

نگاهی بر استراتژی‌های کنترل و پیشگیری از آسپرژیلوزیس مهاجمی

صادق خداویسی^۱، سمیه شریفی‌نیا^۲، ماندانا احمدی^۳، حامد فخیم^۴، حمید بدلی^{۵*}

- ۱- گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
- ۲- گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران.
- ۴- کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
- ۵- گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ‌های مهاجم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

چکیده:

آسپرژیلوس فومیگاتوس از شایع‌ترین گونه‌های ایجاد کننده آسپرژیلوزیس مهاجم است که با بیماری و نیز مرگ و میر بالا در بیماران پرخطر، مانند افراد با نقص سیستم ایمنی یا نوتروپنی، مرتبط می‌باشد. با وجود استفاده از درمان‌های ضد قارچی بروز آسپرژیلوزیس مهاجم در دهه‌های اخیر به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. بنابراین مطالعات کنترل و پیشگیری از آسپرژیلوزیس مهاجم در این بیماران بسیار ضروری می‌باشد.

در مطالعه مروری حاضر، از بانک‌های اطلاعاتی نظیر Elsevier, Google Scholar, Scopus, Pubmed Medline, SID, Magiran, Iranmedex, Irandoc, databases بکار گرفته شده در جستجوی مقالات شامل آسپرژیلوس، آسپرژیلوزیس مهاجمی، پیشگیری، کنترل و کمپروپریلاکسی بودند که بر اساس آن‌ها مقالات مرتبط منتشر شده در طی سال‌های ۲۰۰۰-۲۰۱۴ استخراج گردیدند و مطالعه مروری بر روی آن‌ها انجام گرفت.

گونه‌های آسپرژیلوس توزیع جهانی دارند و به عنوان قارچ‌های ساپروفیت، آلاینده‌های متداول غذاهای نشاسته‌ای می‌باشند. همچنین بر روی بسیاری از گیاهان و درختان رشد می‌کنند. از سوی شیوع متعدد آسپرژیلوزیس مهاجمی در بیماران با نقص ایمنی شدید، با ساخت و ساز و یا فعالیت‌های نوسازی در داخل و اطراف بیمارستان‌ها مرتبط است. این یافته به احتمال زیاد ناشی از حضور کونیدی‌های متعدد موجود در هواست، که به راحتی از طریق هوا و احتمالاً توسط حشرات پراکنده می‌شوند. بنابراین تشخیص زود هنگام، شناسایی و درمان آسپرژیلوزیس مهاجم می‌تواند مشکل باشد. بیماران با نقص سیستم ایمنی و یا افرادی که از سایر بیماری‌های ریوی رنج می‌برند بسیار مستعد ابتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم هستند و حضور آسپرژیلوس در هوا یک فاکتور خطر عمده برای این بیماران محسوب می‌شود. بنابراین فهم صحیح از بیماری‌زایی، کنترل و درمان این عفونت در محیط بیمارستان، موجب ارایه و ارتقا آگاهی در زمینه پیش‌گیری و درمان آن می‌گردد.

واژگان کلیدی: آسپرژیلوزیس، آسپرژیلوزیس مهاجمی، پیشگیری، کنترل، کمپروپریلاکسی

* نویسنده مسئول:

دکتر حمید بدلی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ‌های مهاجم، کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ایران، تلفن: ۰۱۵-۳۵۴۳۰۸۱، فاکس: ۰۱۱-۳۳۵۴۳۲۴۸، پست الکترونیک: badalii@yahoo.com

مقدمه:

