکوب سیستم ایمنی رخ می‌دهد. نهایتاً ارگانیسم‌هایی نظیـر خـانواده *موکـورال* هـا، *فوزاریـوم* و سـایر قـارچ‌هـای رشـته‌ای (هماننـد *سودوسـپوریوم*) کـه کم‌تر رایج هستند منحصرا در میزبان‌های مبتلا بـه نقـص ایمنـی شـدید دیـده مـی‌شـوند(۱۲،۱۱). بـه هـر حـال عفونت‌های قارچی در چنین بیمـارانی غالبـاً شـدید و بـه سرعت پیش رونده بوده و تشـخیص و درمـان آن‌هـا نیـز دشوار و پرهزینه است. به همین علـت کسـب اطلاعـات دقیق در مورد عفونت‌های قارچی تهاجمی، درک کامل آن‌ها و تلاش برای یافتن روش‌های تشخیصی و درمـانی دقیق‌تر و موثرتر توسط قارچ شناسان و پزشکان متخصـص امر جهت کاهش ابتلا و مرگ و میـر و هـم چنـین ارائـه خدمات درمانی بهتر به بیماران مورد نیـاز اسـت. لـذا در این مطالعه به بررسی اپیـدمیولوژی، تشـخیص، درمـان و استراتژی‌های پیشگیری از عفونت‌های قـارچی بیمارسـتانی خواهیم پرداخت.

عفونت های بیمارستانی رایج ناشی از مخمّر ها

۱-گونه های کاندیدا

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

گونه‌های *کاندیدا* متداول‌ترین پاتوژن‌هـای قـارچی ایجادکننده عفونت‌هـای جـدی مـرتبط بـا مراقبـت‌هـای بهداشتی بـه ویـژه بیمـارانی کـه در بخـش‌هـای مراقبـت ویـژه Intensive care unit (ICU) بسـتری شـده‌انـد، مـی‌باشـد(۱۴،۱۳). کاندیـدمیا سـومین یـا چهـارمین علـت رایج عفونت‌های جریـان خـون مـرتبط بـا مراقبـت‌هـای بهداشتی در بیمارستان‌های ایـالات متحـده مـی‌باشـد(۵). بـه‌طـور تقریبـی سـالانه ۴۶۰۰۰ مـورد از کاندیـدیازیس تهاجمی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی در ایالات متحده رخ می‌دهد(۱۵). بر اساس مطالعات انجام شده در یکی از

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری میزان بروز کاندیدمیا در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال از ۹/۱ در طی سال۱۹۹۲ تا ۱۹۹۳ به ۱۴/۱ در سال ۲۰۰۸ در آتلانتا و از ۲۴/۲ در طی سال‌های 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، بدخیمی‌های خونی، استفاده وسیع‌الطیف از آنتی‌بیوتیک و دیابت گزارش کرده‌اند(۱۷). بروز واقعی کاندیدمیای مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی احتمالاً به‌علت تشخیص‌های نسبتاً ضعیف در نتایج کشت خون مثبت (تقریباً ۵۰ درصد) به مراتب در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس منتشره بالاتر است. تکنیک‌های مولکولی در شناسایی عفونت‌های قارچی مهاجم خصوصاً در بیماران با ضعف ایمنی از جایگاه ارزشمندی برخوردار بوده و به کارگیری آن‌ها به همراه روش‌های تشخیص قارچ شناسی از جمله تهیه اسمیر و کشت خون کاملا مفید بوده و کمک شایانی به تشخیص این عفونت‌ها در مراحل اولیه و در نتیجه شروع درمان مناسب و به موقع می‌کنند(۲۰-۱۸). هزینه‌های 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 می‌باشد(۲۱). بعضی از گونه‌های *کاندیدا* به ویژه *کاندیدا آلبیکنس* بخشی از فلورای میکروبی انسان هستند؛ از این رو، بیش‌ترین عفونت‌های کاندیدیازیس در اصل درون زاد هستند. کاندیدیازیس تهاجمی و کاندیدمیا، عفونت‌های عمقی یا عفونت‌های خونی منتشره، در بیماران مبتلا به نقص ایمنی همانند افراد مبتلا به نوتروپنی و بیماران با وضعیت وخیم، در مناطقی از بدن که به‌طور معمول استریل هستند رخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به سرطان و نوتروپنی و موکوزیت 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 گونه‌های *کاندیدا* از میکروفلورای درون زاد بیمار و یا گونه‌های *کاندیدای* حاصل از محیط‌های بهداشتی است(۲۳). گونه‌های *کاندیدا* از کشت‌های محیطی زمین و پیشخوان‌های ایستگاه های پرستاری و دیگر سطوح بی‌جان در بیمارستان جدا شده است(۲۵،۲۴). ابتلا و کلونیزاسیون بیمار توسط گونه‌هایی از *کاندیدا* که در محیط بیمارستان و غذا پیدا شده اند به اثبات رسیده است(۲۶). گرایش گونه‌های *کاندیدا* به ویژه *ک. پاراپسیلوزیس*، به ایجاد عفونت های جریان خون مرتبط با کاتتر احتمالاً مربوط به توانایی این پاتوژن در تشکیل بیوفیلم در کاتترها می‌باشد(۲۸،۲۷). به هر حال، بروز واقعی کاندیدمیای بیمارستانی احتمالاً دست‌کم گرفته شده است. به‌طور کلّی، گونه‌های *کاندیدا* پنجمین پاتوژن رایج مسبب ۹/۵ درصد از ۶۹۴۷۵ مورد از عفونت‌های مرتبط با مراقبت بهداشتی گزارش شده به شبکه ملّی ایمنی بهداشت و درمان در مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری بین سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰ محسوب می‌شوند. گونه‌های *کاندیدا* سومین پاتوژن رایج ایجاد کننده ۱۲/۷ درصد از عفونت‌های دستگاه ادراری مرتبط با کاتتر و۱۴/۶ درصد از عفونت‌های جریان خون مرتبط با کاتتر های 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 سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵ افزایش یافته است(۳۰). گونه‌های *کاندیدا* دومین علت رایج عفونت (۱۸/۲ درصد) در بخش‌های مراقبت ویژه‌ی آمریکای شمالی می‌باشند(۳۱). براساس مطالعات انجام شده مشخص گردیده است که افزایش نسبت بیماران مبتلا به کاندیدمیا در محیط‌های غیر ICU، احتمالاً به علت حضور طولانی مدت کاتترهای داخل عروقی ثابت می‌باشد(۵). در یک مطالعه جهانی برای کاندیدیازیس تهاجمی بین سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۷ ، از ۲۵۶۸۸۲ مورد از گونه‌های *کاندیدای* جدا شده، ۹۲ درصد عفونت‌ها

