Review Article

Fungal Colonization in Patients with Cystic Fibrosis

Melika Laal Kargar[1] , Somayeh Fooladi-Rad[1] , Mehrnaz Mohammad Davoudi[1] , Soheila Khalilzadeh[2] , Maryam Hassanzad[2], Sabah Mayahi[3] , Sadegh Khodavaisy[4] , Hamid Badali[*3]
1 Student Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2Pediatric Respiratory Diseases Research Center, NRITLDS, Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3 Department of Medical Parasitology and Mycology/Invasive Fungi Research Center (IFRC), Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
4 Department of Medical Parasitology and Mycology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

(Received January 21, 2013; Accepted February 28, 2013)

Abstract

Due to the predisposing conditions in patients with cystic fibrosis (CF) caused by defective mucociliary clearance facilitates of colonization and invasion with bacteria and fungal species has dramatically increased. In different studies many opportunistic fungi such as Candida and Aspergillus species have been frequently isolated from the respiratory tract of patient suffering from cystic fibrosis. Molecular biotyping studies have revealed that some fungal genotypes are capable of chronically colonizing in the airways. Although colonization of *Candida* species was more common, other fungi such as *Aspergillus* species, *Scedosporium apiospermum*, and *Exophiala dermatitidis* frequently recovered from respiratory secretions of CF patients. Due to the predisposing conditions of fungi agent colonization in these patients, identification and preliminary diagnosis of infectious agents for early treatment and preventing the invasion is highly recommended. On the other hand, regarding the differences in epidemiology, virulence, and susceptibility profile in isolated species of fungi from cystic fibrosis patients, identification and discrimination of ethological agents are crucially important and further studies is highly suggested.

Keywords: Cystic fibrosis, CFTR, Fungal colonization, Antifungal drugs

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(Suppl-2): 204-218 (Persian).

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم ویژه نامه۲ اسفند سال ۱۳۹۱ (۲۱۸-۲۰۴)

کلونیزاسیون عوامل قارچی در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس

ملیکا لعل کارگر[۱] ، سمیه فولادی راد [۱] ، مهرناز محمد داودی[۱] ، سهیلا خلیل زاده[۲] ، مریم حسن زاد[۲] ، صباح میاهی[۳] ، صادق خداویسی[۴] ، حمید بدلی[۳]

چکیده

با توجه به شرایط مستعد بیماران کیستیک فیبروزیس در اثر نقص در عملکرد موکوسیلیاری و اختلال در مکانیسم عمل فاگوسیتوز و ایمنی سلولی، منجر به توسعه کلونیزاسیون عوامل میکروبی از جمله قارچ ها در ریه و تبدیل به حالت تهاجمی، در بسیاری از موارد حتی منجر به مرگ این بیماران می شود. در مطالعات مختلف قارچ های فرصت طلب از جمله گونه های کاندیدا و آسپرژیلوس بطور مکرر از مجاری تنفسی بیماران کیستیک فیبروزیس جدا شده است. مطالعات بیوتایپینگ مولکولی نشان داده است که ژنوتیپ های قارچی خاصی قادر به کلونیزاسیون مزمن در راه های هوایی می باشند. هرچند که کلونیزاسیون ناشی از گونه های کاندیدا شایع تر می باشد، ولی سایر قارچ ها از جمله گونه های آسپرژیلوس، سدوسپوریوم آپیوسپرموم و همچنین اگزوفیالادرماتیتیدیس نیز، از عمده ترین قارچ های رشته ای جدا شده از نمونه های تنفسی این بیماران گزارش شده اند. بنابراین با توجه به شرایط مستعد کلونیزاسیون عوامل قارچی در این بیماران، شناسایی و تشخیص اولیه عوامل عفونی جهت درمان به موقع و قبل از گسترش بیماری بسیار ضروری می باشد. از جهتی هم با توجه به تفاوت ها در اپیدمیولوژی، ویرولانس و حساسیت های دارویی گونه های قارچی مختلف جدا شده از این بیماران، شناسایی و افتراق آنها از هم بسیار مهم بوده و نیاز به مطالعه و تحقیق بیشتری در این زمینه دارد.

واژه های کلیدی : سیستیک فیبروزیس، ژن CFTR، کلونیزاسیون قارچی، داروهای ضد قارچی

مقدمه

سیستیک فیبروزیس (CF) بیماری اتوزومال با شیوع جهانی است که اولین بار در سال ۱۹۳۸ در ایالت متحده شناسایی شد. سالیانه ۱۰۰۰ مورد جدید از این بیماری تشخیص داده می شود(۱). CF در نتیجه کاهش پروتئین تنظیمی CFTR به علت جهش ژنی و متعاقب آن با افزایش کانال های سدیمی سلول های اپیتلیال مجاری هوایی، منجر به دهیدراته شدن مجاری و اختلال در حرکت مژه های تنفسی و همچنین منجر به نقص در

مؤلف مسئول: حمید بدلی – ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم ، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ های مهاجم
E-mail: badalii@yahoo.com

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری های تنفسی کودکان، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی سل و بیماری های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ های مهاجم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۱۱/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۱۱/۲۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۱۲/۱۰

سیستم دفاعی ریه می شود (۲). لذا در اثر تجمع ترشحات غیرعادی غلیظ و چسبناک در مجاری تنفسی، کبدی صفراوی، گوارشی و تولیدمثلی منجر به اختلالات بافتی در این ارگان ها از جمله نقص در سیستم تنفسی و علائم دیسترس تنفسی می گردد(۳). از طرفی هم مصرف مداوم آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و کورتیکواستروئید ها توسط این بیماران، همراه با نقص در سیستم دفاعی ریه، باعث ایجاد عفونت های ثانویه مزمن و بیماری انسدادی ریوی می شود(۴،۵). بنابراین با توجه به شرایط مستعد این بیماران در اثر نقص در عملکرد موکوسیلیاری ها و اختلال در مکانیسم عمل فاگوسیتوز و ایمنی سلولی، با توسعه کلونیزاسیون عوامل میکروبی از جمله باکتری ها و قارچ های فرصت طلب در ریه و تبدیل به حالت تهاجمی بیماری منجر به مرگ این بیماران می شود(۶).

امروزه مطالعات متعددی، عفونت های باکتریایی در این بیماران را مورد بررسی قرار داده اند که کلونیزاسیون راه های هوایی در مبتلایان به CF با عوامل باکتریایی از جمله استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفولانزا و پسودوموناس آئروژینوزا به فراوانی گزارش شده است (۹-۷) و این در حالیست که فقط مطالعات محدودی بروز و اهمیت عفونت های قارچی را در این بیماران مورد بررسی قرار داده اند و شیوع آلودگی ناشی از قارچ های فرصت طلب مهم در بیماران CF را گزارش کرده اند. این مطالعات نشان داده اند که قارچ های کاندیدا آلبیکنس، آسپرژیلوس فومیگاتوس، سدوسپوریوم آپیوسپرموم و اگزوفیالادرماتیتیدیس بطور معمول در بیماران CF دیده شده اند (۱۲-۱۰). این قارچ ها باعث کاهش عملکرد ریه شده، ولی هنوز ارتباط مستقیمی بین عفونت قارچی و بروز عفونت ریوی گزارش نشده است(۱۳،۱۴). در مطالعه Nagano و همکاران افزایش شیوع کلونیزاسیون قارچی در دستگاه تنفسی بیماران CF را از ۶ درصد در سال ۱۹۹۵ به ۱۳ درصد در سال ۲۰۰۵ در آمریکا گزارش شده که نشان دهنده افزایش میزان آلودگی به عفونت های قارچی در این بیماران می باشد(۱۴). همچنین در مطالعات اخیر نیز به افزایش شیوع گونه کاندیدا آلبیکنس(۹۳-۲۹/۴درصد) و گونه آسپرژیلوس فومیگاتوس (۵۸/۳- ۵/۹ درصد) اشاره شده است (۱۷-۱۵). با توجه به شرایط مستعد کلونیزاسیون عوامل قارچی در این بیماران، شناسایی و تشخیص اولیه عوامل عفونی جهت درمان به موقع و قبل از گسترش بیماری بسیار ضروری می باشد و از جهتی هم با توجه به تفاوت ها در اپیدمیولوژی، ویرولانس و حساسیت های دارویی گونه های قارچی، شناسایی و افتراق آنها از هم بسیار مهم بوده و نیاز به مطالعه و تحقیق بیشتری در این زمینه دارد .

