

## بررسی عوامل ایجاد کننده سینوزیت‌های مهاجم قارچی در بیماران بستری در بیمارستان‌های دانشگاهی شیراز

دکتر حسین روزبهانی<sup>۱</sup>، دکتر پریسا بدیعی<sup>۲</sup>، دکتر مریم برخوردار<sup>۱</sup>، دکتر عبدالرضا بدیعی<sup>۳</sup>،  
دکتر ابوالحسن فرامرزی<sup>۴</sup>، دکتر محسن مقدمی<sup>۵</sup>، دکتر رضا روزبهانی<sup>۶</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** هدف از انجام مطالعه حاضر، تعیین عوامل مؤثر در بروز عفونت‌های قارچی مهاجم سینوس در بیماران بستری در بیمارستان‌های دانشگاهی شیراز بود. **روش‌ها:** ۳۶ بیمار مشکوک به سینوزیت قارچی مهاجم، که دارای شرایط انجام بیوپسی بافتی بودند، در طول ۱۸ ماه (از اول فروردین ۱۳۸۸ تا پایان شهریور ۱۳۸۹) از بخش‌های داخلی سه بیمارستان دانشگاهی شیراز در این مطالعه وارد شدند. تمامی نمونه‌ها هم از جهت یافته‌های هیستوپاتولوژی ارزیابی شدند و هم کشت و آنتی‌بیوگرام آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. همه‌ی بیماران ضمن انجام سی‌تی اسکن سینوس از نظر عوامل خطرزا بررسی و به سه سطح قطعی (Proven)، محتمل (Probable) و ممکن (Possible) تقسیم شدند. برای تحلیل آماری داده‌ها در نرم‌افزار SPSS<sup>۱۴</sup> از آزمون آماری  $\chi^2$  و جداول توصیفی استفاده شد.

**یافته‌ها:** در مجموع ۳۵ نفر از بیماران با یکی از بیماری‌ها یا درمان‌های ضعیف کننده ایمنی یا با دیابت به طور منفرد یا به طور همراه با دیگر بیماری‌ها درگیر بودند. تعداد ۲۰ نفر از بیماران، یافته‌های رادیولوژیک تهاجم بیماری به خارج از سینوس یا نکروز را نشان دادند که ۱۸ نفر در معاینه دارای علائم نکروز، خوردگی استخوان‌های بینی و کام یا درگیری حلقه چشم و ... را نشان دادند. ۲۱ نمونه دارای یافته‌های هیستوپاتولوژی بودند که این ۲۱ نفر در گروه Proven قرار داشتند و ۱۶ نمونه کشت حاصل شد: ۴ کاندیدا ۷ اسپریژیلوس (۶ فلاوس و ۱ فومیگاتوس) و ۵ موکورمایکوزیس. از مجموع ۱۶ ارگانسیم رشد یافته تمامی دارای هیستوپاتولوژی مثبت بودند. از بین ۸ بیماری که هیستوپاتولوژی به نفع موکورمایکوز داشتند، ۶ نفر به دیابت مبتلا بودند، بنابراین موکورمایکوزیس با دیابت بیشترین ارتباط را دارد ( $P < 0.05$ ). هیچ یک از داروهای ضد قارچ موجود توان لازم جهت پوشش هر سه دسته ارگانسیم شایع را ندارند.

**نتیجه‌گیری:** باید شرایطی که زمینه‌ساز بیماری سینوزیت قارچی مهاجم بوده یا مانع درمان می‌شود را اصلاح کرد. پیش از بررسی نتایج وقت‌گیر کشت و آنتی‌بیوگرام می‌توان درمان را بر پایه‌ی هیستوپاتولوژی با اعتماد زیاد آغاز نمود ولی انجام دبریدمان وسیع جراحی بافت آلوده و نکروزه و آغاز داروی ضد قارچ مناسب با شک بیشتر به موکورمایکوز یا اسپریژیلوس الزامی است. تا کامل شدن داده‌ها و انجام مطالعات بیشتر، درمان ترکیبی برای عفونت‌های مهاجم قارچی مجاز نیست.

**واژگان کلیدی:** سینوزیت قارچی، موکورمایکوز، اسپریژیلوس، قارچ مهاجم، ووری کونزال، آموتریسین

### مقدمه

غیر معمول قارچی گردیده است. مهم‌ترین علت‌های ضعف ایمنی در عفونت‌های قارچی سینوس شامل موارد سرطان‌های خون، پیوند مغز استخوان، نوتروپنی

امروزه افزایش قابل ملاحظه در تعداد بیماران با ضعف سیستم ایمنی باعث بروز علائم شدید در عفونت‌های

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی شیراز است.

<sup>۱</sup> دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>۳</sup> دستیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه گوش، حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>۵</sup> دانشیار، گروه داخلی، واحد بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات سیاست‌گذاری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>۶</sup> متخصص پزشکی اجتماعی، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: moghadami@sums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤل: دکتر محسن مقدمی

ناشی از شیمی درمانی، پیوند اعضا، بیماری ایدز و دیابت می‌باشد (۱-۲).

