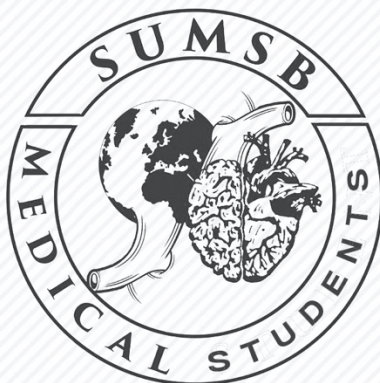




نوارپژوهان

توضیحات:

درس: قارچ شناسی

جلسه: ۱ تاریخ:

مبحث: مقدمات

استاد: پاکشیر

تعداد صفحات: ۹

تصور عموم از ضایعات و بیماری های قارچی بیرون زدگی ها و ضایعاتی همچون قارچ های خوراکی است؛ مثلاً در نوعی بیماری، رشد بیش از اندازه ناخن ممکن است ظاهری شبیه به قارچ خوراکی پیدا کند و ما را به اشتباه بیندازد. در برخی حالات ممکن است مشکل اصلی، قارچی نباشد اما با خارج شدن عوامل ایمنی بدن همچون پوست، ناخن، مو و ... از حالت طبیعی خود، قارچ های فرصت طلب (سپروفیت) بر روی آن سوار شوند و شرایط را بدتر کنند. در این حالت، تنها با درمان عامل قارچی مشکل ظاهری ممکن است تا حدودی درمان شود و مشکل اصلی که تشخیص داده نشده است همچنان باقی می ماند؛ چراکه در این شرایط قارچ عامل اصلی تغییر شکل و بروز علائم بالینی نیست و تنها روی مشکلی که قبلاً به وجود آمده سوار شده است. قارچ شناسی و پزشکی در صنعت مواد خوراکی نیز اهمیت دارند. از جمله سم های تولیدی قارچ ها میکوتوکسین است که می تواند به بدن آسیب زند. تمامی قارچ های آلوده کننده مواد غذایی از عوامل کشنده افراد *immune suppressed* هستند.

قارچ ها همه جا هستند. بیشتر در خاک، اما هر جا که رطوبت و آب باشد، قارچ ها به راحتی در آنجا رشد می کنند. با اولین باد در هوا پخش شده و با اولین باران وارد آب های جاری می شوند. در هر متر مکعب هوا هزاران اسپور قارچ وجود دارد و اگر سیستم ایمنی مشکل آلرژی نداشته باشد، همه این اسپورها را از بین می برد و در غیر این صورت عفونت های مزمن و موضعی ایجاد می کنند.

به قارچ *fungus* یا *myco* می گویند و به مجموعه قارچ ها *fungi* گویند.

Mycology: علم مطالعه قارچ هاست و به مواردی از جمله زندگی، تولید مثل، انتقال، فرآورده و بیماری ها می پردازد.

Medical mycology: به مطالعه آن دسته از قارچ هایی می پردازد که فقط با انسان و بیماری های مشترک انسان و دام در ارتباط هستند. از میان یک میلیون قارچی که در طبیعت وجود دارد تنها حدود 200 نوع آن برای انسان بیماری زا است. باتوجه به پیشرفت تکنیک های تشخیصی از جمله روش های مولکولی، روز به روز به تعداد قارچ های پاتوژن افزوده می شود و گاهی حتی عامل پاتوژن نیز اصلاح می گردد. علاوه بر آن افزایش طول عمر افراد سبب شده تا افراد ضعیف منبع جدیدی برای قارچ هایی گردند که به طور طبیعی در افراد سالم بیماری ایجاد نمی کنند اما در افراد ضعیف به عنوان عواملی فرصت طلب بیماری زایی می کنند.

مشخصات سلولی قارچ‌ها:

- اندازه: 2-10 میکرون. (باکتری‌ها حداکثر 1 میکرون بوده و قارچ‌ها می‌توانند تا 10 برابر بزرگتر از باکتری‌ها باشند).
- pH: قارچ‌ها در همه pH ها رشد می‌کنند اما محدوده 2-9 برای آن‌ها بهتر است (بهترین pH، 6.8 است). قارچ‌ها می‌توانند در pH بالاتر یا پایین‌تر با ترشح موادی، pH را به نفع خود تغییر دهند (pH مواد غذایی ممکن است در اثر رشد قارچ‌ها تغییر کند و در نتیجه به تغییر مزه بینجامد).
- دما: ۳۰ - ۲۵ درجه سانتی گراد
- رطوبت: هرچه رطوبت بیشتر باشد، شرایط برای رشد قارچ‌ها بهتر است (80-95%)
- کلروفیل ندارند
- هتروتروف هستند. مواد مورد نیاز قارچ‌ها **کربن و نیتروژن** است. اگر مواد غذایی در محیط آزاد باشند، قارچ‌ها به راحتی آن‌ها را جذب می‌کنند. اگر C و N در اختیار قارچ‌ها قرار نگیرد، می‌میرند. اگر این منابع در دسترس قارچ‌ها نباشد، با ترشح آنزیم و تخریب محیط، می‌توانند مواد غذایی را تهیه و جذب می‌کنند. تخریب پوست انسان توسط آنزیم‌های قارچی سبب می‌شود تا سیستم ایمنی نسبت به آنزیم‌های قارچی واکنش نشان دهد و در نهایت علائم بالینی از جمله قرمزی، پوسته‌ریزی و خارش مشاهده شوند. پس **اساس علائم بالینی، میل قارچ به تهیه مواد غذایی اولیه‌اش از بدن است**. هرچه میزان ترشح آنزیم و تخریب بافتی بیشتر باشد، علائم بالینی نیز بیشتر است. قارچ‌ها علاوه بر C و N به ویتامین‌ها و املاح نیز نیاز دارند. از املاح مهم مورد نیاز، آهن است. اگر آهن به طور قوی با پروتئین‌های خونی باند نباشد، به راحتی توسط قارچ جذب می‌شود و سبب تهاجم قارچ به صورت سیستمیک می‌شود. املاح مورد نیاز قارچ شامل Fe، Mg، Cu و ... می‌باشد. قارچ‌ها ویتامین‌های محلول در چربی را خود می‌سازند اما ویتامین‌های محلول در آب از جمله بیوتین را باید به محیط کشت اضافه نمود و در غیر این صورت به محیط حمله می‌کنند.

Myco+ses ← بیماری قارچی (mycosis مفرد آن است)

قارچ‌ها مواد مورد نیازشان را از طریق رشد روی سوبسترا به دست می‌آورند. قارچ روی سوبسترا، آنزیم ترشح می‌کند. نوع قارچ، نوع و شدت آنزیم‌های تولیدی و تفاوت در میزان پاسخ افراد به آلرژن‌ها موجب می‌شود علائم بالینی متفاوت بروز کند، آزمایشگاه در این مورد می‌تواند کمک‌کننده باشد.

: Fungal Structure

- Cell wall : قسمتهایی در دیواره سلولی قارچها وجود دارد که به صورت پلیمر پلی ساکاریدی قرار گرفته اند مانند کیتین (70٪) ، Glucan و Mannan که مهم هستند؛ به طور مثال در بعضی از تست های تشخیصی از آنها استفاده می شود (مثلا از گلوکان یا مانان) یا گروهی از داروهای ضدقارچی که تولید گلوکان را هدف قرار می دهند؛ یا تست گالاکتومانان (GT) که برای تشخیص عفونت های سیستمیک استفاده می شود.
- Ergosterol : Plasma membrane چربی اختصاصی در غشای سیتوپلاسمی قارچها است و هدف بسیاری از داروهای ضد قارچی است (برخی داروها به Ergosterol متصل می شوند و برخی، از سنتز آن جلوگیری می کنند مانند Azul)؛ البته استرول در بدن انسان هم ساخته می شود که در ادامه به کلسترول ختم می شود، به همین دلیل این داروها side effect هم دارند.

: Life Style

1. Saprobe : زندگی Saprobe به این معناست که موجود روی بافت مرده (dead tissue) زندگی می کند. این قارچها saprophyte نامیده می شوند. به هیچ عنوان برای انسان سالم نمی توانند بیماری ایجاد کنند اما در فردی که سیستم ایمنی بدنش ضعیف باشد می توانند بیماری ایجاد کنند و در این حالت به آنها فرصت طلب (opportuniste) می گویند که می تواند بسیار هم کشنده باشد.
2. Parasite : زندگی Parasite به این معناست که روی بافت زنده (live tissue) زندگی می کند. این قارچها pathogen هستند. برای انسان سالم و ناتوان بیماری ایجاد می کنند.

: Kind of Fungi

1. Mushroom : که با چشم قابل دیدن هستند، مثل قارچهای خوراکی. مسمومیت Mycetismus به دلیل خوردن قارچهای سمی ایجاد می شود؛ مانند قارچهای آمانیتا.
2. Yeast (خمیر): با میکروسکوپ قابل دیدن هستند و معمولا تک سلولی هستند و به شکل گرد یا بیضی دیده می شوند. از طریق جوانه زدن (Budding) تکثیر می یابند. به طور طبیعی، سلول دختری از مادر جدا می شود و زندگی طبیعی خود را ادامه می دهد. اما در برخی از مخمرها، سلول دختری متصل باقی می ماند و ساختمانی شبیه رشته را ایجاد می کند که اصطلاح Pseudo-hypha (رشته ی کاذب) را برای آن به کار می بریم. این فرایند بیشتر برای تهاجم به بافت است؛ چون قدرت نفوذ و میزان ترشح آنزیم افزایش پیدا می کند. کلونی مخمر حالت مخاطی (muroid) مانند کلونی باکتری ها دارد.
3. Mold (کپک): میکروسکوپی هستند و از ساختمان لوله ای شکل چند سلولی تشکیل شده اند. واحد تکثیری دارند به نام spore یا conidia که باعث انتشار و تکثیر آنها می شود.

اگر این spore ها در جای مناسب قرار بگیرند رشد می کنند و لوله ای از آن ها شکل می گیرد به نام لوله زایا (germ tube) و بعد تشکیل رشته یا ریشه یا hyphae (hypha) می دهند. بعد از افزایش تعداد، تشکیل میسلیموم (Mycelium) می دهند (Mycelium به معنی مجموع hypha است که معمولاً به معنی hypha هم به کار می رود) و وقتی تعداد میسلیموم ها زیاد شد، تشکیل colony می دهند که برای ما قابل دیدن و لمس است (به صورت کپک روی اجسام).

دو نوع میسلیموم وجود دارد که در تشخیص های پاتولوژیک مهم هستند:

1. septate: سلول های میسلیموم یا hyphae توسط تیغه ای از هم جدا می شوند و میسلیموم با تیغه نامیده می شوند.

2. non septate: سلول های میسلیموم از هم جدا نمی شوند و میسلیموم بدون تیغه نام گذاری می شوند.

: Dimorphism

قارچ های dimorphic قارچ هایی هستند که به هر دو صورت کپک (mold) و مخمر (yeast) می توانند وجود داشته باشند.

دسته ای از قارچ ها که به هر دو شکل مخمری و کپکی وجود دارند را قارچ های dimorphic می گویند و پدیده ای که باعث تبدیل شکل آن ها از مخمری به کپکی و برعکس می شود dimorphism نام دارد. Dimorphism در واقع یک روش پیچیده برای قارچ هایی است که بیماری ایجاد می کنند و خود را با محیط متفاوت سازگار می کنند که یکی از روش های پاتوژنسیته است. اکثر این قارچ ها کپکی بوده و در محیط در دمای ۲۵ درجه رشد می کنند و وقتی وارد بدن انسان (دمای ۳۷ درجه) شده به مخمر تغییر شکل می دهند. اگر درجه حرارت عامل تغییر این دو فاز به یکدیگر باشد، به آن ها thermal dimorph گویند. پس فازی که انتقال در آن صورت میگیرد (از محیط به بدن انسان) فاز کپکی و فازی که باعث بیماری شده و در نمونه خون و آزمایشگاه مشاهده میشود، فاز مخمری است. مثل قارچ **Sporothrix** که عامل نوعی بیماری زیر جلدی است.

قارچ های Thermal: تغییر شکل قارچ ها معمولاً در اثر تغییر دما رخ می دهد و این قارچ ها Thermal نامیده می شوند؛ مثل **Sporothrix**. قارچ های thermal در دمای حدود 25 به شکل کپک و در دمای حدود 37 به شکل مخمر هستند.

قارچ های non thermal: قارچ هایی هستند که عامل تغییر فرم آن ها دما نیست و عواملی مانند اکسیژن، کربن دی اکسید و مواد غذایی روی شکل قارچ اثر می گذارند؛ مانند مخمرهای **Candida** و **Malassezia** که هر دو فلور نرمال بدن هستند و تحت شرایطی فعال می شوند.

تولید مثل:

تولید مثل در درجه اول با هدف تکثیر، در درجه دوم برای پخش شدن در محیط و در درجه سوم برای ایجاد تغییرات ژنتیکی (موتاسیون ها) و تبادل ژنی صورت می گیرد. تکثیر در قارچ ها به صورت جنسی و غیر جنسی صورت می گیرد.

- بیشتر زندگی قارچ ها در مرحله n کروموزومی یا هاپلوئید است (حدود 90 تا 95 درصد)؛ یعنی یک قارچ هاپلوئید، از طریق تکثیر غیر جنسی، قارچ هاپلوئید دیگری تولید می کند.

در تکثیر جنسی قارچ ۳ مرحله را طی می کند:

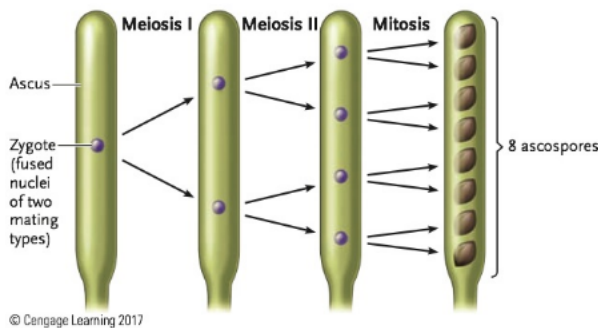
۱. مرحله Plasmogamy یا سیتوگامی؛ که سیتوپلاسم ها با هم ترکیب می شوند.

۲. kariogamy؛ که هسته ها ($2n$) ترکیب می شوند.

۳. میوز؛ که ۴ سلول n کروموزومی تولید می شود.

پس اگر این ۳ مرحله در قارچ دیده شد، نشان دهنده تکثیر جنسی است (در یک مرحله $2n$ شده و بلافاصله n می شود).

انواع روش های تکثیر جنسی:



۱. Ascospore: اسپور ها داخل asc هستند. آسک یک ساختمان

کیسه ای است که پس از تقسیمات جنسی نهایتا داخل آن، سلول $2n$

تولید می شود؛ که یک میوز انجام داده و ۴ سلول n کروموزومی تولید

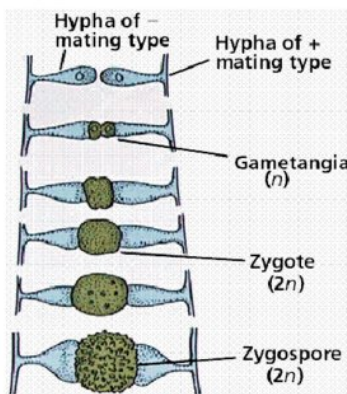
می شود؛ در ادامه استثنائا میتوز انجام داده و ۸ سلول n کروموزومی ایجاد

می شود. در نهایت داخل یک آسک، ۸ تا اسپور n کروموزومی وجود دارد.

۲. Zygosporangium: اسپورهایی که به دنبال تشکیل زیگوت تشکیل می شوند.

• زیگوسپور فقط در کپک های بدون تیغه ایجاد می شود.

• باید ۲ رشته که از لحاظ ژنتیکی + و - هستند به هم برسند، دیواره بین آن ها تشکیل شود و پس از طی مراحل سیتوگامی و کاریوگامی سلول زیگوت ($2n$) تشکیل شود. این سلول ممکن است بعد از چند ساعت یا چند هفته میوز انجام دهد.



۳. Basidiospore: Basidia سلول ورم کرده ای است که نهایتا داخل آن

سلول $2n$ تشکیل می شود. سپس این سلول میوز کرده و ۴ اسپور تشکیل

می شود. به جای اینکه این ۴ اسپور داخل آن بمانند، از سطح سلول بیرون

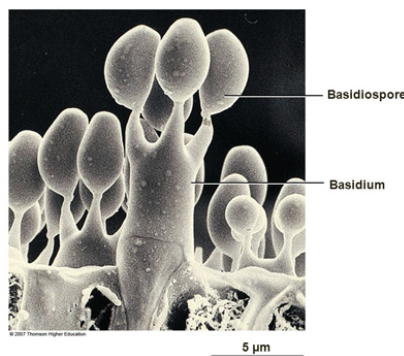
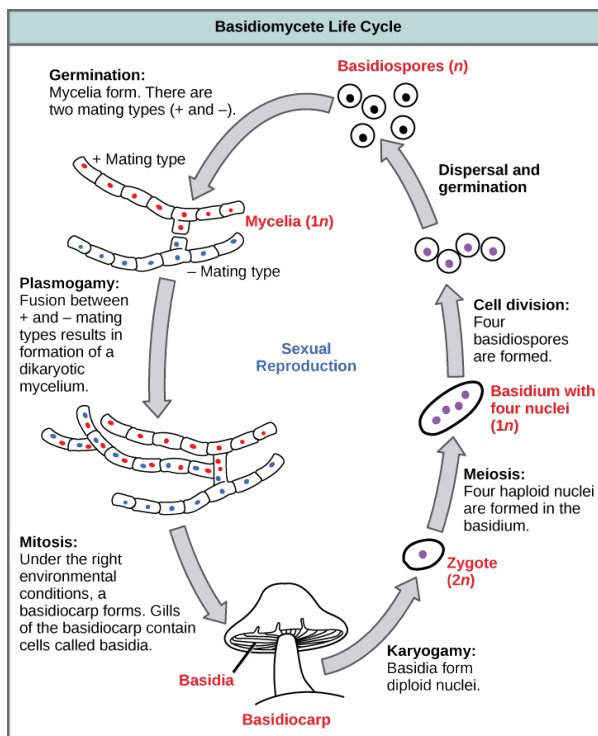
می آیند و سلول را از بین می برند.

قبل از تشکیل Basidia مهاجرت هسته ها را داریم، هسته ها با هم

ترکیب نمی شوند و تنها کنار هم قرار دارند. بین آنها پل ارتباطی تشکیل

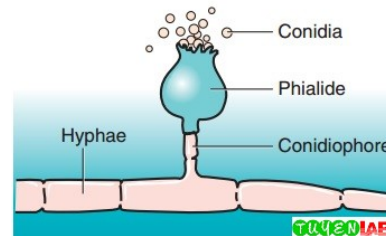
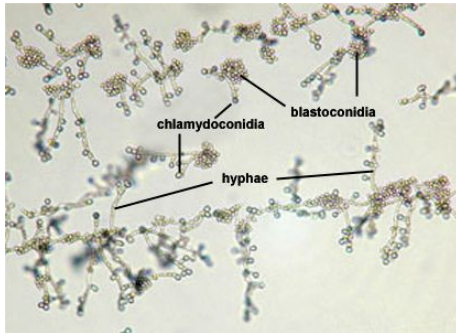
شده، از پل عبور کرده و به هم می رسند و سلول Basidia تشکیل

می شود.



تکثیر غیر جنسی:

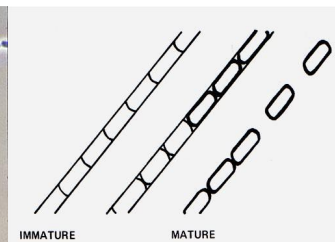
۱. یکی از ساده‌ترین روش‌ها جوانه‌زدن یا budding است. budding هم در مخمرها و هم در کپک‌ها صورت می‌گیرد. جوانه‌زدن را بیشتر در مورد مخمرها شنیده‌ایم، اما کپک‌ها هم با روش blastic می‌توانند جوانه بزنند و conidia تولید کنند. به conidia تولید شده در این روش blastoconidia می‌گویند. در کپک سلول‌های اسپور یا conidia، از یک ساختمان کوزه‌ای شکل به نام phialide (که کار آن تولید microconidia است) تولید می‌شود. این فرآیند در بسیاری از قارچ‌های کپکی مثل آسپرژیلوس دیده می‌شود.



۲. Macroconidia: اگر conidia بزرگ باشد و از چند microconidia

تشکیل شده باشد به آن Macroconidia می‌گوییم. شکل و تعداد آن‌ها متفاوت هست؛ مثلاً می‌تواند ۲ تا ۱۶ باشد.

۳. Arthroconidia یا خرد شدن: بیشتر در کپک‌هایی اتفاق می‌افتد که میسلیم آن‌ها تیغه دارد. قارچ از محل تیغه میانی ضخیم شده و شروع به خرد شدن می‌کند. در نهایت سلول‌های چهارگوش شبیه مهره تسبیح تولید می‌شوند. به طور مثال، در نمونه بیمارانی که ناخن آن‌ها مشکل دارد، این Arthroconidia ها را مشاهده می‌کنیم؛ که این نشان‌دهنده قدیمی بودن ضایعه است.



بیماری‌های قارچی:

در نوعی از تقسیم بندی بیماری‌ها، محل تهاجم قارچ به بدن (site of invasion) را معیار قرار داده‌اند.

۱. Superficial: عفونت حاصل از دسته‌ای از قارچ‌هاست که به سطح خارجی پوست مثل طبقه شاخی پوست (stratum corneum) یا به بدنه موها حمله می‌کنند. این‌ها معمولاً علائم بالینی خاصی ایجاد نمی‌کنند؛ مثلاً اگر به مو بچسبند باعث ریزش نمی‌شوند؛ حتی بعضی از قبایل از این قارچ‌ها برای زیبایی استفاده کرده و با موی خیس روی خاک می‌خوانند. در صورت حمله به پوست هم علائم تغییر رنگ و لکه نامحسوس هستند که در بین دانشجویان، به خصوص در فصل امتحانات و استرس، شایع است.

۲. Cutaneous: عفونت حاصل از قارچ‌هایی است که به پوست، مو و ناخن حمله می‌کنند و حمله آن‌ها شدیدتر است و علائم بالینی دارد.

- اگر به پوست حمله کند؛ قرمزی، پوسته ریزی، التهاب و گاهی هم چرک ایجاد می‌شود.
- اگر به ناخن‌ها حمله کند؛ معمولاً ۱ تا ۱۰ ناخن را درگیر کرده، ناخن پوک شده و می‌ریزد.
- اگر به مو حمله کند؛ باعث التهاب، ریزش و عفونت‌های سر می‌شوند.

دسته ای از قارچ ها هستند که به زیر جلد رفته و بافت همبند را درگیر می کنند ولی راه ورودشان معمولاً از طریق یک تروما به پوست یا به دنبال خراش ناشی از خار گیاه است. خود قارچ پاتوژن است و در گیاهان است. اگر حین کار با گیاه، خار در دست فرو رود، قارچ به زیر پوست رفته و بیماری های عجیبی ایجاد می کند. به اینها subcutaneous mycosis می گویند.

بعضی از قارچ ها وقتی وارد بدن می شوند از طریق ریه بلافاصله وارد خون شده و تمامی ارگان های بدن را درگیر می کنند. به اینها عفونت های منتشر شده (systemic) می گویند.

دسته ی دیگر، قارچ هایی هستند که در بیماری زایی کنگوری خاصی ندارند و بسته به اینکه در فرد تا چه میزان زورشان برسد ایجاد بیماری می کنند. این دسته opportunist fungi نام دارند. مثلاً قارچی مثل آسپرژیلوس ساپروفیت است و در هوای محیط هم وجود دارد ولی کاری به کسی ندارد! اما اگر به دنبال خراشی در چشم و یا به دنبال ضربه ای به چشم، قارچ روی قرنیه بنشیند کراتیت یا زخم قرنیه می دهد و موجب کوری می شود.

اگر ضربه به ناخن خورده باشد روی ناخن نشسته، ناخن را از بین برده و عفونت های جلدی می دهد. اگر بخواهد از طریق خراشی به زیر پوست برود می تواند عضو را متورم کند و بیماری ای مثل مایستوما (mycetoma) بدهد. اگر فرد پیوند عضو کرده باشد یا نوتروپنیک (کمبود نوتروفیل) باشد یا مشکلات خونی داشته باشد، عفونت کشنده سیستمیک می دهد.

سaprofیت ها:

هم مخمر و هم کپک هستند. بعضی از این مخمرها فلورنرمال هستند. مثلاً در نمونه واژن یا روده، کاندیدا رشد می کند. قارچ مالاستریا روی پوست همه وجود دارد و در بعضی مثلاً اگر چربی بیشتری روی پوست داشته باشند باعث بیماری می شود.

تعداد زیادی از ساپروفیت ها که به صنعت کمک می کنند مثل اسیدسیتریک که از انواع قارچ ها گرفته می شود. همچنین تعداد زیادی از این قارچ ها، انواع آنتی بیوتیک ها را تولید می کنند مثل پنی سیلین یا Griseofulvin .

ویتامین های پرکاربردی را نیز ترشح می کنند.

آنزیم های کراتیناز تولید می کنند که در شوینده ها کاربرد دارند.

در پزشکی آنزیم های کراتینوفیلیک در پمادهای کراتینولایتیک به کار می روند که پوست های ضخیم را از بین می برد.

در پخت و پز (شیرینی پزی و پخت نان) و صنعت الکل، گونه های تولیدکننده الکل کاربرد دارند و قند محیط را به CO₂ و الکل می شکنند.

ساکارومایسز یکی از مخمرهای اصلی است که کارش تولید الکل است و در پخت نان به کار می رود. تمام عطر و طعم نان به دلیل همین الکل است.

ساکارومایسز فلورنرمال روده است. هر غذایی خورده شود بلافاصله توسط این مخمر به الکل تبدیل می شود. بنابراین اگر از افراد تست الکل گرفته شود همه + هستند. اما سطح الکل خون در افراد مختلف متفاوت است. منتها یک threshold وجود دارد و اگر از این حد بالاتر برود یعنی فرد اضافه تر مصرف کرده است.

بعضی از غذاها خوردنشان رخوت می دهد چون میزان بیشتری الکل در روده تولید می شود (مثل میوه ها).

در صنعت مشروبات الکلی نیز بسیار کاربرد دارد. با دستکاری در ژن های مخمر باعث شده اند که الکل بیشتر و CO2 کمتری تولید شود. برای مثال درصد الکل آبجوها از ۶٪ تا ۱۴٪ متغیر است و این به نوع ساکارومایسز برمی گردد.

در صنعت پنیر نیز کاربرد دارد.

قارچی به نام پنی سیلیوم علاوه بر اینکه مواد غذایی را از بین می برد، پنی سیلین (ضد باکتری) و Griseofulvin (ضد قارچ) را نیز تولید می کند.

گونه ای از ساپروفیت ها به نام Otomycosis می تواند در گوش ایجاد بیماری کند.

برخی ممکن است در سینوس ها ایجاد fungal sinusitis کنند.



Onchomycosis ها روی ناخن های ضربه دیده یا ناخن های تحت فشار (به دلیل تنگی کفش)، رشد کرده و ناخن را تخریب می کند و باعث تغییر شکل ناخن می شوند. به کسی منتقل نمی شود اما در صورت عدم درمان، خود فرد را ۱۰ تا ۲۰ سال درگیر می کند.

43-year-old male with fungal keratitis from *Aspergillus*. Note the feathery edges of the infiltrate and the elevated appearance of the lesion, which are commonly seen in fungal keratitis. There is also a 1 mm layered hypopyon



اگر در چشم خراشی ایجاد شود (مثلا به دلیل جراحی یا استفاده از لنزهای تماسی) می توانند زخم هایی روی قرنیه ایجاد کنند که باعث کوری شوند که کراتیت fungal keratitis گفته می شود که به دلیل ساپروفیت های موجود در هوای محیط رخ می دهد. درمان آن پیوند قرنیه می باشد.

• Mycotoxin

بعضی قارچ ها توانایی تولید سم داشته و می توانند مشکلاتی برای کبد، کلیه، سیستم اعصاب و پوست ایجاد کنند. از بین آن ها می توان aflatoxin را نام برد که بحث وجود آن ها در شیر بسیار مطرح شد.

در حالیکه ظاهر بعضی از غذاها خیلی مشکوک نیستند ولی در صورت مشاهده با UV سم موجود در آن ها مشاهده می شود.

• Color (Dark) Fungi

قارچ‌هایی ساپروفیت مثل *cladosporium* و *alternaria* به دلیل تولید پیگمان‌های سیاه در کلونی‌هایشان، به رنگ سیاه دیده می‌شوند.

این قارچ‌ها آلوده‌کننده‌های صیفیجات هستند (لکه‌های سبز روی گوجه و خیارسبز) و همچنین می‌توانند لایه سبزی روی گوشت و مرغ و سوسیس ایجاد کنند. خوردنشان مشکلی ایجاد نمی‌کند اما اگر از طریق خراشی به زیر جلد وارد شوند می‌توانند انواعی از بیماری‌های زیرجلدی (Subcutaneous) را ایجاد کنند.

قارچ‌های ساپروفیت در حالت عادی روی بافت مرده رشد می‌کنند اما در صورتی که بتوانند در بدن موجود زنده رشد کنند (رفتن به زیر جلد) فرصت‌طلب و پاتوژن می‌شوند.

راه‌های انتقال قارچ‌ها

۱. تماس با خاک : می‌تواند باعث انتقال درماتوفیت‌ها *Dermatophytes* (قارچ عامل کچلی) شوند و کشاورزان، کارگران ساخت و ساز، کسانی که در زمین خاکی بازی می‌کنند و روی خاک می‌نشینند بیشتر از این راه در معرض خطرند.

