REVIEW ARTICLE

A review on fungal infection in burn patients, diagnosis and treatment

Nazanin Lotfi[1],
Tahereh Shokohi[2]

[1] MSc, Invasive Fungi Research Center (IFRC), Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine AND Invasive Fungi Research Center (IFRC), Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 31, 2013; Accepted August 25, 2013)

Abstract

Burn wound is a suitable environment for growth and reproduction of microorganisms. The tissue in the burn wounds is not live and do not have blood vessels; so, polymorphonuclear antibodies and systemic antibiotics cannot diffuse into it. Thus, the condition of the wound is provided for the growth of bacteria and opportunistic fungi such as *Candida*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*, and *Aspergillus*. While the widespread use of topical and systemic antibiotics and early surgical, surveillance or isolation procedures of burn patients led to a significant reduction in wound bacterial infections, the incidence of invasive fungal infections in burn patients with extensive burns has increased. The ubiquitous presence of fungi in the environment and patients' fungal flora, in combination with the immune system dysfunction, make burn patients susceptible to serious fungal infections. Conventional methods for the identification of fungi include direct microscopic examination and culture; however, recently, for faster and more reliable diagnosis, polymerase chain reaction (PCR)-based molecular methods are recommended. As diagnosis of fungal infection remains challenging, surveillance, prophylactic and empirical treatment is necessary. To improve the safety and efficacy of antifungal therapy, the causing species, infection site, patient's age, and kidney and liver function should be considered in selecting the appropriate agents.

Keywords: Fungal infection, burn, diagnosis, treatment

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(108): 151-65 (Persian).

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و سوم شماره ۱۰۸ دی سال ۱۳۹۲ (۱۶۵-۱۵۱)

مروری بر عفونت قارچی در بیماران سوختگی، تشخیص و درمان

نازنین لطفی[۱]
طاهره شکوهی[۲]

چکیده

زخم سوختگی، محیط بسیار مناسبی برای رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها است. بافت‌های داخل زخم سوختگی، زنده نیستند و عروق خونی ندارند، به این دلیل پلی‌مورفونوکلئرها، آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک نمی‌توانند به درون آن نفوذ کنند. بدین ترتیب شرایط داخل زخم برای رشد باکتری‌ها و قارچ‌های فرصت‌طلب از قبیل کاندیدا، موکور، رایزوپوس، پنی‌سیلیوم و آسپرژیلوس مهیا می‌باشد. در حالی که استفاده گسترده آنتی‌بیوتیک‌های موضعی و سیستمیک، عمل جراحی زود هنگام و روش‌های مراقبت و جداسازی بیماران منجر به کاهش قابل توجهی در عفونت‌های باکتریایی زخم شده است، بروز عفونت‌های قارچی مهاجم زخم سوختگی را در بیماران با سوختگی وسیع افزایش داده است. حضور همه جا و همه وقت قارچ‌ها در محیط و حضور آن‌ها به عنوان فلور طبیعی بیماران، به همراه تضعیف سیستم ایمنی، بیماران را برای ابتلا به عفونت‌های قارچی خطرناک مستعد می‌کند. روش‌های رایج برای شناسایی قارچ‌ها شامل آزمایش میکروسکوپی مستقیم و کشت است. به تازگی برای تشخیص سریع‌تر و قابل اعتمادتر، روش‌های مولکولی بر پایه PCR (Polymerase chain reaction) توصیه شده است. از آن جایی که تشخیص عفونت قارچی هنوز با مشکلاتی مواجه است درمان‌های پروفیلاکتیک و به خصوص درمان تجربی ضروری است. برای تأثیر بهتر و افزایش ایمنی دارو هنگام انتخاب داروی ضد قارچی باید گونه قارچی مسبب، محل عفونت، عملکرد کبد و کلیه، سن بیمار و درمان‌های ضد قارچی قبلی مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: عفونت قارچی، سوختگی، تشخیص، درمان

مقدمه

در دو دهه اخیر امید به زندگی در بیماران مبتلا به سوختگی به دلیل ابداع روش‌های مایع‌درمانی مناسب، حمایت تغذیه‌ای از بیماران، اقدام به جراحی در کوتاه‌ترین زمان ممکن بعد از احیا از شوک سوختگی و بالاخره درمان عفونت زخم سوختگی در زمان مناسب و با رژیم آنتی‌بیوتیک مناسب، افزایش یافته است. عفونت زخم علت اصلی مرگ و میر در بیماران بوده است. اکنون نیز با وجود پیشرفت‌های عمده در مراقبت بیماران سوختگی، عوارض عفونت عامل مهم مرگ و میر باقی مانده است. به علاوه تهاجم زخم هنوز علت اصلی عفونت در بخش‌های مراقبت ویژه سوختگی می‌باشد (۲، ۱). پیشگیری از عفونت زخم سوختگی به طور قطع در نجات جان بیماران بسیار مهم است. تا قبل از معرفی داروهای ضد میکروبی موضعی مؤثر (مانند کرم استات مافنید) در سال ۱۹۶۴، علت اصلی مرگ در ۶۰ درصد بیماران مورد بررسی در مؤسسه تحقیقات جراحی ارتش آمریکا، عفونت مهاجم زخم عنوان گردید (۳). با استفاده از داروهای پروفیلاکتیک موضعی بر روی زخم، بروز عفونت زخم سوختگی به عنوان علت مرگ به ۲۸ درصد کاهش یافت (۴). عوامل مؤثر بر میزبان و عامل بیماری‌زا، بر میزان بیماری‌زایی عفونت زخم سوختگی اثر می‌گذارد. آسیب سوختگی حساسیت بیمار به عفونت را افزایش می‌دهد و این حساسیت با میزان کل سوختگی متناسب است. از دست رفتن عملکرد سد دفاعی پوست باعث می‌شود که میکروارگانیسم‌ها به بافت زنده وسیع و نیز محیطی غنی از پروتئین (زخم سوختگی) دسترسی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی به شماره ۹۰-۱۵۹ مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

مولف مسئول: طاهره شکوهی- ساری، کیلومتر ۱۸ جاده دریا، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی. E-mail: shokohi.tahereh@gmail.com
۱. کارشناس، مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۴/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۶/۳

پیدا کنند که محیط کشت بسیار خوبی را فراهم می‌کند (۵). هم‌زمان، آسیب سوختگی باعث اختلال در سیستم ایمنی می‌شود، که با اختلال عملکرد نوتروفیل، عکس شدن نسبت سلول‌های T- یاور به سلول‌های T- سرکوب‌کننده، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها و کاهش تولید IgG (Immunoglobulin G) و IL2 (Interleukin 2) آشکار می‌شود (۷، ۶).

کمابیش هر ارگانیسمی می‌تواند زخم بیماری را که به شدت سوخته و سیستم ایمنی وی دچار آسیب و نقص شدید شده است آلوده کند (۸).

زخم سوختگی، محیط بسیار مناسبی برای رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها است. بافت‌های داخل زخم سوختگی، زنده نیستند و عروق خونی ندارند، به همین دلیل پلی‌مورفونوکلئرها، آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک نمی‌توانند به درون آن نفوذ کنند. بدین ترتیب شرایط داخل زخم برای رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها از قبیل کاندیدا، موکور، رایزوپوس، پنی‌سیلیوم و آسپرژیلوس مهیا می‌باشد. منابع اولیه عفونت‌های فلور طبیعی پوست و دستگاه گوارش فرد بیمار می‌باشد. محیط اطراف نیز منبع ثانویه مهمی به شمار می‌رود. غالب این میکروارگانیسم‌ها در محیط بیمارستان به خصوص بخش‌های سوختگی موجود هستند و با توجه شرایط نقص سیستم ایمنی بیمار به صورت پاتوژن‌های فرصت‌طلب ظاهر می‌گردند (۹). با کاهش فعالیت سیستم ایمنی و کاهش قدرت دفاع بیمار در برابر باکتری‌ها و قارچ‌ها به دنبال سوختگی، شیوع عفونت‌های زخم سوخته افزایش می‌یابد (۱۰) در حالی که استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی و سیستمیک، عمل جراحی زود هنگام و روش‌های مراقبت و جداسازی بیماران منجر به کاهش قابل توجهی در عفونت‌های باکتریایی زخم شده است، اما عفونت‌های قارچی مهاجم به میزان زیادی زخم سوختگی را در بیماران با سوختگی وسیع افزایش داده‌اند (۱۱، ۴). پانسمان بسته، گردش هوا را در سطح زخم به حداقل می‌رساند و در نتیجه محیطی گرم و مرطوب را که از نظر رشد قارچ ایده‌آل است مهیا می‌سازد، در حالی که پانسمان باز موجب تسریع بهبودی عفونت قارچی زخم سوختگی می‌شود (۱۲).

با حضور همیشگی قارچ‌ها در محیط اطراف بیمار و حضور آن‌ها به عنوان فلور طبیعی بیمار، اختلال در عملکرد سد دفاعی پوست و سیستم ایمنی موضعی یا سیستمیک، بیماران مبتلا به سوختگی مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی خطرناک می‌باشند (۱۳). جای تعجب نیست که عفونت‌های قارچی در این افراد به سختی قابل پیشگیری یا درمان است. مطالعات قبلی ارتباط بین شدت سوختگی و بروز عفونت‌های قارچی را نشان داده است (۱۲).

از آن جایی که این دسته از عفونت‌ها بسیار از نظر اپیدمیولوژی، زمان آغاز علایم، تظاهرات کلینیکی، تشخیص و درمان متفاوت می‌باشند، لازم است به طور ویژه جهت افزایش آگاهی پزشکان و کادر پزشکی مورد بحث قرار گیرد. این مقاله به مروری جامع بر اپیدمیولوژی عفونت قارچی مشتمل بر عوامل خطر مؤثر در وقوع کلنیزاسیون و عفونت قارچی در بیماران سوختگی پرداخته و همچنین بر لزوم اتخاذ استراتژی‌های دقیق برای پیشگیری و کنترل عفونت‌ها شامل اصول مراقبت و کشت، پایش و جداسازی بیماران و بررسی احتمال عفونت از طریق منابع محیطی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و توصیه‌ها برای پیشگیری از بیماری در بخش‌های بیمارستانی تأکید می‌گردد.