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

ناشـــی از *ک. آلبیکـــنس*، *کاندیـــدا گلابراتـــا*، *کاندیـــدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا کروزئـی* بودند(۳۲). به‌طور مشابه، مطالعه‌ای در مورد کاندیـدمیای بیمارستانی در ۲۵ مرکز در آمریکای شمالی بین سال‌هـای ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸، *کاندیدا آلبیکنس* (۴۲/۱ درصد)، *کاندیـدا گلابراتا* (۲۶/۷ درصـد)، *کاندیـدا پاراپسـیلوزیس* (۱۵/۹ درصد)، *کاندیـدا تروپیکـالیس* (۸/۷ درصـد) و *کاندیـدا کروزئی* (۳/۴ درصد) را به عنوان رایج‌ترین پاتوژن‌هـای *کاندیدا* شناخته است. مرگ و میـر خـام ۹۰ روزه ناشـی از کاندیـدمیا ۳۹ درصـد اسـت و کـم‌تـرین میـزان از ۳۰ درصد برای عفونت‌های جریـان خـون ناشـی از *کاندیـدا پاراپسـیلوزیس* و بـالاترین میـزان از ۴۶/۴ درصـد بـرای کاندیـدمیای ناشـی از *کاندیـدا کروزئـی* مـی‌باشـد(۳۳). شیوع‌های نسبی گونـه‌هـای غیـر *آلبیکـنس کاندیـدا* در سراسر جهان و در میان انواع مراکـز بهداشـتی و درمـانی متفاوت است. بـه طـور کلّـی، اخیـراً افزایشـی در نسـبت عفونت‌هایی که توسط گونه‌های غیر *آلبیکـنس کاندیـدا* ایجاد می شود، دیده شده اسـت(۳۴). در ایـالات متحـده گونـه‌هـای غیـر *آلبیکـنس کاندیـدا*، مسـبب بـیش‌تـرین کاندیدمیاها گزارش شده‌اند. به نظر می‌رسد که بـیش‌تـر گونه‌های غیر *آلبیکنس* بـه ویـژه *ک. گلابراتـا* از مراکـز سرطان در ایالات متحده گزارش شده اسـت. در مقابـل، میزان کمتری از *ک. گلابراتا* و میـزان بـیش‌تـری از *ک. پاراپسـیلوزیس* و *ک. تروپیکـالیس* از آمریکـای لاتـین گزارش شده است. اهمیت بالینی جداسـازی گونـه‌هـای غیر*آلبیکنس کاندیدا*، افزایش احتمال پیـدایش مقاومـت به فلوکونازول و سایر آزول‌ها می‌باشد. به طور ویـژه، از گونه‌های عموماً ایزوله شده‌ی *کاندیدای غیر آلبیکـنس*، به مقاومت به فلوکونازول در ۱۶ درصد از *ک. گلابراتـا* و ۷۸ درصد از *ک.کروزئی* و ۱۱درصد از *ک.گیلرموندی* اشاره شده است(۳۵). در مطالعه صورت گرفتـه در ایـران میـــزان مقاومـــت بـــه فلوکونـــازول را در ۷ مـــورد *ک. گلابراتا* ۸/۸ درصـد گـزارش کـرده‌انـد(۳۷،۳۶). اگرچـه بـیش‌تـرین مـوارد کاندیـدمیا و کاندیـدیازیس تهـاجمی توسـط میکروفلـورای درون زاد بیمـار ایجـاد مـی‌شـود، انتقال برون زاد گونه‌های *کاندیدا* ممکـن اسـت بـه طـور خاص در بخش‌های مراقبت ویژه نـوزادان اتفـاق بیفتـد . در یـک مطالعـه‌ی آینـده‌نگـر در مـورد کاندیـدمیا در بخش‌های مراقبت ویـژه جراحـی و نـوزادان، ۳۳ درصـد پرسنل پزشـکی بخـش‌هـای مراقبـت ویـژه‌ی جراحـی و ۲۹ درصد پرسـنل پزشـکی بخـش‌هـای مراقبـت ویـژه‌ی نوزادان دست‌هایشان آلوده بـه گونـه‌هـای *کاندیـدا* بـود. کلونیزاسیون *کاندیدا* در ناخن های مصـنوعی کارمنـدان مراکز بهداشتی به عنوان یکی از علل کورک اسـتخوانی ناشی از *کاندیدا* پس از عمل جراحـی دخیـل اسـت(۳۸). ویژگی گونه هـای خاصـی از *کاندیـدا* ممکـن اسـت در میزان ریسک انتقال برون زاد و عفونت های بیمارسـتانی در میـان بعضـی از جمعیـت‌هـای بیمـاران اثـر گـذار باشـد(۳۶). در مطالعـات اپیـدمیولوژی مولکـولی، *ک. آلبیکنس* در انتقال بیمارستانی در میان بیماران بستری در بخش های سوختگی دخیل بوده است(۳۹). انتقال فرد بـه فرد هم چنین از واحد های اقامت کوتاه مدت سـالمندان گزارش شده است(۴۰). به نظر می‌رسد که *ک. گلابراتـا* بیشتر از بیماران مسن، بیماران مبـتلا بـه سـرطان، بیمـاران متحمل پیوند سلول‌هـای بنیـادی خونسـاز و پیونـد عضـو سخت و جراحی قبلی و مصرف قبلی فلوکونـازول جـدا شده است. *ک. پاراپسیلوزیس* به عنوان یک عامل مهـم کاندیدمیا در جمعیت نوزادان و گیرندگان پیونـد ظهـور پیـدا کـرده اسـت(۴۱). *ک. پاراپسـیلوزیس* رایـج‌تـرین گونه‌ی *کاندیـدای* جـدا شـده از دسـت هـای کارمنـدان مراکز بهداشتی می‌باشد. در یک مطالعه ی آینده نگـر از چنـدین مرکـز دربـاره کاندیـدیازیس نـوزادان، *ک. پاراپسیلوزیس* از ۱۹ درصد از ۲۹۸۹ کشـت انجـام شـده از دسـت‌هـای کارمنـدان مراکـز بهداشـتی جـدا شـده اســت(۴۲). کلونیزاســیون توســط *ک. پاراپســیلوزیس* هم‌چنین در دست‌های ۷ نفر از ۲۱ کارمند مراقبت بهداشتی در بخش مراقبت ویژه نوزادان دیده شـده اسـت(۴۳). در یـک مطالعـه مـروری مطالعـات اپیـدمیولوژی مولکـولی

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

درباره طغیان های *ک. پاراپسیلوزیس* انتقال از کارمندان مراکز بهداشتی به نوزادان را نشان می‌دهد(۴۴). توانایی *ک. پاراپسیلوزیس* در تشکیل بیوفیلم ممکن است گرایش آن را به ایجاد طغیان‌های کاندیدمیای بیمارستانی مرتبط با کاتترهای ورید مرکزی Central venous catheters (CVC) تشریح کند. به علاوه، طغیان های کاندیدمیای ناشی از *ک. پاراپسیلوزیس* به استفاده از روش تغذیه تزریقی مرتبط می‌باشد که این امر ممکن است به علت مزیت خاص رشد *ک. پاراپسیلوزیس* در محلول‌های غنی از گلوکز با قدرت تغذیه و تقویت بالا باشد. از این‌رو، جداسازی‌های مکرر *ک. پاراپسیلوزیس* باید اقدامات مربوط به بالا بردن بهداشت دست‌ها و توجه و مراقبت مناسب در مورد کاتترهای داخل عروقی را تسریع نماید. *ک. تروپیکالیس* به طور فزاینده‌ای از بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی و گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز که دچار موکوزیت و نوتروپنی شده‌اند، جدا شده است و کلونیزاسیون این بیماران در واقع می‌تواند عفونت‌های متعاقب را پیش‌بینی نماید(۴۵). *ک. کروزئی* به‌طور ذاتی به فلوکونازول مقاوم بوده و اغلب در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی و گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز دچار نوتروپنی، بیماران تحت درمان با داروهای کورتیکواستروئید، بیمارانی که سابقا تحت درمان با داروهای فلوکونازول و ضد قارچ‌های دیگر بوده‌اند، با بالاترین میزان مرگ و میر از همه گونه‌های *کاندیدا* مرتبط می‌باشد. در بیمارانی که به نوتروپنی مبتلا نیستند، ریسک فاکتورهای کاندیدمیای بیمارستانی ناشی از ک. کروزئی شامل جراحی اخیر دستگاه گوارشی و مصرف فلوکونازول می‌باشد(۴۶). گونه‌های در حال ظهور *کاندیدا* همانند *کاندیدا گیلرموندی* و *کاندیدا راگوزا* که نسبتاً به فلوکونازول مقاوم هستند، با طغیان‌های بیمارستانی، توسط کاتترهای داخل عروقی در ارتباط می‌باشند(۴۸،۴۷). ریسک فاکتورهای دیگر در جدول شماره ۱ ذکر شده است. اخیرا *کاندیدا اوریس* (*Candida auris*) مخمر قارچی با مقاومت دارویی چندگانه Multidrug-resistant (MDR) به عنوان یک تهدید جهانی در حال ظهور شناسایی شده است. ک. اوریس نسبت به فلوکونازول مقاوم بوده و حساسیت به شدت متغیری نسبت به سایر آزول‌ها، آمفوتریسین B و اکینوکاندین‌ها نشان می‌دهد(۵۰،۴۹). به طور هشدار دهنده ای، تنها در یک بازه‌ی زمانی ۷ ساله در کشور های مختلف گسترده شده و سبب ایجاد طیف وسیعی از عفونت‌های تهاجمی مرتبط با مراقبت بهداشتی شده است(۵۳-۵۱). در سال ۲۰۰۹ میلادی در کره‌ی جنوبی ۱۵ ایزوله از ک. *اوریس* از مجرای گوش بیمارانی که مبتلا به عفونت گوش میانی شده بودند، به دست آمد(۵۴). ک. *اوریس* مسبب بیش‌تر از ۵ درصد کاندیدمیاها در بخش‌های مراقبت‌های ویژه نوزادان و تا ۳۰ درصد کاندیدمیاها در بیمارستان‌های خصوصی در هند می‌باشد(۵۵). ریسک فاکتورهای ابتلا به عفونت‌های ناشی از ک. *اوریس* شبیه به سایر گونه‌های کاندیدا می باشد. گونه‌ی ک. *اوریس* رابطه فیلوژنتیکی نزدیکی با *کاندیدا هومولونی* (*Candida haemulonii*) دارد و به علت همین شباهت اغلب ک. *اوریس* در آزمایشگاه‌های روتین میکروبیولوژی با ک. هومولونی و رودوتورلا گلوتینیس (*Rhodotorula glutinis*) اشتباه گرفته می‌شود. 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 اپران‌های ژن rRNA هسته ای از ک. همولونی متمایز می‌شود(۲۳). هم‌چنین امروزه با استفاده از تکنیک Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) می‌توان به تشخیص قدرتمند و سریع ترک. *اوریس* دست یافت(۵۷،۵۶).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

استراتژی های پیشگیری از کاندیدیازیس بیمارستانی

(پیشگیری از کاندیدمیای 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 کلرهگزیدین برای ضدعفونی کردن پوست.

