

عفونت‌های قارچی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی

بخش سوم

● ترجمه و تنظیم: دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D قارچ شناسی پزشکی

ghahri14@gmail.com



خلاصه

منتشر). بیماران پیوندی با تقویت یک سندرم بالینی خاص که توسط حالت سرکوب سیستم ایمنی ایجاد می‌شود در معرض خطر هر سه دسته عفونت هستند.

به طور کلی عفونت‌های قارچی که در بیمار پیوندی ایجاد می‌شود توسط دو دسته از میکروارگانیسم‌های فوق یعنی ارگانیسم‌های فرصت طلب و غیر بیماری زا ایجاد می‌شوند و به صورت کاربردی می‌توان آن‌ها را به سه دسته کلی تقسیم کرد:

میکوزهای سیستمیک بومی، محدود از نظر جغرافیایی (ناشی از بلاستومایسس درماتیتیدیس، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم و سایرین). این میکروارگانیسم‌ها دارای تعدادی ویژگی مشترک هستند: آن‌ها در الگوی رشد خود دو شکلی هستند، با فرم میسلیم یا کپک موجود در خاک مناطق بومی، که در این حالت هاگ تولید می‌کنند که برای انسان مسری است. استنشاق این عوامل عفونی و رسوب آن‌ها در دستگاه تنفسی و سپس تبدیل کنیدی‌ها به شکل مخمر مهاجم باعث شروع فرآیند عفونی می‌شود.

عفونت‌های قارچی فرصت طلب، شایع‌ترین علل عفونت قارچی مهاجم در گیرنده پیوند، ارگانیسم‌های معمولی (کومنسال) موجود در سطوح مخاطی بدن (گونه‌های کاندیدا) و ارگانیسم‌های ساپروفیت هستند که در همه جا در محیط وجود دارند (مانند آسپرژیلوس، کریپتوکوکوس و زیگومیسیت‌ها). عواملی که به رشد بیش از حد این میکروارگانیسم‌ها کمک می‌کنند عبارتند از کاهش

طیف ارگانیسم‌هایی که قادر به ایجاد عفونت‌های تهدید کننده در بیماران گیرنده پیوند عضو هستند بسیار گسترده است و در یک سیستم طبقه بندی ساده عبارتند از: پاتوژن‌های حقیقی، ارگانیسم‌هایی که گاهی اوقات پاتوژن هستند و ارگانیسم‌های غیر بیماری زا. پاتوژن‌های حقیقی شامل آنفلوآنزا، طاعون بوبونیک یا طاعون خیارکی، آبله و غیره می‌باشند که سموم مختلفی تولید می‌کنند و به سطوح بافتی آسیب می‌رسانند و ایمنی اختصاصی یا درمان ضد میکروبی مؤثر برای کنترل آن‌ها ضروری است. برخی دیگر از این پاتوژن‌ها به طور معمول بر روی سطوح مخاطی پوست بدون تأثیر بالینی ساکن هستند. آسیب به این سطوح دسترسی این ارگانیسم‌ها را به مکان‌های آسیب پذیر در برابر عفونت تهاجمی (مانند پریتونیت پس از سوراخ شدن کولون) فراهم می‌کند. غیر بیماری زاها آن دسته از ساپروفیت‌هایی هستند که همه جا در محیط حضور دارند و با مکانیسم‌های ایمنی ذاتی کنترل می‌شوند و فقط در افراد دارای نقص ایمنی قابل توجه (مانند گونه‌های آسپرژیلوس، پنموسیستیس جیرووسی، زیگومیسیت‌ها و انواع دیگر میکروب‌ها) ایجاد بیماری می‌کنند. اصطلاح عفونت فرصت طلب به یک عفونت تهاجمی ناشی از یک غیر بیماری زا یا به عفونت ناشی از ارگانیسمی اطلاق می‌شود که باعث عفونت بی‌اهمیت در میزبان عادی اما عفونت تهدید کننده زندگی در فرد دارای نقص ایمنی می‌شود (مانند واژینیت کاندیدیایی در مقابل کاندیدیازیس



نظارت ایمنی به دلیل سرکوب سیستم ایمنی یا نوتروپنی، دیابت شیرین و سایر بیماری‌های غدد درون ریز و حذف فلور میکروبی رقیب با استفاده از آنتی بیوتیک‌های با طیف اثر گسترده.