تعریف سوختگی

سوختگی به طور عمده ناشی از قرار گرفتن بدن در معرض حرارت است که در اثر انتقال انرژی از منبع حرارتی به بدن ایجاد می‌شود. شدت سوختگی بستگی به شدت حرارت، مدت زمانی که بدن در معرض حرارت قرار می‌گیرد و قابلیت بافت‌های درگیر، دارد. سوختگی باعث نکروز بافت‌های زیر پوستی و نیز باعث آسیب سلول‌ها به درجات متفاوت می‌شود (۱۴، ۱۰). نوع سوختگی و مرگ و میر به علت سوختگی با سن، موقعیت اجتماعی و شغل افراد در ارتباط است. حدود ۷۵ درصد موارد سوختگی در اثر سوانح خانگی و به علت اشکال در فرار کردن از آتش و خطرات آن به وجود می‌آید که در اکثر موارد سبب بستری شدن در بیمارستان می‌شود. حدود ۳۰ درصد افراد نیز در اثر تماس با مایعات داغ دچار سوختگی می‌شوند. (۱۶، ۱۵، ۱۰).

انواع مختلف سوختگی می‌تواند شامل سوختگی‌های شیمیایی در اثر انواع اسیدها و مواد قلیایی، سوختگی حرارتی، سوختگی الکتریکی و یا رعد و برق باشد که سبب عوارض گوناگون و مرگ و میر می‌شوند. سوختگی حرارتی ۹۰ درصد از کل سوختگی‌ها را تشکیل می‌دهد، که عبارت هستند از آسیب‌های پوستی در اثر منابع حرارتی که علاوه بر از بین رفتن پوست به طور مستقیم، موجب اختلال در ارگان‌های درگیر می‌شود. بالاترین میزان سوختگی در کودکان ۵-۱ ساله و ناشی از مایعات داغ می‌باشد. پس از کودکان ۵-۱ ساله میزان وقوع سوختگی در مردان ۳۰-۱۷ ساله بالاتر از سایر گروه‌های سنی است و در اغلب این افراد سوختگی ناشی از مایعات داغ و مایعات دارای قابلیت احتراق است. از مهم‌ترین عوارض سوختگی می‌توان به عوارض گوارشی، سکته قلبی، عفونت همراه با پنومونی، اندوکاردیت، عفونت دستگاه ادراری، آسیب دستگاه تنفس تحتانی، ادم مغزی، کاهش بینایی، اختلالات رفتاری و نورولوژیک، تضعیف سیستم ایمنی، همولیز داخل عروقی، هموگلوبینوری، صرع، نارسایی کلیه، خون‌ریزی دستگاه گوارش، به وجود آمدن اسکار زرد رنگ و یا اشکال رنگی دیگر اشاره کرد (۱۶). علاوه بر عوارض مختلف جسمی، اسکار سوختگی موجب بد شکلی بیمار می‌شود و به دنبال آن افسردگی، اختلال استرس پس از حادثه، فقدان اعتماد به نفس، احساس خجالت و گوشه‌گیری را در پی داشت. بنابراین پس از ترخیص از بیمارستان نیاز به حمایت‌های روحی- روانی و مشاوره روان‌شناسی و روان‌پزشکی همراه بازتوانی و مراقبت ویژه اجتماعی دارند. درمان و بازتوانی بیماران سوختگی یک فرایند بسیار طولانی و پر هزینه می‌باشد و بار مالی بسیار سنگینی را به خانواده و اجتماع تحمیل می‌نماید. سوختگی می‌تواند عمده‌ترین تأثیر را بر روی کیفیت زندگی بیماران بگذارد و سبب مختل شدن رفاه جسمی، روانی، اجتماعی و معنوی آنان می‌گردد.

درجات و درصد سوختگی

به طور معمول سوختگی‌ها را بر اساس عمق نسوج آسیب‌دیده به سه درجه تقسیم می‌کنند:

الف- سوختگی درجه یک: تخریب بافتی سطحی است و فقط اپیدرم آسیب می‌بیند و پوست قرمز، خشک و دردناک می‌شود ولی تاول ندارد. به طور کلی قرمزی و تورم بعد از ۲ تا ۳ روز از بین می‌رود و سلول‌های نکروزشده اپیدرم به وسیله تقسیم سلول‌های لایه زیرین جای‌گزین می‌شوند (۱۷، ۱۶).

ب-سوختگی درجه دوم: به طور معمول به دو دسته تقسیم می‌شود. سوختگی درجه دوم سطحی که در این سوختگی تمام اپیدرم و قسمت بالایی درم تحت تأثیر قرار می‌گیرد. محل سوختگی قرمز و نمناک است و با تشکیل تاول در اثر جمع شدن ترشحات در زیر درم و اپیدرم همراه است. حس‌های درد و لامسه دست نخورده‌اند و اگر عفونتی ایجاد نگردد بهبودی در عرض ۱۰ روز تا ۲ هفته حاصل می‌گردد (۱۸، ۱۶).

نوع دوم سوختگی درجه ۲ عمیق که در اثر این سوختگی اپیدرم و قسمت‌های عمیق درم تحت تأثیر قرار می‌گیرند، سطح سوختگی بی حس است و به تدریج در طی ۲-۱ روز خشک می‌شود و دارای ظاهری خال‌دار است. تاول ممکن است تشکیل شود. به علت مقادیر زیادی از بافت‌های مرده عفونت به آسانی رخ می‌دهد. ترمیم به طور عمده ۴-۳ هفته طول می‌کشد (۱۷، ۱۶).

ج- سوختگی درجه سوم: در این نوع سوختگی اپیدرم، درم و بافت‌های زیر جلد تخریب می‌شوند و ماهیچه‌ها و حتی استخوان نیز ممکن است درگیر شود. ظاهر زخم‌ها رنگ‌پریده، سفید، قهوه‌ای یا سیاه است. به علت از بین رفتن انتهای اعصاب در اثر سوختگی، مصدوم دردی در آن ناحیه احساس نمی‌کند. پوست خاصیت ارتجاعی خودش را از دست می‌دهد و سخت و خشک می‌شود. در این نوع سوختگی ممکن است تاول‌های عمیق موجود باشد و حتی اگر در ناحیه کوچکی از بدن ایجاد شود خود به خود بهبود نمی‌یابد بلکه نیازمند پیوند می‌باشد (۱۶).

تغییرات سیستم ایمنی متعاقب سوختگی

پوست اولین سد دفاعی بدن در مقابل میکروب‌ها می‌باشد. این بافت با ایجاد سدهای فیزیکی در مقابل میکروارگانیسم‌ها

نقش خود را در ایمنی غیر اختصاصی ایفا می‌کند، افزایش حساسیت به عفونت متعاقب سوختگی پیامد از دست رفتن پوست، دلیل واضحی بر این ادعا است (۱۹).

وظایف ایمونولوژیک پوست شامل برخورد مداوم با عوامل محیطی از قبیل سموم، آنتی‌ژن‌ها و عوامل عفونی، پاسخ التهابی به عوامل محرک مختلف، القای تحمل ایمنی نسبت به بعضی از آنتی‌ژن‌ها، برخورد مداوم با کمپلکس ایمنی داخلی می‌باشد. همچنین بعضی از ترشحات پوست سالم همانند اسید لاکتیک دارای خاصیت میکروب‌کشی است. افزایش مقاومت پوست نسبت به عفونت‌های میکروبی بعد از بلوغ به دلیل افزایش ترشح اسید چرب اشباع‌شده پوست است. در پوست سلول‌های لانگرهانس، ماکروفاژ، کراتینوست و ماست‌سل وجود دارد (۲۰). از کراتینوست‌ها، سیتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین یک و G-CSF ترشح می‌شود که عامل اخیر فعالیت بیگانه‌خواری نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد. در مصدومین سوخته و افراد مسن که زخمشان به خوبی ترمیم نمی‌شود، تکثیر فیبروبلاست‌ها و سلول‌های کراتینوسیت افزایش می‌یابد تا به التیام زخم کمک کند. در هنگام سوختگی، با تخریب پوست اولین سد دفاعی بر علیه عفونت‌ها از بین می‌رود و معابر متعددی برای ورود باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها ایجاد می‌شود و علاوه بر این، زخم سوخته محیط مناسبی برای فعالیت و رشد و تکثیر عوامل قارچی و باکتریایی است که با آزاد نمودن سموم و ترکیبات مضر موجب عواقب ناگواری برای میزبان خواهد شد (۱۹).

متعاقب سوختگی، سیستم ایمنی سلولی (CMI یا Cell-mediated immunity) از نظر عمل و تعداد سلول دچار تضعیف و تغییر می‌شود. مهار ایمنی سلولی ناشی از سوختگی را بیشتر به کاهش تعداد سلول‌های T نسبت می‌دهند (۲۱).

نظریات مختلفی در مورد تأثیر سوختگی بر سیستم هومورال بدن ارائه شده است. در یک تحقیق عنوان شد که مقدار IgG (Immunoglobulin) به شدت در سوختگی کاهش می‌یابد و پس از دو ماه به حد طبیعی می‌رسد ولی مقادیر IgM و IgA به نسبت بدون تغییر می‌ماند (۲۲). در تحقیقی دیگر گزارش شد که متعاقب سوختگی درصد سلول‌های B در خون محیطی افزایش می‌یابد و به علاوه مقادیر بالای IgE سرمی در مصدومین سوخته، گزارش شده است. کاهش غلظت ایمونوگلوبولین با تجدید نظر در رژیم غذایی می‌تواند به حالت طبیعی برگردد (۲۳). سوختگی ممکن است از طریق تجمع پروتئین‌های سرمی و تغییر در بافت‌های میزبان باعث فعال شدن مسیر آلترناتیو کمپلمان می‌شود که موجب اختلال در اپسونیزاسیون و کیموتاکسی شود. افزایش فعالیت سیستم کمپلمان بیشتر متوجه افزایش غلظت C5a و C3a می‌باشد که موجب مهار پاسخ ایمنی می‌گردد (۲۵، ۲۴).

