عفونت‌های قارچی مجاری تنفسی

بخش دوم

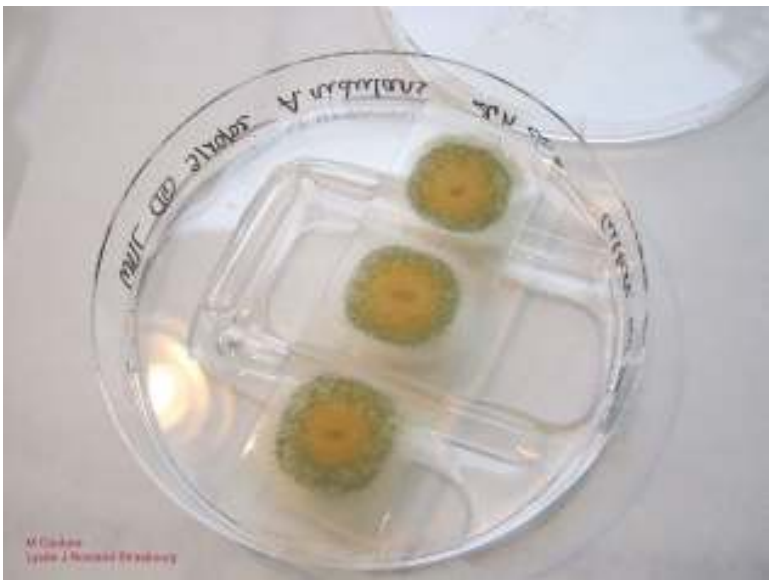


● دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D قارچ شناسی

استادیار دانشگاه امام حسین (ع)

ghahri14@gmail.com



آسپرجیلوس نیدولانس (اسلاید کالچر)

❑ خلاصه

برخـــورد با قارچهـــای ســـاپروفیت در آزمایشـــگاه‌های میکروب‌شناســـی هر روز به صورت شـــایع اتفاق می افتد. معمولاً اکثـــر این قارچهـــا را به عنوان آلـــوده کننده‌های معمولیِ محیط‌های کشت در نظر می‌گیرند و به آن اهمیت نمی‌دهنـــد. هر چنـــد که نوع نمونه و تعـــداد کلنی و محل رشـــد آن‌ها در نقاط تلقیح شده، بر اهمیت توجه و دقت در شناســـایی و ارزیابی نقش آن‌ها در بیماری مورد تاکید قرار می‌گیرد. جنس آســـپرجیلوس یک آلوده کننده ناشایع در اکثر آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی است و اهمیت جداسازی گونه‌های آن از نمونه‌های کلینیکی باید مورد توجه و تاکید بیشتری قرار گیرد.

شـــایع‌ترین گونه آســـپرجیلوس که از مجاری تنفســـی بیماران جدا می‌شـــوند شامل آســـپرجیلوس فومیگاتوس، آســـپرجیلوس فـــلاوس و آســـپرجیلوس نیجر می‌باشـــد. آسپرجیلوس ترئوس، آسپرجیلوس اوستوس و آسپرجیلوس نیدولانـــس به عنوان پاتوژن های ریـــوی معمولاً کمتر جدا می‌شـــوند و آســـپرجیلوس نیجر به صورت شـــایع‌تری در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

حالات ســاپروفیتیک نظیر بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی و ســینوزیت مزمن جدا شده است و نقش آن به عنوان عامل آســپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده به ندرت ثابت شده است. گونه‌های آســپرجیلوس در بافت هایفاهــای دارای دیواره عرضی و با انشــعابات دو شاخه و زاویه دار، وزیکول و فیالید یا کنیدی ایجاد می‌کنند. در فرم تهاجمیِ بافتی کنیدیوفور، وزیکــول و فیالید یــا کنیدی دیده نمی‌شــود. در آزمایش هیســتوپاتولوژیک هایفی دارای دیواره عرضی منشعب و دو شاخه و زاویه دار در یک نمونه بیوپسی باز از ریه هر چند که اغلب اوقات مربوط به گونه‌های آسپرجیلوس در نظر گرفته می‌شــود ولی ممکن اســت مربوط به گونه‌های فوزاریوم، سودوآلشریا بویدی ای و یا هیفومیست های دیماتیاسئوس نیز باشند. اهمیت تشــخیص این گونه‌ها از یکدیگر در این اســت که به عنوان مثال سودوآلشــریا بویدی‌ای می‌تواند نسبت به آمفوتریسین B مقاوم باشد.

واژه‌هــای کلیــدی: آســپرجیلوزیس، آســپرجیلوس فومیگاتوس، آسپرجیلوما، عفونت ریوی، عفونت سیستمیک قارچی

❑ آسپرجیلوزیس نکروز دهنده مزمن ریوی

آســپرجیلوزیس نکروز دهنده مزمن ریوی نوعی دیگری از آســپرجیلوزیس ریوی اســت. این شــکل از عفونت در بیماران ســالخورده، افراد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریــه (COPD)، توبرکلــوز غیر فعــال، پنموکونیوزیس یا ســارکوئیدوز به صورت یک عفونت کند و بســیار آهســته (indolent) بــروز می‌کند. اگر نقایــص کوچکی در دفاع سیستمیک مربوط به سوء تغذیه، الکلیسم، دیابت ملیتوس یا مصرف کورتیکواســتروئیدهای با دوز پایین وجود داشته باشــد نیز می‌تواند این شکل از عفونت ریوی آسپرجیلوسی را بــه نمایش بگــذارد. ممکن اســت این نــوع عفونت به شــکل آشــکار نیز بروز نماید، در این حالت به شــکل یک برونکوپنومونــی مزمن مقاوم به درمان همراه با تب، کاهش وزن، ســرفه و ارتشاح ســلولی رو به افزایش خود را نشان می‌دهد و در بیوپســی شواهدی از آسپرجیلوزیس تهاجمی دیده می‌شــود. این عفونت ممکن اســت به سمت حفره‌ای شدن و تشکیل آسپرجیلوما پیشرفت کند و یا ممکن است از کانون اولیه آسپرجیلومایی توسعه یابد. در چنین بیمارانی ممکن است آسپرجیلوما پیشــرفت کرده و پارانشیم ریوی اطراف خود را مــورد حمله قرار دهد. در صورتی که درمان ضد قارچی شروع نشده باشد دوره این عفونت در طی ماه‌ها کامل می‌شــود. آسپرجیلوزیس ســینوس‌های پارانازال در بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده یک فرآیند بسیار تهاجمی اســت و بیماران مبتلا در مراحل اولیه این عفونت ممکن است علایم اندکی داشته باشند.

شــکایت بیمــار در صورتی اســت که احتقــان بینی یا ســینوس‌های اطراف بینی بدون ترشح آشــکار و واضحی ایجاد شده باشد. علایم نباید به عنوان رینیت ویرال در نظر گرفته شــود. در این موقع با کمک اسپکولوم بینی می‌توان اســکارهای موجود در طول موکوس تیغه‌هــای مارپیچی (turbinates) بینی را مشــاهده کرد و در آزمایش حفره دهان اریتم در بخشــی از موکوس دهانی (کام) به ســمت سینوس عفونی شده آشکار است. حساسیت در لمس یا فشار (tenderness) در اوایل دوره عفونت بر روی سینوس‌های ماگزیلری شایع نیســت. در نتیجه پیشرفت عفونت ممکن است حدقه چشم درگیر شود و در نتیجه جلو آمدگی تخم چشم (پروپتوزیس) ایجاد شود و غشاء مخاطی چشم متورم (کموزیس) شده و نکروز پوستی ایجاد شود. توسعه مستقیم از حدقه موجب عفونت لوب فرونتال می‌شود و به دنبال آن ممکن اســت ترومبوز سینوس کاورنوس به سرعت به وجود آید.