۴-پرهیز ازجایگزینی 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 آنتی‌بیوتیک/ ضدعفونی کننده ؛ اگر علی‌رغم پیاده سازی توصیه‌ها میزان بالایی از عفونت وجود دارد(۵۸).

تشخیص

کاندیدیازیس، با جداسازی قارچ از کشت به همراه مشاهده سلول‌های مخمری جوانه دار و یا بدون جوانه، میسلیوم های کاذب و حقیقی در بافت تشخیص داده می‌شود. در جدول شماره ۲ دیگر تست‌های تشخیصی غیر مولکولی جهت تشخیص کاندیدیازیس آورده شده است.

درمان

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

۲- سایر مخمّر ها

گونه های مالاسزیا

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتور ها

گونه‌های *مالاسزیا* مخمّرهای چربی دوستی می باشند که کلونیزه کنندگان مکرر پوست و هم‌چنین 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 ۲: تست های مورد استفاده برای تشخیص عفونت‌های قارچی شایع

میکروارگانیسم	تست تشخیصی	نوع نمونه مطلوب	توضیحات
گونه های *کاندیدا*	هیستو پاتولوژیک	متفاوت، بسته به محل عفونت	مشاهده سلول های مخمری جوانه دار و یا بدون جوانه، میسلیوم های کاذب . حقیقی
	کشت	خون	بعنوان استاندارد طلایی.برای یک نتیجه مثبت ممکن است تا ۳ روز طول بکشد
	بتا ۱ و ۳ دی گلوکان	سرم	اجزاء دیواره سلولی قارچ
			تست غربالگری مناسب برای عفونت های قارچی مختلف.
	سنجش CAGTA (*Candida albicans* germ tube antibody)	سرم	در این تست سنجش آنتی بادی علیه جرم تیوب ک. آلبیکنس توسط ایمنوفلورسانس غیر مستقیم اندازه گیری می گردد.
			این تست تحت تاثیر کلونیزاسیون کاندیدایی و مصرف داروهای ضد قارچی قرار نمیگیرد.
			دارای مثبت ومنفی کاذب نمی باشد
	PCR	متفاوت، بسته به محل عفونت	تشخیص DNA کاندیدا
گونه های *آسپرژیلوس*	هیستو پاتولوژیک	متفاوت، بسته به محل عفونت	مشاهده هایف با زاویه حاده (۴۵ درجه) دارای دیواره عرضی در بافت.
			در بیماران ترومبوسیتوپنی بیوپسی اغلب امکان پذیر نیست
	کشت	متفاوت، بسته به محل عفونت	به عنوان استاندارد طلایی ولی دارای حساسیت پائین
	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
	بتا ۱ و ۳ دی گلوکان	سرم خون	اجزاء دیواره سلولی قارچ
			تست غربالگری مناسب برای عفونت های قارچی مختلف.
	Lateral-flow devices (LFDs)	سرم خون، مایع BAL	آنتی ژن های گلیکوپروتئینی هنگامی که آسپرژیلوس در حال رشد و تهاجم است ترشح می شود
			دارای عملکرد بهتر از تست GM.
	Electronic noses (E-noses)	بازدم	بیومارکر تشخیص ترکیبات آلی فرار
	PCR	متفاوت، بسته به محل عفونت	تشخیص DNA آسپرژیلوس (هنوز به عنوان روش تشخیصی استاندارد نشده است)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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

عامل ضد قارچ	گستره ی فعالیت	مقاومت مورد انتظار	عوارض جانبی	تداخلات دارویی	ملاحظات بالینی
Polyenes آمفوتریسین B لیپوزومال	بیشتر قارچ های دو شکلی حرارتی مخمری قارچ های رشته ای : آ . فومیگاتوس آسپرژیلوس لنتولوس گونه های موکور گونه های رایزوپوس گونه های فوزاریوم	کاندیدا لوزیتانیا کک. گیلرموندی کک. راگوزا آسپرژیلوس های غیر فومیگاتوس (آ . ترنوس و آسپرژیلوس اوستئوس) گونه های تریکوسپوروون سودوسپوریوم آپیوسپرموم سودوسپوریوم پرولیفیکس	واکنش های در حال تزریق (هایپوکسی ، تب ، لرز) فلبیتیس حالت تهوع و استفراغ آنمی 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 کاهنده فشار خون	فرمولاسیون لیپیدی 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	کک. کروزئی افزایش مقاومت در کک. گلابراتا قارچ های رشته ای قارچ های رنگی	حالت تهوع و استفراغ و اسهال سر درد، هپاتیت، کلستاز هپاتیت فولمینانت واکنش های آلرژیک	مهارکننده ی CYP1A2 و CYP2C19 و CYP2C9 و CYP3A4 ممکن است که غلظت چندین کلاس از داروها را مانند ضد تشنج ها ، ضد آریتمی ها ، استروئید ها ، داروهای طولانی کننده ی QT ، عوامل سرکوب کننده ی سیستم ایمنی و عوامل ضد سرطان ، ضد انعقاد ها ، آلکالوئید های ارگوت و مهارکننده های HMG-CoA reductase (statins) را افزایش دهد.	اگر میزان فیلتراسیون گلومرولی کلیه (Glomerular GFR: filtration rate) کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد ، اصلاح و تنظیم دوز نیاز است. فراهمی زیستی خوراکی عالی در میان آزول ها بیشترین 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	کک. کروزئی آ. لنتولوس آ. ترنوس فوزاریوم سولانی گونه های رایزوپوس گونه های موکور سودوسپوریوم آپیوسپرموم سودوسپوریوم پرولیفیکس	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، ناراحتی شکمی، ادم محیطی و ریوی، نارسایی احتقانی قلب(CHF: Congestive heart failure) ، فشار خون بالا، هایپوکالمی، سمیت کبدی	مهار کننده ی قوی CYP3A4 و P-glycoprotein که غلظت چندین کلاس از دارو ها را شامل مسدود کننده های کانال کلسیمی، آنتی آریتمی ها، دارو های سرکوب کننده ی سیستم ایمنی، ضد انعقاد ها، آلکالوئید های ارگوت، مهار کننده های HMG-CoA reductase افزایش می دهد. در بیماران مبتلا به نارسایی بطنی منع مصرف دارد.	فرمولاسیون داخل وریدی (IV:Intra venous) موجود نیست. اثر بخشی آن برای کاندیدیازیس تهاجمی به خوبی بررسی نشده است. در درجه ی اول برای درمان عفونت های ناشی از قارچ های دو شکلی استفاده می شود. پایش درمان دارویی مورد نیاز است در بیماران مبتلا به نارسایی 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. لنتولوس گونه های رایزوپوس گونه های موکور	راش پوستی، حساسیت به نور، سمیت کبدی، اختلالات بینایی گذرا، توهم و پریوستیت	مهارکننده ی CYP2C19 و CYP2C9 و CYP3A4 که غلظت چندین کلاس از دارو ها را شامل استروئید ها، ضد تشنج ها، آنتی آریتمی ها، دارو های طولانی کننده ی QT، دارو های سرکوب کننده ی سیستم ایمنی و آنتی نئوپلاستیک، ضد انعقاد ها، آلکالوئید های ارگوت و مهار کننده های HMG-CoA reductase را افزایش می دهد.	فرمولاسیون داخل وریدی: اگر میزان فیلتراسیون گلومرولی کلیه کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، ناقل سیکلودکسترین 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 عفونت 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 رایزوپوس قارچ های رنگی	سودوسپوریوم آپیوسپرموم سودوسپوریوم پرولیفیکس	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، تب، سردرد، سرفه، هایپوکالمی، افزایش سطح آنزیم های کبدی	مهارکننده ی قوی CYP3A4 استفاده ی همزمان با داروهایی که از طریق CYP3A4 متابولیزه می شوند(سیرولیموس، آلکالوئید های ارگوت و مهارکننده های HMG-CoA reductase) یا سوبسترا های CYP3A4 که فاصله و مدت QT را طولانی می کنند (پیموزاید و کینیدین) منع شده است.	برای درمان کاندیدیازیس دهانی- حلقی تجویز می شود اما برای کاندیدیازیس اولیه تجویز نمی شود. در درجه ی اول، برای پیشگیری از آسپرژیلوس و کاندیدای مهاجم در بیماران با ریسک بالا استفاده می شود. سوسپانسیون خوراکی فراهمی زیستی 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، یبوست، سر درد، راش، ادم محیطی، تنگی نفس، سرفه، سمیت کبدی، هایپوکالمی، وابسته به دوز	مهار کننده ی متعادل CYP3A4 مهار کننده ی متابولیسم سیرولیموس، تاکرولیموس، سیکلوسپورین، مایکوفولات موفتیل و سایر داروهایی که توسط CYP3A4 متابولیزه می شوند.	فراهمی زیستی خوراکی عالی حجم زیادی از توزیع با نیمه ی عمر طولانی تریازول وسیع الطیفی که به تازگی برای آسپرژیلوزیس و موکورمایکوزیس تهاجمی تایید شده است. در بیماران مبتلا به اختلال کبدی شدید با احتیاط مصرف شود.
Echinocandins Anidulafungin انیدولافاژین	گونه های کاندیدا گونه های آسپرژیلوس قارچ های دو شکلی	گونه های کریپتوکوکوس گونه های تریکوسپوروون آ. لنتولوس گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس گونه های موکور قارچ های رنگی	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، تب، راش، بی خوابی، واکنش های انفوزیون، ادم، افزایش سطح آنزیم های کبدی، هایپوکالمی و هایپو منیزیمی	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 کاندیدیازیس تهاجمی می باشد.
Caspofungin کاسپوفاژین	گونه های کاندیدا گونه های آسپرژیلوس قارچ های دو شکلی	گونه های کریپتوکوکوس گونه های تریکوسپوروون آ. لنتولوس گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس گونه های موکور قارچ های رنگی	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، ادم، لرز، راش، فلبیتیس، فشار خون پایین، هایپوکالمی، آنمی و افزایش سطح آنزیم های کبدی	ممکن است غلظت سرمی تاکرولیموس را کاهش دهد. ممکن است سیکلوسپورین موجب افزایش و ریفامپین 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 کاندیدیازیس تهاجمی می باشد.
Micafungin میکافاژین	گونه های کاندیدا گونه های آسپرژیلوس قارچ های دو شکلی	گونه های کریپتوکوکوس گونه های تریکوسپوروون آ. لنتولوس گونه های فوزاریوم سودوسپوریوم پرولیفیکس گونه های موکور قارچ های رنگی	حالت تهوع، استفراغ، اسهال، درد های شکمی، سردرد، بی خوابی، فلبیتیس، واکنش های پوستی، سمیت کبدی، آنمی همولیتیک و نارسایی کلیوی	ممکن است غلظت سرمی سیرولیموس را افزایش دهد.	فقط به صورت فرمولاسیون داخل وریدی موجود است. در چشم، دستگاه عصبی مرکزی و ادرار نفوذ نمی کند. خط اول درمان کاندیدیازیس تهاجمی می باشد.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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 می‌دهد.