IA بعنوان یکی از علل مرگ و میر در میان گیرندگان پیوند ریه، در ۲۰-۵۰٪ عفونت‌های قارچی بعد از پیوند ریه مشاهده می‌شود. بدنبال پیوند ریه، کلونیزاسیون^۷ و جداسازی آسپرژیلوس از دستگاه تنفسی در ۲۲-۸۵٪ موارد رخ می‌دهد که این مقدار بستگی به نوع و مرحله پیوند دارد. مطالعات پیشین، افزایش قابل توجه در بروز عفونت در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس^۸ با کلونیزاسیون آسپرژیلوس در ریه را نشان داده است [۱۰]. گفته شده است که گسترش بیماری بستگی به حساسیت میزبان و ویرولانسی^۹ پاتوژن دارد اما احتمالاً بروز مقاومت دارویی در عوامل ایجاد عفونت و همچنین زمینه ژنتیک میزبان از عواملی هستند که در ایجاد عفونت آسپرژیلوسی موثر می‌باشند [۱۱]. در حال حاضر تفاوت‌های ژنتیکی که میزان حساسیت میزبان به ایجاد عفونت قارچی را تعیین می‌کند هنوز بطور کامل مشخص نشده است. احتمالاً ژن حساسیت به عفونت قارچی مربوط به ژن‌های دخیل در سیستم ایمنی ذاتی است. گرچه کونیدی‌های^{۱۰} قارچ آسپرژیلوس بطور مداوم توسط انسان استنشاق می‌شوند اما بعلا عملکرد سیستم ایمنی ذاتی حذف گشته و بندرت منجر به ایجاد بیماری می‌شوند. سرکوب سیستم ایمنی ذاتی، در سطوح متفاوت، توانایی پاک‌سازی کونیدی‌های آسپرژیلوس را کاهش می‌دهد. ثابت شده است که تفاوت در حساسیت به عفونت‌های قارچی در انسان، با پلی‌مورفیسم ژن کیتین^{۱۱} باند شونده به مانوز^{۱۲} و نکروز مزمن آسپرژیلوزیس ریوی مرتبط است [۱۲]. علیرغم پیشرفت‌های حاصله در روش‌های تشخیصی و درمانی این بیماری بخوبی تشخیص داده نمی‌شود و دارای پیش‌آگهی^{۱۳} ضعیفی می‌باشد. این در حالی است که در بیمارانی که در وضعیت‌های بحرانی قرار دارند و یا دارای عوامل خطر زیاد هستند، IA بسیار کشنده می‌باشد. از این رو اقدامات مناسب جهت پیشگیری از این بیماری در بیماران با عوامل مستعد کننده و حساس نیاز است.

آسپرژیلوس^۱ بیشترین حضور را در محیط اطراف ما داشته و بطور وسیعی در خاک، گیاهان و مواد آلی در حال فساد، مواد نسوز و عایق، داروها، بافرها و حتی در محیط‌های مسکونی و بیمارستانی یافت می‌شوند. این قارچ‌ها به علت انتشار وسیع خود از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی بخصوص در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه و اتاق‌های عمل می‌باشند [۱]. گزارش‌های متعدد بطور واضح بر این حقیقت دلالت دارند که محیط بیمارستانی به اسپوره‌های^۲ آسپرژیلوس آلوده می‌باشد و این قارچ‌ها به فراوانی از مخازن هوای تصفیه نشده، سیستم‌های تهویه هوا، گرد و خاک ناشی از ساختمان‌سازی و تعمیرات و گیاهان تزیینی جدا شده‌اند [۲-۴]. ایجاد بیماری با فعالیت‌های ساختمان‌سازی یا تعمیراتی در مکان‌های مجاور با محل نگهداری بیماران پرمخاطره ارتباط دارد. آسپرژیلوزیس تهاجمی^۳ (IA) یک عفونت شدید و با مرگ و میر بسیار بالا در بیماران با ضعف سیستم ایمنی می‌باشد [۵، ۶]. این بیماری بیشتر در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی، نوتروپنی^۴ شدید، گرانولوماتوز^۵ مزمن، بدخیمی‌های خونی، دریافت‌کنندگان پیوند مثل مغز استخوان، سلول‌های بنیادی و سایر بافت‌ها، دریافت‌کنندگان داروهای استروئیدی و آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف طولانی مدت و حتی بیماران دچار وضعیت وخیم فاقد هرگونه ریسک فاکتور مشخص با بستری طولانی مدت در ICU، مشاهده می‌شود [۷، ۸]. در این بیماران، اختلالات ایجاد شده در وظایف فاگوسیتوزها^۶ همراه با بیماری‌های شدید زمینه‌ای، منجر به آلودگی و پیشرفت IA می‌گردد. با کاهش مقاومت سیستم دفاعی میزبان، مواجهه با دوز زیادی از اسپوره‌های آسپرژیلوس موجب می‌گردد که شرایط مناسبی جهت توسعه عفونت ایجاد شود [۹]. در دهه‌های اخیر با افزایش جمعیت در معرض ابتلا به بیماری IA، شیوع آن بسیار چشمگیر بوده است. عفونت