لذا در مطالعه مروری حاضر سعی شده با استفاده از جستجو در بانک های اطلاعاتی خارج کشور نظیر Pub med Medline، Elsevier databases، Google scholar، Scopusو بانک های اطلاعاتی داخل کشور مثلIran doc ، Iran medex ، Magiran، SIDو MEDLIB با استفاده از واژه های کلیدی از قبیل سیستیک فیبروزیس، ژن CFTR، کلونیزاسیون قارچی، داروهای ضد قارچی که در مقالات مرتبط منتشر شده طی سالهای ۲۰۱۲-۱۹۶۶ استخراج کرده و با مروری در زمینه اهمیت کلونیزاسیون قارچی در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس صورت گیرد تا گامی در جهت روشن نمودن نقش قارچ ها در این بیماری ها برداشته شود .

پاتوژنیسیته عوامل قارچی در بیماران مبتلا به CF

مطالعات صورت گرفته در این زمینه، افزایش شیوع کلونیزاسیون مخمرها و قارچ های رشته ای در مجاری هوایی بیماران CF را نشان می دهند(۱۷). میزان جداسازی قارچ های مختلف در نمونه های مجاری تنفسی بیماران CF تا حدودی یکسان بوده ولی در این میان تفاوت هایی هم وجود دارد که می تواند ناشی از تفاوت در بکارگیری روش های مختلف تشخیصی، سن

بیماران و یا دیگر عوامل مرتبط باشد. به هر حال تفسیر اپیدمیولوژی و نقش میکروارگانیسم ها در بیماران CF و تعیین مکانیسم دقیق اثر آن ها بسیار مهم می باشد. در این قسمت سعی خواهد شد به تفکیک، قارچ های مرتبط با این بیماری مورد بحث قرار گیرند.

قارچ های مخمری

گونه های کاندیدا:

قارچ مخمری کاندیدا به‌طور کومنسال در حیوان ها و انسان ها وجود دارد و با توجه به فرصت طلب بودن می تواند در شرایطی بخصوص در بیماران با نقص ایمنی بیماریزا شوند(۱۸). این عوامل می توانند منجر به عفونت های مزمن، موضعی یا سیستمیک در خون و ارگان های مهم بدن بخصوص در بیماران ایمنو ساپرس شوند(۱۹،۲۰). بیشترین گونه هایی که به عنوان عامل مهم در عفونت‌های انسانی شناخته شده‌اند شامل کاندیداآلبیکنس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزئی، کاندیدا پاراپسیلوزیس و کاندیدا تروپیکالیس می باشند (۲۵-۲۱). مطالعات نشان داده اند که کاندیدا آلبیکنس از مجاری تنفسی ۹۳ درصد بیماران CF جدا شده است در حالیکه گونه های دیگر کاندیدا از ۲۰ درصد بیماران جدا شده است(۱۵). افزایش شیوع دیگر گونه های کاندیدا در برخی مقالات گزارش شده که این می تواند ناشی از افزایش توانایی شمار مختلفی از این گونه ها و یا شاید افزایش توانایی مقاومت آن ها به داروهای ضد قارچی باشد(۲۶). مطالعه Doern و همکاران نشان می دهد که گونه های غیر آلبیکنسی ۱۵ درصد گونه های کاندیدایی جدا شده را به خود اختصاص داده اند، که بترتیب کاندیدا تروپیکالیس (۶ درصد)، کاندیدا گلابراتا (۵ درصد) و کاندیدا پاراپسیلوزیس (۴ درصد) جداشدند(۲۷). Peltroche-LIacsahung و همکاران نیز گونه کاندیدا دابیلینسیس را در ۱۱ درصد از بیماران CF گزارش کردند(۲۸). همچنین در مطالعه ی Chotrimall و همکاران، کلونیزاسیون کاندیدا دابیلینسیس را در بیماران CF با سنین بالاتر (۳۰ سال) و بیماران ریوی پیشرفته گزارش شده است(۲۹). در ایران نیز در مطالعه لعل کارگر و همکاران (۳۰)، کاندیدا دابیلینسیس سومین ایزوله (۶/۶۶ درصد) از گونه های کاندیدا که از ۴/۷ درصد از بیماران جدا شده است که با فراوانی جداسازی در بیماران CF در ترکیه که توسط Gungor و همکارانش که در سال ۲۰۱۲ انجام شد، تا حدودی مطابقت داشت (۱۰/۱۷ درصد) و همچنین این میزان شبیه فراوانی در بیماران ایدزی در ترکیه می باشد(۳۱،۳۲). بررسی وضعیت آلودگی به گونه های کاندیدا دابیلینسیس و نقش آن در کلونیزاسیون طولانی مدت با استرین های کاندیدا در افزایش مدت بیماری یا عفونت و التهاب مزمن نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. کلونیزاسیون توام کاندیدا آلبیکنس با باکتری نیز در اکثر موارد گزارش شده است و در این حالت کاندیدا آلبیکنس در فاز رشته ای است که ارتباط مهمی با ویرولانس این اورگانیسم دارد(۳۳). این نوع آلودگی وابسته به چندین فاکتور فیزیولوژیکی مثل وضعیت رشد، شرایط تغذیه ای، ساختار سطحی مثل تاژک و پیلی تیپ ۵ و فاکتورهای ترشحی است(۳۴). کاندیدا آلبیکنس می تواند در بیوفیلم های بیماران CF همراه با باکتری سودوموناس، که سینرژیسم بین پروکاریوت و یوکاریوت است با هم باشند(۳۵).

قارچ های رشته ای

مطالعات نشان داده اند که از نمونه های مجاری تنفسی بیماران CF ، قارچ های رشته ای نیز به طور قابل توجهی جدا شده است. در سال ۱۹۹۷ طی مطالعه ای که در امریکا صورت گرفت، تنها از ۲ درصد بیماران CF قارچ های رشته ای جدا شد که این میزان در سال ۲۰۰۷ به ۲۸/۷ درصد رسید. به طور کلی در طی این تحقیق از ۲۵۴ بیمار طی سال های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۷، تنها ۴ ایزوله ی قارچی (۰/۰۰۴ درصد) به دست آمد(۳۶). برخی از مطالعات ارتباط معنا داری بین کلونیزاسیون قارچ های رشته ای و افزایش سن و درمان آنتی بیوتیک های وسیع الطیف پیدا کرده اند(۳۷،۳۸). در یک بررسی

که شیوع قارچ های رشته ای مهم در گیرندگان پیوند ریه در مرکز پزشکی پیتسبورگ امریکا در بین سال های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۷ ارزیابی شد، عفونت های رشته ای مهاجم در ۵ درصد بیماران (۱۴ مورد از ۳۰۴ مورد) پیوندی شامل ۷ مورد پنومونی نکروتیک مزمن، ۴ مورد آسپرژیلوما، ۳ مورد پنومونی قارچی مهاجم و تنها ۳ مورد در افرادی که درمان با داروهای تضعیف کننده ایمنی را در یک سال قبل از پیوند ریه مصرف کرده اند، دیده شد. احتمال کلونیزاسیون قارچ های رشته ای در بیماران CF ۱۱ درصد،(۴ مورد از ۳۵ مورد) بالاتر از دیگر بیماری های ریوی مهم (۴ درصد، ۱۰ مورد از ۲۶۹ مورد) می باشد(۳۹).