درمان

در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

گونه های تریکوسپورون

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتور ها

تریکوسپورون بژلی (Trichosporon beigelii) موجب عفونت سطحی ساقه مو که پیدرا نام دارد می‌شود. به هرحال عفونت‌های عمقی یعنی تریکوسپورونوزیس، در بین بیماران بستری شده در بیمارستان‌ها شایع تر است. چنین عفونت‌هایی به‌صورت پراکنده رخ می‌دهند و بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید (بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی، استفاده از داروهای کورتیکواستروئیدی و تروما ناشی از سوختگی) را درگیر می کند. از ریسک فاکتورهای رایج تریکوسپورونوزیس بیمارستانی می‌توان به استفاده از کاتترهای ثابت ورید مرکزی و مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک‌ها اشاره کرد(۶۱). بررسی‌های اخیر نشان می‌دهند که تظاهرات بالینی تریکوسپورونوزیس شامل عفونت‌های جریان خون، عفونت‌های شدید پوستی، اندوکاردیت و پریتونیت با کاتترهای دیالیز در ارتباط هستند(۶۲). حداقل یک گروه تریکوسپورونوزیس در بخش مراقبت ویژه‌ی نوزادان گزارش شده است(۶۳). چندین طغیان تریکوسپورونوزیس ناشی از آب نیز گزارش شده است(۶۴). به نظر می‌رسد 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 فاکتور ها

برخلاف کاندیدیازیس 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 نا معلوم است. به هر حال در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید مانند گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، آسپرژیلوزیس تهاجمی مهم‌ترین عامل مرگ و میر مرتبط با عفونت باقی مانده است(۶۵). آسپرژیلوزیس ۵۹ درصد از همه عفونت‌های قارچی تهاجمی را شامل می‌شود و با مرگ و میر ۶ هفته‌ای ۲۲ درصد در ارتباط بود. این میزان مرگ و میر از آن‌چه که سابقاً گزارش شده است کم‌تر می‌باشد و ممکن است مربوط به افزایش استفاده از پیوند سلول های بنیادی خونساز بدون از بین بردن کامل مغز استخوان و استفاده از سلول‌های بنیادی خون محیطی که منجر به کوتاه شدن دوره ی نوتروپنی می‌شود، و یا تشخیص زودهنگام با استفاده از بیومارکرهای قارچی و استفاده زود هنگام و سریع ضد قارچ‌های وسیع الطیف مانند وریکونازول باشد(۶۶). البته مطالعات مختلف شیوع مقاومت‌های آزولی در *آسپرژیلوس فومیگاتوس* را در تمام دنیا از جمله ایران گزارش کرده‌اند که متاسفانه به‌طور قابل توجهی شیوع مقاومت‌های آزولی در آ.فومیگاتوس از ۳/۳ درصد به ۶/۶ درصد در ایران رسیده است(۶۷). به هر حال عواقب و پیامدهای آسپرژیلوزیس تهاجمی حتی از کاندیدیازیس منتشره نیز بدتر می‌باشد. گونه‌های *آسپرژیلوس* قارچ‌های رشته‌ای هستند که به صورت پراکنده و گسترده در محیط یافت می‌شوند مانند خاک، میوه‌های تازه و سبزیجات ؛ آن‌ها به وسیله پروپاگول‌های غیر جنسی که کونیدیا یا اسپور نامیده می‌شود تکثیر می‌شوند. مواجهه با اسپورهای هوایی *آسپرژیلوس* به کرات در محیط اطراف به خصوص در نزدیکی مواد آلی در حال تجزیه اتفاق می‌افتد. اگرچه این کونیدیاها (با قطر ۲/۵ الی ۳ میلی‌متر) مکرراً استنشاق می‌شوند، بیماری ریوی

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

تهاجمی در افراد دارای سیستم ایمنی سالم نادر است. آسپرژیلوزیس تهاجمی فرصت طلب در درجه اول، در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید اتفاق می‌افتد. *آ. فومیگاتوس* گونه‌ای است که اغلب اوقات با بیماری در ارتباط است درحالی‌که سایر گونه‌ها که شامل *آسپرژیلوس فلاووس*، *آسپرژیلوس نایجر* و *آسپرژیلوس ترئوس* می باشند از بیماران مبتلا به بیماری‌های تهاجمی جدا شده‌اند(۶۸،۶۹،۵۸،۵۹). آسپرژیلوزیس یک دلیل مهم ابتلا و مرگ و میر به میزان ۶۵ درصد تا ۹۲ درصد به خصوص در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژنیک و در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی که دچار نوتروپنی شده‌اند، می‌باشد(۷۰). بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی که کم‌تر درمعرض خطر آسپرژیلوزیس تهاجمی هستند شامل گیرندگان پیوند عضو سخت، بیماران مبتلا به ایدز و مبتلایان به بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌باشند (جدول شماره ۱)(۷۳-۷۱). مطالعات مختلف گزارشاتی در مورد افزایش آسپرژیلوزیس تهاجمی بدون وجود ریسک فاکتورهای مرسوم در بیماران با وضع وخیم بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، که شامل بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)، سیروز کبدی و هم‌چنین دریافت‌کنندگان کورتیکواستروئیدها می‌شود ارائه کرده‌اند(۷۴،۷۵). 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 جمعیت‌ها رخ می‌دهد(۷۶).