سیستم دفاع غیر اختصاصی شامل یک جزء خونی که ترکیبی از مواد محلول از قبیل کمپلمان، لکوترین، فیبرونکتین و پروتئین‌های فاز حاد و یک جزء عروقی همراه با واکنش‌های التهابی و یک جزء سلولی که مرکب از سلول‌های بیگانه‌خوار بافتی نظیر نوتروفیل، منوسیت و ماکروفاژ است (۲۵). Allen و Pruitt متذکر گردیدند که اولین مکانیسم دفاعی میزبان در مقابل اکثر میکروب‌ها و به خصوص بعضی از قارچ‌ها، سلول‌های بیگانه‌خوار موجود در خون هستند که دارای مواد پروتئینی مختلف مضر برای میکروب‌ها هستند. در روند سوختگی عملکرد این سلول‌ها کاهش می‌یابد. آن‌ها همچنین بر گرانولوسیت‌ها به عنوان نخستین بازوی دفاعی میزبان در مقابل عفونت که با فعال شدن مراحل وابسته به اکسیژن اعمال می‌گردد تأکید کردند و متذکر شدند که این سلول‌ها در سوختگی دچار اختلال می‌گردند (۲۶). ماکروفاژها در التهاب و التیام زخم بافتی متعاقب آسیب شرکت می‌کنند. آن‌ها به سرعت به نقاط عفونی می‌روند و به عنوان سلول‌های کمکی در فعال شدن سلول T دخالت دارند. همین عمل را، منوسیت‌ها بر علیه پاتوژن‌های داخل عروقی بر عهده دارند. گزارش شده است که قدرت بیگانه‌خواری ماکروفاژ و منوسیت، متعاقب سوختگی تغییر نمی‌کند ولی اعمال میکروب‌کشی آن‌ها مختل می‌شود (۲۸، ۲۷).

اپیدمیولوژی عفونت‌های سوختگی

بروز عفونت در مصدومین سوختگی که خطر آن از خود

سوختگی بیشتر است، حاصل به هم ریختن سیستم دفاعی میزبان و وجود میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب می‌باشد (۲۹). عفونت مشکل اصلی در روند درمان سوختگی است و وخیم‌ترین سپتی سمی از طریق زخم سوخته ایجاد می‌شود (۳۰، ۲۲). عواملی از قبیل دیابت، مرطوب بودن زخم، از بین رفتن فلور میکروبی در نتیجه آنتی‌بیوتیک درمانی، به همراه سرکوب سیستم ایمنی خطر تکثیر و تهاجم میکروب‌ها را افزایش می‌دهد (۳۲، ۳۱). عفونت در مصدومین سوختگی سبب سلولیت، پنومونی، اندوکاردیت و پیلونفریت می‌شود (۳۳).

در بین عوامل عفونت‌های باکتریایی زخم‌های سوخته، شایع‌ترین ارگانیسم‌های گرم منفی جداشده از این زخم‌ها کلبسیلا، سراشیا، سودوموناس و انتروباکتر هستند. سودوموناس آئروژینوزا به عنوان اصلی‌ترین ارگانیسم مسبب عفونت کشنده در مصدومین سوختگی که اغلب به بافت‌های زنده و عروق خونی و لنفاوی تهاجم می‌یابد، شناخته می‌شود. نکته قابل توجه ترشح اندوتوکسین توسط بعضی از باکتری‌های گرم منفی است که اثرات سمی بر روی تقسیم سلولی، مهار سیستم ایمنی همراه با بروز علایم سیستمیک و شوک به دنبال دارند (۳۱، ۱۵).

در مطالعه توکلی و همکاران بر روی بیماران سوختگی در کرمان از ۸۰ بیمار مورد بررسی ۳۳ مورد (۴۱/۲۵ درصد) عفونت باکتریایی داشتند (۳۴). در مطالعه ممانی و همکاران در همدان که بر روی عفونت باکتریایی در بیماران سوختگی تمرکز داشت، شایع‌ترین باکتری سودوموناس آئروژینوزا (۲۷/۷ درصد) گزارش گردید (۳۵). در مطالعه عسکریان و همکاران در شیراز، شایع‌ترین باکتری عامل عفونت در بیماران سوختگی، سودوموناس آئروژینوزا (۴۶/۴۷ درصد) بود. استافیلوکوک طلایی و کلبسیلا هر کدام (۶/۶۷ درصد) و اشرشیا کولی(۵/۳۳ درصد) در رده‌های بعدی قرار داشتند (۳۶). در بررسی فقری در اصفهان نیز نتایج مشابهی به دست آمد (۳۷).

عفونت‌های ویروسی اغلب توسط ویروس‌های ساده و کروی در مصدومین سوختگی ایجاد می‌شوند. عفونت‌های ویروسی به خصوص در بیمارانی که زخم التیام‌یافته در ناحیه لب و بینی دارند، بیشتر دیده می‌شود، هر چند که ممکن است عفونت سیستمیک در نواحی معدی- روده‌ای نیز ایجاد شود. ویروس‌های شایع زخم سوخته هرپس سیمپلکس ویروس است. سایتومگالوویروس بیشترین عفونت را در ریه این بیماران ایجاد می‌کند (۳۱).

عفونت‌های قارچی

قارچ‌ها در طبیعت به فراوانی یافت می‌شوند. آن‌ها در بالغین سالم بیماری‌زایی پایینی دارند، اگر چه می‌توانند مسبب عفونت‌های بسیار مهاجم در شرایط خاص بالینی باشند. عفونت‌های قارچی به دو دسته اصلی قارچ‌های بیماری‌زا و قارچ‌های فرصت‌طلب تقسیم می‌شوند. عفونت‌های قارچی ناشی از قارچ‌های بیماری‌زا شامل هیستوپلاسموزیس، بلاستومایکوزیس، کوکسیدیوییدومایکوزیس، پاراکوکسیدیوییدومایکوزیس هستند که می‌توانند مسبب عفونت‌های پیشرونده و غیر قابل کنترل در بیماران با نقص سلول‌های T شوند.

عفونت‌های قارچی ناشی از قارچ‌های فرصت‌طلب شامل کاندیدیازیس، آسپرژیلوزیس و موکورمایکوزیس و کریپتوکوکوزیس می‌باشد. گونه‌های کاندیدا اغلب به عنوان بخشی از فلور طبیعی انسان محسوب می‌شود در حالی که آسپرژیلوس و موکور قارچ‌های موجود در خاک هستند. عفونت‌های فرصت‌طلب تنها زمانی روی می‌دهند که اختلال فاگوسیتوزی وجود داشته باشد.

تا قبل از کاربرد وسیع داروهای ضد میکروبی موضعی و سیستمیک بروز عفونت‌های قارچی در مصدومین سوختگی شایع نبود، ولی با به کارگیری داروهای ضد میکروبی موضعی میزان بروز این عفونت‌ها دو برابر شده است (۳۸، ۱۵). داروهای ضد میکروبی موضعی مانند استات مافنید، نیترات نقره و سولفادیازین در کاهش عفونت‌های باکتریایی چه به صورت In vitro و چه In vivo مؤثر هستند ولی این مواد ضد میکروبی بر رشد و تکثیر قارچ بی اثر می‌باشند (۱۱).

در یک مطالعه ۱۰ ساله که جهت مقایسه عفونت‌های باکتریایی و قارچی در مصدومین سوختگی صورت گرفت،

معلوم گردید که شیوع عفونت‌های باکتریایی در مقابل عفونت‌های قارچی کاهش چشمگیری را نشان می‌دهد (۱۱). گونه‌های کاندیدا فراوان‌ترین ارگانیسم غیر باکتریایی زخم‌های سوخته است که به صورت کلنی‌های مخمری با هایف کاذب در طی ۱ تا ۲ هفته بعد از سوختگی در قسمت سطحی زخم ظاهر می‌شود (۲۲). جایگزینی قارچ‌ها در سوختگی درجه سوم، سه و نیم برابر شایع‌تر از سوختگی‌های درجه دوم است (۴۰، ۳۹). بیشتر سوختگی‌های درجه سوم مورد تهاجم قارچ‌هایی با منشأ فلور طبیعی میکروبی مصدومین سوختگی قرار می‌گیرند (۳۹).

در صورت تشخیص در مراحل اولیه دوره عفونت، می‌توان با آمفوتریسین B به طور موفقیت‌آمیز عفونت‌های کاندیدایی را درمان کرد. بر عکس گونه‌های کاندیدا، زیگومیست‌ها به ندرت در زخم‌های سوخته یافت می‌شوند ولی توانایی آن‌ها در ایجاد بیماری‌های موضعی و انتشار سریع به بافت‌های زنده مجاور بسیار بالا است. گونه‌های آسپرژیلوس فراوان‌تر از زیگومیست‌ها در زخم سوخته پیدا می‌شوند (۲۲). البته زیگومیست‌ها قدرت تهاجمی بیشتری نسبت به مخمرها دارند و پس از رسوخ به رگ‌های خونی سبب عفونت سیستمیک می‌شوند (۳۱). از جمله ارگانیسم‌های قارچی دیگر که در زخم‌های سوخته یافت می‌شوند می‌توان از گونه‌های هلمنتوسپوریوم، آلترناریا، ژئوتریکم، پنی‌سیلیوم، سفالوسپوریوم، آکرومونیوم و مالاسزیا نام برد (۴۱، ۳۲، ۲۲، ۱۱).