قارچ‌های بیماری‌زای انسانی به دو دسته کلی مخمر (Yeast) و کپک (Mold) تقسیم‌بندی می‌شوند. Yeast شامل قارچ‌هایی مثل هیستوپلاسما، پنوموسیپتیس، کریپتوکوکوس، انواع کاندیدا و ... است و Mold نیز شامل دو دسته اصلی آسپرژیلوس‌ها و موکورمایکوزیس می‌شود (۳).

شکستن هر کدام از سدهای دفاعی، فرد را در معرض نفوذ و ابتلا به عفونت قارچی قرار می‌دهد، اما برای انجام این کار نیاز به وجود شرایط خاصی است. به ویژه، عفونت قارچی مهاجم (IFI یا Invasive fungal infection) که به شرایط سهل‌تری برای نفوذ، گسترش، تهاجم و ایجاد بیماری نیاز دارد.

در مطالعه‌ی گذشته‌نگری روی ۱۲۹ بیماری که پیوند سلول‌های خونی آلونیک گرفته بودند و سابقه‌ی آسپرژیلوس مهاجم قطعی یا احتمالی داشتند، متغیرهایی مانند طول مدت نوتروپنی پس از پیوند، میزان پیشرفته بودن بیماری زمینه‌ای، ابتلا به بیماری سایتومگالو ویروس (CMV)، درجه رد پیوند، و زمان کمتر از ۳۰ روز جهت زمان از بین رفتن رده میلویدی موثر بوده اند (۴).

همچنین در این رابطه عدم کنترل دیابت (۵-۶)، دیالیز پریتونال (۷-۸) سن بالا، دیابت، کاتریزاسیون مداوم، مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید، احتمال درگیری با آسپرژیلوس و بروز علائم و حتی گسترش به دیگر ارگان‌ها از دیگر عوامل مستعد عفونت‌های قارچی مهاجم مانند سینوزیت قارچی مهاجم هستند (۹). یکی از فاکتورهایی است که می‌تواند فرد را در خصوص سینوزیت قارچی مهاجم (Invasive fungal sinusitis یا IFS) انواع موکوروی و آسپرژیلوسی، ابتدا هیف

شایع‌ترین علائم بالینی سینوزیت قارچی مهاجم به ترتیب شامل تب، درد و تورم صورت و اطراف چشم، احتقان بینی و سردرد است (۱۰). علائم تهاجم و نکروز ممکن است به سهولت قابل رؤیت بوده یا به واسطه‌ی درگیری اعصاب قابل حدس باشد.

موکورمایکوز رینوسربرال ۴۵-۴۰ درصد از موارد موکورمایکوز را تشکیل می‌دهد (۱۱) و پس از آسپرژیلوس شایع‌ترین علت سینوزیت قارچی مهاجم است.

سینوزیت‌های قارچی در صورت تهاجم دارای پتانسیل درگیری سینوس کاورنوس، حفره‌ی چشم و بروز عوارض عصبی شدید می‌باشد (۵).

در سال ۲۰۰۲ در یک توافق عام گروهی بین سازمان اروپایی تحقیق و درمان سرطان/ عفونت‌های مهاجم قارچی (EURTC یا European organization for research and treatment of cancer) و انستیتوی بین‌المللی آلرژی و بیماری‌های عفونی در گروه

مطالعات مایکوزیس (MSG)، تعریف استاندارد از «عفونت‌های مهاجم قارچی» برای مطالعات تکنیکی و اپیدمیولوژیک بر پایه‌ی ۳ سطح از احتمال تشخیص عفونت قارچی مهاجم در بیماران با نقص ایمنی مثل سرطان و دریافت‌کننده‌های پیوند مغز استخوان (سلول‌های بنیادی خون‌ساز) استوار بود و همان طبقه‌بندی سه گانه‌ی قطعی (Proven)، محتمل (Probable) و ممکن (Possible) ارائه گردید (۱۱۲-۱۱۳). این تعاریف بر اساس سه عنصر (فاکتور) به نام‌های فاکتور میزبان (Host factor)، شکایات و علائم کلینیکی بیماری (Factor clinical) و شواهد وجود قارچ (Mycological factor) ارایه شده توسط آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار می‌گیرند که در این جا برای سهولت کار، این سه عنصر را با حروف C, H, و M نام‌گذاری می‌کنیم

جهت تشخیص بیماری بهترین روش کشت نمونه‌ها روی محیط‌های مخصوص آزمایشگاهی و آزمایشات هیستوپاتولوژی بافت می‌باشد. CT اسکن سینوس روش تشخیصی مناسب افتراق سینوزیت از انواع مهاجم آن نیست و فقط برای بالا بردن شک تشخیص و پیش از انجام بیوپسی می‌تواند مفید باشد (۱۴).

انجام Frozen Section در زمان بیوپسی برای تشخیص وجود و نوع قارچ روش مناسبی نبوده، تنها هنگام برش برای تعیین Margin دبریدمان سینوس عفونی کاربرد دارد (۱۵).

در سال‌های قبل، آمفوتریسین B یگانه داروی مورد اطمینان پیشگیری و درمان در بیماران تبار نوتروپنیک بود. تا اینکه تری آزولها (Triazoles) از راه رسیدند فلوکونازول (Fluconazole) و داروهای جدیدتر: ووری‌کونازول (Voriconazole)، ایتراکونازول (Itraconazole) و جدیدتر از همه آنها پوساکونازول

(Posaconazole) (۱۶).