گونه های آسپرژیلوس

آسپرژیلوس فومیگاتوس از جمله قارچ های رشته ای است که مکرراً از کشت نمونه های تنفسی بیماران CF بد ست آمده، با میزان شیوع ۶ درصد تا تقریباً ۶۰ درصد (۴۰) یا ۵۶/۷ درصد و بیشتر از ۵۷ درصد از بیماران CF بطور مزمن با این قارچ کلونیزه می شوند(۱۴). آسپرژیلوس فومیگاتوس با تولید بعضی از متابولیت های ثانویه مثل گلیکوتوکسین و آنزیم های پروتئولیتیک مثل سرین پروتئاز می تواند به موکوس تنفسی صدمه بزند و منجر به نقص در حرکت مژک های تنفسی و مهار فاگوسیتوز شود(۴۱). گونه آسپرژیلوس تره‌ئوس به عنوان دومین گونه مهم آسپرژیلوس ها، جدا شده از نمونه های تنفسی بیماران CF گزارش شده است(۴۲) و دیگر گونه های آسپرژیلوس غیرفومیگاتوس که از نمونه های تنفسی بیماران CF بدست آمده، که بعضی از آن ها ممکن است مسئول کلونیزاسیون مزمن یا گذرا باشند مثل آسپرژیلوس تره‌ئوس، فلاووس، نایجر و نیدولانس با شیوع متفاوت در کشورهای اروپایی مختلف هستند (۴۴،۴۳). در مطالعه لعل کارگر و همکاران، جداسازی آسپرژیلوس تره ئوس با میزان ۳۷/۵ درصد بیشترین درصد را دارا بود(۳۰). Gungore و همکاران نیز فراوانی بالایی از جداسازی قارچ های رشته ای مثل آسپرژیلوس فومیگاتوس (۱۰/۴ درصد) و سپس گونه های غیر فومیگاتوس (۸/۳۳ درصد) را نشان دادند که ارتباط معناداری بین سن، جنس، مصرف آنتی بیوتیک و استروئیدها با رشد قارچ های رشته ای پیدا نشد (۳۱)، یافته های این مطالعه مشابه بررسی Bargon و همکاران بود (۴۵). بعضی از محققان ارتباط معنا داری بین حضور آسپرژیلوس فومیگاتوس و استافیلوکوک مالتوفیلا یا پسودوموناس آئروژینوزا گزارش کردند (۴۶، ۴۷). Amin و همکاران نشان دادند که بیماران CF با کلونیزاسیون آسپرژیلوس فومیگاتوس (عفونت مزمن با آسپرژیلوس فومیگاتوس) به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل که از نظر آلودگی با آسپرژیلوس فومیگاتوس منفی بودند، بیشتر مبتلا به باکتری پسودوموناس می باشند(۴۸). تشخیص ایزوله های بالینی آسپرژیلوس در سطح گونه بسیار حایز اهمیت بوده چرا که در الگوهای حساسیتی شان نسبت به داروهای ضد قارچی تفاوت معنی داری از خود نشان داده اند(۴۹).

ایتراکونازول اغلب برای درمان آسپرژیلوزیس مزمن و غیر مهاجم استفاده می شود(۵۱،۵۰)، داروی وریکونازول هم به عنوان خط اولیه درمانی برای آسپرژیلوزیس مهاجم توصیه می شود(۵۲). پوساکونازول هم به عنوان داروی پیشگیری کننده در بیماران ایمنوساپرس سفارش می شود(۵۳). اولین گزارش از مقاومت آسپرژیلوس فومیگاتوس به ایتراکونازول در سال ۱۹۹۷ بود(۵۴). به هر حال در مطالعات اخیر هیچ مقاومتی به آزول در ایزوله های جدا شده از بیماران CF پیدا نشده است(۵۵). میزان شیوع گونه های غیر آسپرژیلوس ناشناخته است که نیاز به مطالعه بیشتر بخصوص با روش های مولکولی را نشان می دهد.

گونه های سدوسپوریوم:

ممکن است شیوع قارچ های رشته ای غیر آسپرژیلوس به دلیل رشد زیاد باکتری پسودوموناس آئروژینوزا و

شیوع بالای گونه های آسپرژیلوس ناچیز پنداشته شود (۵۶). مطالعات نشان داده که سودوسپوریوم آپیوسپرموم به عنوان دومین قارچ رشته ای بعد از گونه های آسپرژیلوس، مرتبط با بیماران CF با شیوع ۱۱/۹– ۰/۵ درصد می باشد (۴۴، ۵۷). در اثر تلقیح تروماتیک یا انتقال از طریق کادر پزشکی، کونیدی های سدوسپوریوم آپیوسپرموم می تواند ایجاد عفونت های مختلفی نماید، از قبیل بیماری های تنفسی ، که شاید به دلیل استشناق کونیدیای موجود در هوا باشد که می تواند در میزبان حساس ایجاد شود و بیماری هایی در ارتباط با سینوزیت های قارچی، توپ قارچی در ریه و پنومونی های نکروز دهنده و نیز عفونت های منتشره در بیماران ایمونوساپرس ایجادکند (۵۸). با تغییرات تاکسونومی که اخیراً درمورد این قارچ اتفاق افتاده، به عنوان گونه کمپلکس شامل ۵ گونه ی مجزا می باشد، شناخته شده اند (۵۹). بر این اساس دو گونه قارچی از این ها هنوز در انسان مشاهده نشده است و ۳ گونه دیگر ممکن است مسئول کلونیزاسیون در مجاری هوایی بیماران CF باشند .

سدوسپوریوم آپیوسپرموم به عنوان دومین قارچ رشته ای مهم در ارتباط با بیماران CF با میزان شیوع ۸/۶ درصد شناخته شده است (۵۶). شیوع بالای بیماری CF در استرالیا و اتریش به میزان ۱۰ درصد و ۶/۵ درصد گزارش شد (۲۶،۲۷). در مطالعات صورت گرفته در این زمینه سدوسپوریوم آپیوسپرموم از ترشحات تنفسی که بطور معمول در پی کلونیزاسیون آسپرژیلوس فومیگاتوس که در مجاری هوایی دیده شده، بدست آمده است. در مطالعات ژنوتایپی انجام شده و جداسازی مکرر از بیماران و کلونیزه شدن طولانی مدت، نشان دهنده این است که سدوسپوریوم آپیوسپرموم معمولا مسئول کلونیزاسیون مزمن مجاری هوایی می باشد. هر بیمار توسط ژنوتایپ های مختلفی کلونیزه می شود و به مدت زیادی علی رغم درمان ضد قارچی دیده می شود (۶۰). Cimon و همکارانش در مطالعه ای نشان دادند سدوسپوریوم آپیوسپرموم ممکن است عامل برونکوپولمونواری قارچی شبیه ABPA باشد (۵۶). در بررسی که توسط Blyth و همکارانش صورت گرفت، ویژگی های ذاتی سدوسپوریوم آپیوسپرموم تنها در محیط های انتخابی تعیین شد (۶۱).