۲. تماس هوایی یا تنفس : این راه علت تعدادی از عفونت‌های *Nosocomial* (عفونت‌های بیمارستانی) مثل بیماری اسپرژیلوسیز در بخش پیوند می‌باشد.

۳. تماس با حیوانات : بسیاری از حیوانات بالقوه به قارچ مبتلایند و بین خود منتقل می‌کنند و افراد مرتبط با آنها مثل دامداران، مرغداران، قصاب‌ها، دامداران و کسانی که حیوان خانگی دارند می‌توانند از طریق تماس با آنان به درماتوفیت‌ها آلوده شوند.

۴. تماس با گیاهان : کشاورزان، باغبانان و همه کسانی که با گل‌ها و گیاهان ارتباط دارند در صورت وجود قارچ روی گیاه می‌توانند به عفونت‌های زیرجلدی مبتلا شوند.

۵. خوردن غذاهای سمی : خوردن سم‌ها می‌تواند باعث *Mycotoxicosis* شود. مثل مایسیتسموس *mycetismus*

۶. تماس با وسایل : وسایل افراد مبتلا به قارچ مثل کفش، کلاه، جوراب، شانه و یا حتی وسایل عمومی که با افراد مبتلا تماس داشته مثل صندلی هواپیما یا سینما می‌تواند باعث انتقال بیماری قارچی شود. مثل کچلی‌های سر و بدن

۷. تماس با آب : کسانی که در رودخانه‌ها، دریاها و ... شنا می‌کنند می‌توانند به بیماری‌های قارچی سطحی (*Piedra*) و یا زیرجلدی مبتلا شوند.

۸. تماس فرد به فرد: دست دادن، نوازش کردن، معاینه کردن و هرگونه تماس با افراد مبتلا و یا کسانی که با افراد مبتلا ارتباط دارند می‌تواند باعث ابتلا به کاندیدا، مالاستریا و یا درماتوفیت شود.



ارتباط بدون خشونت باور دارد که به جای ترس، گناه، سرزنش و شرم، غنی‌سازی زندگی رضایت‌آمیزترین انگیزه برای انجام کارهاست و به عنوان هدف، بر پذیرش مسئولیت فردی در انتخاب و افزایش کیفیت ارتباط تأکید دارد. این ورش حتی وقتی طرف مقابل آن را نمی‌داد نیز موثر است. با ارتباط بدون خشونت شما خواهید دانست که:

• هر کاری که هر کسی انجام می‌دهد تلاشی است برای تحقق نیازهای متحقق نشده.

• برای هر کسی تحقق نیازها از طریق همکاری، سالم‌تر از رقابت است.

• به صورت طبیعی افراد وقتی که از روی میل در سلامت دیگران سهیم شوند لذت می‌برند.

قارچ _____

دروس: _____

مبحث: _____

استاد: _____ جلسه: _____

تاریخ: _____

زهرا شرفی، سمانه میثمی، فهیمه گلابی

فریما صفری

زهرا شرفی، سمانه میثمی، فهیمه گلابی

نویسنده

مهر ۹۶

۱۴۰۱/۴/۱۴

عفونت های قارچی را بر اساس عضوی از بدن که درگیر میکنند به 4 دسته تقسیم کرده اند:

1. سطحی 2 superficial. جلدی 3 cutaneous. زیرجلدی 4 subcutaneous. احشایی systemic

موکومکوزیس — قارچ های رشته ای یا کپک اسپرژیلوس و

عفونت های احشایی با عامل قارچ های فرصت طلب مخمرها و مخمرها و کریپتوکوکوس

با عامل قارچ های true pathogen یا پاتوژن حقیقی قارچ های dimorph

قارچ های dimorph: وابسته به حرارت/ اکسیژن، محیط/ ژنتیک

قارچ های dimorph حرارتی: وابسته به حرارت هستند مثلاً در دمای محیط 25 درجه به فرم رشته ای درمیایند و در دمای بدن 37 درجه به فرم مخمر درمیایند.

قارچ های dimorph ژنتیکی: وقتی هاپلوئید هستند به فرم مخمری و وقتی که دیپلوئید هستند به فرم کپکی درمیایند.

عفونت های احشایی: عفونت هایی هستند که ارگان های درونی بدن مثل ریه، کبد، طحال، مغزو استخوان را درگیر میکنند ولی منشأ همه ی آن ها در ابتدایه است یعنی از ریه میتواند انتشار پیدا کند و ارگان های دیگر بدن را درگیر کند. (مثل عفونت های سطحی و جلدی، اپیدرم یا بافت همبند را درگیر نمیکند.)

✓ سوال امتحان: جدول اختلاف بین بیماری های احشایی توسط قارچ های فرصت طلب و پاتوژن حقیقی

عفونت	هیستوپلاسموزیس، بلاستومایکوزیس، پاراکوکسی	پاتوژن حقیقی	فرصت طلب
	اسپرژیلوزیس، کاندیدایازیس، زیئوم		

ایکوزیس، کریپتوکوکوزیس	دیواندوما یکوزیس، کوکسیدیوما یکوزیس	هایی که ایجاد میکنند
فرد دارای ضعف سیستم ایمنی است	فردی که از لحاظ سیستم ایمنی سالم است	میزبان
از هر راهی میتواند وارد شود (استنشاق و گوارش و تروما)	حتما از طریق استنشاق (سیستم تنفسی)	نحوه ورود میکروارگانیسم
بسته به سیستم ایمنی فرد، حتما باید درمان صورت بگیرد.	گاهی اوقات اگر درمان هم صورت نگیرد، عفونت خودبخود بهبود میابد	پیش آگهی
ایمنی اختصاصی ایجاد نمیکند (فرد میتواند در طول عمرش، چندین بار به این نوع عفونت مبتلا شود)	اختصاصی (فرداگر یک بار با این عامل درگیر شود، بار دوم به این عفونت مبتلا نمیشود)	Immunity
چرکی و گرانوماتوز	توبرکلوزیدی	سیستم ایمنی فرد
مخمری یا کپکی	عوامل دایمروف (هم میتواند به صورت مخمر و هم کپک باشد)	مورفولوژی در بافت
هرجایی از دنیا را میتواند درگیر کند. شیوع اپیدمی فراوان دارد.	نقاط جغرافیایی خاص مثل امریکای مرکزی و جنوبی، مکزیک و برزیل (در کشور ما به ندرت دیده شده است).	پراکندگی جغرافیایی

مثال هایی برای نقص سیستم ایمنی: HIV، لوسمی، داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، داروهای کورتیکواستروئیدی با طیف وسیع (این موارد Risk factor برای عفونت های احشایی فرصت طلب هستند).

اسپیریلوزیس:

طیف وسیعی از عفونت ها که به وسیله جنس اسپیریلوس ایجاد میشود. در حیوان و انسان، طیف وسیعی از بیماری ها از عفونت های الرژیک تا عفونت های invasive و تهاجم به عروق خونی و ترومبوز و در نهایت ایسکمی و نکروز بافت را ایجاد میکند.

پس اسپیریلوزیس خیلی مهم است چون هم از لحاظ بالینی طیف وسیعی از بیماری ها را ایجاد میکند و هم در صنعت که تولید مایکوتوکسین میکند، نقش دارد.

نوع و شدت عفونتی که توسط این جنس تولید میشود به دو عامل بستگی دارد:

1. نوع و گونه مسبب عفونت از بین جنس اسپیریلوس
2. شدت ایمنی و وضعیت فیزیولوژیک بدن فرد: هرچه وضعیت فیزیولوژیک و سیستم ایمنی بدن فرد، ضعیف تر باشد؛ عفونت های وخیم تری را میتواند ایجاد کند.

چرخه زندگی قارچ:

اسپرژیلوس قارچ رشته ای (کیکی) است. قارچ های فرصت طلب از هر طریقی میتوانند وارد بدن شوند اما در اسپرژیلوس ها، اسپور یا کندی (conidia) از طریق استنشاق وارد میشود و از دستگاه تنفس فوقانی عبور میکند تا به الوئول ها برسد. اسپور یا کندی در بدن ایجادهایف (hypha) میکند و مهم ترین سلولی از سیستم ایمنی بدن که بر علیه این قارچ اقدام میکند، ماکروفاژهای موجود در دستگاه تنفس است که اگر نتوانند با آن مقابله کنند، ایجادهایف آغاز می شود.

پس در اسپور یا کندی germination اتفاق می افتد و ساختار هایف ایجاد میشود؛ کلونیزه میشود و در نهایت ایجاد عفونت میکند.

اسپرژیلوس ها در همه جا - حتی در بالای اتمسفر - پراکنده هستند. این قارچ بخصوص در نواحی مرطوب، خاک های کشاورزی، روی غلات و حبوبات رشد میکند.

برای مثال 1: دیده شده است که در موزه ها، در شیشه های فرمالین هم اسپرژیلوس رشد میکند به همین دلیل به این قارچ، جن بطری یا bottle elf میگویند.

برای مثال 2: اگر درب یک پلیت قارچ شناسی را باز کنیم و پس از 20 دقیقه درب آنرا ببندیم؛ پس از یک روز میبینیم که یکی از قارچ های که در پلیت رشد کرده است، قارچ اسپرژیلوس است.

گفتیم که این قارچ در همه جا پراکنده است؛ پس تمامی مناطق جغرافیایی میتوانند با این عامل دچار عفونت شوند اما نکته حائز اهمیت در اپیدمی توسط این دسته از قارچ ها، variationهایی است که در نواحی مختلف جغرافیایی وجود دارد. مثلاً در جاهای مرطوب، بیماری های ایجاد شده توسط این قارچ بیشتر است.

گفته میشود بیش از 158 گونه قارچ اسپرژیلوس وجود دارد اما تنها تعداد محدودی از این گونه ها برای انسان و حیوان بیماری زا هستند که مهم ترین آنها گونه های فومیگاتوس (fumigatus)، نایجر (niger)، فلاووس (flavus)، ترئوس (terreus) و نیدولانس (nidulans) هستند.

از لحاظ بیماری زایی گونه فومیگاتوس از همه مهمتر است چون میتواند در دمای 40 درجه هم رشد کند. (قدرت تحمل دمایی دارد) خوشبختانه گونه ای که در ایران، در محیط و نمونه های کلینیکی جدا میشود، فلاووس است. (نه فومیگاتوس)

طیف وسیعی از عفونت ها را این قارچ میتواند ایجاد کند: 1. مایکوتوکسیتوز 2. عفونت های الرژی 3. cutaneous infection 4. invasive aspergillitis 5. Colonization without invasive و ...

1. مایکوتوکسیکوز: بیماری ای است که در فرد به علت استفاده از مواد غذایی الوده به توکسین قارچی ایجاد میشود که یکی از مهم ترین قارچ هایی که ایجاد مایکوتوکسیکوز میکند، اسپرژیلوس ها هستند و مهم توکسینی که ایجاد میشود، افلاتوکسین است. (افلاتوکسین ها بحث داغ امروزه هستند).

افلاتوکسین ها توسط قارچهای اسپرژیلوس ایجاد میشوند. بیش از 10 گونه از این قارچ وجود دارد که میتواند افلاتوکسین ترشح کند ولی مهم ترین گونه های آن، فلاووس، کریزو جنوم هستند.

ما از طریق خوردن لبنیات یا غلات با این مایکوتوکسین درگیر میشویم. مواد غذایی که مستعد برای رشد قارچ ها و در نهایت توکسین هستند در درجه اول دانه های روغنی و مغزهایی مثل

بادام زمینی، پسته، گردو و فندق هستند. انسان یا مستقیماً این دانه ها را مصرف میکند یا اینکه شیر مصرف میکند و در داخل شیر گاو، توکسین وجود دارد و این توکسین باعث طیف وسیعی از بیماری ها و عوارض میشود. مهم ترین عوارض آن، ایجاد سرطان کبد، اختلال در رشد کودکان و تضعیف سیستم ایمنی فرد است و در نهایت میتواند علائم حاد درگیری با این مایکوتوکسین را نشان دهد.

فرم الرژیایی : در اثر استنشاق کوندی یا اسپور قارچ که در محیط وجود دارد، ایجاد میشود. یکی از فرم های الرژی که میتواند ایجاد کند، allergic bronchopulmonary aspergillosis است. از بین گونه های اسپرژیلوس، فومیگاتوس و فلوووس مهم ترین گونه های ایجادکننده این فرم بالینی از اسپرژیلوزیس هستند و گفته میشود که فرم های دیگر الرژیک هم میتواند توسط این دسته از قارچ ها ایجاد شود ولی مهم ترین آنها همان allergic bronchopulmonary aspergillosis است.

علائم فرد در این تظاهرات الرژیک: فرد به نوعی دارای اسم و سیستیک فیبروزیس است (یعنی از risk factor های این عفونت میتواند آسم و سیستیک فیبروزیس باشد).

قبل از هر چیز برای فرد تست پوستی بوسیله آنتی ژن های اسپرژیلوس انجام میدهند و فرد بلافاصله به این تست واکنش نشان میدهد. سطح IgE, IgG اسرمی فرد نسبت به این آنتی ژن اسپرژیلوس فوق العاده افزایش پیدا میکند. فرد دچار ائوزینوفیلیا میشود و مقدار ائوزینوفیل های بدن آن به حد 1000 cell per ml میرسد.

یک نوع دیگر از تظاهرات الرژیک که توسط اسپرژیلوس ایجاد میشود، allergic alveolitis است. این نوع الرژی بیشتر در افرادی دیده میشود که با اسپور قارچ خیلی در تماس هستند مثل کشاورزان، افرادی که با کبوتر زیاد سروکار دارند، کتابداران، شویندگان پنیر و خز فروشان.

مشخصه این نوع الرژی این است که سطح IgE, IgG اسرمی بدن نسبت به این آنتی ژن قارچ اسپرژیلوس افزایش پیدا کرده است که یکی از کلیدهای تشخیصی برای این فرم از تظاهرات اسپرژیلوزیس است. (ما آنتی ژن های اختصاصی آن را داریم)

Colonization without invasive: در این فرم قارچ تهاجم پیدا نمیکند بلکه در جای خودش باقی میماند. در واقع فرم non-invasive اسپرژیلوس است. در این فرم، fungus ball ایجاد میشود.

توپ قارچی یا fungus ball از هایف قارچ، سلول های التهابی، فیبرین، موکوز و بقایای بافتی تشکیل شده است که در ریه وجود دارد.

به ویژه زمانی که از قبل حفره ای در ریه وجود داشته باشد مثل بیماران مبتلا به سل که برای ابتلا به این فرم بیماری بسیار مستعد می باشند. متأسفانه در خلط ارگانیسم قارچی **مشاهده نمی شود**، چون قارچ در fungus ball محاصره شده است..

تشخیص

تصاویر رادیولوژی و **خلط خونی** به تشخیص کمک می کنند.

Tilt table test (تست سطح شیب دار) : (کاربرد اصلی این تست برای افرادی می باشد که ضریان قلب و فشار خون نوسان دارند) کاربرد این تست در تشخیص اسپرژیلوما به این

صورت می باشد که بررسی می کنند آیا با حرکت بیمار روی سطح شیب دار در تصاویر رادیولوژی توپ قارچی حرکت می کند یا خیر. (کلید تشخیصی)

Invasive aspergillus

این فرم بیماری در افراد دارای **نقص ایمنی** (به خصوص در افراد بستری در ICU) مشاهده می شود و به دلیل اینکه امروزه تعداد افراد دارای نقص ایمنی رو به افزایش است این فرم عفونت هم در حال افزایش می باشد و برای ما بسیار مهم است.

مهم ترین گونه قارچی عامل عفونت *Aspergillus fumigatus* می باشد.

Risk factor

1. مهم ترین ریسک فاکتور نوتروپنی می باشد که به دو صورت مشاهده می شود:
1. کاهش تعداد نوتروفیل 2. کاهش عملکرد نوتروفیل (نوتروپنی در افراد مبتلا به CGD مشاهده می شود).
2. دریافت عضو پیوندی به ویژه پیوند ریه و مغز استخوان فرد را برای ابتلا به این عفونت مستعد می کند.
3. مصرف بیش از سه هفته داروهای سرکوب کننده ایمنی
4. بدخیمی های خونی مثل لوکمیا و بدخیمی های غیرخونی
5. 7. COPD 6. HIV + 8. نارسایی کبد 8. سوختگی شدید 9. Diabetes mellitus

علائم بالینی

1. تب که به هیچ آنتی بیوتیک جواب نمی دهد.
2. سرفه 3. خلط 4. درد قفسه سینه
5. قارچ به عروق حمله می کند و موجب ترومبوز در نهایت ایسکی و نکروز بافتی می شود. از جمله قارچ های دیگر ایسکمی دهنده، قارچ *Mucor* است.

سایر عفونت های ناشی از آسپرژیلوس:

Systemic infection, CNS infection, sinusitis, cutaneous infection, onychomycosis, otomycosis, keratitis, iatrogenic infection

iatrogenic infection: کادر پزشکی عفونت را از راه های مختلف مثل دست آلوده یا کاتتر آلوده به بیمار منتقل می کنند.

Systemic infection

این فرم عفونت معمولا در افراد دارای ضعف ایمنی شدید دیده می شود و هر ارگانی ممکن است درگیر شود. (مغز، قلب، کبد، مغز استخوان و ...)

CNS infection

در افراد معتاد به ویژه معتادان تزریقی دیده می شود. عفونت CNS پیشرفت سریعی دارد و در نهایت باعث مرگ فرد می شود.

علائم بالینی: تشنج، اختلالات روانی، بی حسی نیمه بدن

Sinusitis

دو فرم سینوزیت ایجاد می شود

1. **noninvasive** : در افراد با ایمنی سالم دیده می شود.

2. **semi invasive** : در افراد با نقص ایمنی دیده می شود؛ به ویژه افرادی که سابقه بیماری های ریوی دارند.

Cutaneous infection

1. **primary** : محل ورود قارچ پوست می باشد به ندرت اتفاق می افتد. عامل عفونت *Aspergillus niger* می باشد.

2. **Secondary** : قارچ از نقطه دیگری از بدن (عفونت در سایر ارگان های بدن) به پوست انتشار پیدا کرده است و ضایعات جلدی ایجاد می کند؛ معمولاً پس از انتشار از ریه این تظاهرات پوستی مشاهده می شوند. فرم عفونت پوستی ثانویه بسیار شایع می باشد. عامل عفونت: *Aspergillus fumigatus* & *Aspergillus flavus*

Onychomycosis

ناخن و بافت های اطراف آن درگیر می شوند. گونه های قارچی مختلفی عفونت ناخن را ایجاد می کنند.

Otomycosis

در عفونت گوش، قارچ عمدتاً **کانال خارجی گوش** را درگیر می کند و موجب گرفتگی گوش می شود. در معاینه گوش ممکن است **ساختار اسپورزایی-آسپرژیلوس** مشاهده شود. برخلاف bacterial otomycosis **گوش درد مشاهده نمی شود** اما فرد بیمار خارش ناحیه گوش دارد.

Fungal keratitis

قارچ آسپرژیلوس قرنیه را درگیر می کند. بیشتر در افرادی که در تماس با **خار و خاشاک** هستند یا از **لنز های آلوده** استفاده می کنند، مشاهده می شود.

Diagnosis

ویژگی تست های تشخیصی: ساده، ارزان، حساسیت بالا، اختصاصیت

برای عفونت های احشایی تست تشخیصی با ویژگی های فوق نداریم.

نمونه ها: نمونه تشخیصی خون، خلط، *fungus ball*، اسپیتوم، ناخن، گوش و تراشده قرنیه می باشد. اما چون آسپرژیلوس عمدتاً عفونت های ریوی ایجاد می کند نمونه مورد نظر اسپیتوم یا توپ قارچی می باشد.

برای تشخیص فرم ریوی ابتدا سی تی اسکن انجام میشود. سی تی اسکن در تشخیص آسپرژیلوس و فرم تهاجمی آسپرژیلوس هم کاربرد دارد. در سی تی اسکن فرم تهاجمی آسپرژیلوس نودول های مختلف با تعداد متفاوت دیده می شود و زمینه سی تی اسکن به صورت شیشه ای یا ground glass می باشد که نشان دهنده نکروز بافت ریه می باشد.

Histopathologic test

نمونه گیری از بافت انجام می شود و بافت با رنگ های PAS, MGS و همتاکسیلین آئوزین رنگ آمیزی می شود. بررسی نمونه بافتی به دو صورت انجام می شود:

مشاهده مستقیم با میکروسکوپ: مشخصه آسپرژیلوس در بافت به صورت هایف های دیوارمدار (septated) هیالین (روشن) مشاهده می شود که به صورت دوشاخه می باشند که این دو شاخه با زاویه ی 45 درجه نسبت به هم قرار گرفته اند. مشاهده این هایف ها در نمونه بافتی 100 درصد نشان دهنده آسپرژیلوس می باشد. (مهم)

در نمونه ناخن هایف های قارچ باید از قارچ های **درماتوفیتی** افتراق داده شود. میسلیم یا هایف قارچ های ساپروفیتی غیر درماتوفیتی (مثل آسپرژیلوس) قطور تر می باشد.

کشت قارچ: کشت نمونه در محیط sabro dextrose agar انجام می شود. این محیط کشت حاوی آنتی بیوتیکی می باشد **املاسیکلو هگزامیدنارد**؛ چون مانع رشد قارچ های ساپروفیتی از جمله آسپرژیلوس می شود. محیط کشت در دمای 25 درجه به مدت یک ماه نگه داری می شود و تشکیل کلنی نشان دهنده وجود قارچ آسپرژیلوس در نمونه بافتی می باشد.

به منظور تشخیص جنس و گونه قارچ از کلنی های تشکیل شده نمونه می گیریم و روی محیط chaks قرار می دهیم. ساختار کندی زایی جنس های مختلف با هم فرق می کند. ساختار کندی زایی متشکل از کندی فرم هایی می باشد که اتساع پیدا می کند و ساختار گرد و کیسه ای به نام وزیکول را ایجاد می کنند؛ روی این وزیکول فیالایت ها قرار می گیرد. بر اساس این که فیالایت ها چند درصد از وزیکول را اشغال کرده باشند انواع گونه ها تشخیص داده می شود؛

1. اگر فیالایت تمام وزیکول را اشغال کرده باشد قارچ *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* می باشد.

2. اگر فیالایت 2/3 فوقانی وزیکول را اشغال کرده باشد *Aspergillus fumigatus* می باشد.

3. اگر وزیکول قارچ بیضی شکل باشد، قارچ *Aspergillus terreus* می باشد.

Footcell از هایف رویشی تشکیل شده است و پایه ی کندی فرم ها می باشد.

قارچ آسپرژیلوس در محیط به وفور دیده می شود و حتی محیط های کشت را هم آلوده می کند؛ برای این که تشخیص دهیم کلنی قارچ تشکیل شده در محیط کشت عامل عفونت است یا از محیط وارد کشت شده است باید به چند نکته توجه کنیم: 1. علاوه بر کشت باید تست direct (مشاهده با میکروسکوپ) از نمونه بافتی انجام شود و زیر میکروسکوپ هایف های قارچ دیده شود. 2. در محیط کشت فقط باید در محل تلقیح نمونه بافتی رشد کلنی قارچ دیده شود و اگر در اطراف محل تلقیح رشد کلنی صورت بگیرد نشان دهنده ورود قارچ از محیط می باشد. 3. باید چند بار کشت از نمونه بافتی انجام شود و

هر بار یک گونه یکسان قارچ از محیط کشت جدا شود تا نشان دهنده عفونت ناشی از آسپرژیلوس باشد.

Immunologic test

چون افراد مبتلا به عفونت آسپرژیلوس عمدتاً نقص ایمنی دارند، بهتر است به جای آنتی بادی، آنتی ژن اختصاصی قارچ را detect کنیم. مهم ترین آنتی ژن آسپرژیلوس **گالاکتومانان** می باشد که در تشکیل دیواره قارچ نقش دارد. آنتی ژن های دیگر قارچ مثل گلیکوپروتئین که از مواد ترشحی قارچ می باشد یا بتا دی گلوکان که در دیوارمسلولی قارچ می باشد. اما چون بتا دی گلوکان در قارچ های دیگری مثل کاندیدا و کریپتوکوکوس هم وجود دارد اختصاصی نشان دهنده آسپرژیلوس نمی باشد. کیت های تشخیصی برای detect کردن گالاکتومانان وجود دارند؛ حساسیت این کیت ها برای تشخیص آسپرژیلوس بالا می باشد و حساسیت تست fungus ball بیشتر از سرم می باشد. تست های ایمنولوژیک در تشخیص فرم های مختلف عفونت به ویژه فرم تهاجمی کاربرد دارند.

**** در صورتی که فرد تحت درمان پروفیلاکسی برای جلوگیری از عفونت های قارچی باشد، جواب تست ایمنولوژیک منفی کاذب می باشد.**

**** در فرم آلرژیک و آسپرژیلوما** آنتی بادی قابل تشخیص می باشد. در فرم آسپرژیلوما IgG و در فرم آلرژی IgE & IgG بالا می باشد.

Molecular test

به دلیل اهمیت قارچ آسپرژیلوس کمیته ای تحت عنوان European Aspergillus PCR ایجاد شده است که ملاک های استفاده از تست مولکولی را مشخص کرده است. برای مثال نمونه خون باید 3 میلی لیتر باشد، نمونه سرم نیم میلی لیتر باشد، ضد انعقاد EDTA باشد، از روش های مثل glass pit برای استخراج DNA قارچ استفاده شود و از روش لایز هم برای از بین بردن لکوسیت ها استفاده شود.

Treatment

درمان به دو صورت **ORAL و IV** می باشد. سد اولیم داروی horiconazole و در مراحل بعدی آمفوتریسین B، پسی کونازول، ایتراکونازول و اکینوکاندین استفاده می شود. داروی پروفیلاکسی (پسی کونازول) در دو دسته از افراد استفاده می شود: 1. افراد که پیوند مغز استخوان انجام داده اند. 2. افرادی که بدخیمی خونی دارند.

Pneumocystis pneumonia

همان طور که از اسم آن مشخص است یک نوع عفونت ذات الریه یا pneumonia است. این عفونت فرصت طلب است پس در ابتدا به این عفونت باید دنبال یک Risk factor و یا یک نقص

ایمنی در فرد باشیم که این عفونت را ایجاد کند. مهم ترین گروه خطر در این عفونت افراد HIV+ هستند که مرگ و میر در این افراد به علت وجود این نوع عفونت بالاست. در ابتدا اسم این عفونت را PCP گذاشته بودند (مخفف Pneumocystis carinii pneumonia) و بعدا دیدند گونه ای که در انسان ایجاد بیماری می کند گونه ی carinii نیست بلکه گونه ی Jirovecii است بنابراین اسم آن carinii را حذف کردند پس در نهایت اسمش Pneumocystis pneumonia شد.

نکته: گونه ی carinii ایجاد کننده ی بیماری در موش و rat است.

چگونه این عفونت شناسایی شد؟ اولین بار شاگاس این عفونت را در خوکچه ی هندی مبتلا به Trypanosoma دید و فکر می کرد این یک قسمتی از مرحله ی تولیدمثلی Trypanosoma است. در سال ۱۹۰۰ این عفونت را برای اولین بار در انسان شناسایی کردند ولی نام گذاری اش نکردند. در سال ۱۹۱۲ این عفونت را در موش Pneumocystis carinii نامگذاری کردند. در سال ۱۹۴۲ اولین case را در انسان دیدند و این بار نامگذاری اش کردند. در سال 1952 بین 16 نفر از افراد HIV+ مشاهده کردند این عفونت شایع شده و باعث مرگ و میر همه ی آن ها شد که از آن جا شد که این عفونت را از نظر آنتی ژنی و بالینی مورد بررسی بسیار قرار دادند. اوایل ارگانسیم عامل این عفونت را جزو انگل ها طبقه بندی کرده بودند و دلایل آن شامل:

1- سیکل زندگی آن 3 مرحله ی Trophozoite, Precyst, Cyst دارد که ما این مراحل را در زندگی انگل ها می بینیم.

2- در Cyst های خود دارای اسپوروزوئیت یا اندوسپور های هستند که این ها ساختمان میکروتوبول داشتند که داشتن میکروتوبول جزو ویژگی های Apicomplexa است که جزو انگل ها است.

3- Trophozoite آن ها دارای پای کاذب است که باز از ویژگی های انگل ها است.

4- دارویی که برای درمان این عفونت استفاده می شود Pentamidine است که جزو داروهای ضد انگلی است.

از جمله دلایلی که باعث شد جزو دسته ی قارچ ها قرار بگیرد:

1- داشتن آنزیم های Thymidine synthesis, Dihydrofolate reductase است که شبیه آنزیم های موجود در قارچ ها است.

2- قسمت 16S کمپلکس ریبوزومی آن خیلی شباهت دارد به همین ناحیه در قارچ ها.

3- آنتی ژن های سطحی به نام Major surface glycoprotein دارد که این آنتی ژن ها خیلی شبیه اند به آنتی ژن های قارچی.

4- همانند قارچ ها در رنگ آمیزی گرم، مثبت میشوند

- همان طور که اشاره کردیم این قارچ به 3 شکل Trophozoite, Precyst, Cyst در طول زندگی اش دیده می شود. فرم Trophozoite فرم فعال و ایجادکننده ی عفونت و آلوده کننده است.