هدف از این مطالعه بررسی و شناخت عوامل قارچی ایجاد کننده سینوزیت در بیماران با نقص سیستم ایمنی و تعیین حساسیت دارویی این قارچها جهت درمان مناسب بیماران بوده است.

### روش‌ها

واژه‌ی عفونت قارچی مهاجم به بیماری شدیدی اشاره دارد که در فرایند یک عفونت قارچی ایجاد شده باشد. طبق آخرین تقسیم‌بندی در سال (۲۰۰۳):

Proven IFI (قطعی): در این سطح باید عناصر قارچی از بافت بیمار برداشته و اثبات شود. EORTC/ MSG برای Yeasts, Molds مختلف چهار نوع دست‌یابی به قارچ را مورد تأیید قرار داده:

(۱) آنالیز میکروسکوپ (در شرایط استریل): از طریق بیوپسی باز یا سوزنی و ارزیابی هیستوپاتولوژیک، سیتولوژیک یا آزمایش مستقیم میکروسکوپی.

(۲) کشت (در شرایط استریل): بنا به قارچ مورد نظر در شرایط ویژه خود و از بافت بیمار.

(۳) کشت خون: برای قارچهایی چون *Candida*, گونه‌های *Fusarium* و ...

(۴) آنالیز سرولوژی CFS: فقط برای آنتی ژن *Cryptococcal*.

IFI Probable (احتمالی): بیمار وقتی در این سطح قرار می‌گیرد که فاکتورهای C, H را داشته باشد و عنصر مایکولوژیک در شرایطی غیر از آنچه در موارد قطعی دیده می‌شود وجود داشته باشد. مثلاً دیدن Mold در خلط، لاواژ برونکوالوئولارو ... یا تست‌های غیرمستقیم کشف آسرژیلوسی و ...

IFI Possible (ممکن): این سطح از تشخیص IFI بر می‌گردد به بیمارانی که فاکتور میزبان (H) و

فاکتورهای بالینی (C) را دارند اما شواهد میکولوژیک ندارند (۱۲-۱۳).

فاکتورهای میزبان و کلینیکی توسط EORTC/MSG به تفصیل گفته شده، با توجه به اینکه IFI را در سینوس بررسی می‌کنیم، در واقع سینوزیت قارچی مهاجم (IFS) بیشتر به شرایط مربوط به آن می‌پردازیم:

هر فرد بالای ۱۷ سال که با یک یا چند تا از علائم تب، سر درد، درد صورت، احتقان بینی، تورم صورت و ترشحات بینی و یا وجود زخم نکروتیک در حفره دهان و سینوس‌ها در کمتر از ۶ هفته از آغاز علائم در یکی از بخش‌های داخلی سه بیمارستان نمازی، امیر و شهید فقیهی شیراز در طی سال ۱۳۸۸ و نیمه اول سال ۱۳۸۹ بستری شدند وارد طرح گردیدند.

فاکتورهای میزبان: نئوتروپنی اخیر - ( $500/ml <$  نوتروفیل)، پیوند مغز استخوان آلورژیک، مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید (بیشتر از ۳ هفته)، درمان با داروهای ایمنوساپرس سلول‌های T، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی در ۳ ماه گذشته، و بیماری‌های ارثی ضعف ایمنی، با پرسشنامه اخذ شدند.

فاکتورهای کلینیکی: تمام CT اسکن سینوس‌ها توسط یک رادیولوژیست خبره مطالعه گردید. معاینه بالینی بیماران مشکوک همراه با حداقل یکی از این موارد درد موضعی شدید (شامل درد چشم و ...)، زخم بینی با اسکار سیاه رنگ، گسترش از سینوس‌های پاراناژال به استخوان، چشم و ... انجام و ضبط شدند.

در این بیماران پس از اقدامات فوق، نمونه‌های سینوس همزمان با دبریدمان جراحی جهت بررسی هیستوپاتولوژی و همچنین کشت قارچی روی محیط سابورود دکستروز آگار (Merk, Germany) و انجام تست حساسیت داروهای ضد قارچ به مرکز تحقیقات

استاد البرزی شیراز ارسال گردید.

پس از رشد نمونه در محیط اولیه کشت مجدد روی Potato dextrose agar بمدت ۳ تا ۵ روز در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد انجام و کونیدی از کشت تازه برداشت گردید. کونیدیهای جدا شده در سالین استریل ۰/۰۵ درصد مخلوط شده و غلظت آن‌ها با توجه به میزان تیرگی محلول در اسپکتروفتومتری از ۰/۰۹ تا ۰/۱۱ و در ۵۳۰nm سنجیده شدند.

سوسپانسیون کونیدی‌ها به محیط سابورادآگار تلقیح شدند. تعلیق در غلظت ۱ در ۵۰ در RPMI آبگوشت ۱۶۴۰ انجام شد. تعریف ما برای MIC داروی آمفوتریسین کمترین غلظت دارویی که به طور ۱۰۰ درصد و برای وریکونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول، کسپوفانژین و پوساکونازول ۸۰ درصد در مقایسه با رشد کنترل مانع رشد قارچ می‌شد، مقایسه گردیدند.