قارچ‌های جدید و نوپدید، ماهیت گونه‌های قارچی عامل عفونت تهاجمی در بیمار پیوندی در حال تغییر قابل توجه است. اگر چه همچنان کاندیدا آلبیکنس حساس به فلوکونازول، آسپرژیلوس فومیگاتوس و کریپتوکوکوس نئوفرمس شایع‌ترین علل عفونت قارچی مهاجم در گیرندگان پیوند عضو جامد هستند، ۲ تا ۱۰ درصد از عفونت‌های قارچی مهاجم امروزه توسط ارگانیسم‌هایی مانند کاندیدای مقاوم به فلوکونازول (شامل سویه‌های آلبیکنس و غیر آلبیکنس)، سدوسپوریوم، تریکوسپورون، فوزاریوم و سایر ارگانیسم‌های غیرمعمول ایجاد می‌شوند. فشارهای انتخابی استراتژی‌های پیشگیری ضد قارچی، افزایش قدرت و توان برنامه‌های مدرن سرکوب کننده سیستم ایمنی و افزایش مواجهه (هم در بیمارستان و هم در جامعه) بدون شک به اهمیت روز افزون این دسته از عفونت‌ها کمک کرده است. آنچه که اهمیت ویژه‌ای دارد این است که بسیاری از این ارگانیسم‌ها به آمفوتریسین B واکنش ضعیفی نشان می‌دهند و به وریکونازول یا برخی درمان‌های ابتکاری دیگر نیاز دارند. این گروه از عفونت‌ها تقریباً مطمئناً در چند سال آینده اهمیت خود را افزایش خواهند داد و نه تنها به درمان‌های جدید، بلکه رویکردهای تشخیصی جدید نیز نیاز دارند.

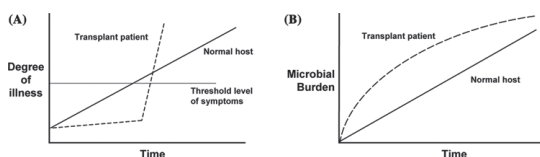
واژه‌های کلیدی: عفونت‌های قارچی تهاجمی، عفونت‌های پس از پیوند، عفونت‌های فرصت طلب، آسپرژیلوزیس، کریپتوکوکوزیس، موکرومایکوزیس

تأثیر عفونت قارچی مهاجم بر بیماران تحت پیوند عضو جامد

مقدمه

پیوند اعضای جامد در طول سه دهه گذشته پیشرفت قابل توجهی داشته است و از یک تجربه جذاب در ایمونوبیولوژی انسانی به موثرترین ابزار توانبخشی بیماران مبتلا به انواعی از اختلالات نهایی عملکرد اندام

(end-stage organ dysfunction) تبدیل شده است. امروزه در بهترین مراکز پیوند، بیش از ۹۰ درصد بقای طولانی مدت بیمار و پیوند آلوگرافت به دنبال پیوند کلیه، قلب و کبد حاصل می‌شود و حدود ۷۵ درصد از گیرندگان پیوند ریه به این نتایج مثبت دست می‌یابند. به دلیل این موفقیت‌ها، جامعه پیوند تشویق شده‌اند تا با ارائه اشکال جدید پیوند به مراقبت از افراد آسیب دیده، «این پدیده را گسترش دهند». به عنوان مثال، در تعدادی از مراکز پیوند، پیوند روده و پیوند اعضای مورد نیاز به بیماران مبتلا به ایدز اکنون به شیوه‌ای مسئولانه در حال بررسی است. موفقیتی که در پیوند اعضاء رخ داده است به دلیل پیشرفت در تعدادی از زمینه‌هایی است که در آن مهارت‌های چند رشته‌ای به نفع بیمار به یکدیگر ملحق شده است:



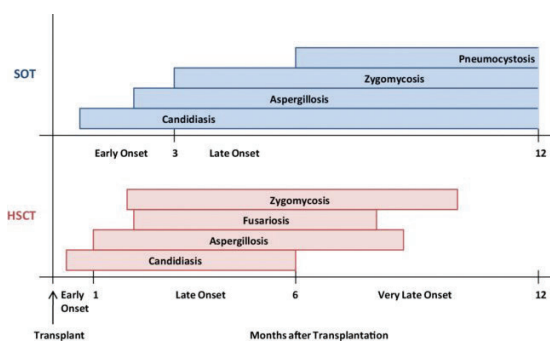
شکل ۱- اثرات یک پاسخ التهابی مختل بر عفونت در گیرنده پیوند عضو جامد

(A) تأثیر بر علائم بیماری و ممکن است به دلیل تضعیف علائم در تشخیص بیماری تأخیر وجود داشته باشد. (B) تأثیرات بر بار میکروبی و قابلیت انتقال.

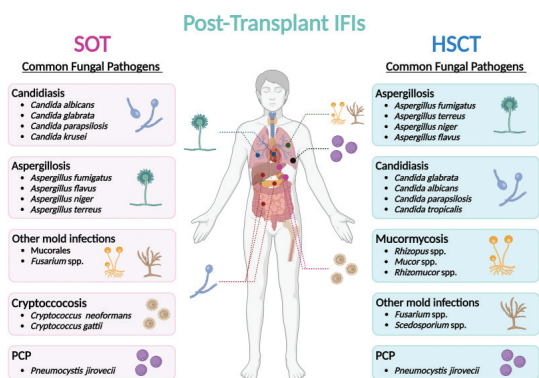
۱. موفقیت فنی و تکنیکی در انجام خود عمل پیوند و مدیریت حین عمل لوله گذاری داخل تراشه، کاترهای دسترسی عروقی و انواع درن‌های جراحی که مورد نیاز است.