حساسیت گونه های مختلف نسبت به دارو های ضد قارچی متفاوت است و اغلب سدوسپوریوم اوراتیاسوم مقاوم به داروهای ضد قارچی است. احتمالاً کلونیزاسیون سدوسپوریوم در بیماران CF در پیشروی بیماری های ریوی به عنوان عامل عفونت در پیوند ریه هنوز مورد بحث است.

اگزوفیالا درماتیتیدیس

جنس اگزوفیالا از قارچ های شبه مخمری سیاه وابسته به خانواده Herpotrichiellaceae است ، که شامل ۲۸ گونه می باشد (۶۲). برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ و ۱۹۹۲ عفونت های ریوی به دلیل مخمر سیاه اگزوفیالا درماتیتیدیس گزارش شد (۶۳، ۶۴).قارچ اگزوفیالا انتشار وسیع جهانی دارد و عمدتاً در کشور آلمان در بیماران با زمینه CF یافت شده است (۱۱). شیوع کلونیزاسیون با این قارچ در آلمان و بلژیک از ۴/۸ تا ۱۵/۷ درصد متفاوت است و این در حالی است که در کشورهایی مثل فرانسه و شمال آمریکا شیوع کمتری دارد (۶۳ ، ۶۵). مطالعاتی هم به کلونیزاسیون اگزوفیالا به همراه پسودوموناس آئروژینوزا اشاره شده است (۶۶). فاکتورهای ژنتیکی ممکن است مسئول این نقص باشند، اگرچه ممکن است این امر برگرفته از شیوه زندگی متفاوت افراد در کشورهای مختلف باشد. برای مثال استفاده از وسایل حمام بخار، این قارچ برای زمان های طولانی در شرایط گرم و مرطوب می تواند زنده بماند (۴۰). با این وجود این نا همخوانی ها ممکن است بازتاب عدم تست های استاندارد قارچ شناسی از ترشحات تنفسی بیماران CF و همچنین تعیین این قارچ ها با روش های روتین جداسازی به دلیل کند رشد بودن

این قارچ باشد (۶۷،۶۳). بعلاوه به دلیل وابستگی آن به مخمرها و دیگر قارچ های رشته ای و باکتری هایی مثل سودوموناس، محیط انتخابی مثل اریتریتول کلرامفنیکل آگار را برای جداسازی اگزوفیالا بسیار توصیه کرده اند (۶۷). Horre و همکارانش از محیط اریتریتول کلرامفنیکل آگار (ECA) استفاده کردند و قادر به جداسازی اگزوفیالا از ۶/۲ درصد از بیماران شدند (۶۷). اگزوفیالا درماتیتیدیس یک عامل فرصت طلب است که به عنوان یک عامل بالقوه عفونت های سیستمیک در انسان می باشد و حضور آن در بیماران CFتوسط Hasse و همکارانش در سال ۱۹۹۰ اثبات شد (۶۳). امروزه خطر عفونت بدلیل اگزوفیالا درماتیتیدیس بخصوص در بیماران CF بدرستی اثبات نشده ولی با توجه به مطالعات انجام شده در مجموع ۲۰۱۲ عفونت بیمارستانی توسط اگزوفیالا گزارش شده که در اثر تزریق داخل رگی (۶۸) یا تزریق داخل مفصلی (۶۹)، یا از طریق داروها آلوده شده اند که در بعضی از موارد منجربه مرگ شدند (۷۰).-Blaschke Hellmessenو همکارانش، علائم بالینی و رادیولوژیکال عفونت ریوی را در شمار زیادی از بیماران شان مشاهده کردند (۷۱). در مطالعه دیگری، آنتی بادی خاص اگزوفیالا درماتیتیدیس در سرم بیماران CFکه از آن ها این قارچ جدا شده بود، یافت شد(۷۲). این اطلاعات نشان می دهد که کلونیزه شدن ناشی از اگزوفیالا درماتیتیدیس ممکن است عامل عفونت های ریوی در انسان، بخصوص آن هایی که از بیماری CF رنج می برند، باشد (۳۶). در مطالعه Kondoriو همکاران نیز میزان جداسازی بالایی از اگزوفیالادرماتیتیدیس از مجاری هوایی بیماران CF و همچنین ارتباط معنی داری بین حضور آسپرژیلوس فومیگاتوس و این قارچ در خلط مشاهده شد . در حالی که ارتباط منفی بین حضور اگزوفیالا و باکتری پسودوموناس آئروژینوزا نشان دادند. آن ها بر این باورند که رشد اگزوفیالا ممکن است تحت تاثیر از دیگر پاتوژن های مضر بواسطه این بیماران باشد (۷۳) .

حضور پاتوژن های فرصت طلب مثل بورخوردریاسپاسیا، به همراه قارچ هایی مثل اگزوفیالا درماتیتیدیس شناخته شده اند که در مجاری تنفسی بیماران CF کلونیزه می شود و ممکن است منجر به عفونت های کشنده در آن ها شود. تکنیک های روتین جداسازی برای تعیین این قارچ در نمونه های بیماران CFکافی نیست (۷۴)، بخصوص زمانی که پسودوموناس آئروژینوزا در نمونه وجود دارد زیرا پیوسیانین و ۱- هیدروفنازین تولید شده توسط باکتری مانع رشد قارچ می شود (۷۵). در یک بررسی اثبات شد که میزان جداسازی قارچ از محیط های حاوی آنتی بیوتیک خیلی بیشتر از شناسایی آن ها با استفاده از روش های رنگ سنجی مثل کالکوفلوروایت است(۷۲). با بررسی بیماران CF ، از آن ها قارچ های فرصت طلب جداشده می توان تشخیص وقوع قارچ هایی مثل اگزوفیالادرماتیتیدیس بوسیله ی جداسازی مکرر، عفونت توسط این قارچ را پیش بینی کرد. اطلاعات در مورد شیوع اگزوفیالادرماتیتیدیس در بیماران CF محدود است و بطور کلی تنها محدود به چند کشور است. علت این امر نامشخص است و احتمالا مربوط به تکنیک های کاربردی می باشد (۷۶).

سایرقارچ های رشته ای

مجاری تنفسی بیماران CF ممکن است اغلب بطور گذرا یا مزمن توسط قارچ های رشته ای دیگری مثل آلترناریا، کلادوسپوریوم، پنی سیلیوم و پسیلومایسس واریوتی کلونیزه شود(۱۴، ۸۲). دوگونه ترموفیلیک پنی سیلیوم امرسونی مرحله غیر جنسی *Talaromyces emersonii* و آسپرژیلوس فوزیپورا جدا شده از انسان، منحصراً در بیماران CF مشاهده شده اند (۴۱).