(Biomerieux, Sweden) Etest برای آمفوتریسین، وریکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول کسپوفانژین و پوساکونازول به روشی که سازنده توصیه کرده انجام شد. آگار استفاده شده در Etest دارای فرمول RPMI۱۶۴۰، با محتوای ۱/۵ درصد آگار و ۲ درصد گلوکز که با Morpholinepropane sulfonic acid (MOPS) ۰/۱۶۵M در PH = ۷ بافر شده بود.

در این روش محیط‌های کشت پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد، خوانده شدند. که میکروکلونی‌ها در نظر گرفته نشدند (۱۷).

برای ارزیابی نتایج مطالعه، نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۴ (version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد و آزمون‌های آماری، نظیر آزمون آماری Chi-Square و جداول توصیفی به کار گرفته شد.

## یافته‌ها

تمام بیماران مشکوک به سینوزیت قارچی مهاجم در طول ۱۸ ماه (از اول فروردین ۱۳۸۸ تا پایان شهریور ۱۳۸۹) که دارای شرایط انجام بیوپسی بافتی بودند از بخش‌های داخلی سه بیمارستان دانشگاهی شیراز (نمازی، شهید فقیهی و امیر) در مطالعه وارد شدند. از مجموع ۳۶ نمونه اخذ شده ۱۵ نفر مرد و ۲۱ نفر زن بودند. پس از جمع‌آوری نتایج بیماران، در سه سطح از احتمال ابتلا IFS به قرار گرفتند.

میانگین سن بیماران ۴۰ سال بود و مسن‌ترین بیمار ۷۵ سال داشت. ۱۶ نفر (۴۴ درصد) از بیماران مبتلا به دیابت بودند (۱۴ نفر تیپ II و ۲ نفر تیپ I).

۳۰ نفر از بیماران به یکی از بیماری‌های زمینه‌ای یا آسیب‌های سینوسی دچار بودند. سابقه‌ی جراحی سینوس ۳ نفر، لنفوسیت لوکمیا حاد ۵ نفر، لوکمیا میلوسیتی حاد ۵ نفر، لوکمیا لنفوسیتی مزمن ۱ نفر، لوکمیا میلوسیتی مزمن ۳ نفر، هوچکین ۱ نفر، لنفوم غیر هوچکینی ۲ نفر، تالاسمی ماژور ۲ نفر، آنمی آپلاستیک ۱ نفر و بیماری‌های دیگر (از جمله نقص مادرزادی سیستم ایمنی، پلی سیستمی و...) ۷ نفر.

بقیه بیماران که بیماری‌های زمینه‌ای فوق را نداشتند یا مبتلا به دیابت طولانی مدت بودند و یا چندین سال گلوکوکورتیکوئید خوراکی مصرف کرده بودند.

در مجموع ۳۵ نفر از بیماران دچار یکی از بیماری‌ها یا درمان‌های ضعیف‌کننده‌ی ایمنی یا دیابت به طور منفرد یا همراه با دیگر بیماری‌ها بودند. ۱۹/۴ درصد تجربه‌ی پیوند مغز استخوان یا عضو داشتند.

۴۷/۲ درصد از بیماران تحت مداوا با داروهای ایمونوساپرس و ۴۱/۷ درصد با داروهای سایتوتوکسیک بودند. ۲۳ نفر نیز هنگام گرفتن نمونه تحت مداوا با

داروهای ضد قارچ (اغلب آمفوتریسین B) بودند. ۳۱ نفر (۸۶/۱ درصد) سابقه احتقان بینی و ۳۰ نفر (۸۳/۳ درصد) دچار درد صورت هنگام بستری شدن بودند، ۱۸ نفر (۵۰ درصد) نیز تجربه اپیستاکسی داشتند. نیمی از بیماران اریتم پوستی داشتند. ۹ نفر درگیری چشمی و ۱۱ نفر حداقل به یکی از عوارض نورولوژیک دچار بودند، شایع‌ترین عصب درگیر زوج VII و بصورت یک طرفه و بعد از آن زوج III بود.

۲۰ نفر از بیماران یافته‌های رادیولوژیک مهاجم بیماری به خارج از سینوس یا نکروز را نشان دادند (۵۵/۶ درصد) از این تعداد، ۱۸ نفر (۵۰ درصد) در معاینه دارای علایم نکروز، خوردگی استخوان‌های بینی و کام یا درگیری حلقه چشم را نشان دادند. ۱۱ بیمار (۳۰/۶ درصد) دچار نوتروپنی شدید (PMN کمتر از ۵۰۰ عدد در میلی‌لیتر) بودند.

میانگین حرارت بدن در بدو ورود ۳۸/۱۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و بیشتر بیماران در بدو ورود دارای تب Low grade بودند به طوری که بالاترین حرارت دهانی ثبت شده ۴۰/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد بود.

برای تمام ۳۶ نمونه‌ی سینوس گرفته شده در شرایط استریل، کشت و نمونه مستقیم به وسیله هیدروکسید پتاسیم و در صورت رشد قارچ عامل بیماری آنتی بیوگرام گذاشته شد. ۲۲ نمونه دارای یافته‌های زیر در KOH بودند (یکی از نمونه‌ها هم دارای Yeast و هم Septated hyphae بود؛ بنابراین در کل ۲۱ هیستوپاتولوژی مثبت در نظر گرفته شد).