⁷ Colonization

⁸ Cystic Fibrosis

⁹ Virulence

¹⁰ Conidia

¹¹ Chitin

¹² Mannose

¹³ Prognosis

¹ Aspergillus

² Spore

³ Invasive Aspergillosis

⁴ Neutropenia

⁵ Granulomatous

⁶ Phagocytosis

بخش‌های هماتولوژی، انکولوژی، مراقبت‌های ویژه، پیوند ریه و کلیه گزارش شده است. این عفونت‌های بیمارستانی با شروع عملیات مختصر یا گسترده ساختمانی مشاهده می‌گردند و در حقیقت بین انجام عملیات ساخت و تخریب و ازدیاد گزارش عفونت‌های گسترده رابطه گذرایی وجود دارد [۱۷]. بنابراین عفونت‌های ناشی از آسپرژیلوس با انجام عملیات‌های ساختمانی بسیار مرتبط می‌باشند. لذا در طول عملیات تعمیرات و یا ساخت و ساز محیط‌های بیمارستانی، به اقدامات مناسبی جهت پاک‌سازی و از بین بردن منابع آلودگی، به منظور کنترل عفونت نیاز می‌باشد. از مهم‌ترین این فعالیت‌ها، کاهش مقدار گرد و غبار انتشار یافته از نواحی در حال تعمیر و بازسازی (در فضای بیمارستانی)، بستن کامل درب‌ها، پنجره‌ها، هواکش‌ها و تمامی مسیرهای احتمالی ورود هوای آلوده به فضای نگهداری بیماران، توجه به تمیزی وسایل مصرفی و سیستم آبرسانی و همچنین عدم استفاده از گلدان‌ها و بوته‌های گل غیر استریل در مجاورت بیماران، ایجاد جریان هوای منفی در نواحی عفونت‌خیز و یا در حال بازسازی با استفاده از پنکه‌های قوی (جهت خروج مستقیم هوای آلوده به خارج از بیمارستان) و بکارگیری فیلترهای هپا (HEPA)^۲ در نواحی ورودی و قسمت‌های مختلف نگهداری بیماران جهت تصفیه هوا می‌باشد [۱۸]. برای حفاظت از آلودگی بیماران در معرض خطر، می‌توان به اقدامات ضروری دیگری نیز اشاره کرد. بطور مثال در صورت عدم امکان تصفیه هوای ورودی به محل نگهداری بیماران، ایشان را به فضای مناسب‌تری انتقال داده و در صورت امکان از ماسک‌های محافظتی فیلتردار استفاده شود. این ماسک‌ها باید قادر به فیلتر کردن اسپورهای آسپرژیلوس (۳/۰ میکرومتر) باشند. بیماران با خطر بیشتر ابتلا به IA باید در اتاق‌های LAF^۳ که کاملاً هوای ورودی آن به وسیله فیلترهای HEPA تصفیه می‌شود، بستری شوند. با وجود اینکه نقش فیلتر در کاهش میزان اسپور ثابت شده است، شیوع عفونت بیمارستانی و موارد ابتلا به IA هنوز در مکان‌های مجهز به این سیستم دیده می‌شود. براساس

پیشگیری از IA نیازمند پاک‌سازی محیط از اسپوره‌های آسپرژیلوس (تا حد امکان)، استفاده از هوای تصفیه شده، به حداقل رساندن فاکتورهای مستعد کننده میزبانی و اقدامات مراقبتی از بروز موارد آسپرژیلوزیس در بیمارستان می‌باشد. مطالعات مختلف بروز موارد IA در اثر فعالیت‌های تعمیراتی و یا بازسازی بیمارستان، بخصوص در بیماران بستری در بخش‌های هماتولوژی و اونکولوژی، ICU و نفرولوژی را گزارش کرده‌اند [۱۳]. از آنجا که اسپوره‌های این قارچ به راحتی از طریق هوا، آب و گرد و غبار منتقل می‌شوند، به سرعت بیماران دارای شرایط زمینه‌ای مناسب و مستعد به بیماری را مبتلا می‌سازند [۱۴]. جهت پیشگیری و کنترل بیماری در محیط‌های بیمارستانی نیاز به انجام اقدامات مناسبی می‌باشد تا بتوان از طریق راه‌های مختلفی مانند تقسیم وظایف و مسئولیت‌های مرتبط با کنترل عفونت، دسته‌بندی و شناسایی بیماران در معرض خطر ابتلا به IA، اقدامات پیشگیری و محافظتی جهت کنترل IA با استفاده از فعالیت‌ها و استراتژی‌های تشخیصی، کمپروپویلاکسی^۱ و روش‌های تشخیصی مناسب، بیماری را کنترل کرد. در این مقاله سعی می‌گردد به هر کدام از این موارد اشاره شود.