مرحله ی جنسی این قارچ به چه شکل است؟ Trophozoite های قارچ وارد مرحله ی جنسی می شوند و با هم ادغام می شوند و Synaptonemal complex را ایجاد می کنند که این کمپلکس در Apicomplexa ها خیلی دیده می شود. این کمپلکس میکروارگانیزمها برای تقسیمات میوزی آماده می کند. تقسیم میوز که انجام شد، میتوز انجام می گیرد. پس در ابتدا طی میوز 4 هسته شکل می گیرد و بعد طی میتوز به 8 هسته می رسد سپس سیتوپلاسم در اطراف هر کدام از این هسته ها غشایی را ایجاد می کند. به مرحله بعد Trophozoite تا همین جا، Precyst گفته می شود و بعد از آن Cyst ایجاد می شود. در ابتدا کیست نابالغ داریم و بعد از این که دور اسپوروزوئیت ها یا اندوسپورها دیواره شکل گرفت، کیست نابالغ به بالغ تبدیل می شود. کیست بالغ دارای 8 اسپوروزوئیت است که میتوانند لوزی شکل، هلالی، Ameboid (آمیبی شکل) باشند. بعد از بلوغ کیست پاره شده و دوباره اسپوروزوئیت ها، که دیگر الان به آن Trophozoite می گویند، آزاد می شوند و دوباره این سیکل تکرار می شود.

تولیدمثل غیرجنسی چگونه اتفاق می افتد؟ یا از طریق تقسیم 2 تایی که خود سیتوپلاسم سلول تقسیم می شود یا از طریق Endodiogenia اتفاق می افتد که حتما در این روش میکروارگانیزم باید داخل سلول (Endo) باشد و پس از ورود به سلول از طریق جوانه زدن در این مرحله می تواند تولیدمثل غیر جنسی انجام دهد.

نکته: در Trophozoite پای کاذب می بینیم اما در فرم Precyst و Cyst به تدریج پای کاذب از بین می رود.

اپیدمیولوژی: این قارچ در همه جای دنیا گزارش شده. میزبان آن انسان، میمون، خوک، جوندگان، بز و گوسفند است. در ابتدا فکر می کردند چیزی که در همه ی این میزبان ها وجود دارد از یک جنس و گونه است ولی بعد متوجه شدند نه تنها گونه های مختلف عامل ایجاد عفونت هستند بلکه در یک میزبان مثل انسان زیرگونه های مختلفی می توانند عفونت ایجاد کنند به طوری که اگر انسان آلوده به یک زیرگونه ای شد و در برابر آن مصنوعیت ایجاد شد، انسان می تواند بار دیگر با زیرگونه ای دیگر آلوده شود و دوباره در بدن ایمنی علیه این زیرگونه هم ایجاد شود.

- همان طود که اشاره کردیم این قارچ فرصت طلب است و در هوا انتشار دارد و می تواند در فردی که سالم است از طریق استنشاق وارد بدن شده و کلونیزه شود ولی ایجاد عفونت نکند. ولی همین فرد دارای سیستم ایمنی سالم می تواند مانع ایجاد کننده ی عفونت در فردی باشد که دارای ضعف در سیستم ایمنی است. این انتقال فرد به فرد از طریق سرفه و عطسه رخ می دهد. پس انتقال از طریق هوا اصلی ترین راه است اما دیده شده انتقال از مادر به جنین هم رخ می دهد.

Pathogenicity

گفتیم این قارچ آنتی ژن هایی سطحی به نام Major surface glycoprotein دارد که باعث می شود این قارچ توانایی چسبیدن به دیواره ی سلولی (fibronectin) Pneumocyte های موجود در آلوئول ها را داشته باشد. بعد از چسبیدن به این Pneumocyte های آلوئول یا ماکروفاژها می تواند ایجاد سیروز در آلوئول ها کند و یا نفوذپذیری دیواره آلوئول ها را تحت تاثیر قرار دهد و باعث جذب آب و الکترولیت به داخل آلوئول شود که باعث تجمع مایعات در ریه شده و ایجاد ناراحتی های ریوی و تنگی نفس در فرد می کند.

2 فرم پاتولوژی در این قارچ ممکن است دیده شود یکی فرم Honeycomb که تصاویری شبیه لانه زنبور در ریه ایجاد می کند که وقتی این فرم شکل می گیرد که واکنش های التهابی توسط

سیستم هومورال بدن ایجاد شود و این مواد را ایجاد می کنند که خاصیت اسیدوفیلی دارند ولی جاهایی که این ضایعات چرکی Honeycomb ایجاد نشود به جای آن اجسام ماسونی ایجاد می شود که تجمعی از فیبروبلاست ها، کلاژن ها و رگ های خونی است. پس این 2 فرم یکی Honeycomb است یکی اجسام ماسونی (Masson bodies).

چه افرادی بیشتر مستعد این عفونت هستند؟ HIV+ ها و نوزادان نارس تا 6 ماه خیلی مستعد این عفونت هستند، کودکان دارای سوء تغذیه، کودکانی که دارای Agammaglobulinemia هستند و افرادی که دارای اختلال در سیستم Reticuloendothelial هستند. مهم ترین گروه در معرض خطر، HIV+ ها هستند ولی دیده شده مرگ و میر در افرادی که Non HIV+ هستند خیلی بیشتر از HIV+ ها هست چون در افراد HIV+ می دانیم اگر علائم ریوی پنومونی دیدیم، حتما باید دنبال این میکروارگانیسم بگردیم ولی در افراد Non HIV+ چون خیلی انتظار نداریم خیلی هم به دنبال این میکروارگانیسم نمی گردیم و دیر تشخیص می دهیم و به همین علت مرگ و میر در افراد Non HIV+ 30 تا 50 درصد است ولی در افراد HIV+ مرگ و میر در اثر این عفونت به خاطر درمان به موقع مرگ و میر به 10 تا 20 درصد، کاهش یافته است.

Symptoms and signs

Symptoms علائمی است که خود بیمار ادعا کند که این علائم را دارد ولی برای پزشک ملموس نیست ولی signs علائمی است که پزشک می تواند آن ها را تشخیص بدهد. در این بیماری افراد دارای تنگی نفس، تب، سرفه ی خشک (بدون خلط)، کاهش وزن، لرز، خلط همراه با رگ های خونی (که به ندرت پیش می آید).

Signs: تنفس شدید، بالا بودن ریتم قلبی، تب، ناراحتی های ریوی.

افرادی که این پنومونی را دارند 2 مورد از این موارد را حداقل باید داشته باشند: تب، سرفه، تنگی نفس، LDH بالا، میزان CO2 خون بسیار بالا و O2 بسیار پایین

تشخیص افتراقی: این عفونت را باید از Cytomegalovirus، Mycoplasma، اختلالات تنفسی حاد که عامل ویروسی دارند، آمبولی های ریوی

تشخیص: مهم ترین نمونه Biopsy است که حساسیت و اختصاصیت آن بسیار بالاست چون حجم نمونه خیلی بیشتر است و احتمال یافتن میکروارگانیسم در آن راحت تر است. از آن جایی که Biopsy روشی Invasive است استفاده از آن در تشخیص در قدم اول کار درستی نیست پس اول، یا نمونه ی BAL (bronchoalveolar lavage) را می گیرند یا نمونه ی خلط .

نمونه ی خلط چگونه گرفته می شود؟ به فرد saline برای استنشاق می دهند که بتواند خلط ایجاد کند. این روش پروسه ای طولانی دارد ولی ارزان است و حساسیت آن پایین است و فقط 50% احتمال وجود میکروارگانیسم در خلط وجود دارد در حالی که نمونه ی BAL توسط دستگاه bronchoscopy گرفته می شود و حساسیت خیلی بالایی دارد (تا 90% هم می رسد) و مقدار نمونه ای هم که به ما می دهد خیلی بالاتر است اما در افرادی که HIV+ هستند هیچ وقت از روش BAL استفاده نمی کنیم چون دستگاه آلوده به ویروس می شود و به جای آن نمونه ی خلط می گیریم ولی متأسفانه نمونه ی خلط احتمال منفی کاذب را بالا می برد.

پس از گرفتن نمونه پروسه هایی باید انجام شود که اول بررسی مستقیم میکروسکوپی است که gold standard ما برای تشخیص است. (تست کشت، gold standard نیست!) در عفونت

های قارچی دیگر، تست کشت gold standard است ولی برای این عفونت آزمایش مستقیم میکروسکوپی انجام میدهیم یعنی نمونه را مستقیم رنگ آمیزی کرده و زیر میکروسکوپ مشاهده می کنیم.

چرا تست کشت gold standard نیست؟ چون این میکروارگانیسم خیلی دیر-رشد است و برای رشدش نیاز به مواد غذایی پیچیده ای دارد که هنوز برای آن محیط کشت اختصاصی کشف نشده است.

در بررسی مستقیم میکروسکوپی هم می توانیم فرم Trophozoite و هم Cyst را ببینیم که روش های رنگ آمیزی برای دیدن این دو متفاوت است. برای فرم Trophozoite رنگ آمیزی گرم، گیمسا و رایت انجام می دهیم و برای دیدن کیست رنگ آمیزی calcofluor-white, GMS, Toluidine blue انجام می دهیم.

تصاویر رادیولوژیک هم به ما کمک کننده هستند. در این تصاویر منطقه ای را می بینیم که حالت بال مگس یا بال پروانه دارد به خاطر این که سیروز ایجاد شده حالتی یکنواخت دارد و حالتی که ایجاد می کند شبیه بال پروانه یا بال مگس است.

برای تشخیص این قارچ تست های دیگری هم انجام می شود که gold standard نیستند و حتما باید روش مشاهده مستقیم میکروارگانیسم که gold standard است انجام شود تا تایید کننده ی این تست ها باشد. این تست ها شامل اندازه گیری گاز های خونی است که در آن سطح CO₂ بالاست و سطح O₂ پایین است و تست های عملکردی دیگر.

درمان: مهم ترین درمان اول Pentamidine بود ولی دیده شده که این دارو عوارض کبدی و ریوی دارد و همچنین فرد دچار افت فشار خون می شود. امروزه بهترین روش درمان trimethoprim به همراه sulfamethoxazole است که به ترکیب این دو دارو Cotrimaxazole گفته می شود که در عفونت هایی که خیلی شدت ندارند این دارو را به صورت oral به فرد می دهیم و در فرم حاد این عفونت این دارو را به صورت IV به فرد می دهیم. چند مورد دیده شده که در افراد HIV+ این دارو ایجاد Rash های پوستی می کند بنابراین به جای ترکیب trimethoprim و sulfamethoxazole از ترکیب trimethoprim و dapsone استفاده می کنند.

جلسه سوم قارچ دکتر خدادادی

در ادامه ی عفونت های قارچی سطحی ما عفونت های گوش خارجی را داریم (otomycosis). عفونت قرنیه چشم (keratitis) و همچنین سینوزیت های قارچی (sinusitis) این دسته عفونت های قارچی را جزو عفونت های قارچی سطحی دسته بندی کردیم زیرا هرچند از نظر آناتومیکی در سطح قرار ندارند ولی چون با محیط خارج در ارتباطند در دسته عفونت سطحی قرار می دهیم.

Otomycosis: به طور کلی اوتیت (otitis) به التهاب و عفونت گوش خارجی می گویند که دلایل بسیاری دارد. عفونت با عوامل میکروبی مختلف مثل قارچ ها و یا حتی عوامل دیگر مثل سرطان های بدخیم یا سلولیت نواحی مجاور باعث یک external otitis می شود.

- ✓ گوش خارجی ← مجرای گوش، لاله ی گوش تا به پرده tympanic برسیم.
- ✓ اوتیت ← وابستگی به سن و جنس ندارد.
- ✓ طبقه بندی اوتیت ← بیشترین فرم اوتیت ها به شرایط مساعدکننده ای وابسته است که منجر به التهاب و عفونت می شود.

risk factor مهم ترین ها: رطوبت گوش است به خصوص برای اوتیت قارچی (برای رشد قارچ رطوبت 85%-95% به بالا نیاز است)

- ✓ بیشتر شناگران را درگیر می کند (در اواخر تابستان و اوایل پاییز بیشترین case های اوتیت گزارش می شوند).
- ✓ آیا فقط کسانی که شنا می کنند دچار مشکل می شوند؟ خیر، برخی افراد به لحاظ آناتومیک گوش هایشان به نحوی است که حتی در هنگام استحمام آب وارد گوششان می شود و یا حتی دلایل دیگری مثل شرایط شغلی باعث می شود دائما در معرض رطوبت و همچنین اسپورهای قارچ و یا عوامل عفونت زا هستند.
- ✓ بسیار شایع است مثلا هفته ای 30-40 مورد این گونه بیماری ها report می شود.
- ✓ فرم های دیگری هم وجود دارد به طور مثال عفونت follicle مو و پرزهای مو
- ✓ کلمه mycosis به دنبال هرچه می آید به معنای عفونت قارچی است که به دنبال oto آمده که به معنای گوش و شنوایی است پس otomycosis عفونت حاصل از هر نوع قارچ در مجرای خارجی گوش تلقی می شود.

این عفونت به عنوان یک عفونت معمولا حاد تا نیمه مزمن است و یا حتی تحت حاد که وابسته به نوع قارچ هر یک می توان بروز کند. قارچ های بیگانه تر، پاسخ های التهابی تری ایجاد می کنند در نتیجه نوع عفونت به سمت حاد می رود و قارچ هایی که به صورت commensal وجود دارند و یا بیماری زایی آن ها virulence factor ضعیف تری دارند به صورت مزمن در می آیند.

تظاهرات بالینی: مهمترین عارضه، گوش درد است که فرد احساس وجود یک توده را می کنند و خارش و وزوز گوش و یا گاهی قطع شنوایی و پوسته ریزی. زمانی که با اتوسکوپ نگاه می کنیم، یک توده خیس خورده و یا له شده ای را می بینیم و گاهی مانند یک جداره آرد مانند روی جداره ی داخلی گوش قرار می گیرند و زمانی که با اتوسکوپ معاینه می کنیم توده قارچی قابل رؤیت است.

- ✓ گاهی این عفونت با discharge همراه است و ترشحات چرکی هم خارج می شود چون با عفونت باکتریایی توأم می شود.
- ✓ اغلب otomycosis به دنبال یک عفونت اولیه باکتریایی و یا حتی ویروسی ممکن است اتفاق بیفتد (پس در صورت مواجهه با otitis قارچی باید به عفونت باکتریایی و ویروسی هم توجه شود بخصوص در زمان وجود discharge)
- ✓ به دلیل وجود این میکروارگانیسم ها ناحیه قرمز رنگ، ادم و التهاب دیده می شود که به دلیل التهاب مجرا تنگ تر می شود که خود باعث شدت بخشیدن به عوارض بیماری می شود و اگر توده مجرا را کاملا ببندد شنوایی بیمار کم می شود و یا حتی دیگر چیزی نمی شنود.

- ✓ عفونت دوطرفه وجود دارد ولی کمتر شایع است.
- ✓ به دلیل بزرگنمایی که اتوسکوپ دارد گاهی حتی ساختمان های زایشی قارچ قابل رؤیت است. (توده کپکی)
- ✓ گاهی آن قدر مشخص است که از دهانه گوش با چشم غیرمسلح قابل رؤیت می شود.
- ✓ رنگ ضایعات در وهله ی اول بی رنگ، سفید، خاکستری است (چون اغلب قارچ های هیالوهایفوماسیت ها هستند که از جنس آسپرژیلوس هستند) ولی به تدریج اگر به سمت مزمن شدن پیش برود ساختمان های زایشی پدید می آیند که چون رنگ های مختلفی دارند، رنگ توده هم برگرفته از همان ساختمان های زایشی می شود (سبز، سیاه، قهوه ای، ...)
- پس الزاما به یک رنگ شایع وجود ندارد.

گونه های شایع: بیشتر از همه گونه های جنس آسپرژیلوس که جزو شایعترین آلاینده قارچی محیط هستند و انواع مختلف در هوا به صورت bioaerosol وجود دارد.

- ✓ از بین خود آسپرژیلوس ها، گونه *Aspergillus niger* یا آسپرژیلوس سیاه بیشتر از همه از otomycosis جدا شده است و در کشور ما هم موارد *Aspergillus niger* بیشتر از همه گزارش شده است.
- ✓ به دنبال *Aspergillus niger*، انواع دیگر آسپرژیلوس ها در آزمایشگاه شناسایی می شود و از بین مخمر ها *Candida albicans* که در انسان به عنوان نرمال فلور روی سطح بدن یا برخی سطوح نسوجی جلدی وجود دارد ولی بقیه قارچ ها مثل قارچ های سیاه، درماتوفیت ها، قارچ های اندمیک (یا قارچ های پاتوژن حقیقی) در برخی نقاط دنیا می توانند موجب اوتیت قارچی شوند. از انواع قارچ های سیاه، گونه های *Curvularia*، *Alternaria* و *Cladosporium* که می توانند این نوع ضایعات را ایجاد کنند.
- ✓ بقیه قارچ ها هم می توانند ضایعات را ایجاد کنند اما چون شیوع و فراوانی کمتر دارند کمتر اتفاق می افتد.

تشخیص: شرح حال خود بیمار، مشاهدات عینی به خصوص مشاهده توده خیس خورده و نمدی شکل در گوش معمولا نمونه گیری توسط پزشک متخصص ENT و با ابزاری به نام loop و یا پنس توده را بیرون می کشد (در شرایط استریل) و برای آزمایشگاه ارسال می کند

- ✓ در آوردن توده علاوه بر راهی برای نمونه گیری، یک اقدام درمانی نیز می باشد.
- ✓ در آزمایشگاه توده های ارسالی، یا ترشحات و پوسته ها و چرک را گرفته و 2 اقدام را انجام می دهند:
- ✓ 1. مشاهده میکروسکوپی و شفاف کردن با محلول KOH
- ✓ 2. کشت روی محیط استاندارد قارچ شناسی محیط S (Sabouraud) و باید بتوانیم قارچ را از نمونه جدا کنیم.

درمان: اولین اقدام حذف مواد زائد است که باید ناحیه را کاملا پاکسازی کنیم (توسط پزشک متخصص گوش)

زمینه های مستعد بیماری را هم به بیمار توصیه می کنیم حذف کند (چون ممکن است قارچ برگردد)

اهمیت نوع قارچ در درمان های موضعی ضد قارچ استفاده می شود. بیشتر از همه امروزه از خانواده داروهای ضد قارچی آزولی استفاده می شود مثل کلوتریمازول، مایکونازول و اگر مخمر باشد قطره آمفوتریسین (جواب آزمایش ما در انتخاب دارو کمک می کند)

- برای حذف کلی قارچ و جلوگیری از عفونت راجعه، کانال را باید شست و شو دهیم. پزشک با اسید ضعیف مثل اسید سالیسیلیک 1%-2% شست و شو می دهد و توصیه می کند که بیمار مجرا را خشک نگه دارد.
- ✓ اگر عفونت باکتریایی هم تأیید شد باید توأم با درمان عفونت قارچی، آن را نیز درمان کنیم.

Fungal keratitis یا Keratomycosis: عفونت قارچی قرنیه چشم (یک عفونت که با ورود قارچ به بستر یا stroma قرنیه اتفاق می افتد) منظور از عفونت قارچی قرنیه التهاب و عفونتی است که به واسطه ورود یک عامل قارچی به

بافت قرنیه اتفاق افتاده باشد. علاوه بر قارچ ها keratitis های مختلف باکتریایی و ویروسی هم داریم که در این مورد هم یکی از risk factor های بروز keratomycosis، عفونت اولیه باکتریایی یا ویروسی است.

باید با تشخیص آزمایشگاهی و بالینی تأیید شود و به دنبال آن یک درمان مناسب اتفاق بیفتد.

تظاهرات بالینی: در ابتدا بیمار معمولاً یک سابقه حادثه traumatic را به خاطر دارد. بیمار دچار تاری دید می شود (در اوایل عفونت)، ملتحمه چشم قرمز می شود، نور گریزی (photophobia) اتفاق می افتد و برخی اوقات ترشحاتی هم در چشم دیده می شود.

✓ اگر عفونت باکتریایی از قبل یا بعد از عفونت قارچی باشد hypopyon هم دیده می شود (پرده یا غشاء سفیدی که مثل ماهک یا هلال کوچک روی قرنیه را می گیرد)

✓ در موارد خیلی شدید، ممکن است نواحی عمقی هم درگیر شود ولی endophthalmitis قارچی معمولاً رایج نیست به خصوص اگر منشأ آن از keratitis قارچی باشد (بیماری endophthalmitis بیشتر منابع عفونت های قارچی systemic هستند که فرد هم باید risk factor های ایمنونولوژیک دارد و end stage بیماری های دیگر است)

✓ فرد در چشمش احساس خشکی می کند، دائم پلک می زند و احساس می کند جسم خارجی در چشمش وجود دارد. صلبیه پرخون و قرمز رنگ است. پوسته ریزی کم و ترشحات خاص حتی در لبه های پلک دیده می شود و سیر بیماری کند است (معمولاً 1-2 هفته)

✓ قارچ های گوناگونی می توانند عامل بیماری باشند ولی برخی از قارچ ها شایع تر هستند برحسب شغل و محیط بیشتر باعث ضایعه قارچی می شوند.

Risk factor ها: مهمترین تروما (دستکاری خود فرد)- لنز های تماسی (آرایشی و طبی در صورتی که محلول نگه دارنده آلوده باشد)

✓ همچنین استفاده از داروهای موضعی، به خصوص کورتون های موضعی

✓ در موارد شدیدتر استروئید سیستمیک در دوزهای بالا فرد را مستعد keratitis قارچی می کند.

✓ جراحی های چشم به خصوص جراحی قرنیه (لیزیک، ...) در حین جراحی یا بعد از آن در صورت مواجهه با اسپور قارچ فرد مستعد بیماری است (اغلب خود پزشک یک دارو antifungal موضعی را توصیه می کند)

✓ عفونت های قرنیه با ویروس ها و باکتری ها به خصوص عفونت viral هرپسی و عفونت باکتری گرم منفی

✓ عوامل داخلی، دیابت پیشرفته

✓ بیماری های سیستم ایمنی: فرد HIV+ که وارد فاز ایدز شده اند یا افراد immunocompromised در شرایط پیشرفته

عوامل قارچی: از انواع مخمرها candida چون شایع تر است ولی انواع دیگر مخمرها مثل cryptococcus هم می تواند عفونت ایجاد کند.

✓ انواع کپک ها (رشته ای): قارچ های هیالوهایفومیست ها شایع تر هستند (قارچ های شفاف) مثل fusarium که بیشترین عامل keratitis قارچی هستند به خصوص گونه fusarium solani که روی غلات و ذرت رشد می کند و فیتوپاتوژن است.

✓ گونه های آسپرژیلوس (همه ی گونه ها مثل niger، fuminatus، flavus، ...)

✓ قارچ های pigment دار یا سیاه مثل Curvularia، Alternaria و Cladosporium

✓ قارچ های زایگومایست مثل cucur، zygospor

✓ حتی در مناطق اندمیک پاتوژن حقیقی در مناطق خاصی مثل آمریکای شمالی، جنوبی، قسمتی از هند و آفریقا

✓ معمولاً در شرایط پیشرفته نیاز به جراحی و تخلیه دارد (پیوند قرنیه)

✓ بسته به نوع قارچ رنگ توده متفاوت است.

تشخیص: اقدام اول نمونه گیری است که توسط آزمایشگاه یا متخصص چشم انجام می شود که با تیغ جراحی یک لایه بسیار نازک در سطح چشم را می تراشند و به آزمایشگاه با محلول آب مقطر می فرستند (و چون حجم نمونه بسیار کم است اولین اقدام مشاهده عوامل قارچی زیر میکروسکوپ است). اگر حجم نمونه بیشتر باشد کشت هم داده می شود تا گونه را تشخیص دهند که اهمیت آن به دلیل بحث مقاومت دارویی است.

✓ با KOH نمونه را شفاف می کنیم. گاهی با رنگ آمیزی گرم، گیمسا، GMS که رنگ آمیزی اختصاصی قارچی است بررسی می شود.

GMS: Grocott Methenamine Silver Stain ○

✓ کشت قارچ باید توأماً روی محیط قارچی مثل S و همین طور محیط غنی باکتریولوژیک مثل blood agar صورت بگیرد چون معمولاً عفونت قارچی همراه عفونت باکتریایی است.

درمان: وابسته به گونه ی قارچ است. عفونت مخمری candida: 1. نیستاتین 5% 2. آمفوتریسین B (که چون وسیع الطیف است برای گونه های دیگر هم استفاده می شود) 3. از آزول های موضعی مثل فلوکونازول، مایکونازول استفاده می شود و اگر عفونت خیلی شدید باشد از داروهای سیستمیک مثل ایکنوازل استفاده می شود.

✓ یک درمان موضعی بسیار کارآمد در مورد keratomycosis وجود دارد به نام pimarinicin یا natamycin (که یک آنتی بیوتیک قارچی است که از خود قارچ رشته ای گرفته شده است)

✓ درمان دارویی باید توأماً با درمان جراحی صورت بگیرد و نواحی آسیب دیده باید برداشته شود و در اکثر موارد شدید نیاز به پیوند قرنیه وجود دارد.

سینوزیت قارچی: التهاب مجاری سینوس های تنفسی maxillary و temporal

عوامل مختلفی می توانند عفونت یا التهاب را ایجاد کنند.

✓ بعضی شرایط یا risk factorها باعث عفونت های قارچی این مناطق می شوند. (از risk factorهای فردی و شخصی مثل فرم آناتومیکی مجاری فوقانی فرد گرفته تا risk factorهایی مثل نقص سیستم ایمنی که منجر سینوزیت های قارچی شود).

✓ تا این جا متوجه شدیم که قارچ در اطراف ما بسیار فراوان است و در هوای استنشاقی ما به کرات می توانیم آن ها را جدا کنیم. پس مجاری تنفسی ما در هر لحظه و با هر استنشاقی در مواجهه با قارچ هاست. چرا همه ما دائماً عفونت قارچی نمی گیریم؟ به این دلیل است که سیستم ایمنی یک فرد سالم این قارچ ها را دفع می کند (سیستم ایمنی موضعی و ذاتی در مجاری سینوس ها از مخاط و ترشحات شروع می شود تا وجود سلول های ایمنی) ولی در برخی از موارد این سیستم ایمنی دچار شکست می شود و قارچ ها شانس ایجاد ضایعه را پیدا می کند.

عامل قارچی: در این مورد هم هر قارچی استعداد این عفونت را می تواند داشته باشد چه کپک و چه مخمر

ولی میزان برخورد با قارچ ها، ترتیب شیوع این عفونت را با گونه های مختلف معین می کند. شایع ترین قارچ ها، قارچ های ساپروفیت محیطی هستند که اسپور زیادی تولید می کنند (بیشتر از همه قارچ هایی که اسپورهای معلق در هوا ایجاد می کنند به خصوص ساپروفیت هایی که روی مواد آلی رشد می کنند)

✓ آسپرژیلوس ها، موکورال ها، قارچ های سیاه، مخمر های روی پوست و مخاط انسان، candida و مخمرهایی که اسپور معلق در فضا ایجاد می کنند مثل Cryptococcus neoformans که در فارس شایع هستند. قارچ ها بعد از ورود به یک شرایط گرم و مرطوب نیاز دارند که این شرایط در سینوس های temporal و maxilla و بینی وجود دارد (مرطوب، گرم و حاوی مواد غذایی موسینی)

✓ این قارچ ها پس از جاگیر شدن، اشکال و فرم های بالینی مختلف از سینوس های قارچی را سبب می شوند.



✓ فرم های غیر مهاجم:

Saprophytic fungal infection(a) : که رشد قارچ وجود دارد ولی مهاجم نیست و عوارض خاصی ندارد.

در سطح مجرای فوقانی در سینوس های فرد قارچ شروع به رشد می کند. کار خاصی انجام نمی دهد ولی به هر حال یک موجود خارجی است و موجب آزار برای بیمار می شود و به تدریج زمینه ساز فرم های دیگر بیماری می شود. (در کانال مجرا به صورت لایه ای از رشد قارچ قابل رویت می باشد)

• درمان: شست و شو سینوس ها و با درمان های typical باید قارچ را حذف کنیم.

fungus ball یا mycetoma (که mycetoma جزو بیماری های زیر جلدی است ولی توپ قارچی یک نوع از mycetoma است که هرجای بدن می تواند ایجاد شود) توده ی قارچی در حفرات قابل رویت است که افزایش حجم

پیدا کرده و حتی یک کلنی قابل لمس در معاینات و عکس CT مشخص است. (در صورت بزرگ شدن موجب بیرون زدگی حدقه چشم می شود) و گاهی حتی باعث ایجاد یک انسداد می شود.

- باید با نمونه گیری، معاینه بالینی، تشخیص آزمایشگاهی وجود آن تایید و سپس درمان شود.
- **درمان:** باید با جراحی توده را خارج کنند و به دنبال آن برای جلوگیری از عود کردن عفونت با داروهای ضد قارچی کنترل شود.
- فرد بیشتر از هرچیز دچار درد در ناحیه صورت می شود و وجود جسم خارجی را حس می کند.
- Rhinitis، و سردرد از دیگر علائم آن است.

(c) فرم آلرژی: الزاماً در این فرم، تهاجمی صورت نمی گیرد به خاطر وجود قارچ و آزاد شدن Ag قارچی واکنش آلرژیک و آسم بوجود می آید. واکنش type 1 immunologic را داریم که ازدیاد حساسیت نوع 1 و از نوع IgE است.

- **درمان:** داروهای ضد آسم و آلرژی مثل کورتیکواستروئیدها، NSAIDs، non steroid ها

(d) فرم اتوژینوفیلیک های غیر آلرژی: در این فرم حضور اتوژینوفیل ها را داریم و به دنبال آن ها ترشحات و موسین هایی دیده می شود که در آن ها نه تنها سلول های اتوژینوفیلی بلکه بلور شارکوت لیدن هم دیده می شود.

- بلور شارکوت لیدن: بقایای سلول های اتوژینوفیل، Ag ها ست که تبدیل به بلور های لوزی شکل 8 وجهی می شوند.

- **درمان:** عوامل زمینه ساز حذف شود و فرد درمان ضد قارچی بگیرد تا بهبود یابد.
- در این فرم در CT Scan التهاب مجاری و ترشحات دیده می شود.