عفونت‌های قارچی سیستمیک در مصدومین سوختگی دارای سیستم ایمنی سرکوب‌شده بیشتر از بیماران سوخته دارای سیستم ایمنی طبیعی، شیوع دارد (۴۲). طی تحقیقی که توسط Becker و همکاران در ۲۱ مصدوم سوخته فوت‌شده انجام شد، ارگانیسم‌های قارچی شایع شامل گونه‌های آسپرژیلوس ۷۱ درصد، گونه‌های کاندیدا ۱۹ درصد و زیگومیست‌ها ۱۰ درصد بودند. این ارگانیسم‌ها مسبب عفونت‌های قلبی، کلیوی، ریوی، مغزی و کبدی قلمداد شدند (۱۱). در تحقیقی که Murray و همکاران بر روی ۹۷ بیمار سوخته فوت‌شده انجام دادند، شایع‌ترین ارگانیسم‌های قارچی به ترتیب آسپرژیلوس، کاندیدا، موکور، فوزاریوم، پنی‌سیلیوم و آلترناریا ذکر شد (۴۳).

در مطالعه شکوهی و همکاران (۴۴) و لطفی و همکاران (۴۵) در ساری، ۱۱/۵ درصد بیماران سوختگی از نظر حضور گونه‌های کاندیدا در خون مثبت بودند و زخم‌های سوختگیِ ۳۴/۵ درصد بیماران، کلنیزاسیون قارچی را نشان داد. در هر دو مطالعه؛ گونه‌های غیر آلبیکنس کاندیدا، هم در نمونه‌های خون و همچنین در نمونه‌های زخم سوختگی بسیار شایع‌تر از بقیه بود.

نصرالهی و هاشمی در مطالعه‌ای بر روی نمونه‌های به دست‌آمده از زخم بیماران سوختگی، شیوع ۲۵ درصد عفونت‌های قارچی را گزارش کردند. عوامل جداشده در این مطالعه شامل ۴۰ درصد کاندیدا، ۳۰ درصد آسپرژیلوس و بقیه موارد زیگومیست‌ها بودند (۴۶).

در مطالعه رفیعی و همکاران در اهواز میزان کلنیزاسیون قارچی در بیماران سوختگی ۸/۹ درصد بود که شامل ۴۷ درصد کاندیدا آلبیکنس، ۲۷ درصد آسپرژیلوس فومیگاتوس، ۱۹ درصد پنی‌سیلیوم، ۵ درصد آلترناریا و ۲ درصد رایزوپوس بود (۴۷).

در مطالعه توکلی و همکاران بر روی بیماران سوختگی در کرمان از ۸۰ بیمار مورد بررسی ۲۷ مورد (۳۳/۷۵ درصد) عفونت قارچی داشتند که ۷ مورد گونه پنی‌سیلیوم، ۱۱ مورد آسپرژیلوس فومیگاتوس، ۶ مورد آسپرژیلوس نیجر و ۳ مورد کاندید آلبیکنس تشخیص داده شد (۳۴).

کاندیدیازیس در بیماران سوختگی

در سال‌های اخیر عفونت‌های قارچی در بیمارستان‌های سوختگی اهمیت بیشتری نسبت به قبل پیدا کرده است و گونه‌های کاندیدا و عفونت‌های ناشی از آن بالاترین درصد عفونت‌های قارچی را به خود اختصاص داده است. منشأ عفونت، فلور طبیعی مصدوم سوخته، آلودگی دست‌های پرسنل بیمارستان، عفونت حاصل از جراحی و اتاق‌های بیماران و انتقال مکرر به بخش‌های دیگر ذکر گردیده است. همچنین فاکتورهای مستعدکننده عفونت مصدومین سوختگی عبارت از شیمی‌درمانی، سوء تغذیه،

نوتروپنی، درمان با کورتیکواستروییدها، دیابت، کاترهای وریدی مرکزی، کاترهای ادراری و آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشند (۴۸، ۳۲).

منشأ کونیدی کاندیدا در بیماران سوختگی درونی و اغلب مدفوع، نازوفارنکس (بالاترین بخش حلق)، مجرای ادراری- تناسلی و پوست می‌باشد. وقتی به وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها یا اختلال در سیستم ایمنی تعادل مابین جمعیت فلور طبیعی از بین می‌رود، کلنیزاسیون و تکثیر گونه‌های کاندیدا روی می‌دهد، اما ۸۰ درصد بیماران با کلنیزاسیون کاندیدایی گسترده هرگز به سمت کاندیدیازیس مهاجم توسعه نمی‌یابند (۴۹). به طور معمول این تهاجم با کاهش عملکرد طبیعی سد دفاعی پوست (۵۰، ۳۹)، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف برای کنترل عفونت‌های باکتریایی (۵۱)، استفاده از تغذیه بیش از حد برای جبران افزایش میزان سوخت و ساز (۵۳، ۵۲)، کاترهای درون وریدی جای‌گذاری‌شده (۵۴) و تغییر سیستم ایمنی بدن روی می‌دهد (۵۵). در سال‌های اخیر، کلنیزاسیون زخم سوختگی و کاندیدیازیس سیستمیک در تعداد زیادی از بیماران مشاهده شده است. درمان این کلنیزاسیون اغلب با داروهای ضد قارچی سیستمیک در کنترل عفونت‌ها بی تأثیر بوده است (۵۶، ۴۰). عفونت کاندیدایی مهاجم در واقع نشان‌دهنده سقوط شدید مکانیسم‌های دفاعی میزبان می‌باشد و یک رویداد قبل از مرگ است (۵۷).

Gelfand در تحقیقی عنوان کرد که کاندیدیازیس سیستمیک در مصدومین سوخته شامل تهاجم به زخم سوخته و عفونت آن، سپتی سمی، پیلونفریت، سلولیت و اندوکاردیت می‌باشد که در نتیجه نقص توأم ایمنی سلولی، ایمنی غیر اختصاصی و کمپلمان ایجاد می‌شوند (۳۳).

Moore و همکاران در تحقیقی ۱۰ ساله عوامل خطر افزایش‌دهنده کاندیدمی در بیماران سوختگی را مشتمل بر کلنیزه شدن کاندیدا در چندین قسمت بدن بیمار، درصد سوختگی و عمق سوختگی بالا، بستری شدن طولانی مدت، تعداد و مدت پذیرش‌ها در بخش مراقبت‌های ویژه، تعداد ویزیت‌های محل جراحی، تغذیه وریدی، درمان آنتی‌بیوتیکی (سفتریاکسون، وانکومایسین، آمیکاسین و کوتریموکسازول) برشمردند (۵۸).

گونه‌های کاندیدا مسبب بروز عفونت در بیماران سوختگی شامل کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا کفایر هستند (۵۹).

مطالعات فنوتایپی، روش‌های روتین و عمومی برای تشخیص گونه‌های مسبب کاندیدیازیس به شمار می‌آیند. این مطالعات در برگیرنده بررسی خصوصیات مورفولوژیک، فیزیولوژیک و رنگ‌زایی گونه‌های مختلف کاندیدا می‌باشد. روش قابل قبول برای شناسایی کاندیدا آلبینکس تولید لوله زایا و کلامیدوکونیدی است. برای گونه‌های غیر آلبیکنس تست‌های جذب قندی و انجام آزمایشات تولید جرم تیوپ با استفاده از سرم انسانی، تولید کلامیدوکونیدی بر روی محیط کورن میل آگار و توین ۸۰ می‌باشند. اگر چه این روش‌ها تا حدی ساده، آسان و حتی کم هزینه هستند ولی نتایج حاصل از آن‌ها کلی و در بعضی موارد غیر قابل اطمینان هستند. از سوی دیگر استفاده از این روش‌ها اغلب زمان‌بر است و حصول نتایج کاذب مثبت یا منفی در آن‌ها اجتناب‌ناپذیر است، به دلیل این که در این نوع بررسی‌ها (فنوتایپی) امکان ایجاد Phenotype Switching در گونه‌های کاندیدایی وجود دارد (۶۰). بنابراین روش‌های جدیدتری از فنون مولکولی مورد توجه قرارگرفته است، هر چند استفاده از این فنون نیازمند هزینه بیشتری نسبت به روش‌های فنوتایپی است، ولی صحت، دقت و سرعت آن‌ها غیر قابل انکار می‌باشد. روش‌های مختلف وابسته به DNA نظیر کاریوتایپینگ (۶۲، ۶۱)، RFLP (Restriction fragment length polymorphism)، Southern hybridization (۶۴، ۶۳، ۶۱) و روش‌های دیگر مولکولی (۶۵، ۶۰) برای تشخیص جنس کاندیدا در نمونه‌های بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

کشت خون وریدی و شریانی، کشت نمونه‌های بیوپسی بافت زیر جلدی، کشت از ترشحات تنفسی اخذشده با روش برونکوسکوپی و کشت از نمونه ادرار برای بررسی حضور کاندیدا در این بیماران می‌تواند بسیار مفید باشد (۶۶).

موکورمایکوزیس در بیماران سوختگی

موکورمایکوزیس عفونتی است که به وسیله گونه‌های قارچی متعدد شامل رایزوپوس، آبسیدیا، رایزوموکور و بازیدیوبولوس ایجاد می‌شود و در راسته موکورال قرار می‌گیرد (۶۸، ۶۷).

بر عکس گونه‌های کاندیدا، اسپورهای قارچ‌های رشته‌ای به ندرت از بیماران سالم جدا می‌گردد. آن‌ها اغلب در محیط، آب یا خاک یافت می‌شوند. چون اسپور قارچ‌های حقیقی اغلب در محیط یافت می‌شود، از آن‌ها به عنوان عامل عفونت‌های بیمارستانی نام برده می‌شوند. باند پانسمان، الاستوپلاست (چسب زخم) و فیلترهای کانال‌های تهویه و گرمایش که به درستی نگهداری نشده‌اند، به طور معمول منبع عفونت‌های همه‌گیر در بیمارستان می‌باشند (۷۰، ۶۹).