در مطالعه‌ای در بررسی ۳۴۲ بیمار مبتلا به ایدز، هنگامی که شمارش سلول های CD4 بیمار به کم‌تر از ۵۰ عدد در میکرو لیتر برسد ابتلا به آسپرژیلوزیس ریوی تهاجمی بیش‌تر رخ داده و با استفاده از داروهای استروئیدی، نوتروپنی و سایر عفونت‌های 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 سلول‌های بنیادی خونساز یا بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی اتفاق افتاده است. سایر جمعیت‌های بیمار که مشمول این طغیان‌ها می‌شوند، 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) می‌باشند(۷۸). آسپرژیلوزیس با مرگ و میر بیش‌تر از ۵۰ درصد در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های جدی سیستم ایمنی مرتبط می باشد. ریسک فاکتور های دیگر شامل نوزادان، بیماری‌های مزمن ریوی، بستری شدن در بخش‌های مراقبت ویژه و عمل‌های جراحی قفسه سینه می باشد. رایج ترین ناحیه ی عفونت در ۷۷ درصد موارد ریه‌ها (زیرا هوا مسیر اصلی انتقال اسپورهای قارچی می‌باشد) و حدوداً در ۵ درصد موارد ناحیه جراحی شده یا عفونت‌های پوستی بود. *آ. فومیگاتوس* و *آ. فلاووس* رایج‌ترین 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). نمونه‌گیری 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 عفونت‌های منتقله از طریق هوا ناشی از فعالیت‌های ساخت و سازی یا نوسازی و در ۱۷ درصد موارد به کیفیت نامطلوب هوا

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

نسبت داده شده است(۷۸). ناقل‌های محیطی گوناگون شامل عملکرد نادرست سیستم های تهویه، نگهداری ضعیف فیلتر های 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 آئروسل شدن احتمالی اسپورهای *آسپرژیلوس* را از دوش حمام‌ها نشان می‌دهد. در مطالعه‌ای دیگر ارتباط میان *آ. فومیگاتوسی* که از یک بیمار مبتلا به آسپرژیلوزیس بیمارستانی به دست آمده بود با اسپورهای به‌دست 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 حمّامی که در اتاق این بیمار بود ژنوتیپ یکسانی با ایزوله‌های به دست آمده از برونکوسکوپی داشت در حالی که آزمایش های 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، سرولوژی و روش‌های جدید تشخیصی(۸۵،۸۶) در جدول شماره ۲ آورده شده است.

درمان

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

۲-*زیگومیست ها*

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتور ها

زیگومیست ها قارچ های رشته ای 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 می شود نادر است، اما غالباً یک بیماری کشنده است. موکورمایکوزیس یک عفونت قارچی اورژانسی (Fungal emergency) است که تقریبا همیشه در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی یا بیماران دارای سطوح بالای آهن سرم دیده می شود. موکورمایکوزیس نسبت به سایر عفونت های قارچی فرصت طلب مانند عفونت های ناشی از گونه های *کاندیدا* و *آسپرژیلوس* کمتر رایج است. در کالبد شکافی‌ها، 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 می زنند؛ یعنی تقریبا ۵۰۰ مورد درسال در ایالات متحده آمریکا (۸۷). در سال‌های اخیر، اپیدمیولوژی موکورمایکوزیس نشان دهنده ی یک روند هشدار دهنده است. این عفونت که در گذشته تقریبا 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 اعضاء می‌باشد(۸۸). در یک مطالعه مروری سیستماتیک ۲۵ ساله در ایران ۹۸ مورد موکورومایکوزیس گزارش شده است که

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای 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 زمینه‌ای شامل دیابت (۳۶ درصد)، بدخیمی (۱۷ درصد)، پیوند عضو سخت (۷ درصد)، درمان با دسفریوکسامین (۶ درصد)، استفاده از داروی تزریقی (۵ درصد) و پیوند مغز استخوان (۵ درصد) بودند(۷۸). میزان مرگ و میر کلّی ۵۴ درصد اشاره شده است که شامل مرگ و میر بیش از ۸۰ درصد در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، مبتلایان به نارسایی کلیوی، بیماران تحت درمان با دسفریوکسامین و بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک می‌باشد. میزان مرگ و میر در زایگومایکوزیس ریوی ۷۶ درصد و در بیماری‌های منتشره سیستم عصبی مرکزی ۱۰۰ درصد بود(۹۰). عفونتی که غالباً از طریق استنشاق اسپورهای قارچ اتفاق می‌افتد منجر به بیماری سینوسی- ریوی می‌شود اما عفونت سیستمیک می‌تواند نتیجه ی تلقیح از پوست یا مخاط دستگاه گوارش باشد(۹۱). طغیان‌های یاتروژنیک هم چنین به علت استفاده از پانسمان زخم‌ها و تجهیزات پزشکی آلوده گزارش شده است. گروه‌های عفونت‌های پوستی در بیماران ارتوپدی و قلبی، کودکان مبتلا به لوسمی و بیمارانی که دچار سوختگی شده اند، اتفاق افتاده است. این عفونت‌ها با پانسمان چسب‌های الاستوپلاستی که احتمالاً با گونه‌های *رایزوپوس* و *آبسیدیا* 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 *رایزوموکور پوسیلوس* در بیماران مبتلا به لوسمی در ارتباط بوده است(۶۴). راه‌های غیر معمول سرایت به صورت استفاده از آبسلانگ های چوبی آلوده رد یابی شده است(۹۴). یک طغیان زایگومایکوزیس گوارشی ایجاد شده توسط *رایزوپوس* در ۱۲ بیمار مبتلا به بدخیمی خونی ناشی از آلودگی نشاسته‌ی ذرت مورد استفاده به عنوان یک ماده جانبی در تولید آلوپورینول و غذاهای آماده مصرف بوده است(۹۵). یک طغیان پوستی ناشی از *رایزوپوس دلمار*(*Rhizopus delemar*) میان ۵ بیمار کودک با ملحفه های بیمارستانی آلوده مرتبط بود(۹۶). از ریسک فاکتور های مهم دیگر می‌توان به استفاده از کیسه‌ی استومی کارایا (Karaya ostomy bags) اشاره کرد. مطالعه کوهورت انجام شده در مورد تمام بیمارانی که در طی دوره طغیان عفونت‌های پوستی ناشی از *رایزوپوس آریزوس* *Rhizopus arrhizus* (ژانویه تا آپریل سال ۲۰۰۵ میلادی) تحت عمل جراحی کلستومی یا ایلئوستومی قرار گرفته بودند، نشان می‌دهد 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 وتماس طولانی مدت آن با بافت پوست و هم‌چنین سرکوب شدید سیستم ایمنی در هفته قبل از بروز عفونت اشاره کرد. احتمالا آلودگی چسب کارایا ذاتی می‌باشد، زیرا این خمیر یک فرآورده‌ی گیاهی است و به همین دلیل محصول نهایی استریل نیست (خمیر کارایا در واقع چسبی است که کیسه را به سطح شکمی وصل می‌کند و از پوست در برابر خروج ترشحات از ناحیه اُستوما محافظت می‌کند. این خمیر از صمغ کارایا تشکیل می‌شود که از شیره درخت *Sterculia urens* که از گونه‌های بومی هند می‌باشد به دست می‌آید) (۹۴).

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

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

موکورمایکوزیس ریه‌ها بیش‌تر در بیماران مبتلا به لوسمی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند یا گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز رخ می دهد. در واقع، فرم ریوی چنین بیماری ای، رایج‌ترین فرمی است که در بیماران مبتلا به نوتروپنی یا گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی رخ می‌دهد(۱۱). در مقابل، عفونت‌های بافت نرم در بیمارانی که دچار اختلال در سدهای پوستی خود شده‌اند ویا در اثر تلقیح تروماتیک از خاک و نهایتاً در محیط‌های بیمارستانی با دسترسی مستقیم از طریق کاتترهای داخل وریدی و تزریق‌های زیرجلدی رخ می‌دهد. پانسمان‌های جراحی آلوده هم‌چنین به عنوان یک منبع موکورمایکوزیس پوستی دخیل بوده است. موکورمایکوزیس جلدی در یک بیمار متصل به ونتیلاتور مکانیکی در اثر استفاده از نوارچسب آلوده برای محکم‌کردن لوله‌ی اندوتراکئال رخ داده است(۹۹،۹۸).اخیرا یک طغیان یاتروژنیک موکورمایکوزیس 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 لوله‌های نازوگاستریک به بیماران داده می شد، این بیماران پس از مدتی دچار خونریزی‌های شدید دستگاه گوارشی شدند. نهایتا تشخیص آن به کمک کشت دادن نمونه‌های آسپیره شده از دستگاه گوارشی بیماران و هم‌چنین تهیه کشت از جعبه آبسلانگ 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 بافت‌های عفونی می‌باشد. در مشاهدات بیوپسی از بافت آلوده عناصر هایفی بدون تیغه، پهن شبیه روبان (Ribbon-like) که دارای زاویه قائمه هستند دیده می شود. ارگانیسم معمولا توسط دبریدمان‌های نکروتیک گسترده احاطه شده است. دیگر قارچ ها شامل *آسپرژیلوس*، *فوزاریوم* و *سودوسپوریوم* ممکن است شبیه *موکورال* ها در بیوپسی دیده شوند. اما این قارچ ها دارای تیغه میانی بوده و معمولا قطر آنها نازک‌تر و زاویه انشعاب آنها حادتر می‌باشد. جنس و گونه قارچی آلوده‌کننده بافت نیز فقط توسط کشت تشخیص داده می‌شود(۸۹).