اقدامات پیشگیری و محافظتی جهت کنترل IA:

تشخیص و درمان بیماری IA بسیار دشوار می‌باشد. پراکندگی وسیع آسپرژیلوس‌ها در محیط، عدم تماس با این ارگانیسم‌ها را تقریباً غیرممکن می‌سازد. اقدامات و فعالیت‌های خاص مورد نیاز می‌باشد تا از مواجهه بیماران در معرض ابتلا به IA با منابع آلودگی و اسپوره‌های آسپرژیلوس جلوگیری و پیشگیری کرد [۱۵]. این اقدامات را می‌توان به صورت اقدامات کنترل منابع آلودگی، کنترل عفونت و پروپویلاکسی ذکر کرد.

۱) اقدامات مناسب محیطی جهت کنترل منابع آلودگی:

کارهای ساختمانی بیمارستان عامل خطری متداول و غیر وابسته در ایجاد عفونت‌های قارچی مهاجم است. در طول دهه‌های اخیر طغیان‌هایی در حد غیر قابل انتظار در میزان عفونت‌های بیمارستانی ناشی از قارچ آسپرژیلوس گزارش شده است [۱۶]. این عفونت‌ها بیشتر در

^۱ Chemoprophylaxis

^۲ High Efficiency Particulate Air filters

^۳ Laminar Air Flow room

جدول شماره ۱ - میزان خطر ابتلا بیماران به آسپرژیلوزیس تهاجمی

افراد در معرض ابتلا به IA		
کم	متوسط	زیاد
- دریافت کنندگان پیوند اعضا (قلب، کلیه، کبد)	- پیوند مغز استخوان اتولوگوس ^۲	- نوتروپنی شدید (نوتروفیل کمتر از 0.5×10^9 در لیتر)
- درمان با استروئید کمتر از ۷ روز	- COPD	- بدخیمی‌های خونی
- بستری بیشتر از ۲۱ روز در ICU	- بستری شدن بیشتر از ۷ روز در ICU	- پیوند مغز استخوان آلونیک ^۱
- سوء تغذیه	- سرطان بافت‌های بدن	- درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدها و آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف
- پس از جراحی قلب باز	- عفونت HIV	- پیوند ریه
- سوختگی شدید	- بیماری‌های نیازمند به درمان با تضعیف کننده‌های سیستم ایمنی	

¹ Allogeneic² Autologous

۲) اقدامات مدیریتی و مسئولیت‌های مرتبط با کنترل عفونت:

مدیران بیمارستان باید کمیته‌های کنترل عفونت، با مسئولیت طراحی سیاست‌های پیشگیری و محافظتی از بیماری‌های اکتسابی مثل IA، تشکیل دهند تا در زمان انجام فعالیت‌های ساختمانی و تعمیراتی در بیمارستان‌ها با بررسی هوا، آب و وسایل بیمارستانی، از لحاظ آلودگی‌های ناشی از آسپرژیلوس و سایر عوامل پاتوژن، بصورت برنامه‌ریزی شده و منظم فعالیت کنند و احتمال خطر آلودگی به این عوامل را در محیط بیمارستانی، بخصوص در بخش‌هایی مثل ICU (که بیماران بستری در آنها شرایط مستعد کننده‌ای جهت ابتلا دارند) را به حداقل برسانند [۲۱].

جدول شماره ۱ دسته‌بندی بیماران دارای شرایط مستعد کننده و عوامل زمینه‌ای جهت ابتلا به IA را نشان می‌دهد. با انجام چنین دسته‌بندی می‌توان افراد در معرض آلودگی را شناسایی کرد و جهت جلوگیری از ابتلا اقدامات پیشگیرانه بیشتری اعمال نمود. طبقه‌بندی بیماران بر حسب میزان خطر ابتلا به IA در کنترل بیماری بسیار مفید می‌باشد. زیرا بر این اساس می‌توان سطوح مختلفی از جداسازی (ایزوله شدن) را اعمال کرد و از تماس بیماران با منابع مختلف عوامل عفونت‌زا جلوگیری نمود [۲۲، ۲۳].