بر خلاف گونه‌های کاندیدایی که اغلب به عنوان یک رویداد قبل از مرگ در بیماران ناتوان روی می‌دهد؛ عفونت قارچ‌های حقیقی در بیماران دارای چند عامل خطر مستعدکننده،خیلی سریع روی می‌دهد. مهم‌ترین این عوامل وجود بقایای نکروتیک (زخم سوختگی) گسترده و میزبان دارای نقص سیستم ایمنی می‌باشد. زخم سوختگی محیط کشت ایده‌آلی برای رشد و تکثیر قارچ‌ها است. در افراد سالم، سیستم ایمنی طبیعی بدن را در برابر تکثیر قارچ‌ها محافظت می‌کند ولی در بیماران سوختگی، قدرت فاگوسیتوز، دگرانولاسیون و متابولیسم پراکسیداز گلبول سفید خون، فاکتورهای مهارکننده ایمنی با واسطه سلولی کاهش می‌یابد. ترومـا، درمان طولانی مدت با دوزهای بالای گلیکوکورتیکوییدها و آنتی‌بیوتیک‌ها و نیز دیابت، قند خون بالا و اسیدوز در اشخاص مبتلا به دیابت به عنوان عوامل مستعدکننده محسوب می‌شوند (۴۹).

تشخیص بالینی زود هنگام عفونت قارچی، به دلیل تشابه علایم بالینی آن با عفونت باکتریایی، به عنوان یک مشکل اصلی باقی مانده است. موکورمایکوزیس می‌تواند پوست، ریه، مغز یا سایر نقاط بدن را به دنبال انتشار خونی درگیر کند. با توجه به تمایل به تهاجم عروقی موکورال‌ها، نکروز بافتی پیش‌رونده با این عوامل مشهود است. در نمونه‌های بیوپسی هیفه‌های پهن و فراخ بدون تیغه میانی به تشخیص کمک می‌کند، هر چند که نمونه‌های بافتی منفی و در بافت ارگانیسم موجود نباشد. برای شناسایی موکورمایکوزیس، همانند سایر عفونت‌های قارچی، اولین گام مشاهده مستقیم میکروسکوپی نمونه‌های بالینی در هیدروکسید پتاسیم ۲۰-۱۰ درصد (۷۱)، کشت بر روی محیط‌های معمول تجاری (مانند SDA) و بررسی رشد قارچ در محیط‌های کشت (۷۲) می‌باشد. در صورت منفی بودن نتیجه کشت، استفاده از روش‌های مولکولی مانند پروب‌های DNA با هدف ساب یونیت 18S، تعیین توالی PCR (polymerase chain reaction) ناحیه ITS1 با Pan-fungal primers، Semi-nested PCR با هدف 18S و Real-time PCR با هدف ژن سیتوکروم b (Cyt b) بر روی بافت مشکوک به موکورمایکوزیس مفید خواهد بود (۷۸-۷۳). هر چند که در حال حاضر روش مولکولی استاندارد برای شناسایی این بیماری وجود ندارد، ولی این روش‌ها نسبت به سایر روش‌ها قابل اعتمادتر هستند و می‌توانند درتشخیص و درمان موکورمایکوزیس مفید باشد.

آسپرژیلوزیس در بیماران سوختگی

قارچ‌های رشته‌ای در مقایسه با گونه‌های کاندیدا، بسیار مهاجم‌تر به بافت‌های زیر جلدی هستند. در حال حاضر گونه آسپرژیلوس، شایع‌ترین عامل مهاجم عفونت زخم سوختگی در مرکز سوختگی ارتش آمریکا گزارش شده است (۷۹). آسپرژیلوزیس ۷-۰/۴ درصد بیماران سوختگی را در گیر می‌کند (۱۱). آسپرژیلوزیس ۸-۲ هفته بعد از آسیب سوختگی در زخم‌های سوختگی روی می‌دهد (۸۰، ۱۱). عفونت آسپرژیلوزیس زخم سوختگی به واسطه آلودگی هوا بر روی پوست سوخته ایجاد می‌شود (۱۱). کیفیت بالای تهویه هوا، ممکن است تعداد موارد بروز آسپرژیلوزیس را کاهش دهد (۸۲، ۸۱). باندهای پانسمان زخم نیز ممکن است منبع عفونت باشند (۸۳). بستن زود هنگام زخم و عمل جراحی زود هنگام ممکن است به میزان زیاد پیشگیری‌کننده باشد (۸۴، ۵۹).

پانسمان باز نسبت به پانسمان مسدودکننده به همراه سوختگی وسیع (بیش از ۵۰ درصد)، ضخامت سوختگی وسیع، مدت طولانی بستری در بیمارستان و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف با افزایش میزان بروز عفونت مرتبط است (۱۲). آب مورد استفاده برای شستشوی بیماران نیز می‌تواند منبع عفونت باشد، چنان چه در مطالعه‌ای که بر روی آب شیر چهار بیمارستان دانشگاهی در ساری انجام شد، مشخص گردید که آب بیمارستان‌ها می‌تواند به عنوان منبع بالقوه قارچ‌ها به ویژه آسپرژیلوس باشد (۸۵).

افزایش زیاد مرگ در ارتباط با عفونت آسپرژیلوزیس در مقایسه با سایر قارچ‌ها به واسطه ماهیت تهاجم به عروق خونی قارچ عامل می‌باشد. افزایش سن، اندازه سوختگی و تعداد محل‌های کشت مثبت به طور مستقل با افزایش میزان مرگ در ارتباط است (۸۶، ۴۳). گونه‌های مسبب آسپرژیلوزیس در بیماران سوخته شامل آسپرژیلوس فلاووس، آسپرژیلوس فومیگاتوس، آسپرژیلوس نیجر، آسپرژیلوس ترئوس (مقاوم به آمفوتریسین B) و آسپرژیلوس آستوس هستند (۸۷). تشخیص عفونت آسپرژیلوسی زخم سوخته، به واسطه کلنیزاسیون، حضور هم‌زمان باکتری‌ها و درمان با داروهای ضد قارچی می‌تواند مشکل باشد (۸۸). اجماع روشنی در مورد روش تمایز کلنیزاسیون از عفونت گزارش نشده است؛ Horvath و همکاران عفونت را به عنوان حضور قارچ در بافت زنده تعریف کردند، در حالی که عناصر قارچی محدود به اسکار زخم را به عنوان کلنیزاسیون تعریف نمودند (۸۴). حساسیت کشت محدود است و دست‌یابی به نتیجه آن نیازمند صرف زمان حداقل ۴۸ ساعت است. اما تشخیص گونه‌ها به وسیله این روش برای انتخاب درمان ضد قارچی مناسب ارزشمند است (۸۸). تناقضاتی بین تشخیص هیستوپاتولوژیکی و کشت مشاهده شده است (۸۹). روش‌های دیگر همانند تست گالاکتومانان (GM) که متکی به تعیین وجود پلی‌ساکارید دیواره خارجی آسپرژیلوس است و همچنین روش PCR برای تشخیص سریع کاربرد دارند، هر چند که این روش‌ها، حساسیت‌ها و ویژگی‌های متفاوتی دارند (۹۰).

استفاده از GM و سایر نشانه‌های زیستی (بیومارکرها) تشخیصی به طور گسترده برای تشخیص عفونت آسپرژیلوزیس مهاجم در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی مورد بررسی قرار گرفته است، ولی روش مؤثری در بررسی عفونت زخم سوختگی گزارش نشد. PCR به عنوان یک روش سریع برای بررسی نمونه‌های پوست یا خون، به عنوان جای‌گزینی حساس‌تر نسبت به روش قدیمی کشت پیشنهاد شده است، اما تاکنون تجربه‌ای در مورد استفاده از این روش‌ها برای تشخیص عفونت‌های زخم سوختگی منتشر نشده است (۸۸).

کشت و مراقبت از بیماران سوختگی

اصول مراقبت و کشت از بیماران سوختگی به خصوص در بیماران با جراحات وسیع به دلیل احتمال بیشتر ابتلا به عفونت بسیار سختگیرانه است.از آن جایی که فلور طبیعی زخم سوختگی و الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی طی دوره بستری بیماران به طور دایم دست‌خوش تغییر است، بنابراین انجام کشت‌های مراقبتی با اهداف شناسایی سریع ارگانسیم‌های کلنیزه‌شده در زخم، به عنوان پایش تأثیر درمان کنونی زخم و یک راهنما قبل از اقدام جراحی یا درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی انجام می‌شود. به طور معمول کشت از زخم به عنوان یک راه مراقبت روتین از بیماران در بدو پذیرش تا زمان بهبودی کامل زخم حداقل هفتگی باید انجام شود. بسیاری از مراکز سوختگی بر انجام کشت از زخم‌های وسیع به صورت ۲ یا ۳ بار در هفته توصیه می‌شود. انجام کشت در بدو پذیرش به خصوص وقتی بیمار از سایر مراکز انتقال می‌یابد به دلیل احتمال کلنیزه بودن زخم با ارگانیسم‌های مقاوم تأکید شده است. انجام کشت منظم به عنوان ابزاری در جهت تشخیص به موقع و درمان صحیح کاندیدیازیس مهاجم توصیه شده است، هر چند که استفاده کلینیکی آن هنوز به خوبی مشخص نشده است (۹۱).