درمان

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

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

درمان با استفاده از شلاته کننده های آهن

نزدیک به دو دهه است که می‌دانیم درمان بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با شلاته کننده‌ی آهن، دفروکسامین، میزان بروز موکورومایکوزیس تهاجمی را به میزان قابل توجهی افزایش داده است. به هرحال، امروزه واضح است که شلاته کردن آهن مکانیسمی نیست که توسط آن عفونت‌های موکورومایکوزیس ایجاد شوند؛ برعکس هنگامی که دفروکسامین از منظر میزبان انسانی شلاته کننده آهن است، *رایزوپوس* عملا از دفروکسامین به عنوان سیدروفور جهت ذخیره آهنی که قبلا برای قارچ‌ها غیر قابل دسترس بود، استفاده می‌کند. نقش مهم متابولیسم آهن در بیماری‌زایی موکورومایکوزیس، احتمال استفاده از شلاته کننده های موثر آهن را به عنوان درمان ضدقارچی کمکی نشان می‌دهد. بر همین اساس تاثیر استفاده از دو شلاته کننده

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

تجربی دیگر آهن علیه *رایزوپوس اوریزا* به صورت آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. برخلاف دفروکسامین، این شلاته کننده ها به ارگانیسم اجازه ی برداشت آهن را نمی‌دادند و به رشد ارگانیسم 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 خوکچه های هندی می‌شد، یکی از دو شلاته کننده‌های دیگر به صورت In vivo هیچ تاثیری بر عفونت نداشت و شلاته کننده‌ی 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 موش‌های 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 ودر امریکا وکانادا قابل استفاده و در دسترس است(۱۰۳). دفراسیروکس (Exjade,Novartis) یک شلاته کننده جدید آهن است که به صورت خوراکی تجویز می‌شود و اخیرا جهت درمان اضافه بار آهن در افراد مبتلا به آنمی‌های وابسته به انتقال مکرر خون مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفته است(۱۰۴). اخیرا از دفراسیروکس به عنوان یک عامل نجات‌دهنده در یک بیمار مبتلا به موکورمایکوزیس رینوسربرال پیشرفته استفاده شده است. این بیمار شواهد رادیوگرافیک از بیماری پیشرونده‌ی ساقه‌ی مغز Brain stem disease را علی‌رغم انجام جراحی‌های گسترده دبریدمان و ۷ ماه تجویز حداکثر دوز قابل تحمل آمفوتریسین B لیپوزومال نشان می‌داد. تنها ۷ روز پس از شروع درمان با دفراسیروکس پیشرفت بیماری معکوس شد. چندین هفته بعد تمامی درمان‌های ضدقارچی متوقف شدند و بیمار پس از آن به مدت یک سال بدون علایم بالینی و بدون بیماری باقی ماند. نتایج امیدوارکننده چنین تجربیاتی ضرورت انجام مطالعات بیش‌تر در مورد تاثیر شلاته کننده‌های آهن به عنوان درمان کمکی موکورومایکوزیس را نشان می‌دهند(۱۰۵).

نقش درمان با جراحی

موکورومایکوزیس عفونتی است که در اغلب موارد به سرعت پیش رونده است و درمان با ضدقارچ‌ها 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 این‌رو، حتی اگر ارگانیسم 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 موکورومایکوزیس‌های رینوسربرال، پوستی و ریوی، ۱۱ نفر از ۱۷ بیمار (یعنی ۶۵ درصد بیماران) تحت درمان با دارو های 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 فاکتور ها

فوزاریوم که یک ساپروفیت خاک است به صورت

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

نادر در میزبان‌های دارای سیستم ایمنی سالم بـه صـورت عفونت بافت‌های نرم یا مخاطی پس از تلقیح مستقیم این قارچ رشته‌ای به پوست و چشم (ماننـد کراتیـت) در اثـر تروما، ورود جسم خـارجی و سـوختگی یـا بـه صـورت انیکومایکوزیس ظاهر می‌شود. طغیان‌های کراتیت ناشی از آلودگی احتمالی محلول‌های لنزهای تماسی گـزارش شده است(۱۰۸). در مقابل، فوزاریوزیس تهـاجمی اساسـاً یک بیماری بیمارستانی در افـراد مبـتلا بـه نقـص ایمنـی می‌باشد. بیماری‌های تهاجمی عموماً در بیماران مبتلا بـه نـوتروپنی طـولانی مـدت بـه ویـژه در گیرنـدگان پیونـد سـلول‌هـای بنیـادی خونسـاز و بـه میـزان کـم‌تـری در گیرندگان پیوند عضو سخت گزارش شده است(۱۱۰،۱۰۹). اما عفونت‌های ناشی از *فوزاریوم* نسبت بـه عفونـت‌هـای ناشی از *آسپرژیلوس* حتی در وضعیت پیونـد نیـز کـم‌تـر رایج است. به عنوان مثال، در یک مطالعه، عفونـت‌هـای ناشی از *فوزاریوم* تقریباً ۹ بار کمتر از عفونت‌های ناشـی از *آسـپرژیلوس* در بیمـاران در حالـت پـس از پیونـد سلول‌های بنیادی خونساز دیده شد(۱۱۱).

در یک مطالعه گسترده از چند مرکز کـه در مـورد گیرندگان پیوند سلول های بنیـادی خونسـاز انجـام شـد، میـزان بـروز فوزاریـوزیس از ۱/۴ -۲ یـا ۵-۲۰ مـورد بـه ترتیب در هر ۱۰۰۰ پیوند اتولوگ یا آلوژنیـک متفـاوت است که این تفاوت به درجه‌ی عدم تطبیق آنتی ژن‌هـای لکوسیتی انسانی بستگی دارد(۱۰۹). رایج‌ترین گونـه‌هـای ایجاد کننده عفونت فوزاریوزیس، *فوزاریوم مونیلیفورم*، *فوزاریـوم سـولانی* و *فوزاریـوم اکسیسـپوروم* مـی‌باشـند. گمان می رود که بیشتر عفونت ها ناشی از سرایت از راه هوا باشد؛ به هرحال گزارش شده است که آلودگی سیستم آبرسانی بیمارستان منجر به آئروسـل شـدن کونیـدیاهای این قـارچ در هـوا شـده اسـت(۶۴). ریسـک فاکتورهـای دیگر در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

تشخیص

عفونـت‌هـای تهـاجمی *فوزاریـوم* اغلـب تظـاهرات پوستی را به صـورت نـدول هـای پورپـورایی بـا نکـروز مرکزی نشان می‌دهند. شواهد هیستوپاتولوژیک معمـولا تهاجمات عروقی را نشان می‌دهند(۱۱۲). در بررسی‌هـای هیستوپاتولوژی ارگانیسم به صـورت هـایف هـای دارای تیغه های شفاف دارای انشـعابات بـا زاویـه حـاده کـه بـا گونه‌های *آسـپرژیلوس* غیـر قابـل تشـخیص اسـت دیـده می‌شود. بر خلاف دیگر قارچ‌هـای تهـاجمی، *فوزاریـوم* در کشت خون در بیش از ۷۵-۴۰ درصد رشد مـی‌کنـد. به غیر از پوست، مکان‌های رایج درگیری معمولا ریـه و سینوس‌ها می‌باشند(۱۱۳).

درمان

داروی انتخابی جهت درمان عفونت‌های *فوزاریـومی*، وریکونـازول مـی‌باشـد کـه بـه تنهـایی و یـا ترکیـب بـا پلی‌ان‌ها داده مـی‌شـود. بـه عبـارت دیگـر فلوکونـازول، ایتراکونازول و فلوسایتوزین داروهای مناسبی علیه گونه‌هـای *فوزاریوم* نمی باشند. به جدول شماره ۳ رجوع شود.