یک نمونه دارای Yeast and budding yeast، ۳ نمونه به نفع کاندیدا (Pseudo hyphae) ۹ نمونه دارای یافته‌هایی به نفع اسپرژیلوس (Septated hyphae) و

جدول ۱. فاکتورهای میزبان و کلینیکی عفونت مهاجم قارچی از مجموع ۳۶ نمونه اخذ شده از بیماران سه بیمارستان دانشگاهی شیراز (نمازی، شهید فقیهی و امیر)

علایم تکروز بافتی یا درگیری دیگر ارگانها	یافته‌های رادیولوژیک مهاجم بافتی	دیابت	سابقه‌ی بستری در ۳ ماه گذشته	تعداد
۱۵	۱۸	۱۲	۱۲	۲۱
۲	۱	۲	۱	۴
-	-	۱	۲	۷
۱	۱	۱	۲	۴
۱۸	۲۰	۱۶	۱۷	۳۶

IFS: invasive fungal sinusitis

\*عدم ابتلا به سینوزیت قارچی مهاجم

جدول ۲. نتایج کشت و آنتی‌بیوگرام ۱۶ بیمار مبتلا به عفونت مهاجم قارچی از مجموع ۳۶ نمونه اخذ شده از بیماران سه بیمارستان دانشگاهی شیراز (نمازی، شهید فقیهی و امیر)

ارگانسیم	عامل ضد قارچ	حساس مقاوم <sup>۲</sup>	Range	۹۰٪	MIC <sup>۱</sup> (μg/ml) ۵۰٪
آسپرژیلوس (۷)	Amphotericin B	۳.....۵	۰/۵-۱۶	۱۶	۰/۷۵
	Ketoconazole	۸	۰/۵-۳	۳	۱
	Itraconazole	۶	۰/۰۴۷-۳۲	۳۲	۰/۱۲۵
	Posaconazole	۸	۰/۰۴۷-۰/۱۹	۰/۱۹	۰/۱۹
	Caspofungin	۸	۰/۳۲-۰/۷۵	۰/۷۵	۰/۰۹۴
موکورمایکوز (۵)	Voriconazole	۸	۰/۰۹۴-۰/۵	۰/۵	۰/۱۹
	Amphotericin B	۵	۰/۰۶۳-۰/۷۵	۰/۷۵	۰/۱۲۵
	Ketoconazole	۴	۰/۲۵-۴	۴	۰/۲۵
	Itraconazole	۱	۰/۲۹-۶۴	۶۴	۰/۲۹
	Posaconazole <sup>۳</sup>	۵	۰/۷۵-۲	۲	۰/۷۵
کاندیدا (۴)	Caspofungin	۱	۰/۱۴-۳۲	۳۲	۴
	Voriconazole	۲	۱/۱۵-۱۶	۱۶	۱/۲۵
	Amphotericin B	۴	۰/۵-۱	۱	۰/۷۵
	Ketoconazole	۳	۰/۱۲۵-۳۲	۳۲	۱
	Itraconazole	۱	۰/۰۳۲-۳۲	۳۲	۲/۵
مجموع (۱۶)	Posaconazole	۲	۰/۰۹۴-۳۲	۳۲	۰/۲۵
	Caspofungin	۴	۰/۱۲۵-۰/۲۹	۰/۲۹	۰/۱۲۵
	Voriconazole	۴	۰/۰۳۲-۰/۷۵	۰/۷۵	۰/۲۵
	Nystatin	۴	۴/۶-۹/۲۵	۹/۲۵	۴/۶
	Fluconazole	۳	۰/۲۵-۶۴	۶۴	۲۴
مجموع (۱۶)	Amphotericin B	۱۲	۰/۰۶۳-۱۶	۱۶	۰/۵
	Ketoconazole	۱۵	۰/۱۲۵-۳۲	۳۲	۱
	Itraconazole	۸	۰/۰۳۲-۶۴	۶۴	۰/۲۹
	Posaconazole	۱۵	۰/۰۴۷-۳۲	۳۲	۰/۱۹
	Caspofungin	۱۳	۰/۱۲۵-۳۲	۳۲	۰/۱۲۵
Voriconazole	۱۴	۰/۰۳۲-۱۶	۱۶	۰/۲۵	

۸ نمونه KOH به نفع موکورمایکوزیس (Nonseptated hyphae) بود. تمام نمونه‌ها در محیط کشت قرار گرفتند و این نتایج را از رشد ۱۶ ارگانسیم به دست آمد:

از مجموع ۴ تا کاندیدای رشد یافته ۲ تا کاندیدا آلبيکنز، یکی کاندیدا گلابراتا و یکی کاندیدا کروزویی بود. ۶ نمونه دارای رشد آسپرژیلوس فلاوس و یکی آسپرژیلوس فومیگاتوس بود.

پنج نمونه کشت هم، موکورمایکوزیس بودند. از مجموع ۱۶ ارگانسیم رشد یافته تمامشان دارای هیستوپاتولوژی (یافته‌های KOH) متناسب باکشت بودند (۱۰۰ درصد).

هر ۴ نمونه‌ای که دارای یافته‌های هیستوپاتولوژی بودند و کشت منفی داشتند، در حال درمان با داروهای آنتی فانگال سیستمیک بودند.