رادیوگرافی‌هــا و اســکن CT از ســینوس‌ها ســطوح هوا– مایع یا کدورت و مات شدگی را نشان می‌دهد. تخریب استخوانی، انفیلتراســیون پشت حدقه و عفونت CNS نیز ممکن است به صورت آشکاری نشان داده شود. در بیماران دارای سیســتم ایمنی مختل شده سینوزیت آسپرجیلوسی قبل و یا همزمان با آسپرجیلوزیس ریوی ممکن است ایجاد شود. رادیوگراف های سینوس‌های پارانازال کدورت سینوس را آشکارا نشــان می‌دهد. یک اســکن CT ازسینوس‌های عفونی شــده ممکن اســت تخریــب اســتخوانی را نمایان ســازد. همچنین اســکارهای مخاط ممکن است با آزمایش اتولارینگولوژیــک دقیق در امتداد تیغه بینی دیده شــوند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

بیوپسی و کشت از این ضایعات ممکن است آسپرجیلوزیس مهاجم را نشان داده و درمان مناسب و سریع با آمفوتریسین B بدون نیاز به روش تهاجمی در ناژ سینوس انجام گیرد.

به طور مشابهی اگر ضایعات تیغه بینی دیده نشوند آسپیره سینوس ممکن است قارچ را نشان بدهد و نیاز برای برونکوسکوپی را خاطر نشان سازد. اگر چه آسپرجیلوس شایع‌ترین علت سینوزیت قارچی در بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده می‌باشد قارچ‌های دیگری شامل زیگومیست ها، فوزاریوم، سودوآلشریا بویدی‌ای، کورووالاریا، و آلترناریا نیز موجب سینوزیت قارچی می‌شوند. در طول دوره‌ای که گرانولوسیتوپنی وجود دارد استراتژی‌ها برای کنترل آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی و سینوسی باید از تلاش‌ها و کوشش‌هایی که از انتشار عفونت پیشگیری می‌کند و نیز درمان عفونت خارج ریوی اولیه که فاقد علائم بالینی است، جانب داری کنند. چنین استراتژی‌هایی فقط وقتی مؤثر هستند که تشخیص زودرس آسپرجیلوزیس تهاجمی ثابت شده و درمان ضد قارچی قوی (aggressive) بلافاصله شروع شده باشد.

❑ آسپرجیلوزیس تهاجمی: تشخیص میکروبیولوژیک

شایع‌ترین گونه آسپرجیلوس که از بیماران جدا شده است شامل آسپرجیلوس فومیگاتوس، آسپرجیلوس فلاوس و آسپرجیلوس نایجر می‌باشد. آسپرجیلوس ترئوس، آسپرجیلوس اوستوس و آسپرجیلوس نیدولانس به عنوان پاتوژن های ریوی معمولاً کمتر جدا می‌شوند و آسپرجیلوس نایجر به صورت شایع‌تری در حالات ساپروفیتیک نظیر بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی و سینوزیت مزمن جدا شده است و نقش آن به عنوان عامل آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده به ندرت ثابت شده است.

آسپرجیلوس یک آلوده کننده ناشایع در بسیاری از آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی است و اهمیت جداسازی گونه‌های آن از نمونه‌های کلینیکی باید مورد تاکید قرار گیرد. گونه‌های پنیسیلیوم به عنوان آلوده کننده‌های آزمایشگاهی به طور قابل توجهی بسیار غالب‌تر می‌باشند. بنابراین اهمیت گونه‌های آسپرجیلوس که از نمونه‌های کلینیکی جدا می‌شوند باید به دقت ارزیابی شود.

گونه‌های آسپرجیلوس در بافت هایفی دارای دیواره عرضی و با انشعابات دو شاخه و زاویه دار، وزیکول و فیالید یا کنیدی ایجاد می‌کنند. در فرم تهاجمیِ بافتی کنیدیوفور، وزیکول و فیالید یا کنیدی دیده نمی‌شود. این ساختمان‌ها ممکن است فقط گاهی اوقات دیده شوند، اگر چه در ضایعات حفره‌ای که مستقیماً با درخت تراکئوبرونشیال مرتبط شده‌اند، می‌توانند مشاهده شوند. ارگانیسم معمولاً در بافت قابل تشخیص و تفکیک از گونه‌های کاندیدا که فقط سودوهایفی و بلاستوکونیدی دارند می‌باشد. هر چند که گاهی اوقات، هایفی آسپرجیلوس در بافت قطعه قطعه می‌شود و در مقاطع بافتی ممکن است مشابه اشکال مخمری بدون جوانه دیده شوند.

الگوی هیستوپاتولوژیک هایفی دیواره دار منشعب و زاویه‌دار دو شاخه (دیکوتوموس) ممکن است در عفونت تهاجمی بافتی مربوط به گونه‌های آسپرجیلوس، سودوآلشریابویدی ای، گونه‌های فوزاریوم و چند قارچ کمتر شایع دیگر دیده شود.

سودوآلشریا بویدی ای ممکن است در بافت کنیدی‌های ترمینال تشکیل دهد. به هر حال تنها راه تشخیص این قارچ‌های مهاجم تکنیک کشت می‌باشد و تشخیص و تفکیک آن‌ها از یکدیگر کاملاً ضروری است زیرا سودوآلشریا بویدی ای معمولاً نسبت به آمفوتریسین B مقاوم است و از طرفی می‌تواند نسبت به میکونازول حساس‌تر باشد و بنابراین جداسازی و شناسایی آن‌ها دارای اهمیت درمانی است. بیوپسی و کشت بافت دقیق‌ترین و قطعی‌ترین راهی است که به وسیله آن آسپرجیلوزیس تهاجمی را می‌توان اثبات نمود. با توجه به این که خیلی از بیماران در معرض خطر برای آسپرجیلوزیس مهاجم دارای نقایص هموستاتیک هستند که این امر مانعی برای روش‌های تشخیصی تهاجمی می‌باشند بنابراین اغلب لازم است که در ابتدا روش‌های جایگزین برای اثبات یک تشخیص احتمالی را در نظر گرفت.

در مطالعات اولیه که توسط Aisner و همکاران انجام شده، آن‌ها دریافتند که کشت‌های مراقبتی مثبت از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

بینـــی برای جدا کردن آســـپرجیلوس فلاوس در میان یک طغیان آســـپرجیلوزیس بیمارســـتانی در بیماران مبتلا به گرانولوســـیتوپنی به صورت معنی داری با آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی همبســـتگی داشـــته اســـت. فقدان کشت مراقبتی مثبت از بینی در یک بیمار مبتلا به گرانولوسیتوپنی همراه با تب مداوم با یک انفیلتراســـیون ریوی، تشـــخیص آسپرجیلوزیس ریوی را رد نمی‌کند.

اخیراً Martino و همکارانش دریافتند که کشـــت‌های مراقبتی از بینی برای ایجاد آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در طول دوره نوتروپنی دارای اثر پیشگویی کننده بسیار خوبی است. جداسازی گونه‌های آسپرجیلوس از کشت‌های مجاری تنفســـی بیماران تب دار گرانولوسیتوپنیک با انفیلتراسیون ریوی باید به عنوان یک گواه قیاســـی آسپرجیلوزیس ریوی در نظر گرفته شـــود. در یک مطالعه آینده نگر توسط Yu و همکارانش مشخص شد که جداسازی گونه‌های آسپرجیلوس از ترشحات مجاری تنفســـی بیماران در معرض خطر برای آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی بسیار پیشگویانه بوده است. در بین ۱۰۸ بیمار که از آن‌ها گونه‌های آســـپرجیلوس جدا شده است ۱۷ بیمار که مبتلا به گرانولوسیتوپنی یا لوکمی و یا هـــر دو بیماری بوده‌اند در آزمایش هیســـتوپاتولوژیک از نســـج ریه آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی داشته‌اند اما در بیماران فاقد حالت گرانولوســـیتوپنی و دارای تومورهای بافت جامد و یا بیمارانی که سیستم ایمنی سرکوب شده‌ای نداشـــتند، آســـپرجیلوزیس تهاجمی یافت نشد. آنالیزهای آماری چند متغیری نشـــان داده است که گرانولوسیتوپنی جزو بـــا اهمیت‌تریـــن فاکتورهای پیشـــگویی کننده برای آسپرجیلوزیس تهاجمی در بیماران با کشت مثبت مجاری تنفسی از نظر گونه‌های آسپرجیلوس می‌باشند.