پنوموسیستیس جیروسی

پنوموسیستیس جیروسی یک قارچ فرصت طلب خاص با انتشار گسترده جهانی و عامل پنومونی در افراد نقص

ایمنی می باشد. اخیراً کلونیزاسیون پنوموسیستیس در بیماری های مختلف ریوی دیده شده است و شواهد زیادی از کلونیزاسیون این قارچ وجود دارد که می تواند اهمیت بالینی داشته باشد (۷۷). مطالعات کمی در اروپا در زمینه شیوع کلونیزاسیون پنوموسیستیس در بیماران CF انجام شده است که شیوع را به میزان ۲۱/۵- ۱/۳ درصد گزارش کرده اند (۸۰-۷۸) و هیچ اطلاعاتی درباره کلونیزاسیون پنوموسیستیس در بیماران CFخارج از اروپا وجود ندارد. در مطالعه ای که Montes- Canoو همکاران در زمینه شناسایی انتشار و تکامل، بر پایه ژنوتیپ پنوموسیستیس جیروسی بر روی ژن زیر واحد بزرگ (mt-LSU rRNA) در میتوکندری انجام شد، ژنوتیپ rRNA زیر واحد بزرگ پنوموسیستیس جیرووسی جداشده از ۳۳ نمونه تنفسی از بیماران CF با استفاده از روش هایNested-PCR و تعیین توالی، مورد بررسی قرار گرفت. سه ژنوتیپ متفاوت شامل ۳۶/۳ درصد ژنوتیپ ۱ (C248/C85)، ۱۵/۱ درصد ژنوتیپ ۲ (C248/A85)، ۴۲/۴ درصد ژنوتیپ ۳ (C248/T85) و ۶ درصد ژنوتیپ ترکیبی تعیین شدند. بیماران مورد مطالعه در طول یک سال که مورد بررسی قرار گرفتند، کلونیزاسیون مداوم با پنوموسیستیس جیروسی با ژنوتیپ ۳ را بیشتر نشان دادند (۸۱).

ویژگی های درمان ضد قارچی در بیماران CF

به طور معمول درمان ضد قارچی در بیماران CF در موارد کاندیدمی، آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم، آسپرژیلوما و آسپرژیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک (ABPA) استفاده می شود. در گذشته ایتراکونازول خوراکی (ITZ) به صورت محلول، اولین داروی انتخابی بود. هرچند داروهای ضد قارچی جدید با عملکردی متفاوت برای درمان عفونت های قارچی در جمعیت بیماران CF معرفی شدند ولی مصرف کورتیکواستروئیدهای خوراکی مثل متیل پردنیزول به عنوان درمان اولیه برای ABPA در بیماران CF توصیه شده است. این مسئله که چطور داروهای ضد قارچی برای درمان ABPA در بیماران CF می بایست مصرف شود، هنوز ناشناخته باقی مانده است. در برخی از بررسی ها درمان مناسب بعضی از بیماران که از ABPA رنج می برند و به درمان های رایج پاسخ نمی دهند، با anti-IgE توصیه شده است(۸۳). مشکلاتی که در ارتباط با تشخیص قطعی ABPA و تعیین بیماری مزمن به وجود آمده، احتمالاً در نتیجه افزایش در مصرف داروهای ضد قارچی در میان بیماران CFمی باشد(۵۵). در دهه های گذشته، گزارشاتی از افزایش مقاومت به ایتراکونازول در میان گونه آسپرژیلوس فومیگاتوس های جدا شده از بیماران با عفونت های مهاجم قارچی که از داروهای ضد قارچی استفاده می کردند وجود دارد (۸۵،۸۶). مقاومت به وریکونازول و پوساکونازول به ندرت گزارش شده است. هرچند مصرف این داروها در بیماران CF که پیوندی انجام نداده اند روتین نیست. اخیراً ارتباط آسپرژیلوس فومیگاتوس و مقاومت آن به آزول در بیماران آلرژیک مطرح شده است (۸۶). در زیر سعی خواهد شد، به داروهای شایع و موثر در درمان کلونیزاسیون های قارچی در بیماران CF بصورت اجمالی اشاره شود.

ایتراکونازول یک تری آزول ضد قارچی است که به همراه استروئیدهای استنشاقی برای درمان ABPA در بیمارن CF موثر می باشد. ایتراکونازول توسط زنجیره های جانبی هیدروکسیل به هیدروکسی ایتراکونازول متابولیزه می شود. در مرحله ثابت، هیدروکسی ایتراکونازول در غلظت نزدیک به دو برابر دارو یافت شده که بیشتر قارچ ها به این غلظت دارو نسبت به فرم اولیه دارو بیشتر حساسیت دارند. مصرف متابولیت های هیدروکسیله از ایتراکونازول محلول خوراکی در بیماران CF موثرتر است زیرا به صورت خوراکی غلظت آن در خون بیشتر از فرم کپسولی آن می باشد و

جذب فرم محلول سریع تر است. به علاوه فرم محلول خوراکی، مهار کننده های پمپ پروتون را کاهش نمی دهد. در یک بررسی فارماکونیتیکی که توسط Conwayوهمکارانش در بیماران CF انجام شد، غلظت ثابت ایتراکونازول بعد از حداکثر ۸ روز بدست آمد(۸۷). در روز چهاردهم جذب متوسط پلاسما ۲۶۸-۴۰۴ mg/ml (در سنین کمتر از ۱۶، ۵= n) و ۴۷۰-۷۷۹mg/ml (سنین بالای ۱۶، ۱۱= n) بود. همه بیماران جوان و ۵۰ درصد بیماران مسن که غلظت پلاسما به حداقل وضع ثابت به بالاتر از ۲۵۰ mg/ml رسید، حذف شدند. همچنین در یک بررسی گونه غیر فومیگاتوس مقاوم به گروه آزول و غیر آزول تعیین شدند (۸۳).

داروی وریکونازول از تریازول های ثانویه داروهای ضد قارچی است که بوسیله مهار CYP3A4اثر می گذارد. این دارو استعداد بالایی برای تداخل با داروهای دیگر دارد (۸۸). در بررسی انجام شده بر روی ۲۱ کودک در سنین۱۶-۵ سال (به طور متوسط ۱۱/۳ سال) که وریکونازول به مدت ۱ تا ۵۰ روز(به طور متوسط ۲۲ روز) دریافت می کردند (۸۹)، در دو کودک با ABPAعودکننده که فقط وریکونازول استفاده می کردند، حال عمومی بهبود یافت و پارامترهای سرولوژی برای بیشتر از ۱۳ ماه بدون استفاده از استروئیدهای خوراکی مشاهده شد . همچنین وریکونازول به طور ترکیبی با داروهای تعدیل کننده ایمنی در کودکان ۱۱ ساله مبتلا به ABPA استفاده شد و بهبودی قابل توجهی در عملکرد ریه و پارامتر های سرولوژی اتفاق افتاد. اما در کودکان ۸ ساله بدون ABPAکه دچار عود بیماری بودند و عامل قارچی آسپرژیلوس فومیگاتوس از آن ها جدا شده بود و اغلب از وریکونازول استفاده می کردند، بهبودی حاصل نشد .

در مطالعه دیگری، خاصیت دارویی وریکونازول در بیماران CF همراه با پیوند ریه ارزیابی شد. دوره درمانی وریکونازول از ۹ روز تا ۲۲ ماه بود. دوز استاندارد توصیه شده (۲۰۰ میلی گرم، دو بار در روز)، غلظت آن در پلاسما ۲۰،۴۰۵ mg/l درصد از بیماران را در پی داشت. بی اثری مقدار دوز دوره ای دارو را می توان بوسیله ی ضد قارچ های دیگر مثل کاسپوفونجین جبران کرد. غلظت وریکونازول به سطح خونی آسپارتات آمینوترانسفراز وابستگی قابل توجهی دارد در حالیکه به سطح بیلی روبین وابسته نیست. تغییر زیاد در غلظت آزول ها در تداخلات دارویی و احتیاجات تنظیمی آن ها تاثیر می گذارد. کنترل دوره ای دارو حائز اهمیت است، زیرا سطح پلاسمایی وریکونازول در بیماران CF پیوندی تحت درمان با این دارو نامشخص است، با استفاده از ترکیب دارویی می توان غلظت وریکونازول را در سطح ثابت بین ۱تا ۲ mg/l تنظیم نمود (۹۰).