درمان عفونت قارچی در بیماران سوختگی

عفونت قارچی یکی از جدی‌ترین مشکلات بیماران با سوختگی شدید است که موجب مرگ و میر بالایی در آن‌ها

می‌شود. کاربرد به موقع و منطقی داروهای ضد قارچی برای کنترل عفونت بسیار اهمیت دارد. داروهای ضد قارچی شامل پلی‌ان‌ها، تری‌آزول‌ها و اکینوکاندین‌ها به طور وسیعی در بیماران سوخته استفاده شده است و تأثیر آن اثبات شده است. از آن جایی که تشخیص عفونت قارچی هنوز با مشکلاتی مواجه است درمان‌های پروفیلاکتیک و به خصوص درمان تجربی ضروری است. برای تأثیر بهتر و افزایش ایمنی دارو باید گونه قارچی مسبب، محل عفونت، عملکرد کبد و کلیه، سن بیمار و غیره هنگام انتخاب داروی ضد قارچی مد نظر قرار گیرد (۹۲).

با افزایش گزارش‌ها مبنی بر مقاومت و یا کاهش حساسیت به آزول‌ها (مانند فلوکونازول) در پاتوژن‌هایی نظیر کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزئی، شناسایی می‌شوند. شناسایی کاندیدا تا سطح گونه بسیار اهمیت دارد تا بتوان حساسیت ایزوله را پیش‌گویی کرد. تست‌های حساسیت رل بسیار مهمی در مدیریت کاندیدیازیس عمقی دارد.

پروفیلاکسی که تجویزدارو به منظور پیشگیری بیماری در جمعیت‌های در معرض خطر همانند بیماران سوختگی قبل از بروز هر علایم بالینی دال بر عفونت می‌باشد، استفاده گسترده از درمان پروفیلاکسی در بخش‌های سوختگی به ۳ دلیل ۱) بروز به نسبت پایین عفونت قارچی ۲) نگرانی از بروز مقاومت به دنبال پروفیلاکسی و ۳) مقرون به صرفه نبودن معمول نمی‌باشد (۹۲).

در یک متاآنالیز مشخص گردید که پروفیلاکسی با فلوکونازول میزان مرگ و میر بیماران با شرایط بحرانی غیر نوتروپنیک را از نصف به یک چهارم تقلیل داده است. معذالک حتی اگر بروز بیماری ۱۰ درصد باشد برای پیشگیری از بروز یک مرگ تعداد تخمینی بیمارانی که نیاز به درمان دارند ۹۴ نفر است که به نظر مقرون به صرفه نمی‌رسد. بعضی از صاحب‌نظران پروفیلاکسی یا درمان تجربی بیمارانی که در چند ناحیه کلنیزاسیون قارچ را دارند، به دلیل بار قارچی زیاد و هزینه بالای درمان بیماری قارچی مهاجم منطقی می‌دانند. در حالی که بعضی دیگر پروفیلاکسی با فلوکونازول را مؤثر در کاهش مرگ و میر نمی‌دانند.

زخم سوختگی عفونی‌شده متعاقب جراحی با گونه کاندیدا باید به وسیله داروهای ضد قارچی موضعی مانند کرم کلوتریمازول یا کرم سیکلوپیروکس به صورت دو بار در روز درمان شود. اگر این درمان با شکست مواجه شود و عفونت به بافت‌های بیشتری گسترش یابد، جراحی مجدد ممکن است ضرورت یابد. کاندیدیازیس سیستمیک مستلزم درمان داخل وریدی با فلوکونازول یا آمفوتریسین B است.

درمان با آمفوتریسین دزکسی کولات به عنوان یک درمان استاندارد طلایی می‌باشد اما به دلیل نفروتوکسیسیتی آن باید به دنبال آلترناتیوهای دیگر بود؛ داروهای دیگر شامل آمفوتریسین B لیپوزومی، فلوکونازول، تری‌آزول‌های وسیع‌الطیف نظیر وریکونازول و اکینوکاندین‌ها (مانند کاسپوفانژین، میکافانژین و انیدولافانژین) است. انتخاب دارو بر اساس شواهد کلنیکی بیمار، داروهای ضد قارچی کنونی یا استفاده قبلی آن، اپیدمیولوژی منطقه و الگوی حساسیت گونه مسبب، صورت می‌گیرد. توصیه‌های درمان ضد قارچی در بیماران با ایمنی مختل را نمی‌توان برای تمامی بیماران غیر نوتروپنیک به کار بست. در مورد درمان بیماران سوختگی اطلاعات کمک‌کننده محدودی وجود دارد. در بیماران سوختگی نیمه عمر سرمی بعضی از داروهای ضد قارچی مانند فلوکونازول کاهش می‌یابد و کلیرنس آن خیلی سریع می‌گردد بنابراین استفاده آن با دوزهای بالا توصیه می‌شود (۹۲).

پس از مدتی با توجه به مؤثر نبودن فلوکونازول روی قارچ‌های رشته‌ای نظیر گونه‌های آسپرژیلوس، فوزاریوم، وزایگومیست‌ها و مقاومت بعضی از گونه‌های مخمری غیر کاندیدایی نظیر گلابراتا و کروزیی نیاز به یک داروی جانشین با طیف عملکرد وسیع‌تر جهت درمان به ویژه برای افرادی دچار ضعف سیستم ایمنی، مشخص شد. در نتیجه سه داروی دیگر ایتراکونازول، وریکونازول و پوساکونازول با طیف اثر گسترده‌تر از فلوکونازول ساخته شد و برای بیماران پر خطر مورد استفاده قرار گرفت.

اکینوکاندین‌ها مولکول‌های لیپوپپتیدی هستند که با مهار

گلوگان سنتتاز مانع از ساختن دیواره سلول قارچ‌ها می‌شوند. از آن جایی که این ترکیب در دیوار سلول پستانداران وجود ندارد، این دارو کمترین خاصیت توکسیک را در بدن میزبان دارد. کاسپوفانژین به عنوان اولین داروی خانواده اکینوکاندین توسط سازمان FDA (Food and drug administration) مورد تأیید قرار گرفت و برای درمان عفونت‌های قارچی مهاجم در انسان عرضه شد. دو اکینوکاندین دیگر با نام آنیدولافانژین و میکافانژین هم با طیف عملکردی بیشتر از کاسپوفانژین ساخته شدند و در درمان کاندیدیازیس حلقی-دهانی و کاندیدیازیس مهاجم مورد استفاده قرار گرفتند. اکینوکاندین‌ها باعث مهار غیر رقابتی سنتز آنزیم ۱،۳ بتا دی گلوکان سنتاز که یک آنزیم ضروری در ساختمان دیواره سلولی قارچ است، می‌شوند. فقدان این آنزیم باعث آسیب دیواره سلولی، ناپایداری فشار اسمزی و لیز سریع سلولی می‌شود. در بین مخمرها، گونه کاندیدا میزان زیادی از این آنزیم را در دیوار سلولی خود دارد؛ بنابراین داروهای اکینوکاندین روی این مخمرها اثر کشندگی دارند، بر عکس به جهت فقدان این آنزیم در کریپتوکوکوس، این خانواده دارویی بر روی آن‌ها تأثیری ندارند (۹۳).

گونه‌های فوزاریوم، موکورال، ترایکوسپورون و کریپتوکوکوس نئوفورمنس به اکینوکاندین‌ها مقاومت نشان می‌دهند و برای درمان این عفونت‌های قارچی مناسب نمی‌باشند (۹۴). با توجه به وجود آنزیم ۱،۳ بتا دی گلوکان سنتاز در دیواره سلولی آسپرژیلوس‌ها، این دارو مانع از رشد این قارچ از ناحیه راس و باعث توقف رشد (فانژیستاتیک) می‌گردد (۹۳).

عوارض جانبی ناچیز و خاصیت توکسیک اندک اکینوکاندین‌ها باعث شده است که این خانواده به عنوان یک گزینه جدید برای درمان عفونت‌های قارچی مهاجم استفاده شوند. هزینه بالای درمان با این داروها باعث محدودیت استفاده از آن شده است (۹۵).

از میان تری‌آزول‌ها، ایتراکونازول و کتوکونازول بر روی زیگومیست‌ها، فوزاریوم‌ها و سدوسپوریوم پرولیفیکانس فعالیت ضد قارچی ندارند، در حالی که پوساکونازول با طیف عملکرد وسیع‌تر بر روی گونه‌های مختلف آسپرژیلوس، کاندیدا، فوزاریوم و زایگومایست مؤثر است. به طوری که می‌تواند به عنوان جانشین آمفوتریسین B برای درمان زایگومایکوزیس مطرح باشد. درمان مناسب در این موارد استفاده از آمفوتریسین B و دبریدمان فوری زخم است. در صورت عدم پاسخ پوساکونازول جایگزین می‌شود (۹۶، ۶۶).

وریکونازول یک آنالوگ متیلی از فلوکونازول، با فعالیت و اثر بر روی مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای فرصت‌طلب مانند آسپرژیلوس‌ها و فوزاریوم است که از سال ۲۰۰۲ برای درمان عفونت‌های مهاجم ناشی از آسپرژیلوس و فوزاریوم و سدوسپوریوم آپیوسپرموم استفاده شده است (۹۷).

درمان سریع در بیماران سوختگی با تشخیص عفونت آسپرژیلوسی به واسطه طبیعت مهاجم این بیماری ضروری است. مطالعات نشان می‌دهد که آسپرژیلوزیس ۱۲ برابر بیشتر نسبت به سایر عفونت‌های قارچی باعث مرگ می‌شود (۸۶). دبریدمان اساسی عفونت آسپرژیلوسی زخم سوختگی، الزامی است؛ ولی حتی پس ازآن ممکن است کنترل عفونت دچار مشکل شود. نواحی مبتلا باید پس از دبریدمان، روزانه معاینه شوند و پانسمان آن‌ها تعویض گردد و گرافت پوست باید تا زمان درمان عفونت و به دست آوردن سوآپ‌های منفی به تأخیر انداخته شود. آمفوتریسین B وریدی برای بیماران با درگیری زخم گسترده، هر گونه تهاجم به عروق، و یا انتشار سیستمیک الزامی است (۴). به دلیل سمیت کلیوی این دارو و آسیب‌پذیری بسیاری از این بیماران، محققین اغلب از کمپلکس لیپیدی آمفوتریسین B یا ترکیبات مشابه آماده آمفوتریسین B استفاده می‌کنند. وریکونازول به عنوان درمان سیستمیک عفونت‌های آسپرژیلوسی زخم به واسطه وسیع‌الطیف بودن آن توصیه می‌شود. با بروز مقاومت آسپرژیلوس ترئوس به درمان، وریکونازول به عنوان خط نخست درمان جایگزین آمفوتریسین B شد (۵۹). با توجه به فارماکوکینتیک متغیر وریکونازول، نظارت دقیق حین درمان ضرورت دارد (۹۸). کاسپوفونژین (یا سایر اکینوکاندین‌ها)

ممکن است در بیماران دارای مشکل کلیوی مفید باشد (۵۹).