۲. استفاده مناسب از تایپ بندی بافت (tissue typing) و تکنیک‌های حساس تست‌های متقاطع (cross-matching techniques) برای بهینه سازی تطابق پیوند دهنده و گیرنده قبل از پیوند و امکان شناخت و درمان زودرس پاسخ‌های هومورال پس از پیوند که می‌تواند پیوند آلوگرافت را تهدید کند.

۳. ارزیابی دقیق اهدا کننده و گیرنده (به ویژه ریشه کن کردن همه عفونت‌های قابل درمان قبل از پیوند) و همچنین مراقبت دقیق در تهیه و حفظ اندام دهنده.



شکل ۲: نمودار رویداد زمانی عفونت‌های قارچی تهاجمی بعد از انجام پیوند بافت جامد (بخش بالای نمودار) و بعد از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (بخش پایینی نمودار)



Rf. Dorra Elhaj Mahmoudet al., The epidemiology of invasive fungal infections in transplant recipients. Biomedical Journal 47(2024)100719

شکل ۳: اپیدمیولوژی عفونت‌های قارچی مهاجم در گیرندگان پیوند ارگان جامد (SOT) و سلول‌های بنیادی خونساز (HSCT)

کاندیدیازیس مهاجم شایع‌ترین عفونت قارچی مهاجم در گیرندگان پیوند ارگان جامد است و به دنبال آن آسپرژیلوزیس مهاجم، عفونت‌های کپکی غیرآسپرژیلوسی، کریپتوکوکوزیس و سرانجام پنمونی پنموسیستیس جیرووسی قرار می‌گیرند. گیرندگان پیوند کبد، روده کوچک و پانکراس بالاترین میزان عفونت کاندیدا را دارند. بالاترین انسیدانس آسپرژیلوزیس در بین گیرندگان پیوند

۴. شناخت پیامدهای بالینی اختلال در پاسخ التهابی که در بیمار پیوند شده وجود دارد. این مسئله عفونت را پنهان‌تر و ظریف‌تر می‌کند و اغلب تشخیص آن را به تأخیر انداخته و تلاش‌های درمانی بعدی را به خطر می‌اندازد. بار میکروبی اغلب به دلیل تأخیر در تشخیص افزایش می‌یابد و همچنین اثر تقویتی درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی، مجدداً درمان را دشوارتر و همچنین طولانی‌تر کرده و مقاومت ضد میکروبی را رایج‌تر می‌کند. برای جلوگیری از این رویدادها، مداخله زودهنگام ضروری است و باید استراتژی تهاجمی تری را در استفاده از مطالعات تصویر برداری با وضوح بالا و در استفاده از نمونه برداری از بافت برای تأثیرگذاری بر تشخیص و درمان زود هنگام ایجاد کند (شکل ۱).

۵. از یک سو مدیریت دقیق و فردی رژیم سرکوب کننده سیستم ایمنی، به طور مؤثر از رد آلوگرافت پیشگیری یا آن را درمان می‌کند و از سوی دیگر سرکوب شدید طیف وسیعی از عوامل دفاعی میزبان که می‌تواند نتیجه درمان سرکوب کننده ایمنی بیش از حد تهاجمی باشد در برابر عفونت را به حداقل می‌رساند.

۶. هدف پیشگیری از عفونت در بیمار پیوندی به جای درمان بیماری ایجاد شده است. یک مثال معتبر استفاده از پروفیلاکسی تری متوپریم - سولفامتوکسازول برای پیشگیری از پنوموسیستوزیس و سایر عفونت‌ها است.

۷. ادغام دو اصل قبلی در طب بالینی منجر به مفهومی پویا می‌شود که آن را نسخه درمانی (therapeutic prescription) می‌نامند. نسخه درمانی دو جزء دارد: یک برنامه سرکوب کننده سیستم ایمنی برای پیشگیری و درمان پس زدن پیوند و یک برنامه ضد میکروبی برای ایمن کردن آن. همانطور که ممکن است برای مقابله با مشکلات خاص آلوگرافت تغییراتی در برنامه سرکوب کننده سیستم ایمنی لازم باشد، توانایی ایجاد تغییرات در برنامه ضد میکروبی که با ماهیت سرکوب مورد نیاز مرتبط است ضروری است. تجویز پیشگیرانه گانسیکلوویر (ganciclovir) به گیرندگان پیوند کلیه یا کبد که درمان آنتی بادی ضد لنفوسیت را برای درمان رد پیوند دریافت می‌کنند، یک مثال خوب مطالعه شده از این مفهوم است.