یافته‌هـــای Treger و همکارانـــش در یـــک مطالعـــه گذشته‌نگر نیز بر اهمیت جدا سازی گونه‌های آسپرجیلوس از ترشـــحات تنفســـی در جمعیت‌هـــای در معـــرض خطر تاکیـــد می‌کنـــد. گونه‌های آســـپرجیلوس به نـــدرت جزو آلوده‌کننده‌هـــای ترشـــحات تنفســـی بوده‌انـــد. در مقابل بیماران گرانولوســـیتوپنیک Yu و همکارانش دریافتند که هنگامی که گونه‌های آســـپرجیلوس از ترشـــحات تنفسی سیگاری‌های غیرگرانولوسیتوپنیک جدا می‌شوند یک ارزش پیشگویی‌کننده پایین برای بیماری تهاجمی وجود دارد.

اخیـــراً یک مطالعه آینده نگر بر روی کشـــت‌های مربوط به مجاری تنفســـی در تشخیص آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی منتشـــر شده است. در این ســـری از مطالعات ارزش پیـــش گویی کننده مثبت کشـــت‌های مجاری تنفســـی از ۱۴ درصد در بیمـــاران مبتلا به عفونت HIV تا ۵۸ درصد در بیمارانـــی که پیوند عضو جامـــد گرفته و یا تحت درمان با کورتیکواســـتروئیدها بوده‌اند و تـــا ۷۲ درصد در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک، نوتروپنی یا افرادی که پیوند مغز اســـتخوان گرفته‌اند متغیر بوده اســـت. ارتباط و همبســـتگی کلینیکی و رادیوگرافیک در تفکیک نمونه‌های مثبـــت حقیقی از مثبـــت کاذب مفید بوده اســـت. حضور گونه‌های آسپرجیلوس در مایع لاواژ برونکوآلوئلار در بیماران تب‌دار گرانولوسیتوپنیک با انفیلتراسیون تازه ریوی نشانگر آسپرجیلوزیس تهاجمی هستند اگر چه غیاب عناصر هایفال و یا کشـــت‌های منفی تشخیص را رد نمی‌کند. حتی حضور عناصر هایفی در آزمایش مستقیم در نمونه‌های BAL که دارای نتایج کشت منفی هستند و مربوط به بیماران تب دار نوتروپنیک همراه با انفیلتراهای ریوی پیشرونده و مقاوم به آنتی بیوتیک هستند باید به عنوان مدارک و شواهد قیاسی برای آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در نظر گرفته شوند. برونکوســـکوپی و اســـکن‌های با وضوح بالای CT ابزارهای تشـــخیصی تکمیل کننده‌ای هســـتند و باید در بیماران در معرض خطر برای آســـپرجیلوزیس ریـــوی تهاجمی تا آنجا که ممکن اســـت در دوره‌ای که پنومونی وجود دارد هر چه زودتر انجام گیرنـــد. ندول های محیطـــی تحت راهنمایی CT به وســـیله آسپیراسیون ســـوزنی زیر جلدی به آسانی قابل دسترسی هســـتند. به تازگی استفاده از توراکوسکوپی در بیمـــاران در معرض خطر بالا که دارای ضایعات محیطی هستند به تشخیص کمک می‌نمایند.

اگر روش‌های اولیه تشـــخیص میکروبیولوژیک کمک نکنند و یا این که امکان انجام آن میســـر نباشـــد باید بیوپسی باز از ریه انجام گیرد. برای بیماران با یک انفیلترای لوکالیزه اگر چه بیوپسی باز از ریه نیاز به توراکوتومی از طریق مدیاستینال و یا طرفی (lateral) دارد. این مسئله الزامی است که جراح نمونه بیوپسی را از نواحی محیطی و مرکزی ریه ابنرمال فراهم کند زیرا انتشار ارگانیسم در بافت ممکن است متفاوت باشد. ارزش بیوپســـی باز از ریه در بیمارانی که عوامـــل دارویی (تجربی)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

متعددی می‌گیرند بحث برانگیز است. هر چند که دوزهای بالای آمفوتریسین B (1-1.5 mg/kg/d) علیه آسپرجیلوزیس ریوی تهاجمی نسبت به دوزهای استاندارد تجربی از این دارو (0.5-0.6 mg/kg/d) بسیار موثرتر است. با توجه به اینکه دوزهای بسیار بالای این دارو نسبت به دوزهای معمولی تجربی آن نفروتوکسیسیته بیشتری دارند، قبل از کاربرد این دارو با دوز بالا ترجیحاً تشخیص عارضه از طریق روش‌های میکروبیولوژیک و یا هیستوپاتولوژیک باید ثابت شده باشد. بنابراین برای حصول بهبودی در بیماران گرانولوسیتوپنیک به دوزهای بالاتر اما بسیار نفروتوکسیک از آمفوتریسین B نیاز است. بیوپسی باز ریه که حضور آسپرجیلوس را نشان می‌دهد نیز به اقدامات درمانی با دوزهای بالاتر از دوزهای تجربی از این دارو نیاز دارد. علاوه بر این سه نوع فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B را می‌توان در دوزهای بالاتر و توکسیسیته کمتر ولی با قیمت گران‌تر به کار برد. مجدداً تاکید می‌شود که در هر جا که ممکن باشد باید تشخیص قطعی عفونت محرز شود. در آزمایش هیستوپاتولوژیک هایفی دارای دیواره عرضی منشعب و دو شاخه و زاویه دار در یک نمونه بیوپسی باز از ریه هر چند که اغلب اوقات مربوط به گونه‌های آسپرجیلوس در نظر گرفته می‌شود ولی ممکن است مربوط به گونه‌های جنس فوزاریوم، سودوآلشریا بویدی ای و یا هیفومیست های دیماتیاسئوس نیز باشند. اهمیت تشخیص این گونه‌ها از یکدیگر در این است که به عنوان مثال سودوآلشریا بویدی ای می‌تواند نسبت به آمفوتریسین B مقاوم باشد و بیمار مربوطه به ترکیبات ضد قارچی آزولی نیاز داشته باشد. پیشرفت‌های مهمی در روش‌های تشخیصی ایمونولوژیک و مولکولار بیولوژی به منظور آشکار سازی سریع‌تر آسپرجیلوزیس ریوی تهاجمی صورت گرفته است. وجود گالاکتومانان در سرم خون و ادرار در آسپرجیلوزیس منتشره تجربی (experimental) نشان داده شده است. برای ارزیابی اندازه گیری گالاکتومانان در مراحل اولیه آسپرجیلوزیس ریوی، گالاکتومانان سرمی در یک مدل خرگوشی که نوتروپنی ماندگاری داشته و دارای آسپرجیلوزیس ریوی تهاجمی بوده است اندازه گیری شده است. این مطالعه یک فراوانی معادل ۷۱ درصد وجود گالاکتومانان در حیواناتی که با نمونه‌های سریال پایش می‌شدند را نشان داده است. کاهش در تیترهای گالاکتومانان در خرگوش‌های درمان شده پتانسیل استفاده کلینیکی از این مارکر را برای پایش درمانی نشان داده است. یک آنتی‌ژن کربوهیدراتی مقاوم به حرارت که ممکن است به احتمال زیاد همان گالاکتومانان باشد در گردش خون بیماران مبتلا به آسپرجیلوزیس تهاجمی توسط Andriole و همکارانش نشان داده شده است. تجربیات اخیر عملی بودن پایش سریال یک مارکر جانشین مانند گالاکتومانان را با روش ساندویچ الایزا مطرح می‌کنند که ممکن است نسبت به تست آگلوتیناسیون لاتکس پاستورکس (pastorex) بسیار عالی‌تر باشد. در حال حاضر اندازه گیری گالاکتومانان در سرم در اروپا مجوز انجام را دارد اما این امکان فعلاً در ایالات متحده آمریکا فراهم نیست. به تازگی آشکارسازی آنتی بادی‌های اختصاصی نسبت به چند آنتی ژن آسپرجیلوسی با استفاده از روش‌های مختلف نیز نشان داده شده است اما همانند روش‌های اندازه گیری سرولوژیک قبلی به پاسخ فردی ایمونولوژیک بیمار بستگی دارد. روش‌های مولکولار بیولوژی (PCR) نیز توسعه یافته و ممکن است در آشکارسازی سریع‌تر آسپرجیلوزیس تهاجمی کمک کننده باشد. PCR اختصاصی برای آسپرجیلوس برای نمونه‌های مایع یا لاواژ برونکوآلوئلار انجام شده و در ۵ مورد از ۷ مورد بیمار مبتلا به آسپرجیلوزیس ریوی تهاجمی مثبت بوده است اما این پاسخ‌ها مثبت کاذب بوده‌اند. به نظر می‌رسد که این تکنیک نسبت به اندازه گیری گالاکتومانان سرمی با استفاده از توالی‌های هدف برای آسپرجیلوس فلاوس و پروتئاز قلیایی، ۲ آنتی ژن کلیدی و فاکتورهای پتانسیل ویرولانس برای آسپرجیلوس فومیگاتوس ارزش بالاتری داشته باشد. محققین دیگر نیز عملی بودن روش PCR را برای بیماری تهاجمی و آسپرجیلوما نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای توسط Mondon و همکاران برای آشکار کردن حضور یک مارکر مولکولی 0.95 kb اختصاصی از استرین های کلینیکی و محیطی آسپرجیلوس فومیگاتوس از PCR استفاده کردند. این محققین با استفاده از مدل موشی (موش‌های دارای اختلال در سیستم ایمنی) نشان دادند که استرین هایی که دارای مارکر 0.95 kb هستند با بیماری تهاجمی و مرگ‌و میر بالاتر در آن‌ها همراه بوده است. مطالعات بیشتر و امیدوار کننده‌ای پیرامون حساسیت، ویژگی، پتانسیل پایش و پیگیری درمانی به وسیله تکنیک‌های PCR در حال انجام