در یک مطالعه، زمانی که در درمان عفونت زخم سوخته ناشی ازآسپرژیلوس یا فوزاریوم با برداشت جراحی و آمفوتریسین B نتیجه‌ای عاید نگشت، محققین با کاربرد ۶-۴ گرم پودر نیستاتین به صورت روزانه همراه با پانسمان مرطوب و خشک به موفقیت دست یافتند (۹۹).

معرفی کرم سوختگی مؤثر ضد میکروبی، یک پیشرفت عمده در مراقبت از بیماران سوختگی بود و با کاهش قابل توجه مرگ و میر همراه بود. پیشرفت‌های بعدی شامل ابداع روش‌های مایع درمانی مناسب، دبریدمان سریع زخم سوختگی و گرافت، بهبود شیوه‌های کنترل عفونت زخم سوختگی در زمان مناسب و با رژیم آنتی بیوتیک مناسب، اصلاح روش‌های تغذیه روده‌ای، پیشگیری از استرس زخم (خون‌ریزی آشکار و بی ثباتی همودینامیک) و بهبود وضعیت تنفس مکانیکی به کاهش بیشتر بروز عفونت‌های باکتریایی زخم و مرگ و میر بیماران منجر می‌شود. کماکان عفونت‌های قارچی مهاجم در زخم سوختگی در بیماران با سوختگی وسیع به میزان زیادی افزایش یافته است. به دلیل حضور همیشگی قارچ‌ها در محیط اطراف بیمار و حضور آن‌ها به عنوان فلور طبیعی بیمار، سرکوب فلور نرمال باکتریایی، اختلال در عملکرد سد دفاعی پوست و سیستم ایمنی موضعی یا سیستمیک، بیماران سوختگی مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی خطرناک می‌باشند. جای تعجب نیست که عفونت‌های قارچی در این افراد به سختی قابل پیشگیری یا درمان است. مطالعات قبلی ارتباط بین شدت سوختگی و بروزعفونت‌های قارچی را نشان داده است. با این حال، توجه دقیق و معاینه مکرر زخم سوختگی و از اجزای اساسی مراقبت موفق از زخم در بیماران با سوختگی‌های گسترده باقی مانده است. محققین برای درمان و پیشگیری از عفونت قارچی، دبریدمان بافت مرده و خروج مواد اضافی از زخم، بستن سریع زخم‌ها، استفاده داروی ضد قارچی موضعی و داروی ضد قارچی درون وریدی (به طور معمول آمفوتریسین B یا کاسپوفونژین)، که عوارض کمتری برای بیمار سوختگی ایجاد می‌کند را پیشنهاد کردند. انجام کشت منظم به عنوان ابزاری در جهت تشخیص به موقع و درمان صحیح و انجام تست‌های حساسیت رل بسیار مهمی در مدیریت درمان بیمار دارد.

انتخاب دارو بر اساس شواهد کلنیکی بیمار، داروهای ضد قارچی کنونی یا استفاده قبلی آن، اپیدمیولوژی منطقه و الگوی حساسیت‌گونه مسبب صورت می‌گیرد.. بدون شک ایجاد واحد مراقبت ویژه در دل بخش‌های تخصصی سوختگی نقش مهمی در افزایش سطح مراقبت و شانس حیات این گروه از بیماران داشته است.

References

1. Santucci SG, Gobara S, Santos CR, Fontana C, Levin AS. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. J Hosp Infect 2003; 53(1): 6-13.
2. Appelgren P, Bjornhagen V, Bragderyd K, Jonsson CE, Ransjo U. A prospective study of infections in burn patients. Burns 2002; 28(1): 39-46.
3. Pruitt BA, Jr., O'Neill JA, Jr., Moncrief JA, Lindberg RB. Successful control of burn-wound sepsis. JAMA 1968; 203(12): 1054-6.
4. Pruitt BA, Jr., McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. World J Surg 1998; 22(2): 135-45.
5. Order SE, Mason AD, Switzer WE, Moncrief JA. Arterial vascular occlusion and devitalization of burn wounds. Ann Surg 1965; 161: 502-8.
6. Mozingo DW, McManus AT, Pruitt BA. Infections of burn wounds. In: Bennett JV, Brachmann PS, Editors. Hospital Infections. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 587-97.
7. Cioffi WG, Burleson DG, Pruitt BA, Jr. Leukocyte responses to injury. Arch Surg 1993; 128(11): 1260-7.
8. McManus AT, Moody EE, Mason AD. Bacterial motility: a component in experimental Pseudomonas aeruginosa burn wound sepsis. Burns 1980; 6(4): 235-9.
9. Diba K, Afshar Yavari S. Opportunistic fungi in air, surface and burn wound in burn ICU patients. Proceedings of the National Burn Congress; 2002 Dec 1-3; Tehran, Iran; 2002. (Persian).
10. Goodwin CW, Pruitt BA. Burn. In: Davis L, Christopher F, Sabiston DC, Editors. Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1972.
11. Becker WK, Cioffi WG, Jr., McManus AT, Kim SH, McManus WF, Mason AD, et al. Fungal burn

wound infection. A 10-year experience. Arch Surg 1991; 126(1): 44-8.
12. Mousa HA. Fungal infection of burn wounds in patients with open and occlusive treatment methods. East Mediterr Health J 1999; 5(2): 333-6.
13. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev 2006; 19(2): 403-34.
14. Kerr Muir IF, Barclay TL. Burns and Their Treatment. 2nd ed. Philadelphia, PA: Year Book Medical Publishers, Incorporated; 1974.
15. Samarbakhsh S. Evaluation of microorganismsand the antibiotic sensitivityinacuteburns [MD Thesis]. Tehran, Iran: Iran University of Medical Sciences; 1995. (Persian).
16. Abbaspour A, Dolatshahi M. Burn emergencies (EMS) and generic drugs used. 1st ed. Tehran, Iran: Esharat Publication; 1996. (Persian).
17. Davies JW. Physiological responses to burning injury. San Diego CA: Academic Press; 1982.
18. Dyer C, Roberts D. Thermal trauma. Nurs Clin North Am 1990; 25(1): 85-117.
19. Ninnemann JL. Clinical and immune status of burn patients. Antibiot Chemother (1971) 1987; 39: 16-25.
20. Bellanti JA. Immunology, basic processes. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1984.
21. Hansbrough JF, Zapata-Sirvent R, Hoyt D. Postburn immune suppression: an inflammatory response to the burn wound? J Trauma 1990; 30(6): 671-4.
22. Panke TW, McLeod CG. Pathology of thermal injury: a practical approach. New York, NY: Grune & Stratton; 1985.
23. Munster AM. Immunologic response of trauma and burns. An overview. Am J Med 1984; 76(3A): 142-5.
24. Solomkin JS. Neutrophil disorders in burn injury: complement, cytokines, and organ injury. J Trauma 1990; 30(12 Suppl): S80-S85.
25. Jafarzadeh A. Immune system and the effects of immunomodulator drugs after burn injury [MSc Thesis]. Tehran, Iran: School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University; 1992. (Persian).
26. Allen RC, Pruitt BA. Humoral-phagocyte axis of immune defense in burn patients. Chemoluminigenic probing. Arch Surg 1982; 117(2): 133-40.
27. Paul WE. Fundamental Immunology. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
28. Loose LD, Turinsky J. Macrophage dysfunction after burn injury. Infect Immun 1979; 26(1): 157-62.
29. Schuit KE. Phagocytosis and intracellular killing of pathogenic yeasts by human monocytes and neutrophils. Infect Immun 1979; 24(3): 932-8.
30. Gelfand JA. Infections in burn patients: a paradigm for cutaneous infection in the patient at risk. Am J Med 1984; 76(5A): 158-65.
31. Pruitt BA, McManus AT. Opportunistic infections in severely burned patients. Am J Med 1984; 76(3A): 146-54.
32. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. Am J Surg 1996; 171(3): 374-82.
33. Gelfand JA. Infections in burn patients: a paradigm for cutaneous infection in the patient at risk. Am J Med 1984; 76(5A): 158-65.
34. Tavakoli A, Emami M, Arab N, Malekzadeh F. An investigation of fungus infection in the burn ward of kerman's shafa hospital. Journal of Microbiology Knowledge 2009; 1(1): 27-31. (Persian).
35. Mamani M, Derakhshanfar A, Niayesh A, Hashemi SH, Yosefi Mashoof R. Frequency of Bacterial Burn Wounds Infection and Antimicrobial Resistance in Burn Center of Bessat Hospital of Hamedan. Iran J Surg 2009; 17(1): 81-8. (Persian).
36. Askarian M, Hosseini SR, Kheirandish P. Incidence and microorganisms causing nosocomial infections in Ghotbeddin burn center of Shiraz, Iran, 2000-2001. J Kerman Univ Med Sci 2003; 10(2): 65-70. (Persian).
37. Faghri J. Study of bacterial infections among burn patients hospitalized in Isfahan burn center. J Kerman Univ Med Sci 2007; 14(3): 62-6. (Persian).
38. Struck MF. Infection control in burn patients: are fungal infections underestimated? Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009; 17: 51.
39. Bruck HM, Nash G, Stein JM, Lindberg RB. Studies on the occurrence and significance of yeasts and fungi in the burn wound. Ann Surg 1972; 176(1): 108-10.
40. Spebar MJ, Pruitt BA, Jr. Candidiasis in the burned patient. J Trauma 1981; 21(3): 237-9.
41. Nash G, Foley FD, Goodwin MN, Bruck HM, Greenwald KA, Pruitt BA. Fungal burn wound infection. JAMA 1971; 215(10): 1664-6.
42. Hansbrough JF, Peterson V, Kortz E, Piacentine J. Postburn immunosuppression in an animal model: monocyte dysfunction induced by burned tissue. Surgery 1983; 93(3): 415-23.
43. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Jones JA, Kim SH, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. Burns 2008; 34(8): 1108-12.
44. Shokohi T, Lotfi N, Nouranibaladezaei SZ, Nasrollahi Omran A. In -vitro antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood cultures of burned patients. Proceedings of the13th International Congress on Yeasts "Yeasts for Sustainable Future; 2012 Aug 26-30; Madison, WI; 2012.
45. Lotfi N, Shokohi T, Nouranibaladezaei SZ. Study of fungal colonization of burn wound in patients