✓ فرم های مهاجم:

- (a) فرم حاد مهاجم:** شایع ترین فرم آن عفونت mucormycosis است که جزو اورژانس های پزشکی می باشد. در این فرم قارچ رشد کرده و به خود بافت حمله می کند و خیلی سریع حدقه چشم را درگیر می کند و از طریق عصب بینایی به مغز می رسد و کمتر از یک هفته بیمار را از بین می برد.
- میزان مرگ و میر بیشتر از 98% است پس تشخیص بالینی و آزمایشگاهی باید خیلی سریع انجام شود و پس از تایید درمان را نیز انجام دهند.
 - بیشتر از همه قارچ های mucoral، Aspergillus ها و به دنبال آنها سایر قارچ ها، تاحدودی مخمر هایی چون Candida و قارچ های سیاه می توانند فرم مهاجم حاد را ایجاد کنند.
 - **تشخیص:** از ترشحات، پوسته ریزی ها و خونریزی نمونه گیری مناسب انجام می شود. معمول ترین نوع نمونه ترشحات به صورت نوار موسینی (یک توده لوله مانند) در مجرا است. که توسط پزشک متخصص بیرون کشیده می شود و برای آزمایشگاه فرستاده می شود. نمونه را باید با KOH شفاف کرده و رنگ آمیزی کنیم و در زیر میکروسکوپ به دنبال عناصر قارچی باشیم.
 - سپس کشت هم انجام داده می شود.

(b و c) انواع مزمن همانند نوع حاد هستند که زمان پیشرفت بیماری کند تر است (چند هفته تا چند ماه) ولی توسط همان نوع قارچ ها و با همان علائم ایجاد می شود.

مقدمه ای در مورد قارچ ها: قارچ ها قدرت متابولیسم بالایی دارند و نه تنها قدرت متابولیسم پایه و اولیه را دارند بلکه قادرند در یک مسیر فرعی به نام متابولیسم ثانویه هم وارد شوند. (جزو خصوصیات تقریباً منحصر به فرد قارچ هاست.)

✓ متابولیسم پایه: مسیری است که قارچ اقدام به سنتز موادی می کند که در حالت عادی به آنها نیازی ندارند ولی برای قارچ ها سودمند هستند و بسیاری از آنها امروزه برای انسان کاربردی هستند. (معمولاً در شرایط سخت و برای حفظ بقا این کار را انجام می دهد.)

- | | | |
|---|---|-----------------------|
| <p>1. Mycotoxin</p> <p>2. Pigment رنگدانه مثل β کاروتن، یا رنگ دانه هایی که در صنعت، دارو و مواد آرایشی استفاده می شود</p> <p>3. Antibiotic ها مثل پنی سیلین ها، سفالوسپورین و سیکلوسپورین و یا حتی داروی کاهنده کلسترول</p> <p>4. هورمون ها که در کشاورزی تحول بسیاری ایجاد کرده مثل هورمون gibberellin</p> <p>که از قارچ Gibberella fujikuroi گرفته می شود</p> | } | مواد متابولیک قارچ ها |
|---|---|-----------------------|

Mycotoxicoze

MycoToxin + سم که در واقع یک مسمومیت است نه یک عفونت

- ✓ انسان از ابتدای پیدایش می دانست که مواد غذایی کپک زده حالش را بد می کند.
- ✓ در قرون وسطی ماده ای را کشف کرد به نام Ergot که مواد اولیه ی LSD است که به عنوان hallucination و توهم زا در معابد و کلیسا ها در آن زمان استفاده می شد.
- ✓ امروزه این ماده کاربرد درمانی دارد Ergotamine ها برای سقط جنین اجباری و ناخواسته استفاده می شود.

• **تعریف mycotoxin : متابولیت ها و موادشیمیایی پیچیده با مولکول های کوچکی هستند که توسط قارچ های میکروسکوپی کیکی ایجاد می شوند و باعث ایجاد مسمومیت حاد و مزمن می شوند.**

- این مواد با خوردن مواد غذایی آلوده (نه قارچ) به بدن می رسند. حتی خیلی از مواد به ظاهر استریل مثل کنسرو ها که هیچ قارچی در آنها وجود ندارد می تواند حاوی میکوتوکسین ها باشند.
- کنترل و حذف این مواد خیلی سخت و تقریباً غیر ممکن است چون به حرارت مقاوم هستند و تنها راه حذف آنها دماهای خیلی بالا (بیشتر از 280 درجه سانتی گراد) است. در نتیجه می توان گفت تنها راه حذف آنها، معدوم کردن مواد غذایی است.

- ما مسمومیت با خوردن خود قارچ هم داریم که به آن mycetismus می گویند. قارچ های گوشتی سمی که شناسایی آنها راحت هم نیست، خصوصاً در فصل بهار که قارچ در محیط فراوان رشد می کنند، می توانند در شرایط خاصی سموم مهلکی ایجاد می کنند. قارچ های سمی شکل خاصی ندارند و شبیه قارچ های خوراکی هستند. (به جز قارچ های سمی چتری مثل Amanita verna و Amanita muscar)

- **Aflatoxin:** اولین مایکوتوکسین شناخته شده است.
- اولین بار در سال 1960 صنایع مرغداری آمریکا و حتی اروپا دچار بحران شد. مرغان و ماکیان بدون عفونت می مردند و وقتی آزمایشات را انجام دادند متوجه شدند احشاء آنها به خصوص ریه، کبد و کلیه آنها دچار نکروز می شد و حیوان از بین می رفت. سپس متوجه شدند فقط مرغ هایی این عوارض را نشان می دهند که از غلات آلوده که از آمریکای جنوبی وارد می شد، مصرف می کردند. (بخصوص بادام زمینی) که آنها را از برزیل تا آمریکا با کشتی می بردند که محیط مناسب مرطوب برای رشد قارچ را فراهم می کرده است. و حتی اگر قارچ را از بین می بردند، سم آنها باقی می ماند.
- ابتدا چون بیماری حاصل از این سم ناشناخته بود به آن x-disease گفتند.
- سپس چون در ابتدا در بوقلمون دیده شده بود به آن Turkey-x-disease گفته شد.
- بعد با تحقیقات بیشتر یافتند که از گونه ای خاص به نام *Aspergillus flavus* گرفته می شود. ابتدا نام سم را *Aspergillus flavus toxin* گفتند و برای خلاصه کردن آن *A flavustoxin* گفتند و در انتها آن را *Aflatoxin* نامیدند.
- بعد ها متوجه شدند فقط *Aspergillus flavus* این سم را ایجاد نمی کند، بلکه گونه های دیگر *Aspergillus* و حتی جنس های دیگر قارچی مثل پنی سیلیوم ها هم می توانند این سم را تولید کنند.
- افلاتوکسین ها زیر نور UV رنگ های مختلفی را تولید می کنند از جمله Green و Blue
- بر همین اساس بر حسب رنگی که تولید می کنند به دو گروه B و G تقسیم می شوند.
- این گروه های اصلی خود به گروه های فرعی B1, B2, B2a و G1, G2, G2a تقسیم می شوند.
- این سم آنقدر قوی است که وقتی انسان یا حیوان این سم را بخورد بعد از متابولیسم ایجاد شده در بدن او متابولیت های ایجاد شده از سم هم می توانند سمی باشند.
- مهمترین متابولیت افلاتوکسین گروه B، گروه M است (که از Milk گرفته شده است چون در شیر دام وجود دارد).
- غلات و علوفه دام ها اگر آلوده شود قارچ روی آن ها رشد می کند و می تواند سم زایی کنند (یا نان های کپک زده به دام می دهند) شیر گاو و گوسفند واجد متابولیت M است که با هیدورکسیلاسیون (واکنش سم زدایی در کبد) تبدیل به گروه M می شود که سمیت آن از گروه B کمتر است ولی خطر آن بیشتر است چون ما لبنیات را نسبت به غلات و دانه های روغنی به مقدار بسیار بیشتری می خوریم در نتیجه دچار مسمومیت مزمن با افلاتوکسین می شویم که امروزه یک معضل بسیار بزرگ در کشور ماست.
- افلاتوکسین از موتازن ترین و کارسینوژن ترین سموم شناخته شده است (در دوز مؤثر دیر یا زود فرد دچار سرطان می شود)
- مایکوتوکسین هایی هم توسط *fusarium* ها ایجاد می شوند (که ایجاد *keratomycois* می کرد)
- مایکوتوکسین دیگری که از گونه های دیگر آسپرژیلوس ها تولید می شود به نام **اُکراتوکسین یا اخراتوکسین (ochratoxin)** است که اولین بار *Aspergillus ochraceus* آن را تولید کرد.
- این سم در آب نامحلول است و در بافت چربی دام ها ذخیره می شود و انسان با خوردن گوشت دام درگیر می شود.
- سموم و موادی که در چربی حل می شوند در بافت های خاصی مثل نفرون ها تجمع پیدا می کنند و از جمله عوارض عمده *ochratoxin* ضایعات نفرونی و انواع کارسینوما های کلیه است.
- در برخی از منابع نوشته شده سرطانی وجود ندارد مگر آن که پشت پرده آن مایکوتوکسین ها باشند.

- **Fumonisin** که توسط *fusarium* تولید می شود اثر neurotoxic دارد و حتی حیوانات بزرگ را با یک وعده غله ی آلوده به کما، فلج و حتی مرگ می کشاند.
 - ✓ Fumonisin هم گروه بندی دارند که گروه B خیلی معروف است.
 - ✓ در غلاتی که از قبل با فوزاریوم آلوده شده باشند این سم تولید می شود و بیشتر از همه این سم در ذرت ایجاد می شود.
 - ✓ متأسفانه غله ی ذرت ایران نیز آلودگی زیادی با این سم دارند.
- **Trichothecene**: این سم از *fusarium* ها ایجاد می شود که اسم علمی آن **deoxynivalenol** است.
 - ✓ این سم اثرات گوارشی ایجاد می کند.
 - ✓ در گذشته به عنوان سلاح جنگی استفاده شده است (آمریکا در جنگ ویتنام به کار برد) به همین دلیل به آن **vomitoxin** یا سم **T2** می گویند.
 - ✓ در صورت دادن همزمان افلاتوکسین و trichothecene اثرات هم را به صورت synergistic تقویت می کنند.
- **Zearalenone** که توسط *fusarium* ها تولید می شود
 - ✓ از عمده ترین عوارض آن روی سلول جنسی و سیستم جنسی است چون ساختمانی شبیه هورمون های استروئیدی است.
 - ✓ باعث بلوغ زودرس کودکان زیر 10 سال و gynecomastia می شود و این عوارض در سنین بالاتر حتی باعث عقیمی می شود.
 - ✓ این سم در تنقلات حاوی آرد ذرت در ایران به وفور شناسایی می شود.

موضوع: عفونت های قارچی جلدی (Dermatomycosis) و کچلی ها (Dermatophytosis)

مدرس: دکتر کامیار زمردیان

دانشجو باید قادر باشد در پایان این جلسه به سوالات زیر پاسخ دهد.



داره موهام می ریزه! آیا کچلی گرفتیم؟
آیا ناخن هم ممکنه کچل بشه؟!
آیا حیوانات هم کچلی می گیرن؟
برای درمان کچلی چه کاری باید کرد؟

در قارچ شناسی یک اصطلاح کلی به نام عفونت های قارچی جلدی (Dermatomycosis) داریم. Dermatomycosis به کلیه عفونت هایی اطلاق می شود که توسط قارچ های ساپروفیت (saprophyte) مخمری یا رشته ای و همچنین قارچ های کراتین دوست به نام درماتوفیت (dermatophyte) در پوست و ضمایم آن مثل مو و ناخن ایجاد می شود. عوامل ایجاد کننده Dermatomycosis می توانند saprophyte ها باشند یا dermatophyte ها.

کچلی ها یا درماتوفیتوزیس (Dermatophytosis):

درماتوفیتوزیس یا کچلی هایی به عفونت هایی اطلاق می شود که توسط قارچ های کراتین دوست (keratinophilic) موسوم به درماتوفیت در پوست و مو ایجاد می شود. این قارچ های درماتوفیت بعد از ورود و جایگزین شدن در لایه شاخی پوست stratum corneum می توانند عفونت های کچلی را ایجاد کنند. در حقیقت Dermatomycosis زیر مجموعه ای از Dermatomycosis هستند.

کراتین یک پروتئین نامحلول در آب است و در طبیعت خیلی کم به عنوان سوبسترا مورد استفاده موجودات قرار می گیرد و میکروارگانیسم های بسیار محدودی هستند که می توانند از این ماده به عنوان سوبسترا استفاده کنند. کراتین در پوست، مو، ناخن، پرندگان، شاخ حیوانات و بدن برخی حشرات به مقدار زیادی یافت می شود و قارچ های Dermatophyte می توانند از آنها به عنوان منبع انرژی استفاده کنند. کچلی ها به صورت انتشار جهانی دارند و در تمام نقاط جهان یافت می شود. در ایران نیز به وفور یافت می شود. (قارچ های Dermatophyte از نظر تولید مثل جنسی در دسته Arthroderma قرار می دهند).

از نظر تولید مثل غیر جنسی (شکل ماکرو کونیدی) درماتوفیت ها را در سه جنس طبقه بندی می نمایند.

A- ترایکوفیتون (Trichophyton):

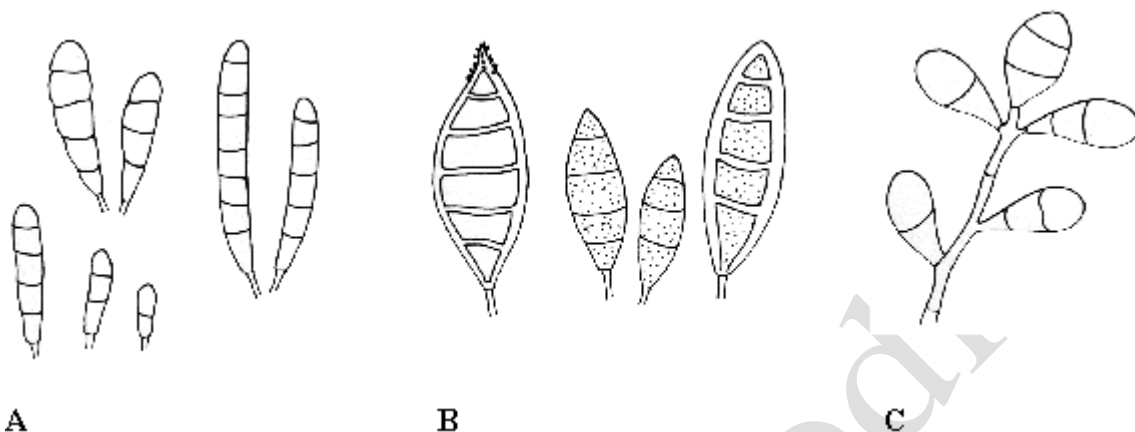
شکل ماکرو کونیدی این قارچ به صورت کشیده و مدادی شکل است. این جنس ۲۲ گونه دارد. اعضای این جنس قادرند که به پوست، مو و ناخن حمله کرده و ایجاد کچلی نمایند.

B- میکروسپوروم (Microsporum):

اگر شکل ماکرو کونیدی این قارچ ها حالت دوکی شکل داشته باشد و هر دو انتهای آن کشیده باشد آنها را در دسته میکروسپوروم قرار می دهیم. این درماتوفیت ها ۱۷ گونه دارند و قادرند به پوست و مو حمله کنند ولی عفونت ناخن ایجاد نمی کنند.

C- اپیدرموفیتون (Epidermophyton):

شکل ماکرو کونیدی این جنس گریزی شکل است. این جنس دارای ۲ گونه است و این درماتوفیت ها فقط در پوست و ناخن ایجاد عفونت نموده و در مو ایجاد عفونت نمی کنند.



همچنین بر اساس خصوصیات اکولوژی (زیست گاهی و نحوه انتقال به انسان) درماتوفیت ها را به سه دسته اصلی شامل Antropophylic (انسان دوست) Zoophilic (حیوان دوست) و Geophilic (خاک دوست) تقسیم بندی می کنند.

Antropophilic (انسان دوست):

میزبان اصلی این درماتوفیت ها انسان است. از طریق تماس با افراد آلوده یا وسایل آلوده به دیگران منتقل می شود. این درماتوفیت های انسان دوست در انسان ایجاد عفونت های خفیف و مزمن می کنند. واکنش های التهابی و پوسته ریزی کمی دارند و واکنش چرکی نداریم.

۱- *Epidermophyton floccosum* ← عامل شایع کچلی کشاله ران

۲- *Trichophyton rubrum* ← عامل شایع انواع کچلی بدن، سر و ناخن

۳- *Trichophyton mentagrophytes* ← عامل کچلی سر و بدن و ناخن

۴- *Trichophyton tonsurans* ← در کشتی گیران ایجاد کچلی بدن می کند.

۵- *Trichophyton violaceum* ← عامل مهم کچلی سر مدل Endothrix در نواحی جنوبی ایران

۶- *Trichophyton schoenleinii* ← عامل کچلی سر مدل Favus

Zoophilic (حیوان دوست):

میزبان اصلی آنها حیوانات است و از طریق تماس با حیوان آلوده یا محصولات آنها مثل پشم و چرم آلوده می توانند به انسان منتقل شوند و در انسان عفونت های حاد و شدید ایجاد کنند. در این دسته ۳ مورد را باید حفظ باشید.

۱- *Microsporum canis* ← از طریق سگ یا گربه می توانند به انسان منتقل شوند و باعث کچلی سر و بدن شوند.

۲- *Trichophyton mentagrophytes*

۳- *Trichophyton verrucosum* ← عامل شایع کچلی در گاو و گوسفند محسوب می شوند و از طریق تماس با احشام آلوده می توانند به انسان منتقل شوند. *Trichophyton verrucosum* تنها گونه

ای است که علیه آن واکنس وجود دارد و این واکنس حاوی کونیدی های زنده قارچ است. ولی ایمنی که این واکنس می دهد دائمی و طولانی مدت نیست و فقط کاربرد حیوانی دارد.

Geophilic (خاک دوست):

این درماتوفیت ها از طریق تماس با خاک می توانند به انسان یا حیوان منتقل می شوند و عفونتی بسیار شدید، چرکی و التهابی ایجاد می کنند. *Microsporum gypseum* در این دسته قرار دارد.

Some of the main dermatophytic fungi that infect humans.

Anthropophilic	Zoophilic	Geophilic
<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Microsporum canis</i> (cats, dogs)	<i>Microsporum gypseum</i> (commonly infects humans)
<i>Microsporum audouinii</i>	<i>Microsporum equinum</i> (horses)	<i>Trichophyton terrestre</i>
<i>Microsporum ferrugineum</i>	<i>Microsporum nanum</i> (soil/pigs)	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var <i>interdigitale</i>	<i>Microsporum persicolor</i> (rodents)	
<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton equinum</i> (horses)	
<i>Trichophyton tonsurans</i> <i>Trichophyton violaceum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var <i>mentagrophytes</i> (mice, rodents)	
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	<i>Trichophyton verrucosum</i> (cattle)	

در جدول هر چه از سمت درماتوفیت های انسان دوست به سمت درماتوفیت های خاک دوست حرکت کنیم، شدت عفونت ها افزایش یافته و عفونت حادتر می گردد. علت این امر چیست؟ ...

نکته مهم: عفونت های درماتوفیتوزیس (کچلی) به دنبال تهاجم مستقیم قارچ ها به بافت میزبان رخ نمی دهد، بلکه عامل اصلی علائم بالینی که مشاهده می شود واکنش بدن نسبت به آنزیم ها و متابولیت های ترشح شده توسط این قارچ ها است. آنزیم هایی نظیر *elastase*, *proteinase*, *keratinase* و ... از فاکتورهای مهم بیماری زای درماتوفیت ها هستند.

در شدت واکنش بدن دو عامل نقش دارد:

۱- گونه درماتوفیت: گونه های مختلف درماتوفیت ها، شدت تولید آنزیم های متفاوتی دارند. از گونه های انسان دوست به سمت گونه خاک دوست شدت واکنش بیشتر می شود (در گونه انسان دوست متابولیت زایی و اسپورزایی کمتر است). گاهی در *Dermatophyte* های انسان دوست شدت عفونت به قدری کم است که خود فرد هم متوجه آلودگی قارچی نمی شود. این درماتوفیت ها به نوعی به فرم فلور نرمال بدن در

می آیند مثل بیماری کچلی پنهان پا. Occult tinea pedis که قارچ درماتوفیت در آنها وجود دارد ولی هیچ عارضه ای ایجاد نمی کند.

۲- حساسیت میزبان: در مورد حساسیت، فقط دانستن اینکه حساسیت بعضی افراد نسبت به قارچ ها زیاد و حساسیت بعضی دیگر کم است کافی است. در کل دانستن این نکته ضروری است که بدن یک مقاومت ذاتی نسبت به این کچلی ها دارد و مقاومت از یکسری فاکتورهای سرمی ناشی می شود مثل Alpha 2 Complement, macroglobulin و پروتئین هایی نظیر ferritin که به آهن متصل می شوند و مانع از در دسترس قرار گرفتن آهن آزاد برای قارچ ها می شوند. همچنین اسیدهای چرب که در غدد سباسه پوست وجود دارند نیز خاصیت ضد قارچی دارند. فاکتور دیگر shedding (turnover) یا پوسته ریزی است که باعث می شود قارچ به سمت خارج رانده شود. زمانی که عفونت قارچی در سطح پوست ایجاد می شود بدن واکنش پوسته ریزی را در مقابل این قارچ ها ایجاد می کند. هورمون های جنسی نظیر پروژسترون نیز خاصیت ضد قارچی دارند. به همین دلیل برخی کچلی های سر بعد از بلوغ به صورت خود به خودی بر طرف می شود. پاسخ بدن نسبت به عفونت های قارچی Dermatophyte عموماً از نوع ایمنی سلولی cellmediated Immunity است. خصوصاً بازوی Th1 آن. در بازوی Th1 سایتوکاین های IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ هستند و بازوی Th2 نقش زیادی ندارد (IL4, IL10)

نکات اپیدمیولوژیک در درماتوفیتوزیس

- ۱- سن شروع عفونت (Age of onset): برخی از اشکال کچلی ها در سنین خاصی شایع تر هستند مثلاً کچلی سر در بچه ها و کچلی بدن در بالغین و کچلی ناخن نیز در سنین بالا و کهولت شایع می شود.
- ۲- جنسیت نیز در ابتلا به کچلی موثر است. کچلی سر در پسر بچه ها شایع تر از دختران است. یکی از علل این امر افزایش سریع تر هورمون های جنسی در دختران (پایین تر بودن سن بلوغ) و نیز کوتاه بودن موی پسرها است که این امر باعث می شود که اسپوره های قارچ راحت تر بر روی سطح پوست سر قرار گیرند.
- ۳- نژاد و انتشار جغرافیایی (Race and geographical distribution) نیز در ابتلا به برخی کچلی ها موثر است. برخی از آنها انتشار جهانی دارند و برخی نیز محدود به ناحیه خاصی هستند.
- ۴- ایجاد اپیدمی های کوچک و بزرگ: بعضی از Dermatophyte ها می توانند در بین افرادی که با هم زندگی می کنند باعث ایجاد بیماری می شوند مثل افراد یک خانواده یا در خوابگاه ها و سربازخانه ها
- ۵- نقش ژنتیک در ابتلاء به کچلی ها تا به حال شناخته شده نیست اما دیده اند که گونه Trichophyton concentricum که نوع خاصی از کچلی بدن را ایجاد می کند در قبایل خاصی از آمریکای جنوبی باعث ایجاد بیماری می شود و افراد این قبایل دارای HLA-Typing خاصی هستند.

علائم بالینی (Clinical manifestation):

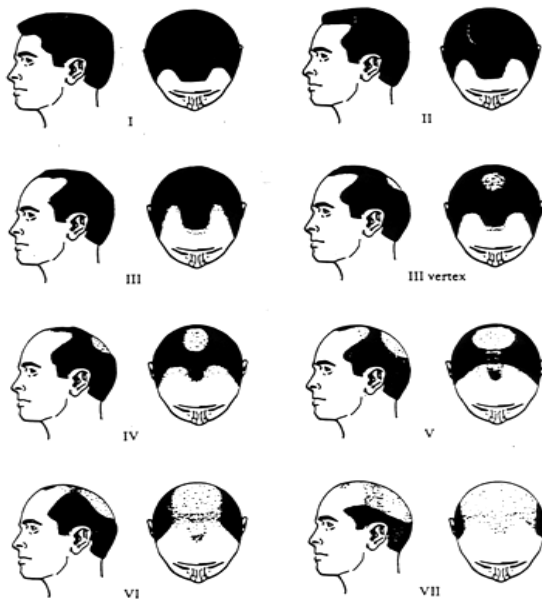
از نظر علائم بالینی کچلی ها را بر حسب اینکه درماتوفیت چه قسمتی از بدن را درگیر کرده باشد به دسته های مختلفی تقسیم می کنیم.

Tinea capitis (کچلی سر)	Tinea corporis (کچلی بدن)	Tinea pedis (کچلی پا)
Tinea mannum (کچلی دست)	Tinea cruris (کچلی کشاله ران)	Tinea barbae (کچلی ریش)
Tinea unguium (کچلی ناخن)	Tinea imbricate (نوعی کچلی بدن)	

کچلی سر (Tinea Capitis):

نکته اول: هر گردی گردو نیست!

کچلی های سر مدل مردانه (آندروژنیک) علل و درمان کاملاً متفاوت دارند. افتراق آنها از کچلی سر قارچی اهمیت فراوان دارد.



کچلی سر (Tinea capitis) به عفونت های

درماتوفیتی پوست سر، موها، ابروها و مژه ها اطلاق می شود. در سنین کودکی شیوع بیشتری دارد. در پسرها بیش از دختران مشاهده می شود. بسته به نوع آلوده شدن موها کچلی سر را به سه دسته تقسیم می کنیم.

Ecto thrix (Gray patch)

Endo thrix (Black dots)

Favus

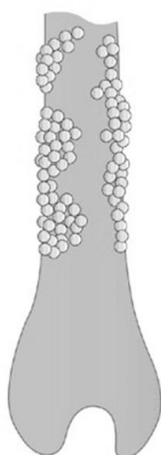
شروع عفونت در هر سه مورد یکسان است. بعد از اینکه اسپورهای قارچی روی سطح سلول های اپی تلیال سر قرار گیرند یک دوره کمون یا incubation را داریم که یک تا چند ماه طول می کشد. بعد قارچ به صورت شعاعی یا گریز از مرکز رشد می کند و به رشد خود ادامه می دهد تا به فولیکول های مو برسد. سپس فولیکول مو را سوراخ کرده و وارد ساقه مو می شود و آنجا در دو جهت بالا و پائین شروع به رشد می کند اما نمی تواند ریشه مو و بخش های زنده مو را آلوده کند. چون در ریشه مو عروق خونی و فاکتورهای سرمی را داریم و این فاکتورها مهار کننده رشد قارچ های درماتوفیت می باشند. بنابراین قارچ در ساقه مو تا حدی به سمت پایین پیش می رود که بافت های آن غیر زنده هستند. به این حاشیه که قارچ تا آنجا پیش روی می کند حاشیه آدامسون (adamson's fringe) می گویند و در پائین تر از حاشیه آدامسون قارچ قادر به رشد نیست.

کچلی سر مدل اکتوتریکس (Ectothrix):

در این شکل از کچلی سر قارچ به سمت بالای ساقه مو رشد نموده و سپس ساقه مو را سوراخ کرده و در اطراف ساقه مو شروع به اسپورزایی می کند. موهای آلوده به علت وجود اسپورها در اطراف ساقه، شفافیت خود را از دست داده و دارای جلای خاکستری می شوند که به آن لکه خاکستری (Gray Patch) می گویند که مشخصه کچلی اکتوتریکس است. گاهی موها در فاصله ۲-۳ میلی متری سطح پوست شکسته می شوند و منجر به ایجاد لکه بی مو (Bald Patch) می گردد. قرمزی (erythematous) و خارش، ریزش و پوسته پوسته شدن (البته کم) و بعضی اوقات ضایعات حلقوی نیز ایجاد می شود. در این بیماری چون

ریشه مو مبتلا نشده و آسیب ندیده پس از درمان می بینیم که موها رویش دوباره پیدا می کنند و این کچلی دائم نیست. اگر عامل ایجاد کننده التهاب گونه حیوان دوست باشد می تواند یکسری ضایعات شدید و التهابی به نام کریون (kerion) ایجاد کنند. کریون در حقیقت یک آبسه شدید و التهابی از نوع Dermatophyte است که متشکل از عناصر قارچی، سلول های اپی تلیال و سلول های التهابی است و معمولاً با چرک و crust همراه است.

در مرحله بعد قارچ در سطح پوست سر رشد کرده و فولیکول های بیشتری را مبتلا می کند و بعد از مدتی موهای آلوده خود به خود می ریزند و قارچ کاملاً از سطح پوست سر حذف می شود.



برای تشخیص این بیماری از دو روش استفاده می شود:

- ۱- از شخص history گرفته می شود که آیا با حیوان و یا خاک در تماس بوده یا خیر.
- ۲- از لامپ wood استفاده می کنیم که در صورت آلوده بودن، موها نور فلورسنت با رنگ خاص از خود ساطع می کنند.
- ۳- نمونه گیری مستقیم: در این روش پوسته های آلوده سر را با اسکاپل استریل و موهای آلوده را با موچین جدا نموده و پوسته ها را با KOH شفاف می کنیم. در تمام انواع کچلی ها، در بررسی پوسته های آلوده مسیلیوم های قارچی دارای دیواره عرضی مشاهده می کنیم که در انتها به قطعات چهار گوش به نام آرتروکونیدی (Arthroconidia) شکسته می شوند. همچنین همچنین در بررسی موهای آلوده زنجیره اسپورها در اطراف ساقه مو مشاهده می گردد. (برای بررسی نمونه های مو از محلول lactophenol نیز استفاده می شود).
- ۴- کشت نمونه ها:

برای قارچ های Dermatophytes از محیط کشت سابورود آگار حاوی کلرآمفنیکل و سیکلوهاگزامید استفاده می کنیم. به این محیط کشت برای جلوگیری از رشد باکتری های ماده chloramphenicol (محیط Sc) و برای جلوگیری از رشد ساپروفیت ها cyclohexamide (محیط SCC) اضافه شده است. گر محیط SCC نباشد قارچ های ساپروفیت ظرف ۲-۱ روز کل پلیت محیط کشت را اشغال می کنند.