یکی از بیماران که در طی چند هفته دچار علایم سینوزیت شدید و نکروز بافتی و خوردگی استخوان شده بود و هیچ فاکتور H و M نداشت، پاتولوژی به نفع لنفوم غیر هوچکین نادری با منشأ سلولهای کشنده‌ی طبیعی (Natural killer cell) گزارش شد؛ بیمار با وجود دو مرحله شیمی درمانی، فوت شد. (شکل ۲)

حساسیت Caspofungin در مورد قارچ‌های رشته‌ای با مخمرها متفاوت است، برای این مورد باید MEC (Minimal effective concentration) محاسبه شود که در مخمرها  $2 \geq$  و در قارچ‌های رشته‌ای  $8 \geq$  مقاومت (Resistance) محسوب می‌شود.

مقاومت دیگر آنتی فانگالها به این صورت می‌باشد: آمفوتریسین B  $1 <$ ، کتوکونازول  $4 \geq$ ، فلوکونازول  $64 \geq$ ، ایتراکونازول  $1 \geq$ ، ووری کونازول  $8 \geq$  نیستاتین  $16 \geq$  و پوساکونازول با روش E-Test  $4 \geq$ .

۱۶ بیمار از مجموع ۳۶ بیمار مبتلا به دیابت بودند، از بین ۸ بیماری که هیستوپاتولوژی Nonseptated hyphae (به نفع موکورمایکوز) داشتند، ۶ نفر نیز دیابتی بودند، بنابر این موکورمایکوزیس با دیابت بیشترین ارتباط را دارد ( $P < 0.05$ ).

از ۱۸ بیماری که علایم بالینی تهاجم بافتی یا درگیری حدقه چشم یا اعصاب را داشتند، ۱۵ نفر در سطح Proven (قطعی) قرار داشتند. ( $P < 0.05$ ). همچنین از ۲۰ بیماری که دارای شواهد و یافته‌های رادیولوژیک (CT اسکن) تهاجم بافتی و خوردگی استخوان بودند، ۱۸ نفر در گروه Proven قرار داشتند. ( $P < 0.05$ ). شایع‌ترین ارگانسیم سینوزیت‌های مهاجم قارچی آسپرژیلوس فلاوس می‌باشد و در رده دوم موکورمایکوزیس و بعد کاندیدا قرار دارند.

هیچ یک از داروهای ضد قارچ موجود، توان لازم جهت پوشش هر سه دسته ارگانسیم شایع را ندارند. Voriconazole برای درمان آسپرژیلوس و کاندیدا و Amphotericin B نیز برای درمان موکورمایکوز و کاندیدا مناسب هستند. از طرفی Posaconazole هم روی آسپرژیلوس و هم موکورمایکوز کاملاً مؤثر است.

نیستاتین و فلوکونازول تنها برای گونه‌های کاندیدا گذاشته شد و در محاسبه‌ی مجموع نیز وارد نگردید.

با توجه به یافته‌های فوق، موارد قابل توجه عبارتند از: تمام ۱۶ نمونه کشت مثبت قبل از انجام دارای پیش‌بینی صحیح از نظر هیستوپاتولوژی بودند.

۱۶ بیمار از مجموع ۳۶ بیمار مبتلا به دیابت بودند، از بین ۸ بیماری که هیستوپاتولوژی Nonseptated hyphae (به نفع موکورمایکوز) داشتند، ۶ نفر نیز دیابتی بودند، بنابر این موکورمایکوزیس با دیابت بیشترین ارتباط را دارد ( $P < 0.05$ ).

از ۱۸ بیماری که علایم بالینی تهاجم بافتی یا درگیری حدقه چشم یا اعصاب را داشتند، ۱۵ نفر در سطح Proven (قطعی) قرار داشتند. ( $P < 0.05$ ).

همچنین از ۲۰ بیماری که دارای شواهد و یافته‌های رادیولوژیک (CT اسکن) تهاجم بافتی و خوردگی استخوان بودند، ۱۸ نفر در گروه Proven قرار داشتند. ( $P < 0.05$ ). شایع‌ترین ارگانسیم سینوزیت‌های مهاجم قارچی آسپرژیلوس فلاوس می‌باشد و در رده دوم موکورمایکوزیس و بعد کاندیدا قرار دارند.

هیچ یک از داروهای ضد قارچ موجود، توان لازم جهت پوشش هر سه دسته ارگانسیم شایع را ندارند. Voriconazole برای درمان آسپرژیلوس و کاندیدا و Amphotericin B نیز برای درمان موکورمایکوز و کاندیدا مناسب هستند. از طرفی Posaconazole هم روی آسپرژیلوس و هم موکورمایکوز کاملاً مؤثر است.

هیچ یک از داروهای ضد قارچ موجود، توان لازم جهت پوشش هر سه دسته ارگانسیم شایع را ندارند.

Voriconazole برای درمان آسپرژیلوس و کاندیدا و Amphotericin B نیز برای درمان موکورمایکوز و کاندیدا مناسب هستند. از طرفی Posaconazole هم روی آسپرژیلوس و هم موکورمایکوز کاملاً مؤثر است.

## بحث

در بسیاری از کشورهای در حال رشد، معضل افزایش ارگاناسم‌های قارچی مقاوم به درمان‌های روتین از یک سو و فقدان ابزار لازم برای تشخیص قطعی از سوی دیگر، ارزیابی و درمان بیماران در خطر پیشرفت به بیماری‌های قارچی مهاجم را با مشکل مواجه ساخته است (۱۸). این در حالیست که روز به روز به تعداد بیماران نقص ایمنی افزوده می‌شود.