ریه و قلب دیده می‌شود. عفونت‌های کپکی غیرآسپرژیلوسی و پنمونی پنموسیستیس جیرووسی عمدتاً در پیوند ریه دیده می‌شود. گیرندگان پیوند کلیه و کبد بالاترین میزان کریپتوکوکوزیس را دارند. آسپرژیلوزیس مهاجم شایع‌ترین عفونت قارچی مهاجم در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز و به دنبال آن کاندیدازیس، موکورمایکوزیس، سایر عفونت‌های کپکی و سرانجام پنمونی پنموسیستیس جیرووسی می‌باشند.

□ عفونت قارچی تهاجمی در بیماران گیرنده پیوند عضو جامد

طیف ارگانیس‌م‌هایی که قادر به ایجاد عفونت قابل توجه در گیرنده پیوند عضو هستند بسیار گسترده است و این‌ها در یک سیستم طبقه‌بندی ساده عبارتند از: پاتوژن‌های حقیقی، ارگانیس‌م‌هایی که گاهی اوقات پاتوژن هستند و ارگانیس‌م‌های غیر بیماری‌زا. پاتوژن‌های حقیقی آفت‌های کلاسیک نوع بشر (آنفلوآنزا، طاعون بوبونیک یا طاعون خیارکی، آبله و غیره) هستند که سموم مختلفی تولید می‌کنند و به سطوح بافتی آسیب می‌رسانند و می‌توانند از سدهای محافظتی که توسط ایمنی ذاتی ایجاد می‌شود فرار کنند. ایمنی اختصاصی یا درمان ضد میکروبی مؤثر برای کنترل آن‌ها ضروری است. برخی اوقات پاتوژن‌ها آن دسته از ارگانیس‌م‌هایی هستند که به طور معمول بر روی سطوح مخاطی پوست بدون تأثیر بالینی ساکن هستند. آسیب به این سطوح دسترسی این ارگانیس‌م‌ها را به مکان‌های آسیب پذیر در برابر عفونت تهاجمی (مانند پریتونیت پس از سوراخ شدن کولون) فراهم می‌کند. غیر بیماری‌زاها آن دسته از ساپروفیت‌هایی هستند که همه جا در محیط هستند و با مکانیس‌م‌های ایمنی ذاتی کنترل می‌شوند و فقط در افراد دارای نقص ایمنی قابل توجه (مانند گونه‌های آسپرژیلوس، پنموسیستیس جیرووسی، زیگومیست‌ها و انواع دیگر میکروب‌ها) ایجاد بیماری می‌کنند. اصطلاح عفونت فرصت طلب به یک عفونت تهاجمی ناشی از یک غیر بیماری‌زا یا به عفونت ناشی از ارگانیس‌می اطلاق می‌شود که باعث عفونت بی‌اهمیت در میزبان عادی اما

عفونت تهدید کننده زندگی در فرد دارای نقص ایمنی می‌شود (مانند واژینیت کاندیدیایی در مقابل کاندیدبازیس منتشر). بیماران پیوندی با تقویت یک سندرم بالینی خاص که توسط حالت سرکوب سیستم ایمنی ایجاد می‌شود در معرض خطر هر سه دسته عفونت هستند.

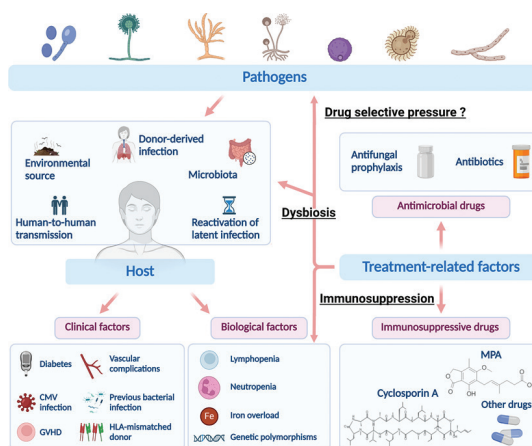
به طور کلی عفونت‌های قارچی که در بیمار پیوندی ایجاد می‌شود توسط دو دسته از میکروارگانیس‌م‌های فوق یعنی ارگانیس‌م‌های فرصت طلب و غیر بیماری‌زا ایجاد می‌شوند و به صورت کاربردی می‌توان آن‌ها را به سه دسته کلی تقسیم کرد:

۱. میکوزهای سیستمیک بومی، محدود از نظر جغرافیایی (ناشی از بلاستومایسس درماتیتیدیس، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم و سایرین). این میکروارگانیس‌م‌ها دارای تعدادی ویژگی مشترک هستند: آن‌ها در الگوی رشد خود دو شکلی هستند، با فرم میسلیم یا کپک موجود در خاک مناطق بومی، که در این حالت هاگ تولید می‌کنند که برای انسان مسری است. هاگ‌ها یا کنیدی‌ها در هنگام آشفستگی خاک در هوا آئروسول می‌شوند و استنشاق این عوامل عفونی و رسوب آن‌ها در دستگاه تنفسی تحتانی امکان پذیر می‌شود. سپس تبدیل کنیدی‌ها به شکل مخمر مهاجم رخ می‌دهد و این رویدادها باعث شروع فرآیند عفونی می‌شود.