Endothrix:

شروع عفونت در مدل Endothrix دقیقاً مشابه Ectothrix است به این صورت که ارگانیسم قارچی یا اسپورهای آن روی سطح پوست قرار می گیرند و به صورت گریز از مرکز رشد می کنند و خود را به فولیکول

مو می رساند و مو را سوارخ کرده و وارد ساقه می شوند. در این مدل نیز ریشه ها مورد تهاجم قرار نمی گیرند و تنها تفاوت آن با مدل Ectothrix این است که وقتی ارگانیسم قارچی وارد مو شد از آن خارج نمی شود و در داخل ساقه مو شروع به اسپورزایی می کند و زنجیره اسپورها را داخل ساقه مو داریم. به علت فشار توده اسپورها در داخل ساقه مو می بینیم که موها حالت پیچ خورده پیدا می کنند. به علت همین فشار اسپورها گاهی موها در فاصله ۲-۳ میلی متری سطح پوست می شکند. اگر به طور عمود به سطح پوست نگاه کنیم به علت وجود اسپورها در داخل ساقه، موهای شکسته شده به صورت نقاط سیاه رنگ دیده می شود و به این حالت black dots یا لکه سیاه می گویند. دیدن black dots ها خاص کچلی Endothrix است.

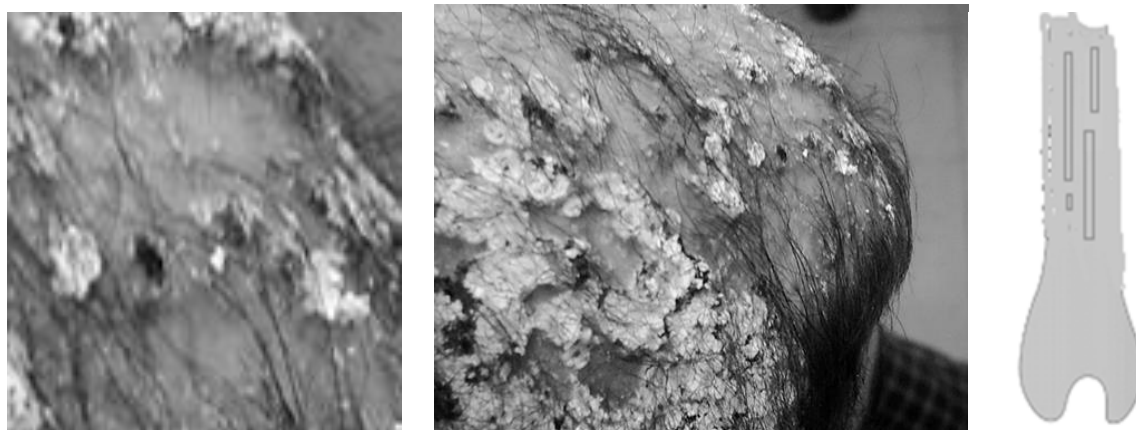


علائم بالینی این بیماری به صورت قرمزی، التهاب، پوسته ریزی کم و خارش خفیف است. معمولاً عوامل ایجاد کننده کچلی Endothrix قارچ های Dermatophyte انسان دوست هستند و ما انتظار داریم که از واکنش های التهابی نسبت به کچلی Ectothrix کاسته شده باشد. در اینجا به طور معمول ضایعات کریون دیده نمی شود چون این قارچ ها انسان دوست هستند و با میزبان سازگاری پیدا کرده اند. تشخیص آزمایشگاهی مدل Endothrix شبیه مدل Ectothrix است. در داخل پوست های آلوده، ما می توانیم میسلوهای قارچ را مشاهده کنیم که به قطعات Arthroconidi شکسته شده اند. تفاوتی که وجود دارد این است که ما در بررسی میکروسکوپی موهای آلوده زنجیره اسپورها را در داخل ساقه مو مشاهده می کنیم در حالی که در کچلی مدل Ectothrix زنجیره اسپورها در خارج از ساقه مو رشد می کند.

Favus

عامل این بیماری یک گونه انسان دوست به نام Trichophyton schoenleinii است. در گذشته در کشور ما بسیار شایع بوده و از دهه ۷۰ به بعد از شیوع آن کاسته شده و الان می بینیم که در جمعیت مهاجرین افغانی ما مجدداً شروع به افزایش پیدا کرده و می تواند به عنوان یک عامل برای شروع مجدد این بیماری محسوب شود. کچلی سر مدل favus در انسان ایجاد ضایعاتی به نام Cap-shaped (فنجانی شکل) یا اسکوچولا (scutula) می نماید. این ضایعات معمولاً پوشیده شده از یک لایه اپی تلیوم سفید رنگ است که متشکل از عناصر قارچی، سلول های التهابی و سلول های اپی تلیوم می باشد. اگر این لایه اپی تلیوم کنار زده شود می بینیم که پوست زیر آن قرمز و ملتهب است و در زیر آن scutula را می توانیم مشاهده کنیم. این ضایعات معمولاً دارای بوی نامطبوع هستند و بویی شبیه به بوی پنیر فاسد شده یا بوی لانه موش می دهند. این بیماری معمولاً محدوده افراد خانواده را در بر می گیرد و چند نفر از افراد خانواده را دچار می کند. شروع این عفونت نیز شبیه به دو مورد قبلی است. ارگانیسم قارچی روی پوست سر قرا می گیرد و سپس وارد ساقه مو شده ولی بر خلاف دو مورد قبلی اسپورزایی نمی کند و به صورت رشته ای باقی

می ماند و ما میسلیوم های قارچ را در داخل ساقه مو مشاهده می کنیم. (میسلیوم ها به شکل لوله های تو خالی مشاهده می شوند). در این کچلی فولیکول های مو ممکن است دچار آسیب دیدگی شوند و اگر درمان به موقع صورت نگیرد می توانند باعث کچلی دائم شوند. ضایعات scutula در سطح پوست دارای عمق هستند. تشخیص آزمایشگاهی در مدل favus نیز شبیه به دو مورد قبلی است و در درون پوست میسلیوم های قارچ را می توانیم مشاهده کنیم که به قطعات Arthroconidi شکسته می شوند و در بررسی میکروسکوپی موهای آلوده می توانیم در داخل ساقه مو میسلیوم های تو خالی را مشاهده کنیم.



Treatment: برای درمان کچلی ها سه داروی مناسب وجود دارد:

انتخاب اول Griseofulvin است. مصرف این دارو به همراه غذاهای چرب توصیه می شود. در مصرف طولانی این دارو می تواند عوارض کبدی ایجاد کند. داروی بهتری که الان در بازار وجود دارد Terbinafine است و عوارض جانبی Griseofulvin را ندارد و تنها اشکال Terbinafine قیمت بالای آن است.

دسته سوم ترکیبات آزول هستند مثل Itraconazole یا Fluconazole. درمان کچلی سر و ناخن بصورت خوراکی (نه موضعی) می باشد.

کچلی بدن (Tinea Corporis):

کچلی بدن به عفونت های درماتوفیتی بدن و اندام ها اطلاق می شود به جز کف دست و کف پا و کشاله ران. عامل کچلی بدن معمولاً "Dermatophyte" های انسان دوست. علائم بالینی به دو صورت ضایعات حلقوی (Annular) و وزیکولار (vesicular) دیده می شود.

ضایعات حلقوی Annular که اصطلاحاً به آنها Tinea Circinate گفته می شود به این صورت هستند که بعد از قرار گرفتن قارچ بر روی سطح پوست به صورت شعاعی یا گریز از مرکز رشد می کند و بعد از مدتی ضایعه به صورت یک لکه قرمز رنگ (erythematous) در می آید. بعد از گذشت زمان مشاهده می کنیم که ارگانیزم قارچی خود به خود از مرکز ضایعه حذف می شود و مرکز ضایعه بهبود می یابد. پس یک ضایعه قرمز رنگ داریم با حاشیه ای کاملاً فعال و ملتهب و برآمده که مرکز آن بهبود یافته است. به مرور زمان ممکن است این مرکز بهبود یافته مجدداً فعال شود و دوباره یک حلقه قرمز رنگ در داخل حلقه اولیه ایجاد شود و این روند بهبود یافتن و آلوده شدن به صورت متناوب تکرار شود و ضایعات به صورت یک سری حلقه های تو در تو دیده (Polycyclic) می شوند. دقت شود که حاشیه ضایعات کچلی ها، ملتهب، فعال و برآمده هستند که در تشخیص کچلی بسیار کمک کننده است.

فرم دیگر ضایعات vesicular هستند که دارای وزیکول های متعدد و گاهی اوقات همراه با کریون در نواحی مشخصی از بدن دیده می شوند. اگر عامل Dermatophyte یک عامل حیوان دوست باشد، ضایعات vesicular ایجاد می شود که ممکن است همراه با کریون باشند.

گاهی اوقات این قارچ های Dermatophyte در اطراف فولیکول های مو کلونیزه شده و آنها را درگیر می نمایند و در اطراف ساقه مو و در داخل فولیکول ها ایجاد واکنش های granulomatose و میکرو آبسه می کنند. این مورد بیشتر در خانمهایی که پای خود را با تیغ اصلاح می کنند مشاهده می شود و به آن majocchi's granuloma می گویند. (واکنش گرانولوماتوز همراه با میکروآبسه های متعدد در اطراف فولیکول مو در پوست).

اگر ضایعات کچلی بدن بر روی صورت ایجاد شود به آن Tinea facialis گفته می شود. (در ۳-۴ درصد موارد این ضایعه بر روی صورت است). در اینجا تشخیص افتراقی این بیماری از دیگر بیماری ها مثل demodicosis، lupus erythmatous، contact dermatitis، seborrheic dermatitis مهم است.

حالت خاصی از کچلی صورت داریم که در آن بیمار یا پزشک به اشتباه از ترکیبات استروئیدی جهت درمان ضایعه استفاده می نمایند. در این حالت علائم تیپیک ضایعه کچلی از بین رفته و التهاب و پوسته ریزی کاهش می یابد اما ضایعه باقی مانده و به محض قطع درمان، ضایعه و التهاب شروع به افزایش می کنند. به این حالت خاص Tinea incognito گفته می شود.

* Dermodicosis ← یک بیماری است که در اثر مایت های دمودکس ایجاد شده و در تشخیص افتراقی کچلی صورت و اکنه مطرح است.

[جهت مطالعه بیشتر: ← Tinea imbricata نوعی کچلی خاصی از بدن و عمدتاً محدود به نواحی خاصی از آمریکای جنوبی است و در افرادی که در قبایل آن منطقه به صورت بدوی زندگی می کنند دیده می شود. عامل آن گونه انسان دوستی از Dermatophyte ها به نام Trichophyton concentricum است. ضایعه ای که این قارچ ها بر روی بدن ایجاد می کند به صورت یک سری حلقه های متعدد تو در تو دیده می شود و ضایعات آن اغلب همراه با خارش و پوسته ریزی است و این ضایعات خواب دار هستند (مثل خواب قالی). علت این امر این است که سلول های اپی تلیال از ۳ سمت جدا شده و از یک سمت متصل باقی می ماند و وقتی که از یک سمت بر روی پوست دست بکشیم چیزی احساس نمی کنیم ولی اگر از سمت مخالف دست بکشیم حالت خاردار بودن اپی تلیوم را احساس می کنیم. در قبایلی که این عفونت ها در آنها شایع است دارای HLA-typing خاصی هستند.]

درمان کچلی بدن:

استفاده از ترکیبات ضد قارچ مثل پماد Terbinafine، استفاده از پمادهای آزول (مثل پماد itaconazole) و در صورتی که ضایعات خیلی زیاد باشد و به درمان موضعی پاسخ ندهند از ترکیبات آزول به صورت خوراکی می توانیم استفاده کنیم.

واکنش اید (Id reaction) :

واکنش Id در حقیقت یک واکنش آلرژیک ثانویه است نسبت به آنزیم ها و متابولیت های قارچ در ناحیه دیگری از بدن که دچار کچلی نیست. به عنوان مثال فردی کچلی پا دارد و این آنزیم ها و متابولیت ها از طریق جریان خون به ناحیه دیگری از بدن می روند و ایجاد یکسری vesicle در ناحیه دیگری از بدن می کنند. محل شایع این وزیکول های Id مچ دست و کنار ناخن های بدن است. اگر از این وزیکول ها نمونه

برداری کنیم نمی توانیم ارگاناسم قارچی را از آنها جدا کنیم. عوارض آن خارش و قرمزی است و گاهی اوقات خود مریض متوجه نمی شود که به کچلی مبتلا شده است. ممکن است فرد، فرم خاصی از کچلی پا *Tinea pedis* را داشته باشد ولی علائم بالینی آن را بروز ندهد و متابولیت های قارچی در اطراف انگشت و مچ دست ایجاد وزیکول می کنند. مراجعه بیمار به پزشک در این گونه موارد فقط به خاطر واکنش *Id* صورت می گیرد. برای درمان قطعی و کامل *Id* حتماً باید محل اولیه عفونت *Dermatophyte* درمان شود و برای درمان موقت می توان از ترکیبات استروئیدی برای کاهش خارش و ریزش پوست ناحیه مچ دست و اطراف ناخن استفاده کرد.



شکل (از راست به چپ): ضایعات پلی سیکلیک (حلقه های تو در تو) در کچلی بدن، گرانولوم مajoکی در فردی مسن، واکنش اید کچلی ناخن (*Tinea unguium*):

در قارچ شناسی اصطلاحی داریم به نام اونیکومایکوزیس (*Onychomycosis*) اونیکومایکوزیس به کلیه عفونت های قارچی ناخن گفته می شود و اگر عامل آلوده کننده ما قارچ درماتوفیت باشد به آن کچلی ناخن (*Tinea unguium*) گفته می شود که یکی از زیر مجموعه های اونیکومایکوزیس محسوب می شود. حدود ۵۰ درصد عفونت های ناخن توسط قارچ ها ایجاد می شود که از این میزان حدود ۴۰-۵۰ درصد توسط قارچ های اونیکومایکوزیس ایجاد می شود (اغلب عفونت های ناخن توسط قارچ های مخمری *Candida* ایجاد می شود). در کچلی ناخن درگیری ناخن ها به اشکال زیر ممکن است دیده می شود.

1- Distal lateral subungual onychomycosis

ناخن ها از ناحیه انتها و کناره درگیر می شوند و بستر ناخن هم درگیر شده باشد

2- Proximal subungual onychomycosis

در این حالت ناخن ها از ناحیه *Proximal* (یا ابتدای ناخن) درگیر شده و بیشتر در بیماران *HIV* مثبت دیده می شود. این شکل بیماری به نوعی می تواند پیش آگهی بیماری ایدز باشد.

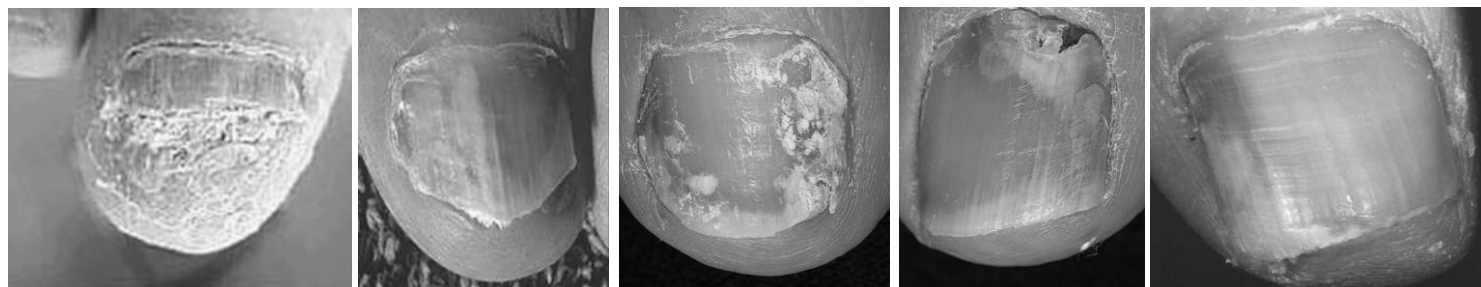
3-Superficial white onychomycosis

در این حالت بر روی ناخن یکسری لکه های سفید رنگ مشاهده می شود

4- Endonix

در این حالت ارگاناسم قارچی از انتها وارد صفحه ناخن می شود و انتهای ناخن حالت شیاردار یا زیگ زاگ شکل پیدا می کند.

در همه حالت های بالا پیشرفت عفونت می تواند منجر به از بین رفتن کامل صفحه ناخن شود که اصطلاحاً "total dystrophic onychomycosis" می گویند. برای درمان کچلی ناخن از Griseofulvin و Terbinafine و در مرحله بعد از ترکیبات آزلول به صورت خوراکی استفاده می کنیم.



شکل اشکال مختلف کچلی ناخن (از راست به چپ): دیستال لترال اونیکومایکوزیس ، پروکسیمال اونیکومایکوزیس، وایت سوپرفیشیال اونیکومایکوزیس، اندونیکس و توتال دیستروفیک اونیکومایکوزیس

کچلی پا (Tinea pedis):

به عفونت های درماتوفیتی پا گفته می شود. این عفونت بیشتر در افرادی که مدت زیادی کفش به پا دارند یا افرادی که از کفش های دارای تهویه نامناسب استفاده می کنند دیده می شود. سربازها، فوتبالیست ها و ... چون گرما و عفونت (منظور همون رطوبت است) از عوامل ایجاد کننده این عفونت محسوب می شوند.

انتقال این بیماری می تواند از فرد به فرد باشد و به همین دلیل توصیه می شود که در مکان های عمومی مثل استخر و سونا حتماً از دمپایی شخصی استفاده شود. استفاده از جوارب های نخی و پاک کردن بین انگشتان پا بعد از استحمام می تواند از بروز این عفونت جلوگیری کند. کچلی پا در مردان شایع تر از خانم ها است. گفته می شود که ۲۰-۱۵ درصد مردانی که به سنین بلوغ رسیده اند ۳۵-۲۰ سال می توانند به کچلی پا مبتلا شوند.

از نظر علائم بالینی این کچلی را می توانیم به صورت های متفاوتی مشاهده کنیم در درمان کچلی پا هم مثل کچلی بدن از تربینافین یا ترکیبات آزلول به صورت موضعی و اگر به درمان موضعی پاسخ ندهد از درمان خوراکی استفاده می کنیم.

از نظر علائم بالینی این کچلی را می توانیم به صورت های متفاوتی مشاهده کنیم و شایع ترین فرم آن فرم بین انگشتی است.

۱- chronic interiginous (interdigital):

فرم بین انگشتی مزمن که بیشتر در بین انگشتان ۳-۴ و ۴-۵ دیده می شود و پوست بین انگشتان قرمز و ترک خورده (Fissure) است. فرد احساس سوزش و خارش دارد. گاهی یک لایه اپی تلیوم سفید رنگ روی ضایعه دیده می شود که متشکل از سلول های اپی تلیال و عناصر قارچی است که پوسته ریزی دارد و گاهی بین انگشتان دیده می شود.

۲- chronic hyper keratotic papulasquamous (Moccasin or drytype):

فرم پوسته پوسته مزمن است که این فرم تشخیص درمان آن مشکل است. معمولاً پوست پا حالت صورتی رنگ پیدا می کند. خصوصاً در کف و کناره های پا پوشیده شده از پوسته های ریز و آردی شکل که اصطلاحاً گفته می شود پوست حالت پوست گوزن پیدا می کند.

۳- Subacute and vesicular:

در این فرم می توانیم ضایعات متعدد التهابی همراه با وزیکول و پوسچول را در کف پا مشاهده کنیم

۴- تمام موارد بالا می توانند به فرم زخمی شونده و حاد تبدیل شوند (Acute ulcerative and vesiculopustular) که گاهی اوقات می توانند با عفونت های باکتریایی هم همراه شوند و پای این افراد هم معمولاً بوی نامطبوعی می دهد. در درمان کچلی پا هم مثل کچلی بدن از ترکیبات آزول به صورت موضعی و اگر به درمان موضعی پاسخ ندهد از درمان خوراکی ترکیبات آزول و Terbinafine استفاده می کنیم.

کچلی کشاله ران (Tinea cruris):

بیشتر در افراد بالغ و مردان دیده می شود و ضایعات آن خیلی شبیه به کچلی بدن است و دارای ضایعات با لکه های قرمز رنگ با حاشیه فعال، برجسته و متورم همراه با پوسته ریزی و خارش هستند. همچنین استفاده از شلوارهای تنگ و پلاستیکی شانس ابتلا به این عفونت را بسیار افزایش می دهد.

تشخیص افتراقی که در اینجا مطرح است یکی با بیماری کاندیدیازیس نواحی چین دار و دیگری با بیماری اریتراسما مطرح می باشد.

(ضایعات اریتراسما دارای ضایعات قهوه ای رنگ هستند و پوسته های ریز و آردی شکل دارند و این ضایعات عمدتاً خشک هستند. لامپ wood در هنگام تشخیص در erythrasma به ما فلورسنت مرجانی می دهد. Candidiasis معمولاً حاشیه فعال ندارند و همچنین دارای وزیکول های اقماری است.)

درمان کچلی کشاله ران هم دقیقاً مثل کچلی بدن و پا است. استفاده از terbinafine و ترکیبات آزول به صورت موضعی

نکات مهم و کلی در تشخیص و درمان کچلی ها

درمان کچلی پا و کشاله ران مشابه کچلی بدن (تربینافین موضعی، ترکیبات آزول موضعی)

درمان کچلی ناخن و سر خوراکی (تربینافین یا گریزوفلووین)

جهت تشخیص آزمایشگاهی ضایعات کچلی در تمامی اشکال کچلی ها پوسته ها را با پتاس شفاف کرده و در بررسی میکروسکوپی آنها می توان مسیلیوم های قارچی دارای دیواره عرضی مشاهده می کنیم که در انتها به قطعات چهار گوش به نام آرتروکونیدی (Arthroconidia) شکسته می شوند. برای تکمیل تشخیص بیماری و شناسایی گونه ها، قسمتی از نمونه ها را در محیط SCC کشت داده و بعد از گذشت یک تا دو هفته پلیت ها را از نظر وجود کلنی قارچ های درماتوفیت بررسی نموده و جواب قطعی را به بیمار می دهیم.

منابع

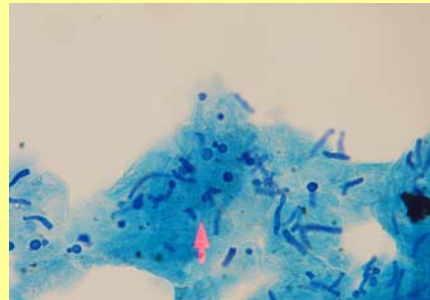
کتاب قارچ شناسی پزشکی تالیف دکتر شهلا شادزی

کتاب قارچ شناسی پزشکی جامع تالیف دکتر فریده زینی

Essential of Clinical Mycology (2011) Kauffman, Pappas

Media & solutions

- **Direct exam:**
- **KOH (10-20%)** for all samples(scale, hair, biopsy,...)
- **Culture:**
- **Media: Sabouraud dextrose agar (s)**
- **Staining**
- **Methylen blue**



Identification of fungi

• Macroscopic (Study of colony)

- - مطالعات ماکروسکوپی - جنس کلنی (پریزی- خامه ای)، سرعت رشد کلنی، وجود پیگمان در پشت و روی کلنی
- -مطالعات میکروسکوپی- وجود ماکرو و میکروکونییدی- ساختمانهای میسلیمی شبیه فتر، شانیه و ...

• Microscopic

- Sporulation structure
- (Macro & Micro conidia)



Aspergillus fumigatus

کلنی پنبه ای برنگ سبز تیره



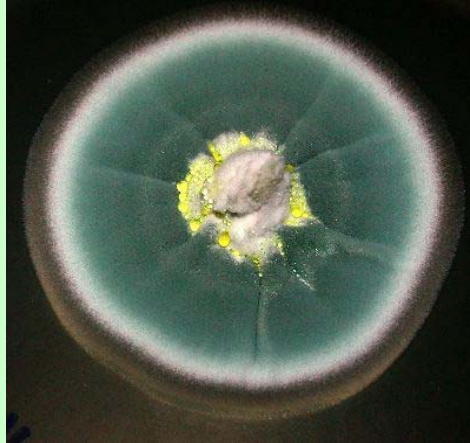
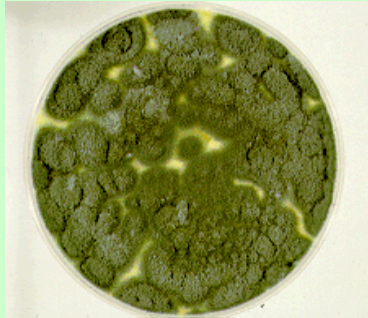
Aspergillus fumigatus

وجود ساختمان حبابچه بنام
وزیکول و روی آن
ساختمان فیالاید و
میکروکنیدی



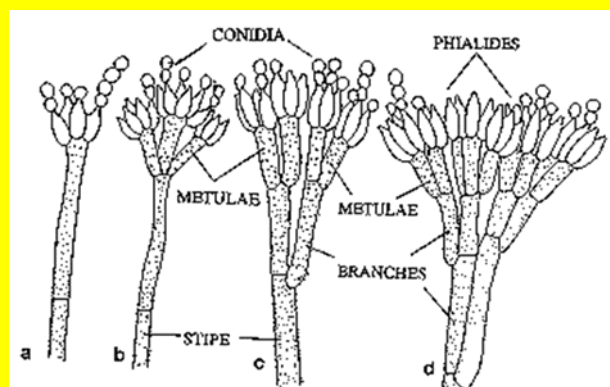
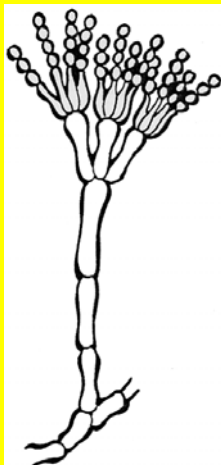
Penicillium

کلنی پودری- پنبه ای برنگ سبزآبی

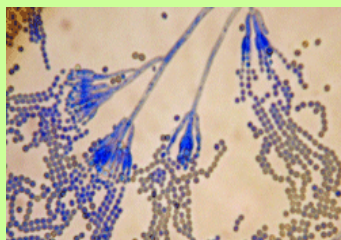


Penicillium

ساختمان شبیه جارو شامل میکروکنیدی-فیالاید- شاخه

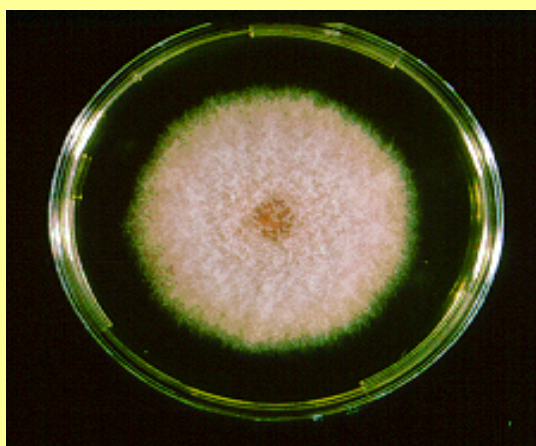


Penicillium



Fusarium

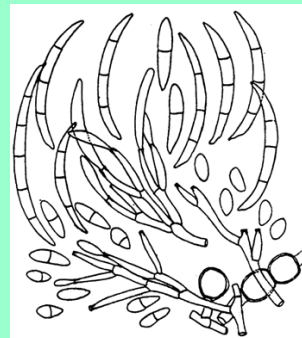
کلنی پنبه ای برنجهای مختلف سفید- صورتی- زرد...