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

است. سطوح سرمی ۱ و ۳ بتا - دی- گلوکان در ۷ بیمار از ۸ بیمار مبتلا به آسپرجیلوزیس ریوی تهاجمی بالا بوده است و به طور بالقوه مارکر جایگزین دیگری برای نشان دادن عفونت را نشان می‌دهد هر چند که این نتایج هنوز در مراحل ابتدایی و تحقیقاتی هستند.

❑ درمان آسپرجیلوزیس مجاری تنفسی

آسپرجیلوزیس آلرژیک

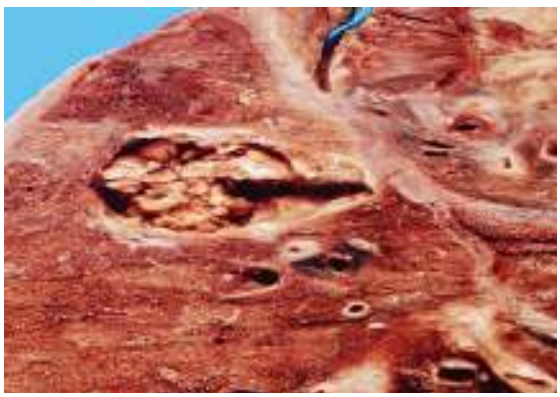
درمان انتخابی جاری برای حالت شدید آسپرجیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک (ABPA) پردنیزون به مقدار 1mg/kg و به دنبال آن 0.5mg/kg/d به مدت ۲ هفته است. درمان شدید و ضربتی سریع ممکن است پیشروی فاز فیبروتیک غیر قابل برگشت را ضعیف کند. ممکن است برخی از بیماران به درمان سرکوب کننده مزمن نیاز داشته باشند. مطالعات اولیه نشان می‌دهند که ایتراکونازول یک داروی کمکی با ارزش برای کنترل ABPA از طریق کاهش قابل توجه بار ارگانیسم در بیماران مبتلا می‌باشد. سینوزیت آلرژیک آسپرجیلوسی را می‌توان به وسیله درناژ سینوس و کورتیکواستروئیدها کنترل کرد اگر چه درمان مطلوب برای آن هنوز روشن نیست. سینوزیت آلرژیک آسپرجیلوسی در افراد مبتلا به اختلالات سیستم ایمنی به درناژ جراحی نیاز دارد.



کلنی آسپرجیلوس ترئوس

❑ درمان آسپرجیلوما

درمان آسپرجیلوما حالت ویژه دارد و در هر فردی بر طبق شدت علایم و بیماری مزمن زمینه‌ای ریه به صورت جدا از دیگران باید انجام شود. روش‌های درمانی جاری شامل مدیریت محافظه کارانه شیمی درمانی ضد قارچی و برداشت (رزکسیون) جراحی است. بسیاری از بیماران با کنترل و درمان پروسه‌های زمینه‌ای ریوی بهتر معالجه می‌شوند. بیماران مبتلا به آسپرجیلومای تحت حاد و موضعی مهاجم (آسپرجیلوزیس نکروز دهنده مزمن) ممکن است به آمفوتریسین B یا ایتراکونازول پاسخ دهند. ایتراکونازول در بیماران سرپایی بهتر تحمل می‌شود و کاربرد آن عملی‌تر است. مقدار دارو و مدت طول درمان باید نسبت به پاسخ بیمار طراحی شود و درمان نگهدارنده مزمن با ایتراکونازول یک انتخاب در بیماران دارای آثار باقیمانده زخم پارانشیمال می‌باشد. کاربرد داخل حفره‌ای آمفوتریسین B در صورتی که درمان سیستمیک قادر به کنترل پروسه عفونت نباشد می‌تواند جانشین آن باشد. بیماری مزمن ریوی شدید و زمینه‌ای رزکسیون جراحی آسپرجیلوما را در بسیاری از بیماران محدود می‌کند. هموپتیزی راجعه یا تهدید کننده حیات علی رغم انجام درمان ضد قارچی یک اندیکاسیون نسبی برای مداخله جراحی است. داده‌های جدید مطرح می‌کنند که رزکسیون ریه (سگمنتکتومی، لوبکتومی، پنموکتومی کامل) در بیماران انتخابی با آسپرجیلومای مهاجم با میزان مرگ و میر پایین ناشی از عمل جراحی می‌تواند اجرا شود. روی هم رفته پیامد کلی به شدت و میزان ناخوشی بیمار، اوضاع ریوی وی، میزان تأخیر در تشخیص و زمان شروع درمان مؤثر بستگی دارد.