اگر ماده تلقیح شده عفونی نسبتاً کوچک باشد، ایمنی ذاتی-با واسطه نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوئولی-می تواند کنیدی‌های قارچی را بکشد و تبدیل آن به مخمر را مسدود کند. اما اگر ماده تلقیح شده زیاد یا بزرگ باشد عفونت تهاجمی اولیه در ریه رخ می‌دهد. در بیمار پیوندی، شواهد فراوانی از بیماری ریوی در نتیجه این رویدادها و به دنبال آن انتشار هماتوژنوس وجود دارد. با گذشت زمان، اشکال دیگری از عفونت بالینی ممکن است ایجاد شود: فعال شدن مجدد عفونت ساکن (دوباره با امکان انتشار کنیدی‌ها در جریان خون)، که نه تنها در بین افراد دچار نقص ایمنی شایع‌تر است، بلکه تأثیر بالینی بیشتری نسبت به جمعیت عمومی و عفونت مجدد دارد. عفونت مجدد شاید جالب‌ترین شکل این عفونت‌ها باشد:



یک عفونت با حداقل علامت قلبی وجود دارد که موجب ایمنی در فرد می‌شود اما با شروع درمان ضد رد پیوند، ایمنی ضعیف شده و مواجهه مجدد منجر به عفونت مجدد و رویدادهایی می‌شود که به طور معمول پس از مواجهه اولیه رخ می‌دهد.



Rf. Dorra Elhaj Mahmoudet al., The epidemiology of invasive fungal infections in transplant recipients. Biomedical Journal 47(2024)100719.

شکل ۴: یک مرور شماتیک بر روی فاکتورهای که روی بیماری زایی عفونت‌های قارچی مهاجم در گیرندگان پیوند اثر می‌گذارند. عفونت‌های اولیه قارچی پس از پیوند ممکن است از طریق استنشاق میکروارگانیسم‌هایی ایجاد شود که از منابع محیطی مثل خاک یا محیط بیمارستان (به عنوان مثال در مورد موکورال‌ها، کریپتوکوکوس، آسپرژیلوس و پنموسیستیس جیرووسی)، یا فعال شدن مجدد یک عفونت قبلی (مثلاً در مورد کریپتوکوکوس)، یا از طریق گرافت‌های بافتی و ارگان‌های دهنده‌ای که عفونی شده‌اند (مثلاً کریپتوکوکوس و سدوسیپوریم آپیسپریموم) و یا از یک منبع اندوژنوس با فلور خود بیمار (مثلاً کاندیدا) به دست آمده باشد. پارامترهای کلینیکال و بیولوژیکال متعددی به عنوان فاکتورهای خطر برای عفونت‌های مهاجم قارچی بعد از پیوند SOT و HSCT شرح داده شده‌اند. فاکتورهای مستعد کننده شامل ویروانس قارچ و ویژگی‌های میزبان

است. فاکتور مهم تعیین کننده دیگر استفاده از داروهای ایمنونوسوپرسیو و آنتی میکروبیال می‌باشد. این مولکول‌ها با فلور میکروبیال بیمار و پاسخ ایمنی ضدقارچی مداخله می‌کنند و به این وسیله روی نوع عفونت قارچی مهاجم و زمان شروع آن اثر می‌کنند. (حروف مخفف: اسید مایکوفنولیک = MPA).

۲. عفونت‌های قارچی فرصت طلب، شایع‌ترین علل عفونت قارچی مهاجم در گیرنده پیوند، ارگانیسم‌های معمولی (کومنسال) موجود در سطوح مخاطی بدن (گونه‌های کاندیدا) و ارگانیسم‌های ساپروفیت هستند که در همه جا در محیط وجود دارند (مانند آسپرژیلوس، کریپتوکوکوس و زیگومیست‌ها). گونه‌های کاندیدا به عنوان بخشی از فلور طبیعی دستگاه گوارش، در واژن و روی پوست بیمار وجود دارند. رشد بیش از حد این ارگانیسم‌ها اولین قدم مهم در پاتوژنز عفونت کاندیدیایی است. عواملی که به چنین رشد بیش از حد کمک می‌کنند عبارتند از کاهش نظارت ایمنی به دلیل سرکوب سیستم ایمنی یا نوتروپنی، دیابت شیرین و سایر بیماری‌های غدد درون ریز و حذف فلور میکروبی رقیب، به ویژه بی‌هوازی‌ها، با استفاده از آنتی بیوتیک‌های با طیف اثر گسترده هستند. رشد بیش از حد کاندیدا در نواحی پوستی مخاطی می‌تواند منجر به موارد بالینی مانند برفک دهان و حلق، ازوفاژیت کاندیدال، واژینیت، اینترتریگو، پارونیشیا و اونیکومیکوزیس شود.