Fusarium



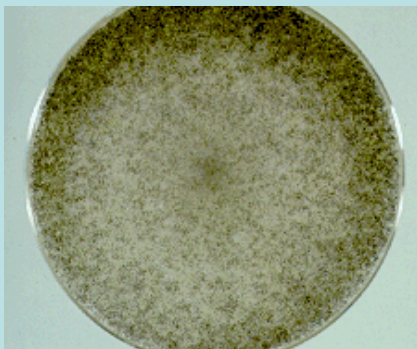
- دارای میکرو و ماکرو کنیدی...
- ماکروکنیدی موزی یا هلالی دارای ۲-۵ سلول



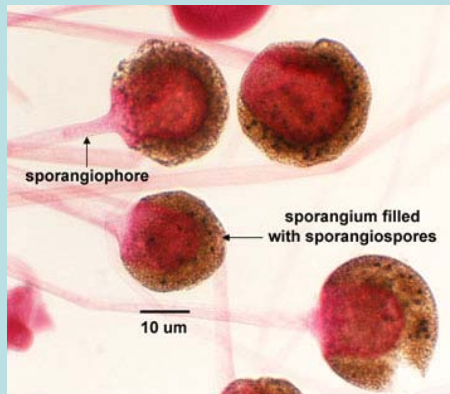
Mucorals Family

(Rhizopus)

(کلنی پشمکی)

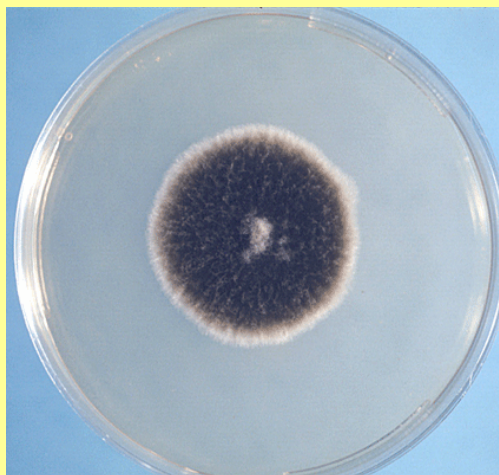


Rhizopus



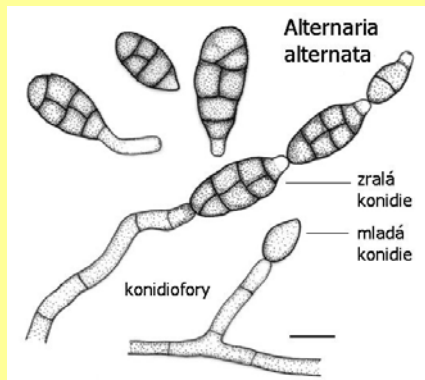
- ساختمان کیسه ای بنام اسپورانژیوم حاوی اسپور
- ساختمان شبیه ریشه

Alternaria (Dark colony)



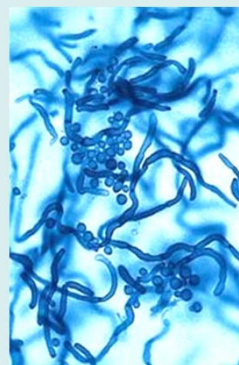
Alternaria (Macroconidia)

وجود ماکروکنیدی قهوه ای با تقسیمات طولی و عرضی



Malassezia fur fur

- مجموعه مخمر و هایفی شکسته با رنگ آمیزی متیلن بلو که شبیه اسپاگتی دیده میشود

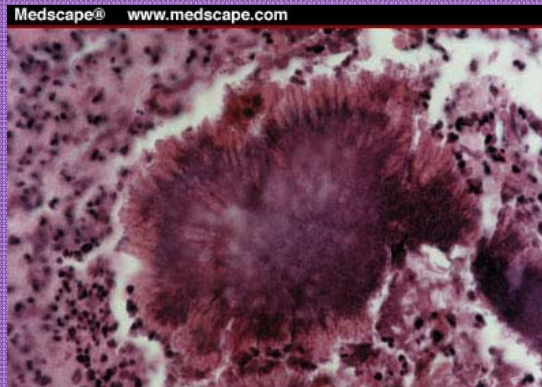


Meatball spaghetti

Actino-mycetoma

وجود گرانول در بافت یا ترشحات چرکی

Granule, Grain (Bacterial)



Carol A. Kauffman

Introduction

Sporotrichosis is a subacute to chronic mycotic infection of skin and subcutaneous tissues. The etiologic agent, *Sporothrix schenckii*, is named after Dr. Schenck who described the first case in Baltimore in 1898. Most cases of sporotrichosis arise from direct inoculation of the organism from soil, vegetation, or wood into the subcutaneous tissues. Subsequent spread along the lymphatics draining the primary lesion is common, but hematogenous spread is rare. The organism is occasionally inhaled from the environment and causes pneumonia. Zoonotic transmission has been highlighted in the last decade by a large outbreak of cat-associated sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil.

Etiologic Agent

S. schenckii is a dimorphic fungus that exists as a mold in the environment and as a yeast in tissues. The dimorphism is temperature dependent. In the environment and in the laboratory, at 25–27°C, *S. schenckii* is a mold with thin, septate, branching hyphae that have conidia that can be either dark or hyaline and that tend to arrange themselves along the hyphae in “bouquet-like” arrangements (Fig. 20.1). In the laboratory, on Sabouraud’s dextrose agar, growth of a white to cream-colored mold occurs within 1–2 weeks. The colony becomes brown or black and assumes a wrinkled appearance over the ensuing weeks (Fig. 20.2).

In tissues and in vitro at 37°C, *S. schenckii* assumes a yeast-like form. The yeasts are 4–6 µm in diameter and show budding that can be single or multiple; they are classically described as being cigar-shaped although round and oval forms are also seen (Fig. 20.3). In the laboratory, growth of

the yeast phase is accomplished by incubation at 35–37°C using enriched media, such as brain heart infusion (BHI) agar. The colony morphology of *S. schenckii* in the yeast phase is usually off-white and wrinkled. Some strains of *S. schenckii* do not grow well at 37°C but do grow at 35°C. These strains are generally found in fixed cutaneous lesions that do not manifest lymphangitic spread [1].

In the last decade, molecular studies have made clear the fact that *S. schenckii* is not a single species but rather a complex of several phylogenetically different organisms [2–5]. Various techniques have been used to differentiate the organisms within the *S. schenckii* complex [5], creating some confusion for the nonexpert in this area. Currently, it appears that there are at least six species that previously were designated as *S. schenckii*; these six species demonstrate differences in regard to geography and virulence. *S. brasiliensis* occurs in Brazil and commonly causes disease in humans and animals, including the large ongoing zoonotic outbreak in Rio de Janeiro [5]. *S. schenckii sensu stricto* remains an important worldwide human pathogen and is the main species present in North America. *S. globosa* also is found worldwide, but is reported less frequently as a human pathogen than the above mentioned species [4]. *S. mexicana*, present in Mexico and other Latin American countries, as well as *S. luriei*, and *S. albicans* are uncommon causes of infection in humans.

Note to the reader: Throughout this chapter, the term *S. schenckii* will be used to refer to the complex of *Sporothrix* species.

Epidemiology

S. schenckii is found throughout the world. In the environment, *S. schenckii* is found in sphagnum moss, decaying wood, vegetation, hay, and soil [3]. For infection to occur, one must be exposed to an environmental source, and the organism must be inoculated through the skin. This can occur with motor vehicle accidents, hay baling, landscaping, tree

C. A. Kauffman (✉)

Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA
e-mail: ckauff@umich.edu

D. R. Hoshenthal, M. G. Rinaldi (eds.), *Diagnosis and Treatment of Fungal Infections*, Infectious Disease, DOI 10.1007/978-3-319-13090-3_20, © Springer International Publishing Switzerland 2015



Fig. 20.1 Microscopic view of the mold form of *Sporothrix schenckii* grown at 25°C on Sabouraud dextrose agar. Note the thin septate hyphae with conidiophores that bear oval conidia that appear “bouquet-like.” (Courtesy of Dr. D. R. Hospenthal)



Fig. 20.2 Colony of *Sporothrix schenckii* grown at 25°C on malt extract agar. Initially cream-colored, the colony darkens over time

farming, and in developing countries, just the activities of daily living [6–9].

The typical person who develops sporotrichosis is a healthy person whose occupation or hobby takes him or her into the out-of-doors. Classically, landscapers and gardeners develop sporotrichosis because they are exposed to contaminated materials and their activities frequently lead to nicks and cuts on their extremities, allowing easy access for the organism.

Zoonotic transmission can occur from infected animals or from soil transferred from the nails of burrowing animals, such as armadillos [10]. Cats develop ulcerated skin lesions, often on the face, due to sporotrichosis, and many die of the infection. These ulcers are teeming with organisms and are highly infectious [11]. Sporotrichosis also has occurred in

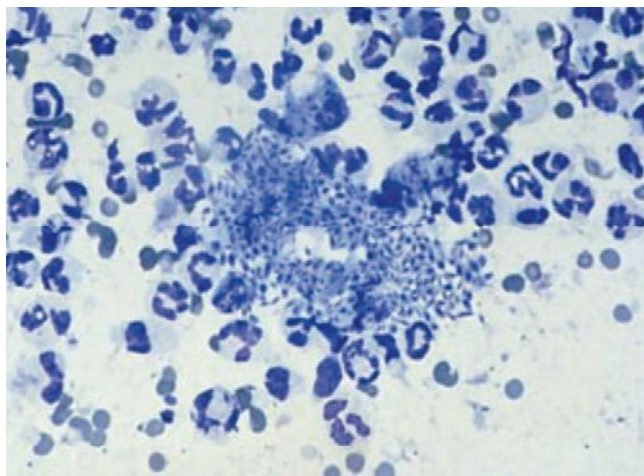


Fig. 20.3 Smear of an ulcerated lesion caused by *Sporothrix schenckii* showing a large number of oval and cigar-shaped yeasts, 4–6 µm in diameter. (Courtesy of Dr. K. Reed)

laboratory workers who, in the course of handling infected animals or culture material, have inoculated themselves or splashed material into their eye [12].

Outbreaks of sporotrichosis are not uncommon and have been traced back to a variety of point sources: contaminated timbers in a mine, sphagnum moss packed around Christmas trees, bushes, or seedlings, and hay used for Halloween parties [6, 13–15]. The outbreak in Rio de Janeiro associated with transmission from infected cats and affecting mainly housewives and children living in the poorer areas of the city has been ongoing since 1998 and has infected over 2000 persons and many thousands of cats [16–19]. Recent evidence suggests that the strains in this outbreak, which have been identified as *S. brasiliensis*, are related and likely originated from a common source [17].

Pathogenesis and Immunology

Infection with *S. schenckii* is almost always initiated when the mold that is present in the environment is inoculated into the skin, usually through minor trauma. Inhalation of the conidia of *S. schenckii* is the presumed method of transmission in the uncommon syndrome of pulmonary sporotrichosis. Defining virulence factors other than the ability to grow at 37°C is an active area of investigation. Components of the cell wall of *S. schenckii*, especially a 70-kDa glycoprotein (GP70), mediate adhesion to extracellular matrix and endothelial cell surface proteins, initiating invasion [5]. Extracellular proteinases and melanin are the likely virulence factors [20]. The host response is comprised primarily of neutrophils, monocytes, and macrophages, cells able to ingest and kill the yeast phase of *S. schenckii* [21]. Antibody appears unimportant in immunity, but cell-mediated immunity

is crucial in containing infection with *S. schenckii* [22, 23]. The importance of cell-mediated immunity is supported by the clinical reports of disseminated sporotrichosis occurring in AIDS patients [24, 25], in patients who have hairy cell leukemia [26], in those receiving tumor necrosis factor antagonists [27], and in one patient who had a prior history of lepromatous leprosy [28].

Clinical Manifestations

The usual manifestation of sporotrichosis is localized lymphocutaneous infection. Most patients who present with typical lymphocutaneous sporotrichosis are healthy hosts. Extensive disseminated cutaneous lesions and spread to other structures, including joints, meninges, lungs, and other organs, almost always occur in those who have certain underlying illnesses. Alcoholism and diabetes mellitus are two risk factors for more severe sporotrichosis [29]. Chronic obstructive pulmonary disease is almost always present in patients who have pulmonary sporotrichosis, and disseminated sporotrichosis is rare unless cell-mediated immunity is suppressed (Table 20.1).

Lymphocutaneous Sporotrichosis

The first manifestation of infection generally occurs several days to weeks after cutaneous inoculation of the fungus when a papule appears at the site of inoculation. This primary lesion becomes nodular, and usually will eventually ulcerate. Drainage from the lesion is minimal, is not grossly purulent, and has no odor. Pain is generally mild, and most patients have no systemic symptoms. Over the next few weeks, new nodules that often ulcerate appear proximal to the initial lesion along the lymphatic distribution (Fig. 20.4).

The differential diagnosis for this form of sporotrichosis includes infection with *M. marinum* or another atypical mycobacterium, *Leishmania* species, and *Nocardia brasiliensis*



Fig. 20.4 Typical skin lesions in lymphatic distribution seen in a patient who was a horticulturist and had inoculation of *Sporothrix schenckii* in the subcutaneous tissue of the wrist. From Watanakunakorn (1996). (Reprinted with permission from Oxford University Press)

[30]. Rarely, other bacterial, fungal, and even viral infections cause a similar lymphocutaneous syndrome.

Fixed cutaneous sporotrichosis is uncommon in North America, but common in South America (Fig. 20.5). Patients with this form of sporotrichosis manifest only a single lesion, often on the face, that can be verrucous or ulcerative [8]. The lesion may regress and flare periodically, and can be present for years until it is treated. Pain and drainage are not prominent symptoms.

Pulmonary Sporotrichosis

Pulmonary sporotrichosis is a subacute to chronic illness that usually occurs in patients who have chronic obstructive pulmonary disease [31–33]. The symptoms mimic those of reactivation tuberculosis. Patients have fever, night sweats, weight loss, and fatigue; dyspnea, cough, purulent sputum, and hemoptysis also occur frequently. Chest radiography shows unilateral or bilateral fibronodular or cavitary disease;

Table 20.1 Clinical manifestations of sporotrichosis

Clinical syndrome	Known risk factors	Initiation of infection
Lymphocutaneous	None	Local inoculation
Fixed cutaneous	None	Local inoculation
Osteoarticular	Alcoholism, diabetes	Local inoculation or hematogenous spread
Pulmonary	COPD, alcoholism	Inhalation
Meningitis	AIDS	Hematogenous spread
Other focal disease (eye, breast, larynx, pericardium, epididymis, rectum, spleen, liver)	None known	Hematogenous spread or local inoculation
Disseminated	AIDS, TNF antagonist therapy, hairy cell leukemia	Hematogenous spread

COPD chronic obstructive pulmonary disease, TNF tumor necrosis factor



Fig. 20.5 Fixed cutaneous skin lesion of sporotrichosis. In this form of the disease, lymphatic spread does not occur, and the lesion may remain for months to years until treated. Courtesy of Dr. P. Pappas. From Kauffman (1999). (Reprinted with permission from Oxford University Press)

the upper lobes are preferentially involved (Fig. 20.6). Sporotrichosis must be differentiated from tuberculosis, chronic cavitary histoplasmosis or blastomycosis, and sarcoidosis.

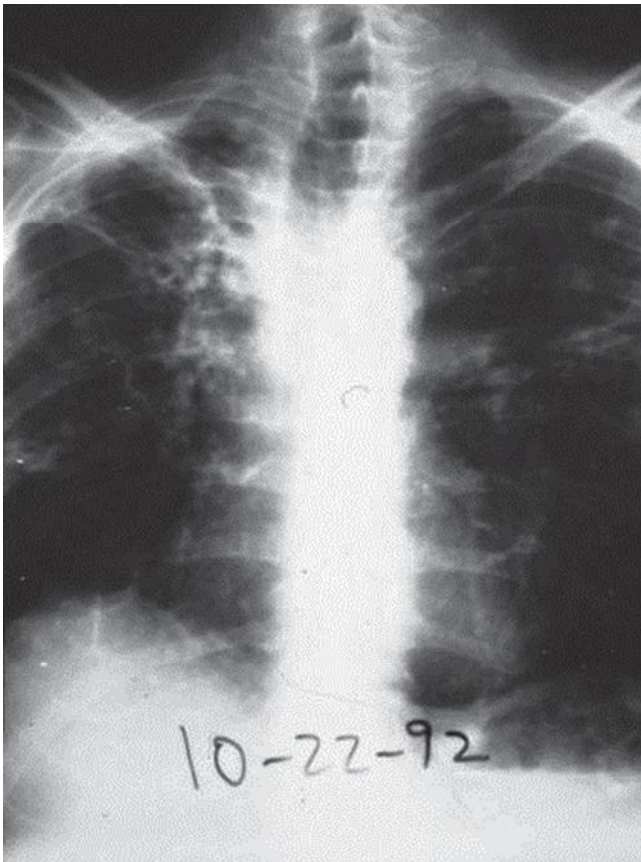


Fig. 20.6 Chest radiograph of a patient with pulmonary sporotrichosis. The patient was an alcoholic who also had diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease



Fig. 20.7 Elbow X-ray of a patient who had osteoarticular sporotrichosis manifested by infection of both elbows and one knee. There is destruction of the joint and adjacent osteomyelitis of the radius, ulna, and humerus

Some, but not all, patients with pulmonary sporotrichosis have disease elsewhere, especially skin and osteoarticular structures.

Osteoarticular Sporotrichosis

Osteoarticular sporotrichosis is an uncommon manifestation of infection with *S. schenckii* that can occur after local inoculation, but can also arise from hematogenous spread. It is found most often in middle-aged men and appears to occur more frequently in alcoholics. Overlying cutaneous lesions may or may not be present, and one or more joints may be involved. Most commonly, the knees, elbows, wrists, and ankles are infected [34]. Bone involvement usually occurs contiguous to an infected joint (Fig. 20.7). Bursitis and tenosynovitis, the latter presenting as nerve entrapment, also have been described [35].

Meningitis and Disseminated Infection

Meningitis, a rare manifestation of sporotrichosis, occurs almost always in those with cellular immune defects and must be differentiated from tuberculosis or cryptococcosis [24]. Fever and headache are prominent symptoms, and the cerebrospinal fluid findings are those of lymphocytic meningitis with mild hypoglycorrhachia. Meningitis can be an isolated

finding, but is usually a manifestation of widespread disseminated infection.

Disseminated sporotrichosis is very uncommon, and may present with fungemia [36]. Almost all patients have had cellular immune deficiencies, and most cases have occurred in persons with AIDS [24–28, 36]. *S. schenckii* has been reported very rarely to cause infection of eye, larynx, breast, pericardium, spleen, liver, bone marrow, lymph nodes, rectum, and epididymis.

Diagnosis

Culture yielding a *Sporothrix* species is the gold standard for establishing the diagnosis. Biopsy or material aspirated from a cutaneous lesion should be sent to the laboratory. Sputum, synovial fluid, blood, and cerebrospinal fluid can also yield the organism in patients who have visceral involvement. Material obtained for culture should be inoculated onto Sabouraud's agar and incubated at room temperature to allow growth of the mold phase of *S. schenckii*. Growth usually occurs within 1–3 weeks. The characteristic arrangement of conidia on the hyphae makes the diagnosis likely, but conversion to the yeast phase at 35–37°C, which may take several additional weeks, allows definitive identification of the organism as belonging to the *S. schenckii* complex.

The histopathology of sporotrichosis reveals a mixed granulomatous and pyogenic inflammatory process [37]. Caseous necrosis and liquefaction are frequently noted. The organism is an oval to cigar-shaped yeast, 3–5 µm in diameter, and can exhibit multiple buds. However, it is difficult to visualize the organisms within tissues, even with the use of methenamine silver or periodic acid–Schiff stains (see Fig. 4.12, Chap. 4). In some cases, an asteroid body, in which the basophilic yeast is surrounded by eosinophilic material radiating outward like spokes on a wheel, can be seen [38].

This is also known as the Splendore–Hoepli phenomenon and is not specific for sporotrichosis, but can be seen in various parasitic, fungal, and bacterial infections. This reaction is thought to be due to deposition of antigen–antibody complexes around the organism in tissues.

Studies have been ongoing for many years to develop an enzyme immunoassay, but currently there are no commercially available serological assays to aid in the diagnosis of sporotrichosis. A nested polymerase chain reaction (PCR) assay using primers binding to specific sequences of the 18S rRNA gene of *S. schenckii* has been used to identify *Sporothrix* species in tissue samples [39], and others have used PCR to detect DNA from *Sporothrix* species in tissue samples [40]. However, PCR assays are available only through reference laboratories at the present time.

Treatment

In general, most patients who have sporotrichosis are treated with oral azole antifungal agents. Those patients who have disseminated infection, meningitis, or severe pulmonary involvement are treated initially with intravenous amphotericin B. Guidelines for the management of the various forms of sporotrichosis were published by the Infectious Diseases Society of America [41], and the suggestions that follow are modified from these guidelines (Table 20.2).

As molecular methods have defined new species in the *S. schenckii* complex, in vitro studies have shown different patterns of susceptibility for these different species [17, 42, 43]. *S. brasiliensis* appears to be more susceptible and *S. mexicana*, *S. albicans*, and *S. luriei* less susceptible to azoles and terbinafine [17, 42, 43]. However, in vitro susceptibility studies do not necessarily translate into efficacy in vivo, and very few strains of the uncommon species were available for testing.

Table 20.2 Treatment of sporotrichosis

Clinical syndrome	Primary therapy	Alternate therapy	Duration
Lymphocutaneous and cutaneous	Itraconazole 100–200 mg/d	SSKI, titrated dose Fluconazole 400–800 mg/d Terbinafine 500 mg bid Hyperthermia	Until lesions resolve; usually 3–6 months
Pulmonary ^a	Itraconazole 200 mg bid	Lipid AmB, 3–5 mg/kg/d	AmB: several weeks Itraconazole: at least 1 year
Osteoarticular	Itraconazole 200 mg bid	Lipid AmB, 3–5 mg/kg/d	AmB: several weeks Itraconazole: at least 1 year
Meningitis	Lipid AmB, 3–5 mg/kg/d, then transition to oral itraconazole, 200 mg bid	AmB deoxycholate, 0.7–1 mg/kg/d, then transition to itraconazole, 200 mg bid	AmB: 4–6 weeks Itraconazole: at least 1 year or lifelong suppression
Disseminated	Lipid AmB, 3–5 mg/kg/d, then transition to oral itraconazole, 200 mg bid	Itraconazole 200 mg bid	AmB: several weeks Itraconazole: at least 1 year or lifelong suppression

AmB amphotericin B, bid twice daily, SSKI potassium iodide

^a For severe disease, begin with lipid amphotericin B, 3–5 mg/kg/day, treat until the patient has begun to improve (usually several weeks), and then transition to oral itraconazole for a total of at least 1 year of therapy

Lymphocutaneous Sporotrichosis

Itraconazole is the drug of choice for the treatment of this form of sporotrichosis [41, 44–46]. The dosage recommended is 200 mg daily and response rates as high as 90% are commonly noted [41]. However, Barros et al. reported a 90% response rate among 610 patients treated with a dosage of only 100 mg daily [44]. The oral suspension achieves higher serum levels, but is less well tolerated and is more expensive than the capsule formulation. If itraconazole capsules are used the patient cannot take acid-inhibiting drugs, such as antacids, proton pump inhibitors, or H₂ blockers, and should take the capsules with food once daily to ensure adequate absorption. Treatment should continue until the lesions have resolved; this usually takes 3–6 months.

Saturated solution of potassium iodide (SSKI) has been used successfully to treat lymphocutaneous sporotrichosis for decades. It still is not clear how SSKI inhibits *S. schenckii* [47]. The initial dose is 5–10 drops three times daily in juice or milk, increasing weekly to a maximum of 40–50 drops three times daily, as tolerated. Side effects are very common and include nausea, rash, metallic taste, fever, and salivary gland swelling [48].

Several other less effective options exist if the patient is unable to tolerate itraconazole or SSKI. Terbinafine appears active in vitro [17, 42, 43], and high doses of terbinafine (500 mg twice daily) have been shown to be effective for lymphocutaneous sporotrichosis [49]. However, experience is limited, and this should be tried only in those who fail standard therapy. Fluconazole and voriconazole have little activity in vitro against *Sporothrix* species [17, 42, 43]. In spite of this, higher dosages of fluconazole (400–800 mg daily) have been used with modest success in a few patients [50]. Posaconazole has in vitro activity similar to that of itraconazole [17, 43], appeared to be efficacious in a murine model of systemic sporotrichosis [51], and has been used in a few patients [26].

Local hyperthermia can be used to treat cutaneous sporotrichosis; it is less effective for lymphocutaneous sporotrichosis [52, 53]. A variety of different warming devices are available, but each must be used faithfully for months to effect improvement in cutaneous lesions.

Pulmonary Sporotrichosis

Pulmonary sporotrichosis can be quite recalcitrant to therapy. If the patient is seriously ill, amphotericin B, preferably as a lipid formulation, 3–5 mg/kg daily, should be used initially [32, 41]. When the patient is stable, therapy can be changed to oral itraconazole, 200 mg twice daily. The duration of therapy should be at least 1 year and perhaps longer for some patients. Surgical resection should be considered,

especially for those patients who have a single cavitory lesion [32]. Outcomes have improved in the last decade, but the response rates are still only about 50%.

Osteoarticular Sporotrichosis

This form of sporotrichosis, which is almost always chronic and not life-threatening, can be treated with an oral antifungal agent [34, 41]. Itraconazole is the agent of choice, and the dosage is 200 mg twice daily [41]. Therapy should continue for at least 1 year and perhaps longer in some patients. Amphotericin B, preferably a lipid formulation at 3–5 mg/kg/day, is the only remaining option. Intra-articular, amphotericin B is not recommended [54]. Even if cure occurs, joint function rarely is recovered.

Meningitis and Disseminated Infection

A lipid formulation of amphotericin B for 4–6 weeks is the preferred treatment for patients with life-threatening forms of sporotrichosis [41]. Itraconazole is used as step-down therapy after the patient has responded to amphotericin B. The total length of therapy is at least 1 year, and long-term suppressive therapy may be needed in markedly immunosuppressed patients. For those rare individuals who appear to have disseminated disease confined to the skin, oral itraconazole has been used as sole therapy. Outcomes in AIDS patients were dismal in cases reported prior to effective antiretroviral therapy. However, current response rates are reported to be as high as 81% [24].

References

1. Kwon-Chung KJ. Comparison of isolates of *Sporothrix schenckii* obtained from fixed cutaneous lesions with isolates from other types of lesions. *J Infect Dis.* 1979;139:424–31.
2. Marimon R, Gene J, Cano J, et al. Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3251–6.
3. Marimon R, Cano J, Gene J, et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3198–206.
4. Rodrigues AM, deHoog S, Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med Mycol.* 2013;51:405–12.
5. Lopez-Romero E, Reyes-Montes MR, Perez-Torres A, et al. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. *Future Microbiol.* 2011;6:85–102.
6. Dixon DM, Salkin IF, Duncan RA, et al. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest U.S. epidemic of sporotrichosis. *J Clin Microbiol.* 1991;29:1106–13.
7. Zhang X, Andrews JH. Evidence for growth of *Sporothrix schenckii* on dead but not on living sphagnum moss. *Mycopathologia.* 1993;123:87–94.

Subcutaneous mycoses

عفونت های قارچی زیر جلدی



دکتر کیوان پاک شیر (Ph.D)

-استاد قارچ شناسی پزشکی

-گروه انگل شناسی و قارچ شناسی دانشکده پزشکی شیراز

Subcutaneous Mycoses (عفونت های قارچی زیر جلدی)

در این دسته از بیماریها با شرایط خاصی مواجه میشویم که هم به میزبان و هم به عوامل آن بستگی دارد همچنین در رابطه با شیوع بیماری و شیوع عوامل بیماریزا نیز بایستی موارد زیر را در نظر گرفت.

-دسته وسیعی از قارچهای کپکی مسبب بیماری هستند و با اینکه عوامل ایجاد کننده این بیماریها در همه جای جهان شیوع دارند و بیشتر بیماریزای گیاهان می باشند(فیتو پاتوژن) ولی بیماری بیشتر در مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر دیده میشود.

- مهمترین علت ابتلا به عفونت های زیر جلدی بدنال یک trauma یا یک خراش روی پوست ایجاد میشود که به دلایل مختلفی می تواند ایجاد شود نظیر خراش ناشی از تیغ گیاهان و یا ورود اجسام برنده و تیز به بدن نظیر میخ یا براده آهن، چوب و....

- در این عفونت ها شرایط عامل عفونت و میزبان نیز باید مد نظر قرار گیرند. مثلا میزبان عفونت های زیر جلدی، بیشتر افراد outdoor (افرادی که در فضاهای باز مثل باغ یا زمین کشاورزی فعالیت می کنند) هستند. البته افراد indoor هم هستند که در خطر مبتلا شدن هستند (مثلا افرادی که در منزل به حصیربافی، سبدبافی، قالی بافی تزئینات گل خشک و....مشغول هستند).

-دوره کمون این عفونت ها طولانی است (از چند ماه تا چند سال). بر این اساس به هیچ وجه نمی توان به history گرفته شده از بیمار تکیه کرد چرا که بیمار به یاد نمی آورد که مثلا سه سال پیش چه اتفاقی برای او رخ داده است

-افرادی که به این عفونت ها دچار می شوند معمولا سیستم ایمنی کارآمدی ندارند (کاهش در عملکرد سیستم ایمنی). یکی از علل عمده این نقص، سوء تغذیه(معمولا از نوع پنهان) است.

-خراش ناشی از تیغ یا خار یک گیاه مهمترین عامل این عفونت هاست، چراکه اکثر عوامل ایجاد کننده ای این عفونت ها، روی گیاهان هستند. بیش از 100 ارگانیسم عامل ایجاد کننده این بیماریها می باشند که در خاک بوده و بیشتر برای گیاهان بیماری زا هستند. با وجود اینکه بیماری ها محدود به مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر هستند ولی عوامل بیماری ها تقریبا در همه نقاط دنیا یافت می شود.

اکنون به بررسی سه بیماری شایع به نامهای اسپوروتریکوزیس، کروموبلاستومایکوزیس و مایسه توما می پردازیم:

اسپوروتریکوزیس (Sporotrichosis)

یک بیماری مزمن قارچی است که جلد، زیر جلد، مجاری و غدد لنفاوی و گاهی اوقات ریه و مننژ (در صورت سیستمیک شدن) را درگیر می کند. اکثر علائم بیماری روی پوست دیده می شوند. چرخه انتقال و بیماریزایی این بیماری نسبتاً سخت و پیچیده است و بیماری بیشتر در مناطق گرمسیر دیده میشود. این بیماری کشورهای زیادی مانند مکزیک، برزیل، اروگوئه و... از جمله ایران را در بر می گیرد. در سال های اخیر، بروز بیماری در اروپا به دلیل مکانیزه شدن اکثر فعالیتهای کشاورزی بسیار کاهش یافته است.