منظره میکروسکوپی آسپرجیلوما در قطعه فوقانی لوب تحتانی ریه
دیواره فیبروز و فیبروز پارانشیمال که به سمت پلور توسعه یافته و ضخیم شده است

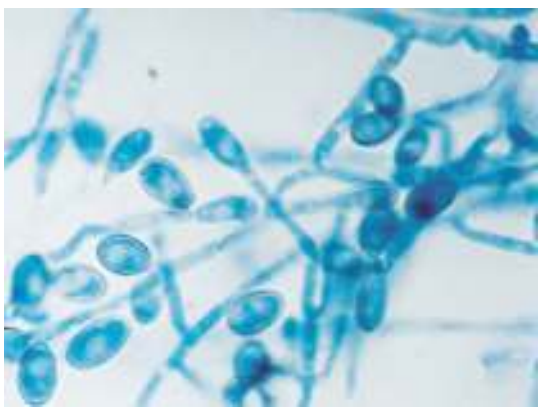
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]



کلنی سودوآلشریا بویدی ای



کنیدی و کنیدیوفورهای سودوآلشریا بویدی ای



کنیدی و کنیدیوفورهای سودوآلشریا بویدی ای

❑ درمان آسپرجیلوزیس تهاجمی

درمـــان ضد قارچـــی موفقیت آمیز در آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران دارای اختلال در سیســـتم ایمنی به شـــروع به هنگام در اســـتفاده از داروهای ضد قارچی و نیز برگشـــت نقص ایمنی یا جلوگیری از سرکوبی سیستم ایمنی بســـتگی دارد. تشخیص ســـریع و استعمال به موقع و بیدرنگ آمفوتریســـین B به عنوان فاکتورهای بحرانی در زنده ماندن و نجات یافتن از عفونت آسپرجیلوسی تهاجمی شـــناخته شـــده‌اند. بازیافت حالت گرانولوسیتوپنی، حذف یا تخفیف درمان کورتیکواســـتروئیدی و بهبود فاکتورهای ایمیونوسوپرســـیو دیگر نیز از جمله فاکتورهای بحرانی در درمان موفقیت آمیـــز آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران سرطانی می‌باشـــند. آمفوتریسین B داخل وریدی بـــا دوز بالا (1-1.5 mg/kg/d) یا فرمولاســـیون لیپیدی آمفوتریســـین B با دوز 5mg/kg/d ≤ درمان ابتدایی در بیمارانی است که در زمینه اختلال ژرف در سیستم ایمنی به آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی مبتلا هستند. آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی اغلب در بیماران گرانولوسیتوپنیک که سابقاً آمفوتریسین B تجربی با دوز 5 mg/kg/d دریافت کرده‌اند ایجاد می‌شود. در چنین مواردی از این دارو با دوز ۱ تا یک و نیم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز اســـتفاده می‌شود. اغلب از انفوزیون های سریع (کمتر از یک ساعت) اجتناب می‌شـــود زیرا ممکن است با واکنش‌های مربوط به انفوزیون همراه شـــده و خطر آریتمی های قلبی در افرادی کـــه قبلاً به بیماری کلیوی و یا اختلالات قلبی عروقی دچار هســـتند را افزایش دهـــد. چنین دوزاژی نیـــاز به مدیریت پزشـــکی دقیقی دارد تا ازتمـــی را برگردانده یا اصلاح کند. اســـتفاده از ســـالین (saline loading) به صورت ۳ تا ۵ میلـــی اکـــی والان گرم به ازای هر کیلو گـــرم وزن بدن در ۲۴ ســـاعت با توجه به وزن بدن، وضعیـــت الکترولیت‌ها و عملکرد قلبی ریوی می‌تواند به اصلاح وضعیت ازتمی کمک کنـــد. در بیمارانـــی که عوامل نفروتوکســـیک دیگری مثل سیکلوسپورین آ و یا آمینوگلیکوزیدها نیز دریافت می‌کنند و یا در افرادی که بیماری زمینه‌ای کلیوی مربوط به دیابت و یا پرفشـــاری خون دارند پیشـــگیری از ازتمی القاء شده توسط آمفوتریسین B ســـخت‌تر می‌شود. آمفوتریسین B

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

در بیماران با زمینه اختلال شدید ایمنی که آسپرجیلوزیس منتشـره و یا تهاجمی ریوی دارنـد را معالجه نمی‌کند. در عوض تنها می‌تواند عفونت را تا زمانی که ایمیونوسوپرسیون برگشـت کند تثبیت (stabilize) نماید. رهایی از وضعیت گرانولوسیتوپنی، کاهش شدت درمان کورتیکواستروئیدی و بهبود سایر فاکتورهای ایمیونوسوپرسیو فاکتورهای بحرانی در درمان موفقیت آمیز آسـپرجیلوزیس تهاجمی در افراد مبتلا به اختلال سیستم ایمنی هستند. تا زمانی که وضعیت ایمیونوسوپرسـیون بهبود نیافته و یا برگشت نکند پروگنوز آسـپرجیلوزیس تهاجمی فرصت طلب ملال انگیز است هر چند کـه درمان ترکیبی با عوامل دیگر ضد قارچی تصوری خوشـایند و جذاب است اما داده‌های اندکی وجود دارد که از جنبه‌های درست و بر حق آن حمایت کنند. ایتراکونازول به عنوان انتخاب جدید در درمان آسـپرجیلوزیس تهاجمی پیشنهاد شده است. در مطالعات جدید مشخص شده که این تری آزول ضد قارچی در درمان بیماران با آسـپرجیلوزیس تهاجمی شـامل آن دسـته که پیوند ارگان و یا پیوند مغز اسـتخوان گرفته‌انـد و یا افرادی که عفونـت HIV دارند فعالیت دارد.

گیرندگان پیوند عضو جامد که سایکلوسـپورین دریافت می‌کنند ممکن اسـت به عنوان جایگزیـن از ایتراکونازول که ترکیب غیرسمی برای کلیه‌ها است بهره ببرند. استفاده همزمان از ایتراکونازول و سایکلوسـپورین موجب رسیدن سیکلوسـپورین به غلظتی می‌شـود که آن را به سـطوح نفروتوکسیسـیتی نزدیک می‌کند و لذا پایش سـطوح این دارو و کاهش دوزاژ آن ضروری اسـت. علاوه بر این فراهمی زیسـتی (bioavailability) ایتراکونـازول در بیمارانی که آسـیب مخاطی ناشی از شـیمی درمانی دارند و نیز در افرادی که از داروهای آنتی اسـید استفاده می‌کنند (شامل عوامل بلوک کننده گیرنده H2) ممکن است دچار اختلال شـود. مشکلات مربوط به آشفتگی قابلیت دسترسی دارو را می‌توان با اسـتفاده از محلول سیکلودکسترین ایتراکونازول اصلاح و برطرف کرد. برای درمان آسـپرجیلوزیس تهاجمی سطوح پلاسمایی بالایی از ایتراکونازول باید فراهم شود. به عنوان مثال در یک مطالعه فارماکودینامیک جدید نشـان داده شده که یک ارتباط مستقیم بین سطوح ایتراکونازول و فعالیت ضد قارچی در شرایط in vivo علیه آسپرجیلوس فومیگاتوس وجود دارد. Denning و همکاران حساسـیت آسـپرجیلوس فومیگاتوس به ایتراکونازول را تحت شرایط استاندارد شده آزمایشگاهی مطالعه کرده و پیامد کلینیکی آن را بررسی کردند. همچنین در بیماران انتخاب شده مبتلا به آسپرجیلوزیس تهاجمی لوکال (در حالت غیرنوتروپنیک) که با آمفوتریسین B درمان شده بودند از داروی ایتراکونازول به عنوان درمان پایشـی موفقیت‌آمیز در آسـپرجیلوزیس تهاجمی اسـتفاده گردیده اسـت. محققین دیگری از این دارو برای سـرکوب کردن عفونت مزمـن و نیز در بیماران با بیمـاری گرانولوماتوز مزمن اسـتفاده کرده‌اند. همانطور که قبلاً گفته شـد کاربرد پارنترال محلول سیکلودکسترین ایتراکونـازول مشـکلات مربوط به فراهمی زیسـتی آن را برطرف کرده است.