آموزش و اطلاع‌رسانی دو مقوله مهم و ضروری جهت موفقیت در اقدامات با اهداف کنترل عفونت IA، در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف می‌باشد. در طی

نتایج مطالعه متاآنالیز اخیر، علیرغم توصیه مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC)^۱ به استفاده از فیلترهای HEPA، مشخص شده که با وجود استفاده از فیلتر، در میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی و نوتروپنی کاهش دیده نشده است [۱۹]. نتیجه بدست آمده می‌تواند ناشی از پیچیدگی نصب این فیلترها، نگهداری و مراقبت دشوار و پرهزینه و همچنین عدم بررسی عملکرد آن‌ها بوده باشد که باعث انتشار اسپوره‌های قارچ آسپرژیلوس شده است. لذا جهت روشن شدن نقش تنظیم، تمیز کردن و نگهداری فیلتر HEPA لازم است که مطالعات بیشتری همراه با نمونه‌برداری از هوا انجام گیرد تا ارتباط فیلتر HEPA و میزان بروز عفونت قارچی مهاجم بررسی شود. همچنین پس از ترخیص بیماران از بیمارستان، باید از ورود ایشان به محل‌هایی که بار آلودگی بالایی دارند (مناطق در حال ساختمان‌سازی، قفس پرندگان، غار خفاشان و محل فعالیت‌هایی مانند زراعت و چمن‌زنی) باید ممانعت شود. متخصصان اغلب استفاده از ماسک جراحی را برای جلوگیری از مواجهه بیمار با ذرات آئروسول^۲ توصیه می‌کنند. در نهایت برای ممانعت از تلقیح ناشی از ضربه به پوست، لباس‌های محافظ متناسب با نوع فعالیت (قدم زدن در مناطق جنگلی و هرس کردن درختچه‌ها)، همچون لباس آستین بلند، شلوار بلند و دستکش باید پوشیده شود [۲۰].

¹ Center for Disease Control² Aerosol

مواردی که اقدامات و فعالیت‌های پیشگیرانه محیطی جهت کنترل عفونت امکان‌پذیر نمی‌باشد، از درمان‌های ضد قارچی بصورت پروفیلاکسی برای بیماران دارای شرایط زمینه‌ای ابتلا به IA استفاده شود [۲۷]. مطالعات زیادی در مورد پروفیلاکسی ضد قارچی در بیمارستان‌هایی که فعالیت‌های ساختمانی در آنجا در جریان می‌باشد، صورت گرفته است. با این وجود سطح تجویز داروی ضد قارچی در موارد تعمیرات ساختمانی باید کمتر باشد که این امر با ورود داروهای ضد قارچی جدید امکان‌پذیر شده است. در یک مطالعه پیشنهاد شده است که جهت پیشگیری از عفونت‌های قارچی در بیماران نوتروپنیک از ایتراکونازول استفاده شود [۲۸]. همچنین یافته‌ها نشان می‌دهد که پسوکونازول^۵ در پروفیلاکسی بیماری IA در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بسیار مفید می‌باشد [۲۹]. اخیراً در بررسی‌های کمپروپروفیلاکسی از داروهای ضد قارچی دیگری مثل وریکونازول^۶، کاسپوفانجین^۷، میکافانجین^۸ در بیماران با فاکتورهای خطر بالا جهت پیشگیری از آلودگی به IA نیز استفاده شده است [۳۰].

تشخیص سریع و به موقع بیماری یکی دیگر از اقدامات مهم کنترل بیماری می‌باشد که با استفاده از بررسی علائم بالینی بیمار، یافته‌های رادیولوژی، سی‌تی‌اسکن و نتایج آزمایش‌های میکروبیولوژی و پاتولوژی بدست می‌آید. برونکوسکوپی بصورت روتین در بسیاری از مراکز پیوند انجام می‌شود. با وجود اینکه رادیوگرافی قفسه سینه معمولاً قبل از برونکوسکوپی انجام می‌شود ولی غربالگری با سی‌تی‌اسکن قفسه‌سینه بطور جامع در روش‌های تشخیصی انجام نمی‌شود. علیرغم پیشرفت‌های بدست‌آمده، تشخیص بیماری IA، بخصوص در مراحل اولیه بیماری همواره دشوار بوده و این منجر به افزایش مرگ و میر بیماری می‌گردد [۳۱]. استفاده از روش‌های تشخیصی سریع غیر کشت، همراه با مشاهدات بالینی و انجام سایر آزمایشات تکمیلی مربوطه، در تشخیص به موقع بیماری بسیار مفید می‌باشند. اگرچه اندازه‌گیری