عامل بیماری غالباً *Sporothrix schenckii complex* است. گونه های دیگر شامل *S. brasiliensis* میباشد که عامل بسیاری از بیماریها در سطح جهان مطرح است. گونه های *Mexicana and globosa* نیز در طبیعت یافت شده ولی عامل بیماری در انسان نیستند. درست است که ارگانیسم در همه جا یافت می شود، اما به یک سری از جاها علاقه ی بیشتری دارند، مثلاً گیاهانی که در حال پژمردن هستند، یونجه (به خصوص یونجه ی خشک) و خزه ی *Sphagnum* (خزه خشک شده) یکی از محلهای رایج زندگی این ارگانیسم است. روی خار گیاهان به خصوص گل رز، بوته های *straw* (توت فرنگی، تمشک و ذغال اخته)، چوب، خاک و خاک برگ (هوموس) از مکان های حضور ارگانیسم هستند.

در چند سال اخیر بیماری در گربه ها بسیار گزارش شده است مخصوصاً در کشور برزیل.

(لطفا سایر مطالب مربوط به این بیماری را از جزوه ضمیمه مطالعه فرمایید)

Chromoblastomycosis

در تعریف قدیم علت نامگذاری بیماری، ضایعات پوستی در بیمار دیده میشد که هنگام آزمایش مستقیم، عامل بیماری در زیر میکروسکوپ به شکل سلول جوانه زن (-blast) دیده شده و پس از کشت کلنی قارچ ها به رنگ (-chromo) سیاه دیده می شدند. اکنون اصطلاح کلی کرومومایکوزیس برای این دسته از بیماریها بکار میرود

که یک فرم آن کروموبلاستوما میکوزیس بوده که این بیماری جزء موارد شایع گزارش شده در جهان می باشد. این عفونت مزمن قارچی به دنبال یک trauma در پوست ایجاد می شود. ضایعات خشن (verruccous) و زگیل مانندی روی سطح پوست ایجاد می شود. بیماری بیشتر در افراد outdoor دیده می شود. دوره ی کمونی بسیار طولانی (۸ ماه تا ۳ سال) دارد.

علائم بالینی بدین ترتیب ایجاد می شود که ابتدا در محل Trauma یک ضایعه پوستی شبیه پشته گزیدگی ایجاد میشود که خارش دارد. در سطح ضایعه پوسته ریزی مشاهده می شود که رنگ صورتی دارد و گاهی اوقات مایع سروزیه از آن خارج می شود. کم کم این ضایعات به هم می پیوندند و بزرگ و پایه دار شده پلاکهای تولید می کنند که یک تا دو سانتیمتر از سطح پوست بالا می آیند. سطح ضایعات خشن و شبیه گل کلم (cauliflower) میشود. در بعضی موارد keloid fibrosis نیز مشاهده می شود. ضایعات بیشتر در دست و پا دیده شده و در بعضی موارد نادر ممکن است باعث انسداد مجاری لنفاوی و ایجاد الفانتیازیس (پافیلی) گردد که معمولاً به قطع عضو منجر می شود.

(Keloid: a nodular, firm, movable, nonencapsulated, often linear mass of hyperplastic scar tissue)



عوامل بیماری اکثراً روی گیاهان زندگی کرده و فیتوپاتوژن (بیماریزای گیاهی) برای گیاه می باشند. عوامل متعددی از جنسهای مختلف قارچی میتوانند عامل این بیماری باشند. سه جنس رایجی که این بیماری را ایجاد می کنند عبارتند از: *Cladophialphora*, *Philaphora*, *Fonsecaea* (همان *Cladosporium* سابق).

تشخیص:

Direct microscopic examination جهت تشخیص از ضایعات تراشیده و پوسته تهیه نموده و یا بیوپسی تهیه میگردد. در آزمایش مستقیم با پتاس و یا بیوپسی رنگ آمیزی شده (معمولاً همتاکسیلین) یک ساختمان سلول مانند که قهوه ای رنگ است و تقسیمات طولی و عرضی دارد مشاهده میشود. به این ساختمان sclerotic cell (اجسام اسکروتیک) گفته می شود. در سایر اشکال chromomycosis معمولاً میسلیم تیره با تیغه میانی دیده میشود. جهت کشت نمونه ها را روی محیط Sabourad dextrose agar حاوی آنتی باکتریال و آنتی فونگال به مدت ۴ تا ۶ هفته کشت می دهند.

عوامل قارچی بر مبنای مشخصات میکروسکوپی ساختمان اسپورزایی و تستهای بیوشیمیایی قابل شناسایی هستند.

برای درمان، باید ابتدا تمام ضایعات از طریق جراحی برداشته شوند و در کنار آن از Amphotericin B، Ketoconazole و Flucytosine استفاده شود.

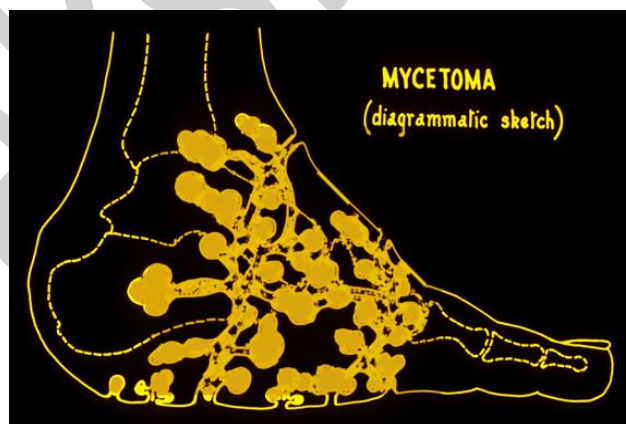
Mycetoma مایسه توما

به این بیماری پای مادورایی (Madura foot) هم می گویند. Madura ایالتی در هندوستان است که بیش از صد سال پیش بیماری برای اولین بار از آنجا گزارش شده است. مایسه توما یک بیماری قارچی مزمن است که در این بیماری عضو مبتلا ابتدا بزرگ شده و معمولاً با تورم و deformity همراه بوده و فاقد درد است. در زیر پوست ایجاد nodule و ساختمان های کیست مانند ایجاد میشود که این cyst ها به هم می پیوندند و تشکیل سینوسهای چرکی می نمایند. این چرک ها از طریق مجرا به سطح پوست راه پیدا می کنند (فیستول) و معمولاً چرک همراه بادانه grain از سطح زخم خارج میشود. این دانه یا grain (گرانول) کلید شناسایی بیماری می باشد. ضایعات پلی فیستولیزه هستند.

بیماری در ایران (استانهای شمالی و جنوبی) و آسیا و خیلی از قسمت های آمریکایی لاتین و اروپا هم گزارش شده است ولی بیشتر در هند و آفریقا بخصوص کشور سودان مشاهده میشود.

DNA عوامل ایجاد کننده بیماری را از سطح گیاه آفاقیا در سودان جدا کرده اند. در استان بوشهر و مازندران در افرادی که شغل آنها سبببافی، حصیربافی، قالی بافی، شالیکاری، برنجکاری و چایکاری می باشد مشاهده شده است. ضایعات بیشتر در دست و پامشاهده می شوند.

در واقع mycetoma توسط دو گروه از عوامل عفونی ایجاد می شود. یکی مربوط به قارچها و دیگری مربوط به باکتری هاست. اگر عامل قارچی باشد (قارچ های بی آزار یا ساپروفیت)، به عفونت eumycetoma گفته می شود و اگر عامل باکتری باشد(از خانواده اکتینومایسس) به بیماری، Actinomycetoma می گویند. این دو از لحاظ شکل ظاهری و علائم بالینی با هم مشابه اند. Eumycetoma در شمال ایران و بیشتر در خانم ها و در جهان در کشور سنگال دیده می شود. Actinomycetoma بیشتر در جنوب ایران و در مردها و در جهان از کشور مکزیک گزارش می شود. دوره ی کمون طولانی است و دست و پا نسبت به جاهای دیگر بدن بیشتر درگیر می شوند.



در آزمایشگاه از دهانه ی سینوس ها grain را خارج وزیر میکروسکوپ مشاهده می کنیم که آیا حاوی فیلامنت(رشته) یا hypha می باشد. این grain به سختی از ضایعات جدا شده و ممکن است حتی بیمار تا یک ماه در بیمارستان بستری بماند.

بیش از بیست نوع ارگانیسم قارچی و باکتریایی عامل این بیماری هستند. *Madura mycetomatis* و (عامل شایع در شمال کشور) از شایع ترین عوامل آن هستند. گونه های *Aspergillus* نیز یکی از عوامل قارچی می باشد. از عوامل باکتریایی *Actinomyces israeli* به عنوان شایعترین در جهان است. *Nocardia spp* ها (بیشتر در جنوب ایران) نیز از عوامل باکتریایی این بیماری هستند.

تشخیص و درمان: برای تشخیص grain را از ترشحات جدا کرده و یا بین دو لام له کرده و یا سکشن پاتولوژی تهیه کرده و با پتاس یا پس از رنگ آمیزی پاتولوژی در زیر میکروسکوپ نگاه می کنیم. اگر hypha با کلامیدوکنیدی دیده شود، Eumycetoma و اگر فیلامنت دیده شود، Actinomycetoma است. درمان Eumycetoma معمولا پیش آگهی خوبی نداشته و معمولا با قطع عضو همراه است که این مرحله درمان بستگی به مدت زمان ضایعه دارد. از داروهای ضد قارچ ketoconazole، amphotericin و داروهای موضعی nystatin و KI همزمان با جراحی استفاده می شود. در actinomycetoma درمان طولانی ولی بهبودی بهتر بوده و کمتر به قطع عضو منجر می شود. برای درمان از سولفونامیدها و دایسون همزمان با جراحی استفاده می شود.

موضوع: عفونت های مخمری

مدرس: دکتر کامیار زمردیان

مخمرها ارگانیسم های قارچی تک سلولی هستند که توسط جوانه زدن (budding) تکثیر می کنند. کلنی مخمرها سفید یا کرم و با قوام خامه ای می باشد. برای شناسایی مخمرها از خصوصیات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی آنها استفاده می گردد و معمولاً ویژگی های شکل (morphology) مخمر و کلونی مورد استفاده قرار نمی گیرند. از نظر تولید مثل جنسی مخمرها در شاخه Ascomycota و Basidiomycota قرار دارند و دسته ای نیز که فاقد تولید مثل جنسی هستند در شاخه Deuteromycota قرار می گیرند. مخمرها معمولاً از نظر تولید مثل غیر جنسی جزء Blastomycota ها هستند. این مخمرها قادرند جوانه زایی کنند که به این جوانه ها در اصطلاح blastoconidia گفته می شود.

مخمرها قارچهایی فرصت طلب هستند و در افرادی که سیستم ایمنی سالمی دارند ایجاد بیماری نمی کنند و تنها در شرایط خاص قادر به تهاجم به بدن هستند. این مخمرها تحت شرایط تغذیه ای و فیزیولوژیک خاص قادر به ایجاد میسلیم کاذب یا حقیقی هستند (دیدن میسلیم کاذب در بسیاری از موارد نشان دهنده تهاجم قارچ به بدن است).
نکته: در میسلیم کاذب در محل اتصال سلول ها فرو رفتگی وجود دارد اما میسلیم حقیقی به صورت دو رشته موازی است که در محل اتصال دو سلول (دیواره عرضی) فرو رفتگی وجود ندارد.

مخمرهای بیماری زا (Pathogenic Yeast):

کاندیدایازیس (Candidiasis):

مخمرهای جنس کاندیدا طیف وسیعی از عفونت ها را به صورت اولیه یا ثانویه ایجاد می کند. این عفونت ها می تواند به صورت یک عفونت ساده سطحی یا پوستی و در مواردی جلدی ظاهر کند و گاهی ممکن است در افراد مستعد عفونت های سیستمیک، خونی و کشنده ایجاد نمایند. علائم بالینی متنوعی دارد و از نظر وسعت و تنوع طیف علائم بالینی آن را شبیه بیماری سفلیس می دانند. انتشار این عفونت در تمام جهان وجود دارد.
مخمرهای جنسی کاندیدا فلور نرمال (normal flora) بدن انسان هستند و در مخاط تنفس، واژینال، دستگاه گوارش و دهان به صورت اندوژن (endogenous) وجود دارند. البته تحت شرایطی می توانند تهاجم (invasion) به میزبان داشته باشند.

برخی گونه های مهم جنس کاندیدا در پزشکی:

Candida albicans, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*

در میان این گونه ها *Candida albicans* مهمترین گونه است که ۸۵-۸۰ درصد موارد بیماری کاندیدایازیس را

ایجاد می کند.

برخی عوامل مستعد کننده در ابتلا به کاندیدایازیس (Risk factors):

۱- سن ← در دو طرف طیف سنی یعنی دوره کهنه و نوزادی عفونت های کاندیدایازیس از شیوع بیشتری برخوردار است. pH دهان نوزادان در بدو تولد کم است (حدود ۵) و همچنین به دلیل این که فلور باکتریایی نیز در دهان نوزاد کاملاً تثبیت نشده به هنگام عبور از کانال زایمان ممکن است candida مخمر کاندیدا را از ناحیه واژینال مادر کسب کنند و به دنبال آن بعد از تولد، نوزاد به برفک دهانی یا Thrush مبتلا شود. خصوصاً اگر مادر به کاندیدایازیس واژینال مبتلا باشد (این عفونت در زنان حامله شایع است). در افراد مسن نیز به دلیل نقص سیستم ایمنی و کاهش فعالیت لنفوسیت ها این عفونت بیشتر شایع است.

۲- تغییرات فیزیولوژیک ← مواردی مثل حاملگی و بیماری هایی نظیر دیابت افراد را برای ابتلا مستعد می کنند.

۳- مصرف طولانی مدت آنتی بیوتیک های وسیع الطیف مثل تتراسایکلین

۴- کمبود بعضی از مواد غذایی و فقدان برخی از ویتامین ها مثل کمبود ویتامین های B نظیر ریبوفلاوین

۵- هر عاملی که باعث شود سطح طبیعی پوست آسیب ببیند مثل سوختگی و جراحی ها خصوصا "جراحی قلب باز

۶- معتادین به مواد مخدر

۷- بیماری هایی که القاء کننده کاهش نوتروفیل ها (Neutropenia) یا داروهای Immunosuppressive که باعث کاهش تعداد گلبول های سفید می شوند.

۸- استفاده از کاتترها به مدت طولانی

تظاهرات بالینی (Clinical Manifestation):

بر اساس محل درگیری، تظاهرات بالینی بیماری به سه دسته تقسیم می گردد:

الف- درگیری جلدی (Cutaneous involvement):

۱- کاندیدیازیس نواحی چین دار (Intertriginous candidiasis):

محل این عفونت نواحی چین دار بدن است مثل زیر بغل، زیر سینه ها، کشاله ران، اطراف ناف و بین انگشتان. ضایعات آن معمولا "ملتهب و قرمز رنگ (erythematous) و مرطوب هستند و گاهی همراه با خارش و پوسته ریزی است. اطراف ضایعات وزیکول های اقماری دیده می شود و حدود ضایعات مشخص و کنگره دار است. گرما و رطوبت شرایط را برای رشد مخمرهای کاندیدا فراهم می کند.

این عفونت را در زیر بغل باید از بیماری اریتراسما erythrasma تشخیص افتراقی بدهیم (ضایعات اریتراسما خشک و غیر ملتهب است به رنگ قهوه ای یا مسی تظاهر می کند و پوشیده از پوسته های سفید، ریز و آردی شکل است). در دست افرادی که تماس زیادی با آب دارند خصوصا "در نواحی چین دار مثل لای انگشتان عفونت کاندیدیازیس شایع است. گاهی این عفونت در پا نیز دیده می شود که شبیه کچلی پا (فرم بین انگشتی مزمن) است. کاندیدیازیس نواحی چین دار در افراد چاق، دیابتی و بدنبال پوشیدن لباس های تنگ و غیر نخی شایع تر است.

اگر عفونت در کشاله ران باشد آن را باید با کچلی کشاله ران تشخیص افتراقی بدهیم (ضایعات در کچلی کشاله ران مرطوب نیستند و حاشیه ضایعه کاملا" مشخص و فعال است و بیضه ها را درگیر نمی کند در حالی که در candidiasis بیضه ها نیز درگیر هستند).

۲- بثورات قنداقی (Napkin Candidiasis):

این عفونت به دلیل عدم رعایت بهداشت و تعویض نامرتب پوشک نوزاد ایجاد می شود. ضایعات در این عفونت قرمز رنگ، ملتهب و مرطوب با وزیکول های اقماری با حاشیه ای مشخص و نامنظم است. ضایعات می تواند گسترش یافته و نواحی anal را نیز درگیر کند.

این عفونت را باید با napkin dermatitis (Irritant contact dermatitis) که نوعی واکنش آلرژیک است تشخیص افتراقی بدهیم.

۳- عفونت کاندیدیایی ناخن و نسج اطراف آن (Paraonychia & onychomycosis):

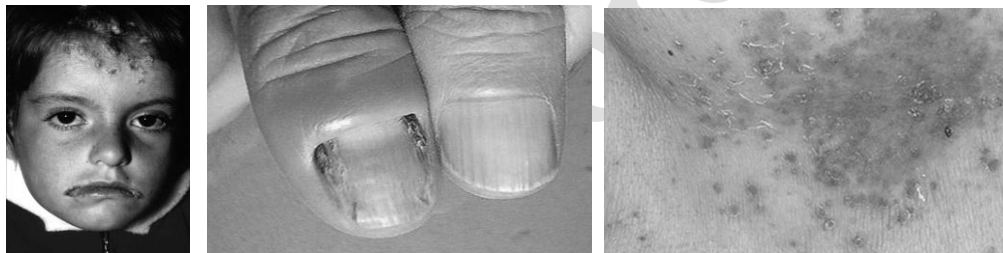
واژه Onychomycosis برای عفونت قارچی ناخن (ناشی از قارچ های ساپروفیت مخمری و رشته ای و قارچ های درماتوفیت) به کار برده می شود. اگر عامل عفونت قارچ درماتوفیت باشد به بیماری کچلی ناخن یا Tinea unguium اطلاق می گردد. در ایران عفونت onychomycosis ناشی از مخمرهای کاندیدا شایع ترین عامل عفونت قارچی ناخن است. این عفونت در افراد دیابتی و افرادی که تماس زیادی با آب دارند، همچنین در کودکانی که انگشتان را می مکند به دلیل آسیب به پوست و رطوبت، شایع تر است. ناخن ها تغییر رنگ می دهند. تغییر فرم ناخن ها نیز در این نوع عفونت

قارچی دیده می شود. در عفونت قارچی ناشی از کاندیدا بر خلاف کچلی که قوام ناخن ترد و شکننده است، قوام ناخن کاملاً سفت باقی می ماند و این حالت به تشخیص افتراقی بین کچلی و کاندیدیازیس ناخن کمک می کند. Paraonychia ← به حالت تورم و قرمزی و التهاب نسج اطراف ناخن اطلاق می شود. این حالت نیز به دلیل تماس زیاد با آب ایجاد می شود در درمان کچلی از داروهای *grisofulvine* و *terbinafine* استفاده می شود در حالی که برای درمان *onchomycosis* ناشی از قارچهای ساپروفیت ترکیبات *azole* تجویز می شود.

۴- گرانولوم کاندیدایی (Candida granuloma):

یک عارضه نادر و کشنده است و معمولاً در کودکانی دیده می شود که نقص ایمنی دارند. ضایعات به صورت پاپول هایی دارای عروق خونی و پوشیده از پوسته های (crust) قهوه ای یا زرد رنگ دیده می شوند. ارتفاع این ضایعات گاهی می تواند به اندازه یک تا دو سانتی متری سطح پوست نیز برسد. محل شایع بروز این ضایعات سر و صورت است البته در تنه و انگشتان نیز ممکن است ظاهر کند. برای درمان از ترکیبات آزلول استفاده می شود. در مواردی که نقص ایمنی وجود داشته باشد مثل CGD تزریق IFN- γ به منظور تقویت سیستم ایمنی تجویز می شود. (البته برای درمان قطعی باید زمینه بیماری درمان شود تا عفونت باز نگردد).

نکته: شایع ترین Candidiasis جلدی نوع *onchomycosis* است.



شکل (از راست به چپ): کاندیدیازیس نواحی چین دار (به وزیکول و پاپول های اقماری دقت شود)، ناخن مبتلا به اونیکوزمایکوزیس کاندیدایی همراه با پارا اونیکیا، گرانولوم کاندیدایی

ب- درگیری جلدی-مخاطی (Mucocutaneous involvement):

۱- کاندیدیازیس دهانی (oral candidiasis: stomatitis, cheilitis, perleche, thrush):

این عفونت به اشکال مختلف می تواند ظاهر شود. شایع ترین فرم آن برفک دهان یا thrush است برفک در افراد بزرگسال نیز می تواند به علت مصرف طولانی آنتی بیوتیک ایجاد شود. Avitaminosis خصوصاً کمبود ویتامین های گروه B، بیماری های زمینه ای و ابتلا به ایدز نیز می تواند از عوامل ایجاد آن باشد. (یکی از پیش آگهی های ابتلا به ایدز برفک دهانی است خصوصاً اگر ضایعات به سمت مری گسترش یابد و ایجاد Candidial esophagitis نماید). ضایعات برفک به صورت اپی تلیوم سفید رنگ بر روی مخاط دهان، حلق، کام و زبان دیده می شوند. این لایه اپی تلیوم که شبیه شیر منعقد شده است حاوی سلول ها و عناصر قارچی، سلول های اپی تلیال و التهابی است. در ضایعات thrush اگر لایه اپی تلیوم سفید رنگ را کنار بزنیم پوست زیر آن کاملاً قرمز و ملتهب دیده می شود. تشخیص افتراقی در این مورد (thrush) با بیماری دیفتری و ضایعات آفت دهانی است. در بیماری دیفتری اپی تلیوم سفید رنگ خیلی گسترده است و اتصال این لایه به بافت زیرین (مخاط) بسیار محکم است و به راحتی جدا نمی شود در حالی که در

thrush لایه اپی تلیوم به راحتی جدا می گردد. Thrush بر روی زبان می تواند باعث آتروفی papilla های روی زبان شود.

علاوه بر thrush ضایعات دیگری نیز به صورت oral دیده می شود. این ضایعات حالت شیار یا ترک خوردگی در گوشه لب را دارند و به آنها cheilitis یا پرلش(perleche) می گویند. در افرادی که از پروتز (دندان مصنوعی) استفاده می کنند و ارتفاع عمودی پروتز آنها تنظیم نشده است نیز بعلت جریان بزاق از گوشه لب ها در فاصله ایجاد شده، ترک خوردگی گوشه لب ها ممکن است مشاهده گردد.

ضایعه دیگری داریم به نام استوماتیت کاندیدایی (stomatitis) که در افرادی شایع است که از پروتزهای دندانی استفاده می کنند. این مخمرهای کاندیدا در صورت عدم رعایت بهداشت، روی سطح پروتز یا مخاط کلنیزه می شوند و به دنبال آن در اثر متابولیت های قارچ واکنش التهابی رخ می دهد.

در افرادی که طولانی مدت از آنتی بیوتیک استفاده می کنند و افراد سیگاری حالتی وجود دارد به نام زبان سیاه مودار (black hairy tongue). در این بیماری مخمرهای کاندیدا به صورت خیلی سطحی روی papilla های زبان کولونیزه می شوند و تهاجم ندارند و گفته می شود اگر آنتی بیوتیک قطع یا عوض شود یا سیگار ترک شود بهبودی حاصل می گردد.

۲- واژنیت و بلانیت کاندیدایی (Blanita and vaginitis):

واژنیت کاندیدایی یک عفونت شایع در خانم ها است که حدود ۷۵ درصد از خانم ها حداقل یک بار در طول دوره زندگی یک تجربه واژنیت کاندیدایی را دارند. اگر این عفونت در طول سال سه بار تکرار شود اصطلاحاً گفته می شود که فرد به عفونت راجعه(RVVC (Recurent vulvovaginal candidiasis مبتلا است. در این بیماری مخاط واژن ملتهب و قرمز می شود و همراه با خارش و سوزش است. اپی تلیوم سفید رنگ بر روی مخاط شبیه thrush در این عفونت نیز دیده می شود. معمولاً همراه ترشحات سفید یا شیری رنگ با بوی نامساعد از ناحیه واژن است.

Blanita ← در مردانی که همسرشان به واژنیت کاندیدایی است، به دنبال تماس جنسی (Intercourse) آنتی ژن های کاندیدا از ناحیه واژینال همسر به آنها منتقل می شود و روی آلت تناسلی مرد و زیکول های استریل همراه با خارش و پوسته ریزی ایجاد می گردد. این وزیکول ها استریل هستند یعنی اگر از پوسته نمونه برداری کنیم هیچ ارگانسیم قارچی مشاهده نمی شود (شبیه حالتی که در Id reaction بررسی شد).

Blanita یک واکنش آلرژیک ثانویه است نسبت به آنتی ژن های قارچی که در ناحیه واژینال همسر فرد وجود دارد و راه درمان آن نیز درمان واژنیت همسر است. البته می توان از ترکیبات استروئید به طور موضعی استفاده کرد اما درمان قطعی نیست.

۳- کاندیدایازیس ریوی و برونشیا (Bronchial and pulmonary):

این فرم از کاندیدایازیس می تواند به صورت برونشیت حاد یا مزمن تظاهر پیدا کند همچنین می تواند به صورت اولیه یا ثانویه باشد.

اولیه: اگر به عنوان عامل اصلی و در همان محل دیده شود. به عنوان مثال اگر کاندیدا عامل برونشیت در ریه باشد هیچ عامل دیگری وجود نداشته باشد. البته نوع اولیه candidiasis در ریه نادر است (علائم بالینی: خلط، تب و سرفه). ثانویه: برای مثال فرد مبتلا به سل یا عفونت ویروسی است و کاندیدا در حفره قبلی ناشی از آن کولونیزه می شود یا زمانی که فرد زمینه نقص ایمنی دارد و یا مبتلا به عفونت candidiasis خونی(candidemia) است که در این کاندیدا خود را از طریق خون به ریه می رساند و ایجاد عفونت ثانویه در ریه می کند. فرم خاصی از candidiasis در ریه candidoma یا توپ قارچی است در این عفونت کاندیدا در داخل حفرات ریه کولونیزه می شود و هیچ تهاجمی به بافت ریه ندارد.

۴- کاندیدیازیس دستگاه گوارشی (Alimentary Candidiasis):

مخمرهای کاندیدا تمام طول دستگاه گوارش را می تواند درگیر کند زیرا فلور endogenous مخاط محسوب می شوند. در مری ضایعات می تواند به دنبال گسترش ضایعات thrush ایجاد شود. این عفونت همراه یک یا چند زخم کم عمق است و گاهی فرد به اختلال در بلع dysphasia مبتلا می شود. در این بیماری عفونت معده (gastritis) نیز می تواند ایجاد شود (خصوصاً در افرادی که از H2 blocker (گیرنده H2) استفاده می کنند (مثل سایمتیدین) زیرا pH معده بالا می رود و candida می تواند رشد بهتری داشته باشد و به دیواره معده حمله کند. [Histamine-2 Receptor blocker] کاندیدیازیس در ناحیه روده نیز می تواند گسترش یافته و حتی نواحی anal و preanal را درگیر کند.

۵- کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن (Chronic mucocutaneous candidiasis):

عفونت جلدی مخاطی مزمن معمولاً در کودکان ایجاد می شود خصوصاً آنهایی که نقص سیستم ایمنی از نوع سلولی دارند مثل افراد مبتلا به CGD که به دلیل عدم تولید رادیکال های آزاد (که خاصیت ضد میکروبی دارند) توسط نوتروفیل به طور مکرر به عفونت های قارچی یا باکتریایی مبتلا می شوند. علائم بالینی آن شامل واکنش التهابی، hyperkeratosis (پوسته ریزی پوست و ناخن) و یک سری واکنش granulomatosis در بافت است.

ج- کاندیدیازیس احشایی (Systemic involvement)

عفونت های احشایی معمولاً در افرادی که نقص ایمنی یا زمینه دارند ایجاد می شود. همچنین در معتادین به مواد مخدر، افرادی که جراحی قلب (خصوصاً باز) و افرادی که درمان های طولانی مدت آنتی بیوتیک و استروئید دارند ممکن است دیده شود. بیمارانی که از catheter (سرم و سوند) استفاده می کنند نیز امکان ابتلا به این عفونت را دارند. عفونت های احشایی می تواند به صورت های زیر دیده شود: septicemia (condidemia) و urinary tract و endocarditis (عفونت دریچه قلب) و meningitis

عفونت مجاری ادراری در خانم ها بیشتر از مردان است چون فلور نرمال مخاط است. اگر فرد مشکوک به عفونت candidiasis باشد باید بررسی شود که چه تعداد مخمر در نمونه ادرارش وجود دارد اگر تعداد کم باشد، فلور نرمال و در صورتی که بیش از 1000 CFU/ml ادرار باشد مبتلا به candidiasis مجاری ادراری است.

تشخیص آزمایشگاهی کاندیدیازیس:

برای تشخیص کاندیدیازیس باید مرحله ای که مخمر به صورت فلور نرمال endogenaes بر روی مخاط کولونیزه (colonization) شده و تهاجمی ندارد را از مرحله ای که تهاجم (invasion) دارد افتراق دهیم. برای این منظور هم می توانیم از علائم بالینی و هم از تست های آزمایشگاهی استفاده کنیم.

تشخیص کاندیدیازیس در آزمایش مستقیم نمونه هابر اساس دیدن مخمرهای جوانه دار به تعداد زیاد و علاوه بر آن مشاهده میسلیموم های کاذب است که نشانه تهاجم به بدن هستند. تعداد مخمر در اینجا مهم است اما به محل نمونه برداری نیز بستگی دارد. در صورتی که نمونه از نواحی استریل بدن مثل خون گرفته شده باشد و فرد مبتلا به septicemia باشد حتی دیدن یکی دو مخمر، نشانه کاندیدیازیس است.