رزکسـیون جراحی در آسـپرجیلوزیس ریوی در شرایط ویژه‌ای انجام می‌شـود. این شـرایط عبارتند از: ۱- وجود هموپتیزی از یک لزیون حفره‌ای منفرد، ۲- پیشـرفت یک لزیون حفره‌ای علیرغم درمان ضد قارچی، ۳- ارتشاح سلولی به داخل اسـتخوان یا نسـج نرم توراسـیک ضمن دریافت درمان ضدقارچی و ۴- پیشرفت عفونت در یک ارگان هدف کریتیکال مثل سیستم اعصاب مرکزی یا پریکارد.

رزکسـیون به هنـگام در ترکیب با درمـان ضد قارچی شـدید در یک روش تهاجمـی برای عفونـت لوکالیزه در بیماران انتخابی به کار برده شـده اسـت. تصمیم برای هر بیمـار باید منحصر به فرد باشـد. عوامل مختلف دارویی از قبیل ریفامپین و فلوسیتوزین با آمفوتریسین B در شرایط in vitro ترکیـب شـده‌اند و به صـورت کلینیکال برای درمان آسـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی بـه کار رفته‌اند. در آزمایش‌های بالینی یـا داده‌های in vivo برای حمایت از اسـتفاده روتین ترکیب درمان ضد قارچی با عوامل دارویی گفته شـده و یا با آزول ها به عوض استفاده از آمفوتریسین B مدارک و شـواهد با ثباتی وجود ندارد. ریفامپین ممکن است موجب القاء کلسـتاز داخل کبدی و ترومبوسیتوپنی در این بیماران شـود. در صورت استفاده از فلوسیتوزین به منظور جلوگیری از بروز آثار میلوتوکسیسـیتی آن باید به سطح سرمی آن توجه دقیقی شود. ایمنی، فارماکودینامیک

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

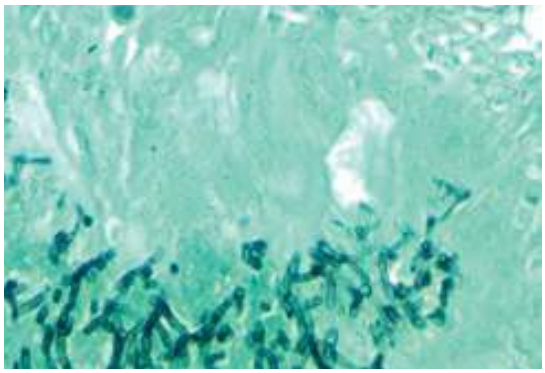
و خصوصیات ضد قارچی فلوسیتوزین در جای دیگری مرور شده است. اگر آسپرجیلوزیس ریوی علی رغم تحمل دوز ماکزیمم روزانه آمفوتریسین B به پیشرفت خود ادامه دهد استفاده از فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B لازم می‌شود. کنترل انتقال محیطی کنیدی های آسپرجیلوس در اداره کردن شیوع بیمارستانی آسپرجیلوزیس اهمیت دارد. ظرفیت آسپرجیلوس فومیگاتوس برای بنا نمودن عفونت ریوی در یک میزبان با سیستم ایمنی مختل بستگی به میزان و مقدار تلقیح شده اسپورهای آن دارد. پالس‌های بزرگ کنیدی ها از منابع محیطی آلوده یک ریسک بالا برای توسعه آسپرجیلوزیس ریوی در بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده می‌باشند. در یک مرور آسپرجیلوزیس تهاجمی بیمارستانی مشاهده شد که شایع‌ترین منابع این قارچ در طغیان‌های بیمارستانی آلودگی با واحدهای تهویه هوا و مکان‌های ساخت و ساز است. شواهد میکروبیولوژیکی برای نشان دادن ارتباط بین تکثیر داخل بیمارستانی ارگانیسم‌های آسپرجیلوس با آسپرجیلوزیس اندمیک و اپیدمیک نیز در مطالعه دیگری نشان داده شده است. بعد از حذف فیلترهای هوای آلوده شده و اصلاح کانون‌های محیطی بیش از ۱۰۰ برابر در شمارش اسپورهای آسپرجیلوس کاهش نشان داده شده و نیز چهار برابر کاهش در آسپرجیلوزیس تهاجمی در طول ۲ سال بعد از مطالعه وجود داشته است. سدها و حصارهای از کف تا سقف برای پیشگیری از انتقال کنیدی های آسپرجیلوس به جمعیت‌های در معرض خطر بالا باید در نواحی از بیمارستان که در آن عملیات ساختمانی یا نوسازی انجام می‌شود برقرار شود.

سیستم‌های تهویه مطبوع از طریق میکروبیولوژیکال باید پایش شوند به ویژه در طول مدتی که در دست تعمیر هستند و یا عملکرد خرابی دارند. در صورت امکان در بخش‌هایی از بیمارستان که بیماران گرانولوسیتوپنی حاد و شدید بستری هستند مثلاً در گیرندگان پیوند مغز استخوان آلوژنیک باید از فیلترهای HEPA استفاده کرد. گزارش‌های جدید توسط Anaissie و همکاران مطرح کرده است که سیستم‌های آب بیمارستانی ممکن است یک منبع بالقوه برای آئروسل کردن گونه‌های آسپرجیلوس و فوزاریوم باشند اما باز هم مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

در ارتباط با مراجع کنترل عفونت بیمارستانی تیم مهندسی بیمارستانی و پزشکانی که بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده را تحت نظر دارند هنگامی که تعمیرات سیستم‌های تهویه مطبوع و یا ساختمان سازی انجام می‌شود باید اقدامات مربوط به کنترل عفونت و محیط را به طور مناسب به کار گیرند. برای جلوگیری از آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی آمفوتریسین B آئروسل شده کافی نیست و ممکن است به طور ضعیفی تحمل شود و به طور کلی نقش آن روشن نیست. در یک آنالیز موقتی آمفوتریسینB آئروسلیزه برای جلوگیری از آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران سرطانی نوتروپنیک سودمندی نشان نداده است. عوارض نامطلوب در بیش از ۵۰ ٪ بیماران و قطع پروفیلاکسی در ۲۳ ٪ بیماران پدید آمده است. آئروسلیزاسیون فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین B و پنتاموکاندین ها در مطالعات حیوانی قابل انجام و مؤثر بوده است اما اطلاعات چندانی در مورد انسان در دسترس نیست. فلوکونازول در دوزاژ تأیید شده فعلی یعنی ۴۰۰ میلی‌گرم در روز در پیشگیری از آسپرجیلوزیس تهاجمی مؤثر نیست. در مطالعات محدودی مطرح شده که ایتراکونازول ممکن است برای این منظور مفید باشد اگر چه اطلاعات بیشتری مورد نیاز است. در یک آزمایش تصادفی مربوط به ایتراکونازول، اختلاف قابل توجهی در گسترش کلی میکوزهای تهاجمی در بیماران دریافت کننده ایتراکونازول دیده نشده است در حالی که گزارش‌های دیگری در مورد ایتراکونازول در مطالعات غیر تصادفی فعالیت ایتراکونازول خوراکی در جلوگیری از آسپرجیلوزیس تهاجمی در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک و بیماری گرانولوماتوز مزمن را نشان داده‌اند.