فرآیندهای آموزش تمامی اشخاص مرتبط با این بیماری مانند مدیران بیمارستان، مدیران بهداشتی، واحدهای کنترل عفونت، کارکنان و کارمندان بخش‌های مختلف بخصوص ICU، بیماران و همراهانشان باید از خطر احتمالی آلودگی به بیماری IA و فرآیندها و اقدامات مناسب جهت کنترل آن آگاهی‌های مناسب داشته باشند. این امر علاوه بر افزایش آگاهی و اطلاعات مرتبط با این زمینه، در کنترل و پایین آوردن شیوع بیماری بسیار کمک کننده می‌باشد [۲۱].

۳) اقدامات مناسب پروفیلاکسی جهت کنترل عفونت:

از دیگر اقدامات کنترل کننده‌ای که در پیشگیری از عفونت IA نقش مهمی دارد، استفاده از داروهای ضد قارچی به صورت پروفیلاکسی می‌باشد. هرچند که در طی دهه‌های گذشته، استفاده گسترده از کمپروپروفیلاکسی ضد قارچی با این منظور کم بوده است ولی امروزه رو به افزایش می‌باشد [۲۴]. رویکرد پروفیلاکسی ضد قارچی برای بیماران با خطر بالا، در بین واحدها و موسسات پزشکی تفاوت دارد. آمفوتریسین B^۱ و ایتراکونازول^۲، دو داروی ضد قارچی موثر مورد تایید FDA^۳ جهت استفاده پروفیلاکسی می‌باشند. هرچند که در آینده نزدیک از عوامل جدید دیگری هم به این منظور استفاده خواهد شد. در برخی کشورها مانند کشور ما، آمفوتریسین B در اشکال مختلف در درمان بیماری‌های قارچی تهاجمی مورد استفاده قرار می‌گیرد که با توجه به عوارض جانبی زیاد این دارو، بخصوص عارضه نفروتوکسیستی^۴ ناشی از آن، بهتر است از شکل لیپیدی این دارو استفاده شود [۲۵]. اصلی‌ترین گروهی که داروهای پروفیلاکسی برایشان تجویز می‌گردد بیماران با خطر ابتلای زیاد مانند افراد نوتروپنیک شدید (کمتر از ۵۰۰ سلول در میلی‌لیتر به مدت حداقل دو هفته) و دریافت کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی و مغز استخوان می‌باشند. با این حال استفاده از کمپروپروفیلاکسی در سایر گروه‌های در معرض خطر نیز موجب کاهش میزان مرگ و میر و شیوع بیماری شده است [۲۶]. همچنین پیشنهاد شده است در

⁵ Posaconazole

⁶ Voriconazole

⁷ Caspofungin

⁸ Micafungin

¹ Amphotericin

² Itraconazol

³ Food and Drug Administration

⁴ Nephrotoxicity

- Medical Council of Islamic Republic of Iran. 1995;13:17-20. (in Farsi)
- 3) Hedayati MT, Mohammadpour RA. A survey on the mycological contamination of the air and the equipment of operating rooms of 17 hospitals. *Journal of Medical faculty of Gilan University of Medical Sciences*. 1999;8(19):56-61. (in Farsi)
 - 4) Hedayati MT, Mayahi S, Denning DW. A study on *Aspergillus* species in houses of asthmatic patients from Sari city, Iran and a brief review of the health effects of exposure to indoor *Aspergillus*. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2010;168(1-4):481-487.
 - 5) Hedayati, MT, Khodavaisy S, Aliali M. A review on invasive aspergillosis in patients admitted to intensive care unit with emphasis on diagnostic methods. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2009;19(74):99-112. (in Farsi)
 - 6) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV. Invasive *Aspergillus* in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45:205-215.
 - 7) Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(6):1473-1475.
 - 8) Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeke E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive *Aspergillus* in critically ill patients without malignancy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(6):621-625.
 - 9) Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL. Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 33(12):2040-2048.
 - 10) Anderson K, Morris G, Kennedy H, et al. *Aspergillus* in immunocompromised pediatric patients: associations with building hygiene, design, and indoor air. *Thorax*. 1996; 51(3):256-261.
 - 11) Badali H, Vaezi A, Haghani I, et al. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with TR34 /L98H mutations in the *cyp51A* gene in Iran. *Mycoses*. 2013; 56(6):659-63.
 - 12) Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(18):1760-1767.
 - 13) Flynn PM, Williams BG, Hetherington SV, Williams BF, Giannini MA, Pearson TA.