رشد بیش از حد جمعیت میکروبی در سطوح پوستی مخاطی می‌تواند موجب نفوذ از طریق این سطوح شود و از اهمیت بالینی بیشتری برخوردار می‌شود. در بیماران پیوندی، این مسئله معمولاً به دلیل عوامل فنی است: به عنوان مثال، خطوط دسترسی عروقی آلوده یا عملیات پیچیده پیوند کبد که در آن گونه‌های کاندیدا از دستگاه گوارش به بافت‌های فاقد حیات، هماتوم یا آسیت ریخته می‌شوند. اگر تهاجم به جریان خون رخ دهد، انتشار با پتانسیل عفونت متاستاتیک در بیش از نیمی از بیماران پیوندی رخ می‌دهد.

آسپرژیلوزیس تهاجمی ترسناک‌ترین عفونت قارچی فرصت طلبی است که در بیماران پیوندی رخ می‌دهد. عفونت از طریق استنشاق آئروسل مملو از اسپورهای این کپک به



□ خطر عفونت قارچی تهاجمی در گیرنده پیوند

عضو جامد

خطر عفونت قارچی تهاجمی در بیمار پیوند عضو جامد تا حد زیادی توسط تعامل سه فاکتور زیر تعیین می‌شود: عوامل فنی-آناتومیک، مواجهه‌های محیطی و وضعیت خالص سرکوب سیستم ایمنی.

الف. عوامل فنی- تشریحی در پاتوژنز عفونت قارچی در بیمار پیوند عضو جامد

عوامل فنی-آناتومیک که خطر عفونت را تشکیل می‌دهند، عواملی هستند که منجر به از بین رفتن بافت، جمع آوری مایعات و نیاز مداوم به دستگاه‌های تهاجمی برای دسترسی عروقی، کاتترهای زهکشی و سایر اجسام خارجی که مخاط جلدی اولیه را آسیب می‌رساند یا نسبت به تهاجم میکروبی ضعیف می‌کنند. گونه‌های کاندیدا از شایع‌ترین پاتوژن‌های میکروبی هستند که به عنوان مهاجمان ثانویه این مشکلات فنی عمل می‌کنند. در واقع، گزارش‌های بیش از ۴۰٪ موارد بروز عفونت قارچی در روزهای اولیه پیوند کبد عمدتاً به دلیل این ملاحظات فنی - تشریحی بوده است. عوامل مرتبط با خطر بالای عفونت کاندیدیال پس از پیوند عبارتند از هیپرگلیسمی، جمع آوری مایعات تخلیه نشده، نیاز به کاوش مجدد، ترومبوز شریان کبدی، استفاده از آناستوموز صفاوی کولودوکوزونوستومی و نیاز زیاد به جایگزینی خون. برخی از مراکز پروفیلاکسی فلوکونازول را برای همه گیرندگان پیوند کبد توصیه می‌کنند. اما باید استفاده از فلوکونازول را به بیمارانی با یک یا چند عامل خطر محدود کرد. اگرچه هیچ عامل ضد میکروبی جای جراحی بدون نقص فنی را نمی‌گیرد، استفاده از فلوکونازول نتایج را بیشتر بهبود می‌بخشد، به طوری که بروز این نوع عفونت قارچی در حال حاضر در بسیاری از مراکز کمتر از ۲٪ است.

نیازهای فنی پیوند کبد به راحتی نسبت‌های بالای بروز این عفونت‌ها را نشان می‌دهد، همچنین در مورد پیوند ریه و پانکراس نیز این گونه است. در مورد دیابت، بار ارگاناسمی به مراتب بر روی پوست و مخاط دستگاه گوارش فرد بیشتر است و به طور قابل توجهی خطر ابتلا به عفونت‌های قارچی مهاجم را افزایش می‌دهد. به عنوان یک قاعده کلی، بروز

دست می‌آید که درگاه اصلی ورود آن ریه‌ها، سینوس‌ها یا پوست آسیب دیده است، اگر چه عفونت‌های محل جراحی گاهی اوقات به دلیل آلودگی هوا یا لوازم جراحی مشاهده می‌شوند. قرار گرفتن در معرض این ارگاناسم می‌تواند در بیمارستان یا در جامعه رخ دهد و به ویژه با فعالیت‌های ساخت و ساز ساختمانی مرتبط است.

عفونت کریپتوکوک و عفونت موکورال‌ها همچنین دارای پورت‌های ورودی ریوی (و سینوسی در مورد موکورال‌ها) با پتانسیل گسترش هماتوژنوس و عفونت متاستاتیک (به عنوان مثال، سیستم عصبی مرکزی با کریپتوکوکوس نئوفرمس) یا گسترش مجاورتی (موکورال‌ها می‌توانند باعث انتشار در جریان خون شوند، اما گسترش به بافت‌های مجاور و هم مرز مشخص‌تر است) هستند.