مطالعه بزرگی نیز در حال انجام است که اثر عوامل جدید سیکلودکسترین ایتراکونازول در جلوگیری از میکوزهای تهاجمی به ویژه آسپرجیلوزیس را ارزیابی کند. استراتژی‌ها برای پیشگیری از عفونت تهاجمی قارچی به طور دقیق در بیماران نوتروپنیک مطالعه شده است. دو استراتژی پیشگیری در میزبانان نوتروپنیک وجود دارد: پروفیلاکسی و درمان تجربی.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

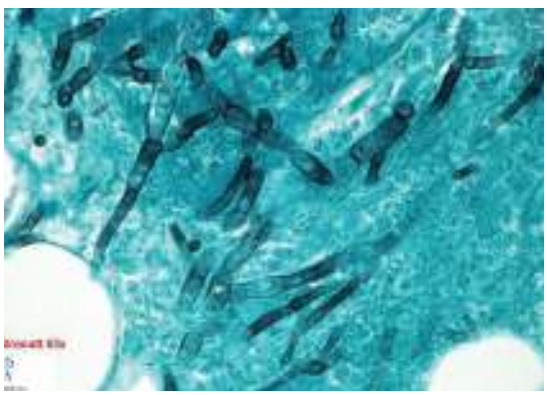


هجوم هایفی های دو شاخه‌ای آسپرجیلوس در بافت ریه

مداخـــلات پروفیلاکتیـــک در طول شـــیمی درمانی یا بلافاصله بعد از اتمام شـــیمی درمانی سیتوتوکسیک شروع می‌شود. درمان ضد قارچی تجربی در بیمارانی که نوتروپنی پایدار و تب داشته‌اند علی رغم استفاده از آنتی بیوتیک‌های وســـیع الطیف شروع می‌شـــوند. علیرغم پیشرفت‌های قابل ملاحظه در این قســـمت، آســـپرجیلوزیس تهاجمی هنوز در بیـــن اســـتراتژی‌های پیشـــگیری جاری پدیدار شـــده اســـت. با وجود فعالیت‌های زیادی که در زمینه استفاده از فلوکونازول در پیشگیری از کاندیدیازیس تهاجمی ناشی از کاندیدا آلبیکنس انجام شده اما این مسئله شامل گونه‌های آســـپرجیلوس نبوده اســـت. ایتراکونازول که جذب روده‌ای نامنظمی دارد ممکن اســـت سطوح پلاسمایی کافی را برای جلوگیری از گســـترش آســـپرجیلوزیس به دســـت نیاورد. فرمولاســـیون پارنتـــرال ایتراکونازول ممکن اســـت بر این محدودیت فارماکوکینتیکی غلبه کند هر چند که مطالعات جاری برای ارزیابی تأثیر آن در جلوگیری از آسپرجیلوزیس ناکافی اســـت. آسپرجیلوزیس به صورت واضحی در بیماران دریافت کننده آمفوتریســـین B تجربی گسترش می‌یابد. با این وجود یک کاهش در گسترش آسپرجیلوزیس تهاجمی در بیمـــاران دریافت کننـــده آمفوتریســـین B لیپوزومال در مقابل آمفوتریســـین B معمولی ثابت شـــده اســـت. با معرفـــی تـــری آزول های ضد قارچی جدید نســـل دوم که فعالیـــت قوی علیه گونه‌های آســـپرجیلوس دارند و قابلیت انعطاف اســـتعمال دهانی و پارنترال دارنـــد مودالیتی های جدیدی برای پیشگیری از این عفونت مرگ آور فراهم شده اســـت. یک کار آزمایی بزرگ چند مرکـــزی وریکونازول را در مقابل آمفوتریســـین B لیپوزومال بـــرای درمان تجربی به کار گرفته اســـت که ممکن است ســـودمندی این نسل جدیدتری آزول ها را برای پیشـــگیری از آســـپرجیلوزیس نشان دهد. اگر آسپرجیلوزیس ریوی در بیماری ایجاد شود که نیاز به شـــیمی درمانی سیتوتوکسیک دارد ریسک عود آسپرجیلوزیس ریوی تقریباً ۵۰ درصد بالا می‌رود. بسیاری از بیمـــاران مبتلا به لوکمی، لنفـــوم و تومورهای بافت‌های جامد مختلف تحت چندین سیکل شیمی درمانی قوی قرار می‌گیرنـــد. بنابراین یک راه برای اداره کردن این بیماران با سابقه آسپرجیلوزیس تهاجمی استفاده از آمفوتریسین B با دوز1-1.5mg/kg/d در آغاز شروع تب و گرانولوسیتوپنی اســـت. این روش آغاز سریع اســـتفاده از آمفوتریسین B را می‌توان یک فرم «پیشگیری ثانویه» دانست. درمان پروسه نئوپلاســـتیک زمینه‌ای برای زنده ماندنِ بیمار، مســـئله‌ای اساسی است. شیمی درمانی سیتوتوکسیک ممکن است در بیماران ســـرطانی با میکوز تهاجمی ادامه داشـــته باشد. در این ارتباط تجربیات بیشتری در مورد کاندیدیازیس منتشره مزمن نسبت به آسپرجیلوزیس وجود دارد. فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین B کمتر توکسیک هستند اما به همان اندازه آمفوتریســـین B دزوکســـی کولات در شرایط داخل بـــدن (in vivo) فعال می‌باشـــند. چندین ترکیب تحقیق شـــده برای اســـتفاده در آمریکای شـــمالی تأیید شده‌اند: آمفوتریســـین B کمپلکـــس لیپیـــدی (ABLC)، یـــک فرمولاســـیون وزیکولـــی تـــک لایـــه‌ای کوچـــک (Ambisome) و آمفوتریســـین B با پراکندگی کلوئیدال (Colloidal dispersion) بـــا نـــام تجـــاری (ABCD, Amphotec). ایـــن ترکیبات اجازه می‌دهند که از دوزهای بالاتری از آمفوتریســـین B با سمیت کمتری استفاده شـــود. منطق استفاده از آمفوتریسین B لیپوزومال در درمان آســـپرجیلوزیس تهاجمی ریوی براساس چندین کارآزمایی بالینی در طول ســـال‌های گذشته استوار گردیده اســـت. داده‌های فارماکوکینتیک که اخیراً منتشـــر شده‌اند نشـــان می‌دهد که آمفوتریســـین B لیپوزومال به بالاترین میزان غلظت ســـرمی خود می‌رســـد و ناحیه زیر منحنی با