پنوموسیستیس جیروسی

پنوموسیسـتیس جیروسـی کـه عامـل بیمـاری پنوموسیسـتیس اسـت، قـبلا بـه اختصـار PCP (Pneumocystis Jirovecii Pneumonia) گفته می‌شد. این پاتوژن یکی از عوامل قارچی ایجاد کننده ذات‌الریـه بینابینی سلولی می‌باشد. همراه باشیوع و گسترش بیماری ایدز در جهان موارد ابتلا به بیماری پنوموسیستیس بیشـتر شد. به نظر می رسد که پنومونی فرصت طلب ایجـاد شـده توسط پ. *جیروسی* (که جدیدا به عنوان قارچ طبقـه‌بنـدی شده است) ناشی از فعال شدن مجـدد عفونـت نهفتـه در طی دوره‌های سرکوب شدید ایمنی وابسته به سلول‌هـای T در گیرندگان پیوند و بیماران مبتلا به ایدز باشـد. بـه هـر حال گزارش‌های اخیر نشان دهنده‌ی سرایت احتمـالی ایـن عفونت به صورت فرد به فرد از راه هوا هستند(۱۱۵،۱۱۴). شواهد مولکولی هم‌چنین انتقال فرد به فرد پ. *جیروسی* را بـه عنـوان علـت احتمـالی طغیـان‌هـای پنومـونی پنوموسیستیس بـه ویـژه در میـان گیرنـدگان پیونـد کلیـه شناخته است(۱۱۵).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

۴-سایر قارچ‌های رشته‌ای مسبب عفونت‌های قارچی بیمارستانی

الف-گونه های سودوسپوریوم

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

جنس *سودوسپوریوم* شامل دو گونه ی مهم از نظر پزشکی است: *سودوسپوریوم آپیوسپرموم* (تلومورف *سودوآلشریا بوئیدی* *Pseudallescheria boydii*) و *سودوسپوریوم پرولیفیکنس* که در خاک، فاضلاب و آب‌های آلوده به فراوانی یافت می‌شوند. سودوسپوریوزیس بیانگر طیف وسیعی از بیماری های بالینی است که توسط این ارگانیسم ها ایجاد می شود. این قارچ می تواند به راحتی در ریه هایی که قبلا دچار آسیب شده اند به عنوان مثال در موارد توبرکلوزیس ریوی کهنه یا سیستیک فیبروزیس کلونیزه شود. عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم ها می تواند موضعی باشد، یا به بافت‌های اطراف گسترش یابد (گسترش عمیق) یا به اندام های دور منتشر شود (هماتوژنز). فرم منتشره ی این بیماری غالبا 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 قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی تگزاس بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۷ میلادی را بررسی کرده است، محل عفونت در ۲۲۲ مورد ریه/قفسه سینه، ۳۱ مورد سینوس ها، ۳۱ مورد استخوان ها/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 (عمدتا گرانولوماتوز مزمن و سندروم جابز)، بدخیمی‌های خونی و هم‌چنین گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی و افراد تحت درمان با آنتی‌نئوپلاستیک‌ها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی مستعد ابتلا به عفونت‌های ناشی از این قارچ‌های رشته‌ای هستند. اگرچه عفونت‌های ناشی ازگونه‌های *سودوسپوریوم* نادر است اما در بیماران مبتلا به سندروم هایپر ایمونوگلوبولین E گزارش شده است. برای بیمارانی که از حادثه غرق شدن در آب‌های آلوده نجات یافته‌اند، *س. آپیوسپرموم* 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). طغیان های ایجاد شده توسط گونه های *سودوسپوریوم* در بیماران مبتلا به لوسمی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند، گزارش شده است(۱۱۷). اگرچه *س. آپیوسپرموم* در تعدادی از موارد مایستومای زیرجلدی گزارش شده در بیماران مبتلا به نقص ایمنی دخیل بوده است، اما معمولا 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 شایع تر است اما در گیری دستگاه عصبی مرکزی نیز دیده شده است. چنین عفونت‌هایی در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز نسبت به گیرندگان پیوند عضوِ 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).

استراتژی های پیشگیری

با توجه به اینکه گونه‌های سودوسپوریوم در همه جا یافت می‌شوند، حذف این پاتوژن قارچی از محیط بیمارستان بسیار دشوار است اما پیاده سازی استراتژی‌های زیر می تواند کمک کننده باشد:

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

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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-گونه های آلترناریا

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

راسته *Pleosporales* که موجب بروز سینوزیت آلرژیک یا فئوهایفومایکوزیس جلدی یا زیرجلدی در میزبان‌های مبتلا به نقص سیستم ایمنی می شود، شامل قارچ های رنگی با رشد سریع مانند *بایپولاریس*، *کوروولاریا*، *اکسروهیلوم* و *آلترناریا* می‌باشد، که در این میان، مهم ترین علت بروز چنین بیماری های پوستی گونه های *آلترناریا* می باشند(۱۱۸-۱۲۰). علاوه بر این *آلترناریا* می تواند موجب بروز عفونت های چشمی (Oculomycosis) و اونیکومایکوزیس شود. اصطلاح فئوهایفومایکوزیس 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 فئوهایفومایکوتیک، عناصر قارچی مایل به قهوه‌ای در بافت یافت می‌شوند، بنابراین گونه‌های آسپرژیلوس، درماتوفیت‌ها و مخمرها در این دسته قرار نمی گیرند. *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 عمدتا شامل پاتوژن‌های گیاهی است اما بعضی از گونه‌های آن به ویژه *آلترناریا اینفکتوریا* (*Alternaria infectoria*) مرتبا 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 ویا تروما به ناخن‌ها در ارتباط می باشد(۱۲۱).

درمان

داروهای ضدقارچی متنوعی جهت درمان چنین عفونت‌هایی استفاده می شود؛ که شامل آمفوتریسین B به صورت موضعی یا سیستمیک، فلوسیتوزین، فلوکونازول موضعی و خوراکی، کتوکونازول موضعی، ایتراکونازول، وریکونازول موضعی و خوراکی می‌باشد. جهت رفع اکثر اشکال بیماری‌های ایجاد شده توسط گونه های آلترناریا به درمان‌های دارویی و جراحی به صورت توأمان نیاز است؛ البته به جز سینوزیت آلرژیک قارچی که استفاده از داروهای ضدقارچی معمولا 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 روش های 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 پرکاربرد ترین داروها جهت درمان عفونت های جلدی و زیرجلدی می‌باشند(۱۲۱) (جدول شماره ۳).

ج-گونه های کوروولاریا

جنس *کوروولاریا* حدودا از ۳۰ گونه تشکیل شده

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

است. این گونه ها که در گذشته غیر پاتوژن در نظر گرفته می شدند و به ندرت انسان‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دادند، امروزه به طور فزاینده ای به عنوان عامل ایجاد بیماری در انسان‌ها گزارش می شوند. گونه های *کوروولاریا* با سینوزیت آلرژیک، عفونت‌های چشمی مانند کراتیت و اندوفتالمیت در ارتباط هستند. عفونت‌های ناشی از *کوروولاریا* در اثر تلقیح مستقیم و یا استنشاق رخ می‌دهند(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 گونه‌ای 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 عفونت‌های انسانی در کل دنیا گزارش شده است. اغلب افراد مبتلا دارای بیماری‌های 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 ی مبتلا به فئوهایفومایکوزیس منتشره شدید با عامل *و. 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 نمونه‌های هوا، خاک و آب‌های صنعتی و فاضلاب ایزوله شده است. عفونت‌های 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 عفونت‌های 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 عفونت، 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 می‌شود(۹۳) و به کارگیری فیلترهای تهویه هوای HEPA و سیستم‌های جریان هوای لامینار در بخش‌های مراقبت ازبیماران حاصل شده است(۱۲۸،۱۲۷). هم‌چنین 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 عفونت تأثیر گذاشته است. از آن جا که مواجهه با اسپورهای گونه‌های *آسپرژیلوس* و سایر قارچ‌های رشته ای پاتوژن پس از ترخیص از بیمارستان نیز ممکن است در بیماران تحت ریسک بالا مانند گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژنیک به همراه بیماری پیوند علیه میزبان مزمن Chronic graft versus host disease (GVHD) که تحت کنترل با استروئیدها می‌باشند رخ دهد، آموزش بیمار برای کاهش مواجهه با اسپورهای قارچی و کموپروفیلاکسی توسط عوامل ضد قارچی ممکن است ضروری باشد. هم‌چنین یکی از اجزای اصلی این استراتژی‌های پیشگیری‌کننده، تدارک و ارائه‌ی 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).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

استراتژی‌های پیشگیری از بروز عفونت‌های قارچی تهاجمی در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز

اصطلاح بیمار مبتلا به نقص ایمنی شدید اغلب به گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژنیک اشاره دارد. به منظور پیاده سازی استراتژی‌های پیشگیری از عفونت‌های قارچی در چنین جمعیت‌هایی، ابتدا مشخص نمودن دوره‌های پرخطر پس از انجام پیوند ضرورت دارد. خطر ابتلا به عفونت در گیرنده ی پیوند سلول های بنیادی خونساز آلوژنیک 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. عفونت‌هایی که در طی این دوره رخ می دهند، عموما ناشی از باکتری‌ها، ویروس هرپس سیمپلکس، *کاندیدا* و گونه‌های *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. عفونت‌هایی که در طی این دوره رخ می‌دهند ناشی از سیتومگالوویروس Cytomegalovirus (CMV)، گونه های *آسپرژیلوس* و پ. *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. پاتوژن‌ها در درجه اول سیتومگالوویروس، ویروس واریسلا زوستر، باکتری‌های کپسول دار و گونه های *آسپرژیلوس* می باشند.