admitted to the Burn Center of Zare' Hospital, Sari, 2011-2012. Proceedings of the 2nd Iranian Congress on Medical Mycology; 2013 Feb 12-14; Ahvaz, Iran; 2013. (Persian).
46. Nasrollahi A, Hashemi J. Fungal burn wound infection. Proceedings of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2005 Apr 2-5; Copenhagen, Denmark; 2005.
47. Rafiei A, Hemadi A, Hamzehlouei F. Determination of fungal colonization among burn patients referred to taleghani hospital, Ahvaz. Iran J Infect Dis Trop Med 2006; 11(34): 41-4. (Persian).
48. Dries DJ. Re: Infection control in burn patients: are fungal infections underestimated? Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009; 17: 56.
49. Brudge J, Rea F, Ayers L. Noncandidal, fungal infections of the burn wound. J Burn Care Rehabil 1988; 9(6): 599-601
50. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. Lancet 1969; 1(7595): 598-9.
51. Seelig MS. The role of antibiotics in the pathogenesis of Candidainfections. Am J Med 1966; 40(6): 887-917.
52. Montgomerie JZ, Edwards JE. Association of infection due to *Candida albicans* with intravenous hyperalimentation. J Infect Dis 1978; 137(2): 197-201.
53. Wilmore DW. Nutrition and metabolism following thermal injury. Clin Plast Surg 1974; 1(4): 603-19.
54. Williams RJ, Chandler JG, Orloff MJ. *Candida septicemia*. Arch Surg 1971; 103(1): 8-11.
55. Pruitt BA, Jr. The burn patient: I. Initial care. Curr Probl Surg 1979; 16(4): 1-55.
56. MacMillan BG, Law EJ, Holder IA. Experience with *Candida* infections in the burn patient. Arch Surg 1972; 104(4): 509-14.
57. Spebar MJ, Walters MJ, Pruitt BA. Improved survival with aggressive surgical management of noncandidal fungal infections of the burn wound. J Trauma 1982; 22(10): 867-8.
58. Moore EC, Padiglione AA, Wasiak J, Paul E, Cleland H. *Candida* in burns: risk factors and outcomes. J Burn Care Res 2010; 31(2): 257-63.
59. Capoor MR, Sarabahi S, Tiwari VK, Narayanan RP. Fungal infections in burns: Diagnosis and management. Indian J Plast Surg 2010; 43(Suppl): S37-S42.
60. Fujita S, Lasker BA, Lott TJ, Reiss E, Morrison CJ. Microtitration plate enzyme immunoassay to detect PCR-amplified DNA from *Candida* species in blood. J Clin Microbiol 1995; 33(4): 962-7.
61. Elie CM, Lott TJ, Reiss E, Morrison CJ. Rapid identification of *Candida* species with species-specific DNA probes. J Clin Microbiol 1998; 36(11): 3260-5.
62. Einsele H, Hebart H, Roller G, Loffler J, Rothenhofer I, Muller CA, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. J Clin Microbiol 1997; 35(6): 1353-60.
63. Mirhendi SH, Kordbacheh P, Pezeshki M, Khorramizadeh MR. Simple and rapid identification of most medically important *candida* species by a pcr-restriction enzyme method. Acta Medica Iranica 2003; 41(2): 79-83.
64. Mirhendi SH, Kordbacheh P, Kazemi B, Samiei S, Pezeshki M, Khorramizadeh MR. A PCR-RFLP Method to Identi fication of the Important Opportunistic Fungi:Candida Species, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus famigatus* and *Fusarium solani*. Iranian J Publ Health 2001; 30(3-4): 103-6.
65. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. J Clin Microbiol 2002; 40(7): 2483-9.
66. Heggers J, Linares H, Edgar P, Villarreal C, Herndon D. Treatment of infection in burns. In: Herndon DN, editor. Total Burn Care. London:; 1996.Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1996.
67. Mucormycosis. Ann Intern Med 1980; 93(1): 93-108.
68. Tang D, Wang W. Successful cure of an extensive burn injury complicated with mucor wound sepsis. Burns 1998; 24(1): 72-3.
69. Del Palacio HA, Fereres J, Larregla GS, Rodriguez-Noriega A, Sanz SF. Nosocomial infection by *Rhizomucor pusillus* in a clinical haematology unit. J Hosp Infect 1983; 4(1): 45-9.
70. 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): 1115-8.
71. Chander J. Textbook of medical mycology. New Delhi, India: Mehta Publishers; 2008.
72. Lass-Florl C. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15(Suppl 5): 60-5.
73. Dannaoui E. Molecular tools for identification of Zygomycetes and the diagnosis of zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl 5): 66-70.
74. Bialek R, Konrad F, Kern J, Aepinus C, Cecenas L, Gonzalez GM, et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. J Clin Pathol 2005; 58(11): 1180-4.
75. Kobayashi M, Togitani K, Machida H, Uemura Y, Ohtsuki Y, Taguchi H. Molecular polymerase chain reaction diagnosis of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae*. Respirology 2004; 9(3): 397-401.

76. Rickerts V, Just-Nubling G, Konrad F, Kern J, Lambrecht E, Bohme A, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis in immunocompromised patients by seminested PCR assay of tissue samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(1): 8-13.
77. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, Tintelnot K, Schwerdtfeger R, Presterl E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. Clin Infect Dis 2007; 44(8): 1078-83.
78. Dannaoui E, Schwarz P, Slany M, Loeffler J, Jorde AT, Cuenca-Estrella M, et al. Molecular detection and identification of zygomycetes species from paraffin-embedded tissues in a murine model of disseminated zygomycosis: a collaborative European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) evaluation. J Clin Microbiol 2010; 48(6): 2043-6.
79. Pruitt BA. Phycomycotic infections. In: Alexander JW, Editor. Problems in General Surgery. Philadelphia, PA: Lippincott Co; 1984. p. 664-78.
80. Stone HH, Cuzzell JZ, Kolb LD, Moskowitz MS, McGowan JE, Jr. Aspergillus infection of the burn wound. J Trauma 1979; 19(10): 765-7.
81. Mousa HA, Al-Bader SM, Hassan DA. Correlation between fungi isolated from burn wounds and burn care units. Burns 1999; 25(2): 145-7.
82. Levenson C, Wohlford P, Djou J, Evans S, Zawacki B. Preventing postoperative burn wound aspergillosis. J Burn Care Rehabil 1991; 12(2): 132-5.
83. Bryce EA, Walker M, Scharf S, Lim AT, Walsh A, Sharp N, et al. An outbreak of cutaneous aspergillosis in a tertiary-care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17(3): 170-2.
84. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, Chung KK, Hospenthal DR, Wade CE, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. Ann Surg 2007; 245(6): 978-85.
85. Hedayati MT, Mayahi S, Movahedi M, Shokohi T. Study on fungal flora of tap water as a potential reservoir of fungi in hospitals in Sari city, Iran. Journal de Mycologie M+¬dicale / Journal of Medical Mycology 2011; 21(1): 10-4.
86. Ballard J, Edelman L, Saffle J, Sheridan R, Kagan R, Bracco D, et al. Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. J Burn Care Res 2008; 29(1): 213-21.
87. Chakrabarti A, Gupta V, Biswas G, Kumar B, Sakhuja VK. Primary cutaneous aspergillosis: our experience in 10 years. J Infect 1998; 37(1): 24-7.
88. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. Minerva Anestesiol 2010; 76(11): 950-6.
89. Schofield CM, Murray CK, Horvath EE, Cancio LC, Kim SH, Wolf SE, et al. Correlation of culture with histopathology in fungal burn wound colonization and infection. Burns 2007; 33(3): 341-6.
90. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. Transpl Infect Dis 2006; 8(3): 128-39.
91. Weber J, McManus A. Infection control in burn patients. Burns 2004; 30(8): A16-A24.
92. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. Burns 2011; 37(2): 181-95.
93. Cappelletty D, Eiselstein-McKitrick K. The echinocandins. Pharmacotherapy 2007; 27(3): 369-88.
94. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 2003; 362(9390): 1142-51.
95. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. Am J Health Syst Pharm 2006; 63(18): 1693-703.
96. Pensler JM, Herndon DN, Ptak H, Bonds E, Rutan TC, Desai MH, et al. Fungal sepsis: an increasing problem in major thermal injuries. J Burn Care Rehabil 1986; 7(6): 488-91.
97. Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2(4): 485-97.
98. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. Arch Dis Child 2008; 93(7): 578-81.
99. Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. Am J Infect Control 1999; 27(4): 344-50.