اخیراً داروی پوساکونازول خوراکی با دوز ۸۰۰ mg/day برای استفاده در بیماران جوان مبتلا به CF توصیه شده است. تاثیرات پوساکونازول بر متابولیت CYP3A4 همانند دیگر آزول ها (ایتراکونازول و وری کونازول) می باشد. استفاده از پوساکونازول به همراه تاکرولیموس در ۱۴ بیمار پیوند ریه مبتلا به CF ارزیابی شد (۹۱). پوساکونازول متابولیسم CYP3A4 تاکرولیموس را مهار می کند، در نتیجه باعث کاهش مقدار تاکرولیموس توسط فاکتور ۳، با شیب ناچیز ۲mg/day می شود. در بررسی های گذشته مرتبط با ایتراکونازول و وریکونازول نشان داد مقدار تاکرولیموس می توانست توسط فاکتور ۴ و ۵ به ترتیب کاهش یابد. در بررسی ها تداخل آزول با تاکرولیموس در بیماران CF همراه با پیوند ریه دیده شده است .

بحث و نتیجه گیری

در بیماران CF، موکوس غلیظ و چسبنده در برونش تولید شده و از راه های هوایی پاک نمی شود که منجر به علائم تنفسی می گردد. نمونه های ترشحی از بیماران CF مکرراً توسط برخی از میکرواورگانیسم های فرصت طلب مثل پسودوموناس آئروژینوزا،

استافیلوکوک اورئوس، گونه های آسپرژیلوس و کاندیدا آلبیکنس، اگزوفیا لادرماتیتیدیس و پنوموسیستیس جیروسی، به دلیل کلونیزه شدن آن ها در مجاری تنفسی بیماران آلوده می شوند .

از آنجایی که کلونیزه شدن مزمن قارچی در مجاری تنفسی بیماران CF باعث مشکلاتی در سلامت و مراقبت از مجاری هوایی این بیماران شده است و این کلونیزاسیون رو به افزایش است، می توان با استفاده از محیط های کشت مناسب و روش های مولکولی به تشخیص دقیق گونه های قارچی کمک کرد. تعیین توالی DNA به تشخیص و تعیین دقیق گونه های مختلف قارچی در بیماران CF کمک می کند(۹۲). از آنجا که بیماران CF در معرض استنشاق طیف گسترده ای از ژنوتیپ های قارچی می باشند و تنها برخی از آن ها قادر به کلونیزاسیون مزمن راه های هوایی می باشند، این مسئله که چه دلایلی وجود دارد برای انتخاب ژنوتیپ و گرایش برخی ژنوتیپ ها برای تولید بایوفیلم هنوز ناشناخته است. درمطالعات آینده باید در زمینه اثر بیوفیلم قارچی بر ریه بیماران CF و عدم درمان ضد قارچی بیشتر پرداخته شود. تعداد کمی از مطالعات دارویی تنوع بالایی برای ایتراکونازول، وریکونازول و پوساکونازول را نشان داده اند و بنابراین نظارت بر دارو درمانی توصیه می شود. مطالعات آینده باید بیشتر در زمینه رسیدگی به دوز مناسب برای داروهای ضد قارچی آزولی در بیماران CF و همچنین درمان ترکیبی، جهت غلبه بر شکست درمانی به دلیل غلظت کم دارو یا کاهش حساسیت به داروی ضدقارچ، بخصوص در تولید بیوفیلم قارچ بر روی سطح سلول بپردازند .

شماره	مطالعات انجام گرفته	منبع	کشور	تعداد بیماران سیستیک فیبروزیس	گونه های مخمری	گونه های اگزوفیالا	قارچ های رشته ای
۱	Nelson et al, 1979	۹۳	آمریکا	۳۷	-	-	٪۵۷
۲	Laufer et al, 1984	۹۴	آمریکا	۵۵	–	–	٪۹
۳	Schoenheyder et al, 1985	۹۵	دانمارک	۱۵۰	-	-	٪۵۰
۴	Penketh et al, 1987	۹۶	انگلستان	۲۸۸	-	-	٪۹/۴
۵	Bauernfeind et al, 1987	۱۶	آلمان	۱۰۲	-	-	٪۵/۹
۶	Haase et al, 1991	۱۰	آلمان	۱۲۱	-	٪۹	-
۷	Mroueh and Spock 1994	۹۷	آمریکا	۲۳۶	-	-	٪۲۵
۸	Blaschke et al, 1994	۹۸	آمریکا	۵۱	-	٪۱۵/۷	-
۹	Becker et al, 1996	۹۹	آمریکا	۴۹	-	-	٪۱۶
۱۰	Milla et al, 1996	۱۰۰	آمریکا	۳۷۰	-	-	٪۱۲/۲
۱۱	Burns et al, 1998	۱۳	آمریکا	۴۶۵	-	-	٪۳/۲
۱۲	Bakare et al, 2003	۷۴	آلمان	۹۴	٪۷۸/۷۲	٪۱/۱	٪۵۳/۱۹
۱۳	Horre et al, 2004	۶۷	آلمان	۸۱	٪۶۲/۸۷	٪۶/۲	٪۳۲/۱۱
۱۴	Nagano et al, 2010	۱۰۱	ایرلند	۷۷	٪۹۷	٪۳/۹	٪۹/۱
۱۵	Lebecque et al , 2010	۷۶	بلژیک	۱۵۴	-	٪۵/۸	-
۱۶	Sudfeld et al, 2010	۳۶	آمریکا	۶۱۴	٪۲۸/۵۰	–	٪۴۱/۳۶
۱۷	Kondori et al, 2011	۷۳	سوئد	۲۷۵	–	٪۱۸/۹۷	–
۱۸	Güngör et al, 2012	۳۱	ترکیه	۴۸	٪۷۹	-	٪۳۹/۵۸
۱۹	Laalkargar et al, 2013	۳۰	ایران	۴۲	٪۷۳/۸	–	٪۱۹/۰۴

References

1. Andreoli ThE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 8 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
2. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Chest 2004; 125 (90010): 1–39.
3. De Lisle RC. J Clin Invest 2009; 119 (9): 2535–7.
4. Ren, C.L , Pasta DJ, Rasouliyan L, Wagener JS, Konstan MW, Morgan WJ. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with cystic fibrosis. J Pediatr 2008; 153: 746–751.
5. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 918 – 951.
6. Lipuma, J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 299–323.
7. Mowat, E, Paterson S, Fothergill JL,et al. Pseudomonas aeruginosa population diversity and turnover in cystic fibrosis chronic infections. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1674–1679.
8. Singh, P.K, Schaefer AL, Parsek MR,et al. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. Nature 2000; 407: 762–764.
9. Bjarnsholt, T, Jensen PØ, Fiandaca MJ, Pedersen J, et al. Pseudomonas aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2009; 44: 547–558.
10. Haase G, Skopnik H, Groten T, Kusenbach G, Posselt HG. Long-term fungal cultures from sputum of patients with cystic fibrosis. Mycoses 1991; 34(9-10):373-6.
11. Kusenbach G, Skopnik H, Haase G, Friedrichs F, Dohmen H. Exophiala dermatitidis pneumonia in cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1992; 151: 344–346.
12. Diemert D, Kunimoto D, Sand C, Rennie R. Sputum Isolation of Wangiella dermatitidis in Patients with Cystic Fibrosis. Scand J Infect Dis 2001; 33(10):777-9.
13. Burns JL, Emerson J, Stapp JR, et al. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. Clin Infect Dis 1998; 27(1): 158–163
14. Nagano Y, Millar BC, Johnson E, et al. Fungal infections in patients with cystic fibrosis. Rev Med Microbiol 2007;18(1): 11–16.
15. Muthig M, Hebestreit A, Ziegler U, Seidler M, Mu¨ller FM. Persistence of Candida species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Med Mycol 2010; 48: 56–63.
16. Bauernfeind A, Bertele RM, Harms K, et al. Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. Infection 1987; 15: 270–7.
17. Horre R, Symoens F, Delhaes L, Bouchara JP. Fungal respiratory infections in cystic fibrosis: a growing problem. MedMycol 2010; 48(Suppl. 1): 1–3.
18. Ryan KJ; Ray CG .Sherris Med Microbiology 2004; McGraw Hill.
19. Hedayati.T, Kulkarni.R. Candidiasis in Emergency Medicine, Medscape Reference, Updated Apr 15, 2010.