میزان آنتی‌ژن گالاکتومانان^۱ نمونه برونکوآلوئولار لاواز (BAL)^۲ یک راهکار امیدبخش می‌باشد ولی برای آن که بتوان از آن به عنوان روش روتین بالینی استفاده نمود، لازم است تا مطالعات بیشتری در این زمینه صورت پذیرد [۳۲-۳۴]. به هر حال جهت استفاده بهینه از این روش‌ها و تشخیص بهتر بیماری به مطالعات گسترده بخصوص در جمعیت‌های مختلف در معرض ابتلا به این بیماری نیاز می‌باشد. نتایج حاصل از بررسی مزایای پایش^۳ یا کنترل‌های پشت سرهم هر یک از آزمایش‌های تشخیصی در افراد با بدخیمی‌های خونی و افرادی که پیوند مغز استخوان کرده‌اند بیانگر لزوم بررسی بیشتر، گسترده‌تر و چند مرکزی این آزمایش‌ها بوده است. متأسفانه بررسی‌های محدودی که در این زمینه بر روی افراد با پیوند یک ارگان (SOT)^۴ انجام گرفته، امیدوار کننده نبوده است.

نتیجه‌گیری:

تشخیص و درمان بیماری IA بسیار دشوار می‌باشد. همچنین پراکندگی وسیع کونیدی‌های آسپرژیلوس در محیط، عدم تماس با این ارگانیسم‌ها را تقریباً غیر ممکن می‌سازد. از این رو اقدامات و فعالیت‌های خاص مورد نیاز است تا از مواجهه بیماران در معرض ابتلا به IA با منابع آلودگی و اسپورهای آسپرژیلوس جلوگیری و پیشگیری نمود. پیشگیری و کنترل بیماری در محیط‌های بیمارستانی نیازمند انجام اقداماتی چون تقسیم وظایف و مسئولیت‌های مرتبط با کنترل عفونت، دسته‌بندی و شناسایی بیماران مستعد به ابتلا، استفاده از فعالیت‌ها و استراتژی‌های تشخیصی سریع و دقیق و کمپروپرفیلاکسی بیماران می‌باشد. بطور کلی موفقیت در پیشگیری از بروز عفونت‌های قارچی بیمارستانی به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز دارد.

منابع:

- 1) Chandrasekar PH, Alangaden G, Manavathu E. *Aspergillus*: an increasing problem in tertiary care hospitals?. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):984-985.
- 2) Zaini F, Hedayati MT. Study of airborne fungi in the wards of 3 Tehran hospitals. *Journal of*

¹ Galactomannan

² Bronchoalveolar Lavage (BAL)