توصیه می‌شود در صورت شک به هرگونه عفونت قارچی مهاجم (اعم از سینوزیت) بیمار از نظر تمام فاکتورهای خطر و مصرف داروهای تضعیف کننده ایمنی و گلوکوکورتیکوئیدها و دیابت مورد سؤال قرار گیرد. سپس معاینه‌ی دقیق انجام شود و در صورت درگیری هر عضو، رادیوگرافی مناسب نیز انجام شود. در صورت دسترسی به روش‌های تشخیص غیر مستقیم باید استفاده شود و سپس با توجه به آنچه گفته شده بیمار به سطوح قطعی، محتمل و ممکن تقسیم گردد.

با توجه به شرایط بیمار بیوپسی بافتی در شرایط استریل (یا حداقل FNA) انجام و برای کشت و آنتی‌بیوگرام و هیستوپاتولوژی ارسال شود. داشتن یک قارچ‌شناس بالینی برای مطالعه‌ی KOH الزامی است و به نظر می‌رسد حداقل یک آزمایشگاه تمام وقت در هر استان برای این منظور باید تجهیز و یک قارچ‌شناس خوب آموزش ببیند.

باید شرایطی که زمینه‌ساز بیماری بوده یا مانع درمان می‌شود را اصلاح کرد (هیپرگلسمی، DKA، نوتروپنی، مصرف داروهای تضعیف ایمنی و ...) پیش از بررسی نتایج وقت گیر کشت و آنتی‌بیوگرام می‌توان درمان را بر پایه‌ی هیستوپاتولوژی با اعتماد زیاد آغاز کرد. ضمن انجام دبریدمان وسیع جراحی بافت آلوده و

نکروزه و آغاز داروی ضد قارچ مناسب، باید داروهای سرکوب کننده ایمنی را نیز قطع کرد (۱۹-۲۰). گاهی انجام دبریدمان مجدد لازم است. ناخوشی و مرگ و میر بیماری به طور مستقیم وابسته به مدت زمان قبل از تشخیص و درمان بیماری می‌باشد (۱۱).

هرچند که گفته می‌شود برای موارد سینوزیت مهاجم قارچی، درمان تجربی با آمفوتریسین B، ایتراکونازول، ووری‌کونازول، یا حتی پوساکونازول منطقی است (۱۸). اما درمان عفونت قارچی مهاجم آسپرژیلوسی، طبق نظر انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا با ووری‌کونازول آغاز می‌شود. چرا که از آمفوتریسین B قویتر بوده و نسبت به آن Survival بهتری به همراه دارد (۷۱ درصد در مقابل ۵۸ درصد). اما اگر هنوز تشخیص مسجل نشده باشد، برای پوشش زیگومیست‌ها و ... باید به طور تجربی از آمفوتریسین B استفاده کرد (۱۸).

درمان استاندارد اولیه عفونت‌های آسپرژیلوسی مهاجم با ووری‌کونازول دو دوز ۶ mg/kg داخل وریدی روز اول، بعد ۴ mg/kg هر ۱۲ ساعت (تا ۲۰۰ mg) خوراکی یا داخل وریدی برای حداقل ۱-۲ هفته نسبت به آمفوتریسین B (۱-۱/۵ mg/kg) پاسخ بهتر و عوارض کمتری را به همراه دارد (۲۱). موارد مشکوک به موکور و کاندیدا با ۱-۱/۵ mg/kg آمفوتریسین B Deoxycholate یا معادل آن را آمفوتریسین لیپوزومال درمان می‌شوند.

درمان تجربی حداقل در آغاز برای تمام سطوح توصیه شده است. اما هیچ داروی آنتی فانگال مناسبی برای پوشش تمام ارگاناسم‌ها به عنوان درمان تجربی (Empirical) وجود ندارد.

نتایج مطالعات In vitro و مدل‌های حیوانی، درمان



پیش‌گیری از عفونت قارچی مهاجم در بیماران که فاکتور H دارند منطقی است.

پوساکونازول داروی انتخابی پروفیلاکسی در بیماران نوتروپنیک می‌باشد (۱۸، ۲۴). مصرف خوراکی آن حتی به اندازه‌ی مصرف پارنترال اثربخش می‌باشد (۲۴).

پروفیلاکسی برای کاندیداها برای بیماران پیوند مغز استخوان مفید دانسته شده و فلوکونازول پوساکونازول و مایکوفانترین توصیه می‌شوند (۳).

با وجود تمام تلاش‌ها جهت درمان و به دلیل ماهیت بیماری و وجود بیماری‌های زمینه‌ای مختلف، مرگ و میر انواع عفونت‌ها مهاجم قارچی بالاست.

ترکیبی آزول‌ها با اکتینوکاندین‌ها را برای افزایش فعالیت علیه گونه‌های آسپرژیلوس توصیه می‌کند.

ترکیب ووری‌کونازول با کاسپوفا نرسین در مقایسه با ووری‌کونازول تنها با افزایش طول عمر (Survival) همراه بوده است (۲۲). اما هیچ‌کدام از بین مطالعات Clinical trials نبوده و انجمن بیماری‌های آمریکا (IDSA) تا کامل شدن داده‌ها، انجام مطالعات بیشتر، درمان ترکیبی را برای عفونت‌های مهاجم قارچی مجاز نمی‌داند (۳).