۳. قارچ‌های جدید و نوپدید، ماهیت گونه‌های

قارچی عامل عفونت تهاجمی در بیمار پیوندی در حال تغییر قابل توجه است. اگر چه همچنان کاندیدا آلبیکنس حساس به فلوکونازول، آسپرژیلوس فومیگاتوس و کریپتوکوکوس نئوفرمس شایع‌ترین علل عفونت قارچی مهاجم در گیرندگان پیوند عضو جامد هستند، ۲ تا ۱۰ درصد از عفونت‌های قارچی مهاجم امروزه توسط ارگاناسم‌هایی مانند کاندیدی مقاوم به فلوکونازول (شامل سویه‌های آلبیکنس و غیر آلبیکنس)، سدوسپوریوم، تریکوسپورون، فوزاریوم و سایر ارگاناسم‌های غیرمعمول ایجاد می‌شوند. فشارهای انتخابی استراتژی‌های پیشگیری ضد قارچی، افزایش قدرت و توان برنامه‌های مدرن سرکوب کننده سیستم ایمنی و افزایش مواجهه (هم در بیمارستان و هم در جامعه) بدون شک به اهمیت روز افزون این دسته از عفونت‌ها کمک کرده است. آنچه که اهمیت ویژه‌ای دارد این است که بسیاری از این ارگاناسم‌ها به آمفوتریسین B واکنش ضعیفی نشان می‌دهند و به ریکونازول یا برخی درمان‌های ابتکاری دیگر نیاز دارند. این گروه از عفونت‌ها تقریباً مطمئناً در چند سال آینده اهمیت خود را افزایش خواهند داد و نه تنها به درمان‌های جدید، بلکه رویکردهای تشخیصی جدید نیز نیاز دارند.



چنین رویدادهایی با پیچیدگی عمل جراحی درگیر تعیین می‌شود - شایع‌ترین آن‌ها بعد از پیوند کبد، ریه و پانکراس، تا حدودی کمتر پس از پیوند قلب و در کمترین موارد، در ارتباط با پیوند کلیه آلو‌گرافت می‌باشد.

ممکن است دو مشکل غیر معمول عفونت کاندیدیایی در بیماران پیوندی مشاهده شود: عفونت و انسداد در محل اتصال حالب لگنچه ای در گیرندگان پیوند کلیه (به ویژه در کسانی که مثانه نوروژنیک مشاهده می‌شود) که منجر به اوروپاتی انسدادی، پیلونفریت صعودی و احتمال عفونت جریان خون می‌شود. فرآیند مشابهی گاهی در مجرای صفراوی گیرندگان پیوند کبد رخ می‌دهد. به دلیل دشواری در درمان این موارد پس از توسعه کامل آن‌ها، از درمان پیشگیرانه ضد قارچی برای بیمارانی که شواهد میکروبیولوژیک کلونیزاسیون کاندیدیایی در هر یک از این دو مکان را دارند، حمایت می‌شود.

اگر بیمار فاقد ناهنجاری‌های فنی-آناتومیک باشد، خطر عفونت، به ویژه عفونت فرصت طلب، تا حد زیادی با رابطه نیمه کمی که بین مواجهه‌های محیطی و وضعیت خالص سرکوب سیستم ایمنی وجود دارد تعیین می‌شود: اگر مواجهه اپیدمیولوژیک با یک عامل میکروبی به اندازه کافی شدید باشد، حتی افراد غیر سرکوب شده نیز ممکن است دچار عفونت قابل توجهی شوند. برعکس، اگر وضعیت خالص سرکوب سیستم ایمنی به اندازه کافی زیاد باشد، قرار گرفتن در حد مینیمال در برابر ارگانسیم‌های غیر تهاجمی و معمولی (کومنسال) می‌تواند منجر به عفونت تهدید کننده زندگی شود.

اهمیت مواجهه‌های محیطی در بیماری زایی عفونت قارچی در گیرنده پیوند عضو جامد

استنشاق کنیدیای قارچی معمولاً اولین قدم در ایجاد عفونت تهاجمی ریوی در بیمار پیوندی است. در حالی که میکوزهای بومی و عفونت کریپتوکوک تقریباً همیشه در جامعه به دست می‌آیند، عفونت‌های ناشی از گونه‌های آسپرژیلوس و سدوسپوریوم ممکن است در جامعه یا به صورت عفونت بیمارستانی حاصل شوند. اپیدمیولوژی عفونت کریپتوکوک در بیماران پیوندی با

عفونت‌های ناشی از آسپرژیلوس و سایر کپک‌های مهاجم بسیار متفاوت است. عفونت اولیه و بدون علامت ریوی توسط کریپتوکوکوس نئوفرمنس در جمعیت عمومی شایع است، این نوع عفونت توسط یک واکنش گرانولوماتوز در حالتی شبیه به آنچه در توبرکلوزیس واقع می‌شود کنترل می‌گردد.

حالت نقص ایمنی همانطور که در بیماران دریافت کننده پیوند، بیماران مبتلا به ایدز و بیماران مبتلا به لنفوم تحت درمان مشاهده می‌شود منجر به فعال شدن مجدد عفونت در ریه‌ها و گسترش سیستمیک، به ویژه به سیستم اعصاب مرکزی، پوست، سیستم اسکلتی و پروستات می‌شود. اعتقاد بر این است که استنشاق کنیدی‌های عفونی ارگانسیم از آئروسول‌های ایجاد شده از خاک آلوده (مخصوصاً غنی شده با فضولات کبوتر و سایر پرندگان) منبع عفونت است، اما این مفهوم هنوز تأیید نشده است.