³ Monitoring

⁴ Solid Organ Transplantation



نشر

- 23) Rhame FS. Prevention of nosocomial aspergillosis. *Journal of Hospital Infection*. 1991;18 Suppl A:466-472.
- 24) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356:348-359.
- 25) Tollemar J, Ringden O, Andersson S, et al. Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: a randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 1993;25(1 Pt 2):1495-1497.
- 26) Martino R, Lopez R, Sureda A, Brunet S, Domingo-Albos A. Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with haematological malignancies undergoing further intensive chemo-radiotherapy. A single-centre experience and review of the literature. *Haematologica*. 1997;82(3):297-304.
- 27) American Health Consultants. Aspergillosis: a deadly dust may be in the wind during renovations. *Hospital Infection Control*. 1995;22:125-131.
- 28) Mattiuzzi GN, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Intravenous itraconazole for prophylaxis of systemic fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer*. 2004;100(3):568-573.
- 29) Ullmann AJ, Cornely OA. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2006;19(6):571-576.
- 30) Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*. 2002;94(12):3230-2246.
- 31) Khodavaisy S, Alialy M, Mahdavi Omran S, et al. The study on fungal colonization of respiratory tract in patients admitted to intensive care units of sari and babol hospitals. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2011;54(3):177-184. (in Farsi)
- 32) Khodavaisy S, Arzanlou M, Aliyali M, Badali H. Invasive Aspergillosis in COPD patients; from diagnosis to treatment. *Nafas*. 2013;1(1):1-10. (in Farsi)
- 33) Moazeni M, Nabili M, Khodavaisy S, Badali H. Molecular approaches to diagnosis of invasive aspergillosis; what we know and what we do not know. *Research in Molecular Medicine*. 2013;1(2):3-9.
- 14) Iwen PC, Davis JC, Reed EC, Winfield BA, Hinrichs SH. Airborne fungal spore monitoring in a protective environment during hospital construction, and correlation with an outbreak of invasive aspergillosis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1994;15(5):303-306.
- 15) Barnes RA, Rogers TR. Control of an outbreak of nosocomial aspergillosis by laminar air-flow isolation. *Journal of Hospital Infection*. 1989;14(2):89-94.
- 16) Krasinski K, Holzman RS, Hanna B, Greco MA, Graff M, Bhogal M. Nosocomial fungal infection during hospital renovation. *Infection Control*. 1985;6(7): 278-282.
- 17) Weems Jr JJ, Davis BJ, Tablan OC, Kaufman L, Martone WJ. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. *Infection Control*. 1987; 8(2):71-75.
- 18) Opal SM, Asp AA, Cannady PB Jr, Morse PL, Burton LJ, Hammer PG 2nd. Efficacy of infection control measures during a nosocomial outbreak of disseminated aspergillosis associated with hospital construction. *The Journal of Infectious Diseases*. 1986;153(3):634-637.
- 19) Eckmanns T, Ruden H, Gastmeier P. The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193(10):1408-1418.
- 20) Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment – rethinking our approach to prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1549-1552.
- 21) Sehulster LM, Chinn RYW. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities. Recommendations from the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2003 June [Cited 2014]. Available from: http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_HCF_03.pdf
- 22) Rhame FS. Nosocomial aspergillosis: how much protection for which patients? *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1989;10(7):296-298.

- 34) Vaezi A, Haghani I, Davoudi MM, et al. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates. The Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2013;23(103):120-137. (in Farsi)



نفس

Strategies for control and prevention of invasive aspergillosis

Sadegh Khodavaisy^{1,2}, Somayeh Sharifiniya¹, Mandana Ahmadi³,
Hamed Fakhim⁴, Hamid Badali^{5*}

- 1) Department of Medical Parasitology and Mycology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
- 2) Department of Medical Parasitology and Mycology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 3) Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
- 4) Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
- 5) Department of Medical Parasitology and Mycology, Invasive Fungi Research Center (IFRC), Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Abstract:

Aspergillus fumigatus is the most frequent species causing invasive aspergillosis (IA); disease that is associated with high mortality in high-risk patients, like immunocompromised or neutropenic cases. Despite the application of antifungal therapy, the incidence of invasive aspergillosis has remarkably increased in recent decades; therefore the studies of the control and prevention of invasive aspergillosis in such patients are highly required.

In current review paper, the databases of Pubmed, Medline, Scopus, Google Scholar, Elsevier, Irandoc, Iranmedex, Magiran, SID and MEDLIB were search thoroughly. MeSH key words in our searches included the *Aspergillus* species, invasive aspergillosis, prevention, control, and chemoprophylaxis. The related articles, published during 2000-2014, were extracted and retrospectively studied.

As a saprophytic fungi, *Aspergillus* species are common contaminants of starchy foods and grow in or on many plants and trees. Accordingly, several outbreaks of invasive aspergillosis in immunocompromised patients have been associated with construction and/or renovation activities in around hospitals. *Aspergillus* species has a worldwide distribution. This probably results from the production of numerous airborne conidia, which easily disperse by air movements and possibly by insects. Therefore early diagnosis, identification and treatments of invasive aspergillosis could be difficult.

The immunocompromised patients or cases with underlying lung disorders are highly susceptible to invasive aspergillosis and the presence of *Aspergillus* in the air is a major risk factor for such patients. Therefore understanding of the pathogenicity, control and treatments of this infection in hospitals, as well as providing insights into prophylaxis, are important issues.

Keywords: Aspergillosis, Invasive Aspergillosis, Prevention, Control, Chemoprophylaxis

* Corresponding Author:

Hamid Badali, PhD. Invasive Fungi Research Center (IFRC)/Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. Email: badalii@yahoo.com