دیگر ترکیب‌های آنتی‌فانگال نیز امتحان شده (۲۳) اما سودمندی آن‌ها مورد شک بوده و عوارض شدیدشان قطعی است.

## References

1. Waitzman AA, Birt BD. Fungal sinusitis. *J Otolaryngol* 1994; 23(4): 244-9.
2. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 254-9.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 3241-71.
4. Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, Theunissen K, Ho A, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Blood* 2006; 108(9): 2928-36.
5. Chua JL, Cullen JF. Fungal pan-sinusitis with severe visual loss in uncontrolled diabetes. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(11): 964-7.
6. Hadzri MH, Azarisman SM, Fauzi AR, Kahairi A. Invasive rhinocerebral mucormycosis with orbital extension in poorly- controlled diabetes mellitus. *Singapore Med J* 2009; 50(3): e107-e109.
7. Miles AM, Barth RH. Aspergillus peritonitis: therapy, survival, and return to peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(1): 80-3.
8. Bren A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(12): 839-43.
9. Ide L, De Laere E, Verlinde A, Surmont I. A case of *Aspergillus fumigatus* peritonitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): diagnostic and therapeutic challenges. *J Clin Pathol* 2005; 58(5): 559.
10. Gillespie MB, O'Malley BW, Jr., Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(5): 520-6.
11. Mardanei M, Abassei F, Agha Hasanei M, Hosseini Shokouh SJ, Taleb Reza A, Agha Zedeh Sarhangei Pour K, Luqman Hakim Hospital reported four cases in 1388 Mvokoromaykoz Rinoserebral. *Journal of the IR Iran Army University of Medical Sciences* 2009; 7(2): 143-6.
12. Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34(1): 7-14.
13. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46(12): 1813-21.

14. DelGaudio JM, Swain RE, Jr., Kingdom TT, Muller S, Hudgins PA. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(2): 236-40.
15. Taxy JB, El Zayaty S, Langerman A. Acute fungal sinusitis: natural history and the role of frozen section. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(1): 86-93.
16. Longworth DL. Update in infectious disease treatment. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(8): 584-90.
17. Pfaller MA, Yu WL. Antifungal susceptibility testing. New technology and clinical applications. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(4): 1227-61.
18. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366(9490): 1013-25.
19. Miladipour A, Ghanei E, Nasrollahi A, Moghaddasi H. Successful treatment of mucormycosis after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(3): 163-6.
20. Jones BL, McLintock LA. Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16(6): 521-6.
21. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408-15.
22. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6): 797-802.
23. Meletiadis J, Te Dorsthorst DT, Verweij PE. The concentration-dependent nature of in vitro amphotericin B-itraconazole interaction against *Aspergillus fumigatus*: isobolographic and response surface analysis of complex pharmacodynamic interactions. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(5): 439-49.
24. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, Bustamante B, Pappas P, Chapman S, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(4): 745-55.

## Etiologic Causes of Invasive Fungal Sinusitis among Patients of, University Hospitals in Shiraz, Iran

Hossein Rouzbahani MD<sup>1</sup>, Parisa Badiiee PhD<sup>2</sup>, Maryam Barkhordar MD<sup>1</sup>,  
Abdolreza Rabiee MD<sup>3</sup>, Abolhassan Faramarzi MD<sup>4</sup>,  
Mohsen Moghadami MD<sup>5</sup>, Reza Rouzbahani MD<sup>6</sup>

### Abstract

**Background:** This study aimed to determine the causes of invasive fungal sinusitis in patients of Shiraz University hospitals, Iran.

**Methods:** This cross sectional study was conducted during 18 months (from 21 March 2009 till 22 September 2010) in three Shiraz University Medical Hospitals Thirty six patients with sings of invasive fungal sinusitis were enrolled, and tissue samples were investigated for histopathology, culture and antifungal susceptibility test. The laboratory results with host factor and sinus computed tomography scan were evaluated for classification of patients as proven, probable and possible invasive fungal sinusitis.

**Findings:** Thirty five patients have involved with at least one risk factor (immune compromised disease, diabetes mellitus, or use of immune suppressed drugs). Radiological findings of para sinus invasion or necrosis were present in 20 patients. By histopathology, 21 patients was considered as proven, from these 17 samples had positive growth. The culture etiology agents were 4 *Candida*, 8 *Aspergillus*, and 5 *Mucor*. All positive culture samples were "Match"ed with histopathology findings. Significan not association were considered for radiologic finding and histopathology and culture ( $P < 0.05$ ). From 8 patients with mucormycosis histopathology, 6 suffered from diabetes mellitus. None of the antifungal agents were effective on these three types of infections.

**Conclusion:** Imaging procedures can be used for diagnosis of infection in early stage of complication in high risk patients.

**Keywords:** Fungal sinusitis, Mucor mycosis, Aspergillus, Invasive fungal

---

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Shiraz University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> Assoiate Professor, Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup> Resident, Department of Radiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Otolaryngology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, Unit of Infection Disease, Healthy Policy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>6</sup> Community and Preventive Medicine Specialist, Researcher, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohsen Moghadami MD, Email: moghadami@sums.ac.ir