بیماری اولیه حاد و پیشرونده در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی که در معرض تراکم بالایی از ارگانسیم‌ها قرار دارند ممکن است رخ دهد اما مستند نشده است. یک استثنا، گزارش عفونت جریان خون مرتبط با دسترسی عروقی (با انتشار به خون از طریق ریه) است که توسط کریپتوکوکوس نئوفرمنس ایجاد می‌شود و مشخص شد که از یک کبوتر که در مجاورت ورودی هوای یک دستگاه تهویه مطبوع فیلتر نشده آشیانه داشته پخش می‌شود.

در جامعه، اکتساب عفونت ناشی از میکوزهای بومی، آسپرژیلوس و سایر کپک‌های مهاجم مربوط به فعالیت‌هایی است که در آن آئروسول‌های عفونی ایجاد می‌شوند. متداول‌ترین سناریو قرار گرفتن در معرض فعالیت‌های ساختمانی است که در آن سازه‌های قدیمی تر بازسازی می‌شوند یا خاک دچار اختلال می‌شود. استنشاق این عوامل عفونی می‌تواند مستقیماً منجر به عفونت تهاجمی یا کلونیزاسیون دستگاه تنفسی شود و با میزان نقص ایمنی بیماری تهاجمی بروز نماید. دو وضعیت دیگر وجود دارد که بیماران پیوندی به دلیل خطر عفونت قارچی مهاجم باید از آن‌ها اجتناب کنند: استفاده از ماری جوانا و باغبانی. ماری جوانا معمولاً با گونه‌های آسپرژیلوس آلوده است و استفاده از ماری جوانای آلوده می‌تواند منجر به عفونت ریوی مهاجم



باید به عنوان یک عفونت قابل پیشگیری در نظر گرفته شود، مشاهده شد.

اکتساب بیمارستانی کپک‌های مهاجم، به ویژه آسپرژیلوس فومیگاتوس و آسپرژیلوس فلاوس و همچنین عوامل نوپدید مانند سدوسپوریوم، یک مشکل مهم برای گیرنده پیوند باقی مانده است و معمولاً با عملیات ساخت و سازهای بیمارستان همراه است.

آسپرژیلوزیس ناشی از آب مرتبط با مخازن آب آلوده بیمارستانی یا به صورت موضعی در دوش اتاق بیماران ثبت شده است. بیماران یا از طریق بلع کردن کونیدی‌ها یا با قطرات آب آئروسول شده در معرض قرار می‌گیرند. اصل عمل این است که گیرنده پیوند، مانند سایر میزبان‌های سرکوب شده سیستم ایمنی، یک پرنده نگهبان "sentinel chicken" اپیدمیولوژیک در محیط بیمارستان است - هر گونه تردد اضافی در میکروب‌ها ابتدا در این جمعیت بیمار مشاهده می‌شود و بنابراین نظارت مداوم برای جلوگیری از شیوع فاجعه بار عفونت‌های تهدید کننده حیات ضروری است.

شود. باغبانی که در آن خاک جابجا و دستکاری می‌شود نیز به دلیل وجود انواع گونه‌های آسپرژیلوس (و همچنین ارگانیسم‌های دیگر مانند نوکاردیا آستروئیدس) می‌تواند منجر به عفونت مهاجم فرصت طلب شود.

ما از یک بیمار پیوند کلیه موفق (با عملکرد طبیعی کلیه، نگهداری از حالت حداقلی سرکوب سیستم ایمنی تا ۴ سال پس از پیوند) که با عفونت منتشر ناشی از آسپرژیلوس فومیگاتوس، آسپرژیلوس نیجر، آسپرژیلوس فلاوس و نوکاردیا آستروئیدس مراجعه کرده بود، مراقبت کردیم. هر چهار عامل در هنگام پذیرش حضور داشتند. این بیماری حدود ۱ هفته پس از گذراندن آخر هفته‌ای که بیمار در مراقبت از بوته‌های گل رز اقدام به حفاری قابل توجهی در خاک کرده بود شروع شد. از نمونه‌های خاک باغ رز بیمار همه این ارگانیسم‌ها و سایر گونه‌های کپک به دست آمد. اگرچه بیمار با درمان تهاجمی و طولانی از این عفونت جان سالم به در برد، اما عوارض قابل توجهی در مواردی که

References:

- 1- John R. Wingard, Elias Anaissie. *Fungal Infections in the Immunocompromised Patient (Infectious Disease and Therapy) 1st Edition.*
- 2- Dorra Elhaj Mahmoudet al., *The epidemiology of invasive fungal infections in transplant recipients. Biomedical Journal 47(2024)100719.*