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

فرمولاسیون‌های لیپیدی دیگر و آمفوتریسین B دزوکسی کولات در بیماران مبتلا به بیماری‌های خوش خیم و با بیماری وخیم مقایسه می‌شود. تجربیات کلینیکی اخیراً در اروپا با آمفوتریسین B لیپوزومال به ویژه در پروتکل‌های نجات بخش برای میکوزهای تهاجمی از جمله آسپرجیلوزیس و نیز در درمان تجربی ضد قارچی برای بیماران نوتروپنیک، تب دار و در معرض خطر بالا هیجان انگیز بوده‌اند. Denning و Ng در مرور گذشته نگر خود به طور کلی ۵۹ درصد میزان پاسخ برای بیماران با آسپرجیلوزیس تهاجمی درمان شده با آمفوتریسین B لیپوزومال با دوز 5mg/kg/d و ۸۰ درصد پاسخ موقعی که آمفوتریسین B لیپوزومال درمان اولیه بوده است را گزارش کرده‌اند. Mills و همکاران در یک زیر گروه از ۱۷ بیمار که در آن‌ها آسپرجیلوزیس تهاجمی تأیید شده بود یک پاسخ ۷۷ درصد را مورد توجه قرار دادند. ۱۱ نفر از این بیماران در درمان اولیه با آمفوتریسین B شکست خورده بودند. Bohme و Hoelzer از آمبیزوم در دوز 3-5mg/kg به صورت یک روز در میان در ۲۳ بیمار گرانولوسیتوپنیک با پنومونی استفاده کرده و پاسخ‌های آن‌ها را با نمونه‌های کنترلی که قبلاً با آمفوتریسین B درمان شده بودند مورد مقایسه قرار دادند. یک پاسخ بهبودی ۹۲ درصد و ۵ درصد مرگ و میر در بیماران با آسپرجیلوزیس ثابت شده یا احتمالی که با آمفوتریسین B لیپوزومال درمان شده بودند در مقایسه با ۴۱ درصد پاسخ و ۳۲ درصد مرگ و میر برای نمونه‌های کنترل قبلی به دست آمد. اقدامات تازه بر روی پلی اتیلن گلیکول (PEG) و الحاق ایمونولوژیکی (Immunoconjugation) آمفوتریسین B لیپوزومال در یک تلاش برای طولانی کردن نیمه عمر سرم و بافت در مدل موشی متمرکز شده است. Ringden و همکاران درمان موفقیت آمیز آمفوتریسین B لیپوزومال با نفروتوکسیسیته حداقل در بیماران نوتروپنیک و آن‌هایی که تحت پیوند مغز استخوان قرار داشته‌اند را گزارش کردند. تأثیر کارایی ایمنی و اثر ضد قارچی ABLC در ۵۵۶ عفونت مهاجم قارچی مورد ارزیابی قرار گرفته است. این بیماران به آمفوتریسین B مقاوم بوده و یا نسبت به آن تحمل نداشتند. در طول مدت درمان با ABLC کراتینین سرم نسبت به مقدار پایه‌ای آن به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داشت. در بین ۱۲۶ بیمار با کراتینین پایه‌ای 2.5mg/d = > در آغاز درمان با ABLC، متوسط میزان کراتینین کاهش قابل توجهی از هفته اول تا هفته ششم نشان داد. در بین ۲۹۱ موردی که به لحاظ قارچ شناسی تأیید شده بود برای پاسخ درمانی قابل ارزیابی بودند، ۱۶۷ مورد (۵۷ درصد) با آسپرجیلوزیس، ۶۷ درصد (۲۸ مورد از ۴۲ بیمار) با کاندیدیازیس منتشره، ۷۱ درصد (۱۷ از ۲۴ مورد بیمار) با زایگومایکوزیس و ۸۲ درصد (۹ از ۱۱ مورد) با فوزاریوزیس میزان‌های پاسخ بر حسب طرح عفونت مهاجم قارچی، وضعیت زمینه‌ای و علت پذیرش (عدم تحمل در مقابل عفونت پیشرونده) متفاوت بود. این یافته‌ها استفاده از ABLC را در درمان عفونت‌های قارچی مهاجم در بیمارانی که به درمان ضد قارچی مرسوم مقاومت دارند یا نسبت به آن عدم تحمل دارند حمایت می‌کند.

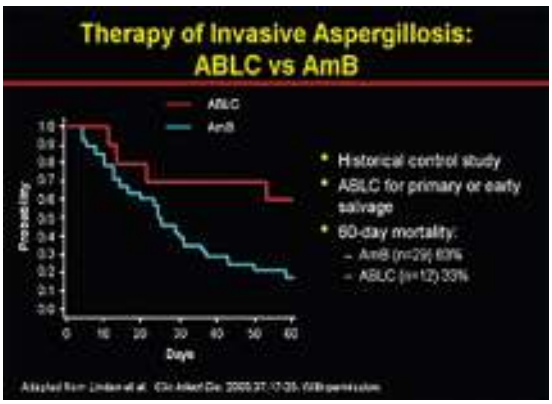


واسکولیت در آسپرجیلوزیس تهاجمی

Mehta و همکاران اثر بخشی مشابهی را در بیمارستان Royal Marsden در ۶۴ بیمار مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک که از ABLC به میزان 5mg/kg/d استفاده کردند نشان دادند. داده‌های تحقیقاتی استفاده از ABCD در دوز 5mg/kg/d را در درمان آسپرجیلوزیس تهاجمی حمایت می‌کنند. Bowden و همکاران ایمنی، تحمل و اثربخشی ABCD در گیرندگان پیوند مغز استخوان با آسپرجیلوزیس تهاجمی را گزارش کردند. در یک آنالیز چند مرکزی در مقایسه ABCD با نمونه‌های کنترل

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

قبلی در درمان آسپرجیلوزیس تهاجمی میزان پاسخ ۴۸/۸ درصد و میزان زنده ماندن ۵۰ درصد در بیماران درمان شده با ABCD به آن‌هایی که با آمفوتریسین B درمان شده بودند (به ترتیب ۲۳/۴ درصد و ۲۸/۴ درصد) برتری داشته است. به علاوه ABCD اثرات نفروتوکسیک کمتری داشته است. امولوسیون های داخل لیپیدی آمفوتریسین B در برخی از مطالعات غیر تصادفی و کوچک مورد طرفداری قرار گرفته است که اثر بخشی بهتری داشته و توکسیسیته کمتری در مقایسه با آمفوتریسین B که به صورت سنتی استفاده می‌شود داشته است. اگر چه این مطالعات اندازه کوچک داشته، به صورت تصادفی نبوده و تعداد بسیار زیادی از بیماران غیر قابل ارزیابی بوده‌اند و نیز داده‌های ناکاملی بر روی پایداری شیمیایی و قابلیت تکرار فرمولاسیون داخل لیپیدی وجود داشته است. ترکیبات جدیدتر تحت بررسی برای درمان آسپرجیلوزیس تهاجمی شامل نسل سوم تری‌آزول‌ها (مانند وریکونازول)، (پسوکونازول و راووکونازول) و اکینوکاندین ها (مثل کاسپوفونجین، میکافونجین و LY303366 VER-002) هستند. بحث در مورد این ترکیبات در جای دیگری به طور مستقل باید مطرح شود. به تازگی کاسپوفونجین برای درمان آسپرجیلوزیس تهاجمی در بیمارانی که به درمان ضد قارچی استاندارد مقاوم بوده و یا نسبت به آن تحمل نداشته‌اند تأیید شده است. گرانولوسیتوپنی طولانی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای خطر برای گسترش آسپرجیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران مبتلا به بیماری‌های نئوپلاستیک است. سیتوکاین‌های رکمبینانت انسانی مانند فاکتور تحریک کننده رشد گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور تحریک کننده کلنی ماکروفاژ-گرانولوسیت (GM-CSF) و فاکتور تحریک کلنی ماکروفاژ (MCSF) پتانسیل برای کوتاه کردن دوره گرانولوسیتوپنی و بهبودی زودتر از وضعیت گرانولوسیتوپنی یا فعال کردن ماکروفاژهای آلوئلار ریوی را پیشنهاد می‌کند.



مقایسه روش درمانی آمفوتریسین B لیپید کمپلکس با آمفوتریسین B معمولی

دوره کوتاه‌تر گرانولوسیتوپنی مربوط به درمان سیتوکائینی در لوسمی حاد میلوژنوس نشان داده شده که انسیدانس عفونت را در برخی از بیماران و البته نه در همه آن‌ها کاهش داده است و ممکن است فرکانس آسپرجیلوزیس تهاجمی را نیز کاهش دهد. بهبود زودتر از گرانولوسیتوپنی باید پاکسازی از ضایعات آسپرجیلوسی را همراه با درمان ضد قارچی تسهیل نماید. ترانسفوزیون‌های نوتروفیلی از دهندگانی که G-CSF تحریک شده دارند (5mg/kg/d SC) به همراه شیمی درمانی ضد قارچی در درمان عفونت‌های ثابت شده قارچی استفاده شده است.

References

1- Elias J. Anaissie, Michael R. McGinnis, Michael A. Pfaller. Clinical Mycology. Churchill Livingstone (2003), Chap 25.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]