۱-ارائه محیط حفاظت شده

محیط حفاظت شده، یک محیط برای مراقبت تخصصی از گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز آلوژنیک در بیمارستان های تحت مراقبت حاد می‌باشد(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 سلول‌های بنیادی خونساز با اسپورهای قارچی موجود در هوا مانند *آسپرژیلوس* می‌باشد. ویژگی‌های ضروری یک محیط حفاظت شده عبارتند از:

- استفاده از فیلترهای ذرات معلق موجود درهوا با راندمان بالا(HEPA) به‌صورت مرکزی یا مجزا، با کارایی ۹۹/۹۷ درصد جهت حذف ذرات معلق۰/۳ میلی‌متری 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(≤۲/۵پاسکال)
- 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 می‌باشد:

۱- نظارت روزانه و حفظ فشار مثبت در این محیط.

۲-کاهش فعالیت هایی که موجب آئروسل شدن اسپور های 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 ماسک‌های N95)؛ هنگامی که خارج از محیط حفاظت شده فعالیت‌های ساخت و نوسازی در حال انجام است. تاثیر استفاده از ماسک در غیاب

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

فعالیت‌های 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 قارچ‌ها به ویژه در دوره‌های پرخطر نوتروپنی (به عنوان مثال در طی دریافت شیمی درمانی) توصیه شده است. چنین غذاهایی عبارت‌اند از: محصولات لبنی غیر پاستوریزه، پنیرهای کپکی، تخم مرغ و گوشت و ماهی نپخته و هم‌چنین 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 هرحال باتوجه به این که خطر مواجهه با چنین پاتوژن‌هایی چه در داخل محیط بیمارستان چه در اجتماع قابل حذف شدن نیست، به کارگیری استراتژی‌های جدید مانند استفاده از پروفیلاکسی ضدقارچی ضروری می‌باشد.

۴-کموپروفیلاکسی (جهت پیشگیری از عفونت‌های قارچی در گیرندگان پیوند سلول های بنیادی خونساز و هم چنین سایر بیماران در معرض خطر بالا)

الف- پیشگیری از کاندیدیازیس تهاجمی

به کارگیری کموپروفیلاکسی ضدقارچی در طی دوره ی پیش از جذب پیوند، که همراه با بروز نوتروپنی و موکوزیت می‌باشد، می‌تواند از انتشار گونه‌های درون زاد *کاندیدا* از دستگاه گوارش بیمار پیشگیری کند. استفاده از فلوکونازول جهت پیشگیری از کاندیدیازیس تهاجمی با رژیم آماده سازی شروع می‌شود و تا رفع نوتروپنی ادامه می یابد. سایر عوامل موثر در پیشگیری از کاندیدیازیس در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز عبارت‌اند از: میکافانژین، پوساکونازول و ایتراکونازول. ضمنا ایساوکونازول، تریازول جدید وسیع الطیف و وریکونازول تاثیر مشابهی را علیه بیش‌تر گونه‌های *کاندیدا* نشان می دهند(۵) (جدول شماره ۳).

کموپروفیلاکسی علیه کاندیدیازیس تهاجمی در زیر گروه های به دقت انتخاب شده از بیماران غیر مبتلا به نوتروپنیِ 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 درمعرض خطر بالا با نرخ کنترل عفونت بیش‌تر از ۵ درصد توصیه می کند. جدول شماره ۳ را مشاهده نمایید. مطالعات گذشته نگر نشان دهنده‌ی ارتباط میان درمان ضدقارچی تجربی وکاهش میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به کاندیدیازیس تهاجمی هستند. به هرحال مطالعات بالینی تصادفی اثربخشی درمان‌های تجربی را محدود ارزیابی کرده‌اند. یک مطالعه‌ی اخیر در مورد بیماران مبتلا به عفونت‌های داخل ابدومینال و در معرض خطر بالا که نیازمند عمل جراحی هستند، نشان می‌دهد که میکافانژین در پیشگیری از کاندیدیازیس تهاجمی خیلی موثرتر از دارونما نبوده است(۱۱۶). در مطالعات تصادفی دیگری از چند مرکز درباره‌ی بیماران در معرض خطر بالا برای کاندیدیازیس تهاجمی، فلوکونازول در مقایسه با دارونما با بهبود نتیجه همراه نبود. درمان‌های پیشگیری کننده ضد قارچی باید برای بیماران با وضعیت وخیم دارای ریسک فاکتورهای بالینی و مارکرهای جایگزین مثبت و شواهد کلونیزاسیون در نظر گرفته شود. درمان‌های تجربی ممکن است برای بیماران دارای ریسک فاکتورها وهم‌چنین تب‌های ناشناخته تجویز شود. درمان تجربی تنها بر اساس کلونیزاسیون *کاندیدا* توصیه نمی شود. براساس دستورالعمل‌های به روز شده‌ی انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا، برای

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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 آسپرژیلوزیس

با توجه به طولانی بودن دوره پرخطر ابتلا به آسپرژیلوزیس، در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز که به بیماری پیوند علیه میزبان مزمن دچار شده‌اند، استفاده از پروفیلاکسی ضد قارچ های رشته ای توصیه می شود. جدول شماره ۳ را مشاهده نمایید. داروهای ضدقارچی موثر در پیشگیری از ابتلا به عفونت‌های ناشی از قارچ های رشته ای عبارت اند از: پوساکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول و آمفوتریسین B لیپوزومال آئروسل 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 *آسپرژیلوس* هم‌چنین برای بیماران مبتلا به لوسمی میلوژنوس حاد و سندروم میلودیسپلاستیک در طی دوره های نوتروپنی طولانی مدت توصیه می شود. در میان گیرندگان پیوند عضو سخت گیرندگان پیوند ریه در معرض بیشترین خطر ابتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی هستند. دستورالعمل های 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 هم چنین در دوره‌های رد پیوند و تشدید سرکوب سیستم ایمنی توصیه می‌شود(۴).

ج- پیشگیری از پنومونی پنوموسیستیس

پروفیلاکسی ضد پنومونی پنوموسیستیس برای گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز و گیرندگان پیوند عضو سخت در طی دوره های پرخطر سرکوب سیستم ایمنی به ویژه ۱۰۰ روز نخست پس از پیوند توصیه می شود. رژیم توصیه شده شامل تری متوپریم سولفامتوکسازول و داروهای آلترناتیوآئروسل شده‌ی پنتامیدین، داپسون خوراکی و آتوواکون خوراکی می‌باشد(۱۲۹). عفونت‌های قارچی بیمارستانی به ویژه کاندیدمیا و آسپرژیلوزیس تهاجمی در بیماران با وضعیت وخیم و مبتلایان به نقص سیستم ایمنی مرگ ومیر بالایی را به همراه دارد. اجرای استراتژی های کنترل عفونت می‌تواند از کاندیدمیای ناشی از کاتتر و همچنین از مواجهه بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با اسپورهای هوایی *آسپرژیلوس* در فضای بیمارستان پیشگیری کند. در بیماران دارای ریسک بالا برای عفونت های قارچی تهاجمی، پروفیلاکسی ضد قارچی بایستی در طی دوران ضعف سیستم ایمنی حتما مد نظر قرار گیرد. با توجه به این‌که ریسک فاکتورهای اصلی برای عفونت‌های قارچی تهاجمی به طور فزاینده ای 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 می تواند خطر مرگ ومیر 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 قرارگیرد. به نظر می‌رسد روش‌های تشخیصی و توسعه استراتژی‌های درمانی جدید می بایستی 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، مبینا 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.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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. Rezai 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

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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 guillermondii 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.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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 beigelii 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 beigelii 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, Badiee 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(Supp4): 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.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

76. Patterson J, Peters J ,Calhoon 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 EBaarotMZS. 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.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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, Sehulster 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. Petrikkos 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.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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 Years9 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, Haeberli 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 jiroveci pneumonia in renal transplant recipients: P. jiroveci 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, Rodriguez-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-Desgarennes 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.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 23:00 +0330 on Monday February 18th 2019

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.