20. dEnfert C; Hube B. Candida: Comparative and Functional Genomics. Caister Academic Press 2007.

21. Tavanti A, Davidson AD, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. Candida orthopsilosis and Candida metapsilosis spp. nov. to replace Candida parapsilosis groups II and III . J Clin Microbiol 2005; 43: 284 – 292.

22. Denning D. Fortnightly review: management of genital candidiasis. BMJ 1995; 10: 1241 – 1244.

23. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. Microbiol Mol Biol Rev 2003; 67: 400 – 428.

24. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414 – 421.

25. Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. Drugs 2009; 69 (Suppl. 1): 65 – 73.

26 Reiss E, Tanaka K, Bruker G et al. Molecular diagnosis and epidemiology of fungal infections. Med Mycol 1998; 36(Suppl. 1): 249–257.

27 Doern GV, Brogden-Torres B. Optimum use of selective plated media in primary processing of respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1992; 30(10): 2740–2742.

28 Peltroche-Llacsahuanga H, Dohmen H, Haase G. Recovery of Candida dubliniensis from sputum of cystic fibrosis patients. Mycoses 2002; 45(1–2): 15–18.

29 Chotirmall SH, O' Donoghue E, Bennett K, et al. Sputum Candida albicans presages FEV1 decline and hospitalized exacerbations in cystic brosis. Chest 2010; May 14 [Epub ahead of print].

30. Laalkargar M, Khalilzadeh S, Fooladi Rad S, Sadr S, Shokohi T, Badali H. Recovery of Candida and Aspergillus species in Iranian patients suffering from cystic fibrosis .Med Mycol 2013 (Submited).

31. Güngör O, Tamay Z, Güler N, Erturan Z. Frequency of fungi in respiratory samples from Turkish cystic fibrosis patients. Mycoses 2012; doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02221.x.

32. Tekeli A, Koyuncu E, Dolapci I, Guven GS, Sahin GO, Uzun O. Detection of Candida dubliniensis in oropharyngeal samples of Turkish HIV-positive patients. Mycoses 2005; 48:197–201.

33. Lo HJ, Kohler JR, DiDomenico B, et al. Non lamentous C. albicans mutants are avirulent. Cell 1997; 90: 939 – 949.

34. Hendrickson EL, Plotnikova J, Mahajan-Miklos S, Rahme LG, Ausubel FM. Differential roles of the Pseudomonas aeruginosa PA14 rpoN gene in pathogenicity in plants, nematodes, insects, and mice. J Bacteriol 2001; 183: 7126 – 7134.

35 Williams P, Camara M. Quorum sensing and environmental adaptation in Pseudomonas aeruginosa: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. Curr Opin Microbiol 2009; 12: 182–191.

36 Sudfeld CR, Dasenbrook EC, Merz WG, Carroll KC, Boyle MP. Prevalence and risk factors for recovery of filamentous fungi in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9 (2): 110–116

37 De Vrankrijker, A. M., van der Ent CK, van Berkhout FT, et al. Aspergillus fumigatus colonisation in cysticfibrosis: implications

for lung function Clin. Microbiol. Infect 2011; 17(9):1381-6.

38 Valenza G, Tappe D, Turnwald D, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008; 7:123–7.

39 Vadnerkar A, Clancy CJ, Celik U et al. Impact of mold infections in explanted lungs on outcomes of lung transplantation. Transplantation 2010; 89(2), 253–260

40 Matos T, de Hoog GS, de Boer AG, de Crom I, Haase G. High prevalence of the neurotrope Exophiala dermatitidis and related oligotrophic black yeasts in sauna facilities. Mycoses 2002; 45(9–10), 373–377.

41 Latge JP. The pathobiology of Aspergillus fumigatus. Trends Microbiol. 2001. 9(8), 382–389

42 Pihet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of lamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic brosis a review. Med Mycol 2009; 47: 387 – 397.

43 Sauter E, Hubert D, Baixench MT, Paugam A. Characteristics andconsequences of fungal respiratory colonization of 201 adults patients with cystic fibrosis (CF). 1st meeting of the ISHAM working group on ‘ Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis 2009.

44 Borman AM, Palmer MD, Linton CJ, and Johnson EM. The identity and antifungal susceptibilities of lamentous fungi isolated from CF patients (2006 – 2009) at the UK Mycology Reference Laboratory. 1st meeting of the ISHAM working group on ‘Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis. Angers, France, 7 – 8 June 2009.

45 Bargon J, Dauletbaev N, Ko¨hler B, Wolf M, Posselt HG,Wagner TO. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of Aspergillus colonization in adult cystic fibrosis patients. Respir Med 1999; 93: 835–8.

46 Paugam A, Baixench MT, Demazes-Dufeu N, et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. MedMycol 2010; 48(Suppl. 1): 32–6.

47 Marchac V, Equi A, Le Bihan-Benjamin C, Hodson M, Bush A. Case-control study of Stenotrophomonas maltophilia acquisition in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2004; 23: 98–102.

48 Amin R, Dupuis S, Aaron D, Ratjen F. The effect of chronic infection with Aspergillus fumigatus A on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. Chest 2010; 137:171–176 .

49 Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, et al. Aspergillus section Fumigati: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identi cation. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1244 – 1251.

50 Howard SJ, Pasqualotto AC, and Denning DW. Azole resistance in allergicbronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus bronchitis. ClinMicrobiol Infect 2010; 16:683–688.

51 Leon, E. E., and T. J. Craig. Antifungals in the treatment of allergicbronchopulmonary aspergillosis. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82:511–516.

52 Herbrecht, R., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primarytherapy of invasive aspergillosis. N. Engl. J Med 2002; 347:408–415.

53 Cornely OA, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N. Engl. J Med 2007; 356:348–359.

54 Denning DW, et al. Itraconazole resistance in Aspergillus fumigatus.Antimicrob. Agents Chemother 1997; 41:1364–1368.

55 Amorim A, Guedes-Vaz L, and Araujo R. Susceptibility to five antifungals of Aspergillus fumigatus strains isolated from chronically colonised cystic fibrosis patients receiving azole therapy. Int J Antimicrob Agents 2010; 35:396–399.

56 Cimon B, Carrere J, Vinatier JF et al. Clinical significance of Scedosporium apiospermum in patients with cystic fibrosis. Eur. J Clin Microbiol InfectDis 2000; 19(1): 53–56 .

57 Horre R, Marklein G, Siekmeier R, Reiffert SM. Detection of hyphomycetes in the upper respiratory tract of patients with cystic fibrosis. Mycoses 2011; 54: 514–22.

58 Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, et al. Scedosporium apiospermum: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. Med Mycol 2006; 44(4): 295–327.

59 Gilgado F, Cano J, Gene J, Guarro J. Molecular phylogeny of the Pseudallescheria boydii species complex: proposal of two new species. J Clin Microbiol 2005; 43(10): 4930–4942.

60 Defontaine A, Zouhair R, Cimon B et al. Genotyping study of Scedosporium apiospermum isolates from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2002; 40(6), 2108–2114.

61 Blyth CC, Harun A, Middleton PG et al. Detection of occult Scedosporium species in respiratory tract specimens from patientwith cystic fibrosis by use of selective media. J Clin Microbiol 2010; 48(1), 314–316.

62 Kirk PM, Cannon PF, Minter DW, Stalpers JA. Dictionary of the Fungi Wallingford, UK: CABI 2008; p. 251

63 Haase G, Skopnik H, Kusenbach G: Exophiala dermatitidis infection in cystic fibrosis. Lancet 1990; 336:188–189.

64 Maertens J, Lagrou K, Deweerdt H et al. Disseminated infection by Scedosporium prolificans: an emerging fatality among haematology patients. Case report and review. Ann Hematol 2000; 79(6): 340–344.

65 Gigi J, Lebecque P, Reychler G, Symoens F. Exophiala dermatitidis: airway colonisation of the upper respiratory tract in Belgian cystic fibrosis patients. Presented at: Annual Congress of the Belgium Society of Mycology. Brussels, Belgium 2008.

66 Koch C, Cuppens H, Rainisio M et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. Pediatr. Pulmonol 2001; 31(1), 1–12.

67 Horre R, Schaal KP, Siekmeier R et al. Isolation of fungi, especiall Exophiala dermatitidis, in patients suffering from cystic fibrosis. A prospective study. Respiration 2004; 71(4), 360–366

68 Kabel PJ, Illy KE, Holl RA, Buiting AG, Wintermans RG: Nosocomial intravascular infection with Exophiala dermatitidis. Lancet 1994; 344:1167–1168.

69 Afsarian MH, Shokohi T, Arzanlou M, Taheri Sarvtin M, Badali H. Phaeohypomycosis due

Dematiaceous Fungi; a Review of the Literatures. J Mazand Univ Med Sci 2012; 22: 109-136

70 Anonymous: FDA issues warning on injected drugs. ProMED-mail post, a program of the Int Soc for Infect Dis AP Online (cited16 November 2002); available from the Internet: http://www.promedmail.org.

71 Blaschke-Hellmessen R, Paul KD, Ulbrich K,Jentsch Y: Exophiala dermatitidis bei Mukoviszidose. Diagnostik, klinische Bedeutungund Therapie (poster 26, abstract). 29th Annual Meeting of the German-speaking Mycological Society (DG-Myk), Dresden, Sept 1997; p 108.

72 Haase G, Conrad C, Kentrup H, Schnitzler N:Nachweis von Exophiala dermatitidis-spezifischen Antikörpern bei Patienten mit Cystischer Fibrose (poster 22, abstract). 31st Annual Meeting of the German-speaking Mycological Society (DG-Myk), Aachen, Sept 1997; p 93.

73 Kondori N, Gilljam M, Lindblad A, Jonsson B, Moore ERB, Wenneras C. High recovery rate of Exophiala dermatitidis in the airways of cystic fibrosis patients is associated with pancreatic insufficiency. Clin Microbiol 2011; 49(3): 1004-1009.

74 Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nubling G. Prevalence of Aspergillus fumigatus and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic brosis. Mycoses 2003; 46: 19 – 23.

75 Kerr JR, Taylor GW, Rutman A, Hoiby N,Cole PJ, Wilson R: Pseudomonas aeruginosa pyocyanin and 1-hydroxyphenazine inhibit fungal growth. J Clin Pathol 1999; 52:385–387.

76 Lebecque P, Leonard A , Huang D , Reychler G, Boeras A , Leal T & Symoens F.Exophiala (Wangiella) dermatitidis and cystic brosis – Prevalence and risk factors.MedMycology 2010; 48(Suppl. 1): S4–S9.

77 Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of Pneumocystis colonization. J Infect Dis 2008; 197: 10 – 17.

78 Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heeseman J. Pneumocystis carinii carriage among cystic brosis patients, as detected by nested PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 2717 – 2718

79 Respaldiza N, Montes-Cano MA, Dapena FJ, et al . Prevalence of colonization and genotypic characterisation of Pneumocystis jirovecii among cystic brosis patients in Spain. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 1012 – 1015.

80 Gal SL, H é ry-Arnaud G, Ramel S, et al. Pneumocystis jirovecii and cystic brosis in France. Scand J Infect Dis 2010; 42: 225 – 227

81 Montes-Cano MA, de la Horra C, Dapena FJ et al. Dynamic colonisation by different Pneumocystis jirovecii genotypes in cystic fibrosis patients. Clin Microbiol Infect 2007; 13(10), 1008–1011.

82 Cimon B, Carrere J, Chazalette JP et al. Fungal colonization and immune response to fungi in cystic fibrosis. J MycolMed 1995; 5, 211–216.

83 Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). Pediatr Pulmonol 2008; 43(12): 1249–1251

84 Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J et al. Emergence of azole resistance in Aspergillus fumigatus and spread of a single resistance mechanism. PLoS Med.2008; 5(11): e219.

85 Rodriguez-Tudela JL, Alcazar-Fuoli L, Mellado E et al. Epidemiological cutoffs and

cross-resistance to azole drugs in Aspergillus fumigatus. Antimicrob Agents Chemother.2008; 52(7): 2468–2472.

86 Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ et al. Frequency and evolution of azole resistance in Aspergillus fumigatus associated with treatment failure. Emerg Infect Dis 2009; 15(7): 1068–1076

87 Conway SP, Etherington C, Peckham DG et al. Pharmacokinetics and safety of itraconazole in patients with cystic fibrosis. J. Antimicrob. Chemother 2004; 53(5): 841–847 .

88 Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003; 36(5): 630–637.

89 Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R et al. Voriconazole therapy in children with cysticfibrosis. J Cyst Fibros 2005; 4(4): 215–220.

90 Berge M, Guillemain R, Boussaud V et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. Transpl Infect Dis.2009; 11(3): 211–219

91 Berge M, Chevalier P, Benammar M et al. Safe management of tacrolimus together with posaconazole in lung transplant patients with cystic fibrosis. Ther. Drug Monit.2009; 31(3), 396–399.

92 Bouchara JP, Hsieh HY, Croquefer S et al. Development of an oligonucleotide array for direct detection of fungi in sputum samples from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2009 ;47(1): 142–152.

93 Nelson LA, Callerame ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 863–73.

94 Laufer P, Fink JN, Bruns WT et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. J Allergy ClinImmunol 1984; 73: 44–8.

95 Schoenheyder H, Jensen T, Hoiby N, Andersen P, Koch C.Frequency of Aspergillusfumigatus isolates and antibodies to Aspergillus antigens in cystic fibrosis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B 1985; 93: 105–12.

96 Penketh AR, Wise A, Mearns MB, Hodson ME, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. Thorax 1987; 42: 526–32.

97 Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Chest 1994; 105: 32–6.

98 Blaschke-Hellmessen R, Lauterbach I, Paul KD, Tintelnot K, Weissbach G. Detection of Exophiala dermatitidis (Kano) De Hoog 1977 in septicemia of a child with acute lymphatic leukemia and in patients with cystic brosis. Mycoses 1994; 37 (Suppl. 1): 89 – 96.

99 Becker JW, Burke W, McDonald G, Greenberger PA,Henderson WR, Aitken ML. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patientswith cystic fibrosis. Chest 1996; 109: 1536–40.

100 Milla CE, Wielinski CL, Regelmann WE. Clinical significance of the recovery of Aspergillus species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 1996; 21: 6–10.