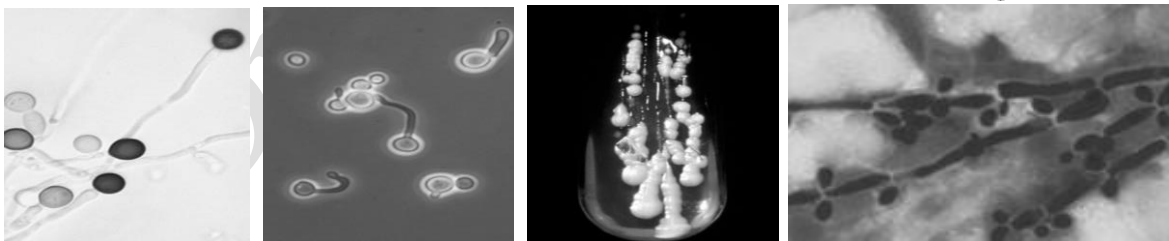
انواع نمونه ها: پوسته، چرک، خون و در مورد عفونت های ریوی می تواند BAL broncho و alveolar lavage باشد.

نمونه های خشک مثل پوسته و ناخن را با KOH (۱۰ درصد) شفاف می کنیم و نمونه های مرطوب را با رنگ آمیزی های مختلف مثل گرم، گیمسا و متیلن بلو زیر میکروسکوپ بررسی می کنیم. از کشت نیز می توان استفاده کرد. با کشت نمونه، تعداد، جنس و گونه مخمر مشخص می شود. محیط کشت شامل sabouraud (سابورود) است و به منظور جلوگیری از رشد باکتری ها به آن chloramphenicol اضافه می شود. در مواردی که ارگانیسم در نمونه بالینی کم باشد از کشت استفاده می کنیم که این به تشخیص ما کمک می کند. کلونی های قارچی بعد از مدت ۲۴-۴۸ ساعت با قوام خامه ای و به رنگ سفید یا شیری در محیط کشت دیده می شوند.

تشخیص گونه ها (species identification):

گاهی برای بررسی های اپیدمیولوژیک و این که چه گونه های نسبت به داروهایی مثل azole مقاوم شده اند و همچنین برای تعیین حساسیت، باید گونه ها را تشخیص دهیم. برای این منظور از محیطی به نام Chrome-agar candida استفاده می شود که گونه های مختلف به رنگ های متفاوت در آن دیده می شود. برای تشخیص نوع گونه ابتدا بررسی می کنیم که آیا مخمر جدا شده *C.albicans* است یا نه. برای این منظور از روش لوله زایا یا germ tube test استفاده می شود.

[برای مطالعه بیشتر: کلونی را به میزان مشخصی سرم (حدود ۱ سی سی) اضافه کرده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲-۳ ساعت نگهداری می کنند] در بررسی میکروسکوپی اگر مخمرها ایجاد لوله زایا کرده باشند گونه مورد آزمایش از نوع albicans بوده است. روش دیگر برای شناسایی گونه آلبیکنس استفاده از محیط Corn Meal Agar است. [برای مطالعه بیشتر: در این روش کلنی مورد آزمایش را بصورت خطی در محیط کورن میل آگار کشت داده و سپس به مدت ۴۸ ساعت در ۳۲ درجه نگهداری می کنند. در مرحله بعد محل تقلیح را در زیر میکروسکوپ بررسی می نمایند.] در صورت مشاهده مخمر+میسلیوم+کلامیدو کونیدی (*Chlamydoconidia*) گونه مخمر آلبیکنس گزارش می گردد. [برای مطالعه بیشتر: در صورتی که در این آزمایش فقط مخمر+میسلیوم مشاهده گردد گونه کاندیدا گزارش می شود (*Candida species*) و اگر فقط مخمرهای جوانه دار مشاهده گردد، Yeasts گزارش می گردد.] از آزمایش جذب و تخمیر قندها (این که مخمر چه قندهایی را می تواند مورد استفاده قرار دهد و مقایسه با جداول استاندارد) نیز می توان برای تعیین گونه مخمرها استفاده نمود.



شکل (از راست به چپ): منظره میکروسکوپی کاندیدایزیس (سلول های مخمری به همراه میسلیوم های کاذب)، کلنی های کاندیدا، لوله زایا، کلامیدوکونیدیا

درمان (Management):

درمان عفونت دهانی: استفاده از ترکیبات Nystatin به صورت خوراکی همچنین ترکیبات azole
 درمان عفونت vaginal: ترکیبات azole مثل fluconazole (قرص 150mg به صورت single doze)
 درمان کاندیدایزیس جلدی: پمادهای آزول
 درمان عفونت کاندیدایزیس احشایی: Amphotricin B و ترکیبات azole مثل Itraconazole و Fluconazole

بیماری کریپتوکوکوزیس (Cryptococcosis):

یک عفونت مزمن، تحت حاد (sub acute) و گاهی از نوع حاد ریه و سیستم اعصاب مرکزی است. به دنبال استنشاق یک مخمر کپسول دار به نام *Cryptococcus neoformans* در انسان ایجاد می شود [برای مطالعه بیشتر: البته این مخمر گونه های دیگری نظیر *C.albidus* و *C.laurentii* نیز دارد اما در اکثر مواقع عفونت ناشی از گونه *C.neoformans* است]

این مخمر فرصت طلب است. در انسان عفونت اولیه همواره ریوی است و به دنبال استنشاق مخمر ایجاد می شود. با توجه به این که یک مخمر فرصت طلب است پس افراد مبتلا حتماً نقص ایمنی یا بیماری زمینه دارند و از سال ۱۹۸۰ یعنی زمانی که اپیدمی ایدز در جهان شایع شد افزایش شیوع و مرگ و میر حاصل از آن را شاهد هستیم. افراد مبتلا به ایدز به دلیل کمبود لنفوسیت های T در بدنشان نسبت به cryptococcosis حساس هستند. مهمترین گونه های کریپتوکوکوس عبارتند از:

Cryptococcus.gatti
Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans ← معمولاً میزبان آن کبوتر است البته در کبوتر ایجاد بیماری نمی کند زیرا دمای بدن کبوتر ۴۲ درجه سانتی گراد است و این مخمر در این دما قادر به بیماری زایی نیست و کبوتر فقط می تواند در انتقال آن نقش داشته باشد. این گونه در افراد مبتلا به نقص ایمنی مثل افراد Immunocompromised و افراد HIV مثبت بیشتر مشاهده می شود.

Cryptococcus.gatti ← در اطراف روزه های هوایی برگ درختان اوکالیپتوس یافت شده است. این گونه در افراد سالم (Immunocompetent) نیز ایجاد بیماری می کند.

تظاهرات بالینی (Clinical manifestation)

کریپتوکوکوزیس ریوی (Pulmonary):

شایع ترین فرم این عفونت است اما معمولاً تشخیص داده نمی شود. علائم اولیه مشخصی ندارد و می تواند به صورت یک سرماخوردگی یا آنفلوانزا ضعیف تظاهر کند و در افراد سالم معمولاً بدون درمان بهبود می یابد. این فرم می تواند با سل اشتباه تشخیص داده شود. اما بر خلاف سل فرد عرق شبانه ندارد. در عفونت های آشکار سرفه، تب، خلط موکویید و رادیگرافی ریه infiltration ریوی در نیمه تحتانی ریه مشاهده می گردد.

کریپتوکوکوزیس سیستم اعصاب مرکزی (CNS):

شایع ترین فرمی است که تشخیص داده می شود و به صورت های meningoencephalitis، meningitis و cryptococcoma تظاهر می کند. شروع بیماری آرام بوده و سیر مزمن دارد و بدنبال انتشار از کانون اولیه ریوی صورت می گیرد. مننژیت همراه با سردرد، سفتی عضلات گردن، تب، دوبینی ممکن است تظاهر کند. البته علائم این نوع مننژیت با مننژیت باکتریایی شباهت دارد که حتماً باید با آزمایش مستقیم و کشت این دو را افتراق دهیم. Meningoencephalitis یک عارضه نادر و کشنده است که خصوصاً در افراد مبتلا به AIDS و نقص سیستم ایمنی دیده می شود. Cryptococcoma نیز یک عفونت گرانولوم cryptococcal نادر و کشنده است و در افراد مبتلا به نقص ایمنی ایجاد می شود.

به طور کلی این مخمر تمایل زیادی برای نفوذ به سیستم اعصاب مرکزی دارد چون ترکیبات ساده نیتروژنی مثل آسپارژین و کراتینین و کاته کول آمین هایی نظیر دوپامین و نور اپی نفرین که غنی از نیتروژن هستند در این ناحیه زیاد است و همچنین فاکتورهای مهار کننده سرمی که در خون وجود دارد در سیستم اعصاب مرکزی کمتر وجود دارد. **کریپتوکوکوزیس جلدی و مخاطی:** ۱۵-۱۰ درصد عفونت cryptococcosis به صورت جلدی یا جلدی مخاطی است. ضایعات پوستی آن به صورت پاپول، پوسچول و آبسه های زیر جلدی است. معمولاً مرکز ضایعات پاپولار ulcerative (زخمی شونده) می گردد.

Osteomyelitis:

در ۱۰-۵ درصد موارد بیماری که از طریق خون انتشار یافته ارگانیزم می تواند به استخوان حمله کند و این عفونت را ایجاد کند. معمولاً در استخوان های جمجه و ستون مهره تظاهر می کند.

Systemic:

این بیماری در مراحل آخر از طریق جریان خون منتشر می گردد و اعضای مختلف بدن را درگیر می کند. ضایعات ناشی از آن گرانولوماتوز و ژلاتینی هستند. بیضه، پروستات و چشم از محل هایی هستند که می توانند مورد تهاجم قرار گیرند.

(این بیماری در حیوان نیز رخ می دهد به عنوان مثال گربه مبتلا به FIV (شبیه HIV در انسان) به این بیماری توسط C.gatti مبتلا شده و ضایعات Ulcerative در آن دیده می شود).

فاکتورهای بیماری زایی (Virulence factors)

۱- کپسول ← این مخمر کپسول دار است و جنس کپسول آن پلی ساکاریدی است.



(GXM) glucuronoxylomannan

کپسول این مخمر از عوامل بیماری زایی آن محسوب می شود اندازه کپسول در داخل بدن و در فشار بالای Co2 بزرگ و در محیط خارج کوچک است و این به دلیل این است که بتواند با استنشاق وارد مجاری هوایی دستگاه تنفس بشود. کپسول خاصیت ضد فاگوسیتوزی دارد و می تواند منجر به مصرف کمپلمان شود. همچنین مانع از مهاجرت گلبول های سفید می گردد (migration) و با ایجاد بار منفی اطراف سلول های مخمری مانع از اتصال گلبول های سفید به آنها می گردد. در عملکرد سلول های APC نیز اختلال ایجاد می کند و با تمامی این مکانیسم ها از فعالیت سیستم دفاعی جلوگیری می کند.

۲- ملانین ← این مخمر در خود رنگ دانه ملانین تولید می کند که از عوامل بیماری زایی آن محسوب می شود. (تولید ملانین توسط آنزیم فنل اکسیداز (Lacase) صورت می گیرد. ملانین نیز در حفظ استحکام دیوار سلول، محافظت در برابر پاسخ ایمنی، شرایط نامساعد محیطی و محافظت از تاثیر داروها بر مخمر نقش دارد.

۳- توانایی رشد در ۳۷ درجه سانتی گراد (گونه هایی که قادر به رشد در ۳۷ درجه نمی باشند برای انسان غیر بیماری زا هستند).

تشخیص آزمایشگاهی (Laboratory Diagnosis)

از نمونه هایی نظیر چرک، ترشحات برونشیا، پوستی و CSF استفاده می شود. شایع ترین نمونه CSF است. نمونه پوستی یا جلدی را با پتاس ۱۰ درصد شفاف می کنیم.

برای شناسایی این مخمر یک روش رنگ آمیزی خاص داریم به نام جوهر هندی Nigrosine یا **Indian Ink** (یک قطره از ته نشین مایع CSF حاصل از سانتریفیوژ را روی لام قرار می دهیم و یک قطره Ink به آن اضافه کرده، لام را

روی آن قرار می دهیم و زیر میکروسکوپ مشاهده می کنیم. در background تیره حاصل از جوهر، سلول های مخمری جوانه دار با هاله ای شفاف اطراف آنها که کپسول مخمر محسوب می شود دیده می شوند.

در روش دیگر نمونه را برای تست آزمایشگاهی در محیط سابورود کشت می دهند که کلونی ها به رنگ کرم یا قهوه ای روش دیده می شود و حالت mucoid و لزج دارد و بعد از مدتی کاملاً روان می شود که این حالت به دلیل کپسول قارچ است.

یک محیط کشت اختصاصی داریم به نام محیط دانه های نیجر (Niger seed agar) که اگر این مخمر را در آن کشت دهند بعد از مدت یک یا دو روز نگهداری در محیط ۳۷ درجه سانتی گراد ایجاد کلونی هایی به رنگ قهوه ای تا سیاه را می کند که تولید این رنگ به دلیل خاصیت تولید ملانین است.

در یک نوع رنگ آمیزی خاص، کپسول را رنگ آمیزی می کنند که mucicarmin mayer نام دارد. در محیط سابورود کلونی های Cryptococcus شبیه کلونی های Candida است با این تفاوت که لزج تر و تیره تر هستند.

از روش های سرولوژی نیز می توان در تشخیص بیماری بهره گرفت. اطن روش ها دو دسته هستند:

۱- روشهای مبتنی بر شناسایی Ab

۲- روشهای مبتنی بر شناسایی Ag

روش دوم ارجح است زیرا بیماران نقص سیستم ایمنی دارند پس Ab به میزان مناسب تولید نمی کنند در نتیجه شناسایی نمی شوند. به همین دلیل اساس شناسایی ما detect کردن Ag ها است.

برای این منظور از latex agglutination استفاده می کنیم که حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد. در این روش روی ذرات Ab latex های monoclonal ضد کپسولی را coat می کنند سپس سرم را به آن اضافه می کنند در صورت وجود Ag، ذرات latex آگلوتینه می شود.

برای تشخیص گونه از تست های جذب و تخمیر قندها استفاده می شود.

(محیط کشت فقط شامل آگار است و فاقد قند است. دیسک های قندی مختلف را بر روی محیط قرار می دهند در صورت مشاهده هاله رشد اطراف دیسک، مخمر از آن ترکیب قندی استفاده کرده است و همان طور که گفته شد با مقایسه با جداول استاندارد و نوع قند مصرفی، نوع گونه شناخته می شود).

Management:

برای درمان cryptococcosis از Amphotricin B و ترکیبات azole استفاده می شود. مثل fluconazole.

بیماری ژئوتریکوزیس (Geotrichosis)

عفونت نادر است که به اشکال ریوی و برونشیا و عفونت دهانی، واژینال و دستگاه گوارش دیده می شود. این عفونت توسط یک قارچ شبه مخمری به نام *Geotrichum candidum* ایجاد می شود. این مخمر فلور نرمال بدن است (در مخاط). از گیاهان در حال فساد و بعضی مواد غذایی مثل لبنیات (پنیر روستا) نیز ممکن است جدا گردد.

تظاهرات بالینی (Clinical manifestation)

ژئوتریکوزیس ریوی (Pulmonary): این عفونت شبیه سل است (از نظر بالینی) و می تواند بر روی آن سوار شود و ثانویه به سل باشد. بیماری مزمن همراه با خلط لزخ خاکستری و گاهی تب است. گاهی منجر به تغییر صداهای تنفسی و رال مرطوب می گردد.

ژئوتریکوزیس برونشیا (Bronchial): ارگانیسم قارچی در این عفونت در *bronchi* کولونیزه می شود و فرم *bronehopulmonary* ایجاد می کند که شبیه آسم است.

ژئوتریکوزیس دهانی و واژینال (Oral and vaginal): فرم دهانی *Geotrichosis* شبیه برفک است و گاهی با برفک یا آفت (عامل باکتریایی دارد) اشتباه تشخیص داده می شود. فرم *vaginal* آن می تواند با *candidiasis* اشتباه شود این عفونت در خانم های حامله شایع است.

ژئوتریکوزیس گوارشی Gastrointestinal: این عفونت بسیار نادر و در افرادی که با اسیدگلوتامیک درمان می شوند دیده می شود.

Geotrichosis candidum می تواند ترکیبات *polycarbonate* روی رزین های *CD* را مصرف و آن را تخریب کند.

تشخیص آزمایشگاهی (Laboratory Diagnosis):

برای تشخیص آزمایشگاهی طیف وسیعی از نمونه ها را داریم به عنوان مثال خلط و *BAL* و سوپ دهانی و واژینال. در بررسی میکروسکوپی ترشحات ریه مثل خلط یا سایر نمونه ها در این بیماری، میسلیم های قارچ با دیواره عرضی که به قطعات چهار گوش (آرتروکیندی) Arthroconidia شکسته شده اند دیده می شود. (تعداد زیاد آرتروکونیدی مستطیلی)

در صورتی که نمونه را کشت دهیم بعد از چند روز ارگانیسم روی سابورود رشد می کند. کلونی آن ابتدا مخمری است و شبیه *Candida* است و به صورت خامه ای و شیری رنگ دیده می شود. اما به تدریج به سمت رشته ای شدن می رود و کش دار می شود. همچنین در صورت نمونه برداری از کشت میسلیم های قارچ را می بینیم که به قطعات آرتروکیندی خرد شده اند.

درمان (Treatment):

درمان اختصاصی این عفونت Potassium iodide است.



درس: قارچ شناسی
مبحث: بیماری های قارچی زیر جلدی
استاد: دکتر پاکشیر
جلسه: ششم
تاریخ:

تایپ: مهدی ملک پور، کامیاب شهریور، امیر همایون پایدار
ویرایش: مهدی ملک پور، کامیاب شهریور، سید رضا سالاری کیا
نویسندگان: متین کربلایی نظری، پویا شیبانی، سید رضا سالاری کیا

بیماری های قارچی زیر جلدی (Subcutaneous mycoses)

معمولا دسته ای از بیماری زا ها که توان این را داشته باشند که خودشان رو به زیر جلد برسانند چنین عفونت هایی را بوجود می آورند که مهم ترین راه نفوذشان بواسطه trauma یا زخم یا خراش پوستی است.

در بیماری های زیر جلدی شایع باید شرایطی باشد که بتوانند بیماری بوجود بیاد که وابسته هست به خصوصیات عامل بیماری زا و خصوصیات میزبان

فاکتورهای میزبان

Outdoor ها: معمولا افرادی که در یک محیط باز فعالیت می کنند مثل افرادی که در مزارع کار می کنند (احتمال بیمار شدنشون بیشتر هست)

Indoor ها: در یک محیط بسته فعالیت می کنند مثل افرادی که کار با صنایع دستی می کنند

گرما و آب و هوا هم تاثیرگذار هست و معمولا در مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر دیده می شوند چون بدنشان بیشتر در معرض محیط هست و امکان آسیب به پوستشون بیشتر هست

افرادی که بیمار می شوند معمولا لباس های مناسب مثل چکمه ندارند یا از سیستم مکانیزه استفاده نمی کنند و از وسایل دستی برای کارهانشون استفاده میکنند مثل داس و تبر و...

خراش های کوچک مثل prick هم تاثیرگذار هست (آزمایش پریک برای آزمایش آلرژن یا قبل از آبله استفاده می شده، خراش روی پوست ایجاد می کنند و آلرژن را روی آن میریزند تا ببینند واکنش بدن چگونه است)

دوره طولانی کمون و خوب نشدن طولانی مدت زخم هم تاثیر گذار هست و در این افراد زیاد هست

سوء تغذیه نیز در این بیماری اثر گذار است و معمولا افراد زیادی در جامعه ایران سوء تغذیه پنهان دارند.

مشکلات سیستم ایمنی و ناکارآمدی آن هم تاثیرگذار هست

خیلی از اوقات هم نمی شود به history مریض اکتفا کرد و ممکن هست ما رو همراه کنه

عوامل بیماری زا

طیف وسیعی از این قارچ های ساپروفیت هستند که روی گیاهان زندگی می کنند و بعضی از آن ها فیتوپاتوزن (عامل بیماری زا گیاهان) هستند.

حدود ۱۰۰ الی ۱۵۰ گونه هستند

در همه جای دنیا حضور دارند اما هر گونه وابسته به شرایط اکوسیستمی که در آن قرار دارد تعدادش فرق می کند، مثلاً توی یک بیماری که ۱۵ نوع قارچ مسبب آن هست در مکان های مختلف ممکن هست گونه های مختلف اون بیماری رو بروز بدن.

راه نفوذشون معمولاً خراش های پوستی با خار یا تیغ گیاه هست که به صورت اتفاقی چنین زخم هایی بوجود می آید، البته اگر سیستم ایمنی کامل و خوب باشد معمولاً جلوی قارچ ها را میگیرد هر چند که تعداد برخورد با قارچ هم زیاد باشد ولی در بعضی افراد که سیستم ایمنیشون مشکل دارد ممکن هست که بیماری به صورت خزنده رشد کند و بروز پیدا کند.

در بعضی از بیماری ها هم تنفس اسپورهای قارچ موجب گسترش بیماری می شود

راه های خیلی متنوع دیگری هم برای انتقال این بیماری ها هست

اکنون به بررسی سه بیماری اسپوروتریکوزیس، کروموبلاستومایکوزیس و مایسه توما می پردازیم.

بیماری اسپوروتریکوز (sporotrichosis)

بیماری مزمن قارچی که معمولاً بافت همبند و مجاری و غدد لنفاوی را درگیر می کند (حمله اولیه قارچ معمولاً به این مکان هاست) ولی عوارض در پوست هم دیده میشود و ممکن هست به صورت سیستمیک دیده شود و در این زمان انواع زیادی از علایم را در کل بدن میتوانیم ببینیم که معمولاً ریه و مننژ را در این مرحله درگیر می کند.

بیماری، خیلی پیچیده و مبهم هست چون جنبه های خیلی بزرگتری از چیزی که تصور می شد در آن دیده می شود. قبلاً فکر میکردند عوامل و راه های انتقالش خیلی محدود هست اما الان که برزیلی ها روی آن تحقیق میکنند به نتایج خیلی متفاوتی رسیدن مثلاً عامل هاش بسیار گسترده تر هست یا مکانیسم تطابقی پیشرفته ای برای مقابله و تطابق با بدن دارند.

بیماری بیشتر در مناطق گرمسیر آمریکای جنوبی و مرکزی دیده میشود. در آفریقا هم این بیماری دیده میشود اما در اروپا تعداد بیماری یواش یواش کم شده چون کارهای کشاورزی شون مکانیزه شده یا از دستکش و وسایل محافظتی دیگری استفاده می کنند و احتمالاً آمار توی اروپا کمتر هم بشود. این بیماری در ایران هم دیده می شود.

معمولاً قارچ های این بیماری دو شکلی (dimorph) هستند که یک عامل میتواند باعث تغییر شکل این قارچ ها شود. یکی از عواملی که قبلاً گفتیم حرارت هست که در مخمرها میتونه آن ها رو تبدیل به فرم کپکی کند یا برعکسش که بواسطه تغییر در بیان ژن آن ها صورت میگیرد. پس این ها thermally dimorph

بواسطه تغییر حرارتی شکلشون تغییر می کند. وقتی ما میایم نمونه میگیریم از این بیمارها چون در دمای ۳۷ درجه هست مخمر هستند ولی در محیط به شکل های کپکی یا اسپوری یا هایفشون دیده می شوند و نحوه انتقالشون هم معمولا به همین فرم هاست مثلا ممکن هست از طریق تنفس اسپورهایشون به بدن منتقل شوند.

معمولا از اسپورتریکس شنکی (*Sporothrix schenckii*) به عنوان عامل بیماری را در کتاب های تخصصی پزشکی یاد میشود ولی خب با تحقیقات جدیدی که صورت گرفته ۵۱ واریته دیده شده که شنکا فقط یکی از اون عوامل بیماری زاست و بیشترین گونه بیماری را اسپورتریکس برزیلیانسیس (*Sporothrix brasiliensis*) هست.

اسپورتریکس گلوبوزا (*Sporothrix globosa*) هم میتونه بیماری ایجاد کند

گونه های محیطی هم هستند که معمولا از آن ها بیماری گزارش نشده و ویرولانسیون خیلی پایین هست. ممکن هست مکانی باشد که به گونه های اسپورتریکس آلوده باشد ولی لزوما بیماری در آن جا دیده نمی شود چون آن گونه ها یا واریته ها برای انسان بیماری را نیستند.

عوامل بیماری را روی گیاهان در حال پوسیده شدن یا پیر شدن بیشتر رشد می کند (البته اینکه چرا اینکارو میکنن مشخص نیست!) و روی خار (*thorn*) خیلی از گیاهان هم دیده می شوند.

روی یونجه بخصوص یونجه خشک زیاد دیده میشوند

روی بوته های خانواده straw مثل توت فرنگی و تمشک و بلوبری و... معمولا دیده می شوند و معمولا این بوته ها خار هم دارند

روی چوب و روی خاکی که با هوموس (خاک برگ) قاطی شده هم هستند

روی خزه اسفاگونوم (گیاهی تزیینی که خشک شده آن پای گلدان ها استفاده می شود یا برای داربست ها یا تاج گل های کریسمس یا هالوین استفاده می شود که اپیدمیش هم در آن زمان دیده میشود.)

در حیوانات خانگی هم دیده می شوند که می تواند حتی گربه (*Felis catus*) را هم بکشد و با خنج زدن گربه ها میتواند به صاحبانشون یا به دامپزشک هامنقل شود (طی تحقیقی که در ریو دوژانیرو صورت گرفت مشاهده کردند که خیلی از گربه های شهر آلوده بودند و به خیلی از صاحبانشون این بیماری را منتقل کردند بنابراین احتمال zoonotic بودن این بیماری برای چنین افرادی خیلی بیشتر هست)

در کسانی که با گیاهان خیلی در تماس اند مثل باغبان ها، کشاورزان یا گل فروشان احتمال بیشتری هست که به این بیماری مبتلا شوند، بیماری را به گل رز خیلی تمایل دارد پس کسانی که با این گل در تماس اند احتمال گرفتن بیماری را دارند و به همین خاطر اسم بیماری رو گذاشتن rose gardener disease (سندرم گل رز)

بیماری بیشتر در جاهایی که ممکن هست زخم شود، دیده می شود مثل دست و انگشتان و صورت و تنه و در پاها کمتر دیده می شود. ضایعات در افراد بزرگسال بیشتر در دست دیده می شود ولی در بچه ها بیشتر در صورت دیده می شود.

میزبان های اصلی گربه های خانگی و بخصوص اسب ها هستند. در طبیعت حیوانات دیگری مثل آرمادیلو، گراز، شتر، ماکیان، سگ، روباه، دولفین و مال (قاطر، خر) میزبان های این بیماری هستند.

راه ها مختلفی برای انتقال این بیماری علاوه بر زخم شدگی توسط خار گیاه (اولین و مهمترین عامل) گزارش شده مثل گاز گرفتن حیواناتی مثل سگ، گربه، طوطی (چون زیاد اطراف گیاهان هستند ممکن هست اسپور قارچ روی منقارش باشد)، مورچه یا حتی برخورد با ماهی. مثلا گاز گرفتن ماهی یا برخورد با قلاب ماهی گیری یا حتی بیماری در افرادی که خار ماهی رو پاک میکنند دیده شده.

در زخم پنجه گربه هم بیماری زایی دیده شده و از این طریق، بیماری میتواند به صاحبش منتقل شود. گربه ها معمولا از دستکش های برزنتی می ترسند و همین طور هنگام معاینه زیاد نمی شود ازین دستکش ها استفاده کرد چون درست نمی شود معاینه کرد و بیماری ازین طریق میتواند به دامپزشک منتقل شود.

در آب استخر هم نمونه قارچ را جدا کردند. در ویال دارو ها بخصوص multi dose drugs (دارو هایی که یکبار باز می شوند و چندین بار از مقدار کمیش برای یک بیمار یا چند بیمار استفاده می کنند) هم این قارچ ها دیده شده اند (البته به انسان از این دو طریق انتقال پیدا نکرده و احتمالا گونه های محیطی بوده اند)

در ساق پای اسب و قسمت های مختلف آن، زخم های متعددی میبینیم. دقیقا مشابه همین زخم ها را در بدن انسان میبینیم.

علائم بیماری

علائم بالینی در بدن انسان به چند قسمت تقسیم می شود.

زخم های lymphocutaneous (جلدی لنفاوی) که پوست، جلد و مجاری و غدد لنفاوی را درگیر می کند:

پس از ایجاد خراش بر روی پوست و سپری شدن دوره کمون 4-6 هفته ای آن (خیلی طولانی نیست)، در سطح پوست یک برجستگی کوچک (ندول زیر پوستی) حس میشود که 1- خیلی حرکت میکند ، و 2- نرم است (مثل غده چربی کوچک) . ندول پس از مدتی سفت و بی حرکت شده و رنگ پوست در آن ناحیه تغییر می کند. ابتدا صورتی، سپس قرمز، بنفش و نهایتا سیاه می شود. سپس زخم، دهان باز می کند و چرک از آن خارج می شود (همانند سیاه زخم) و به همین ترتیب در مسیر کانال لنفاوی یک زخم دیگر شروع به پیشرفت می کند. در زمان پیشرفت زخم دوم، زخم اول در حال بهبودی (healing) است و بین این دو زخم، معمولا مجاری لنفاوی مثل طناب سفت می شوند و وقتی به آنها دست می زنیم، همانند این است که چوبی در زیر پوست فرد باشد. به همین ترتیب ارگانیزم به غدد لنفاوی نزدیک محل زخم اولیه (زیر بغل ، گردن و کشاله ران و پا و ...) رسیده و در آن ناحیه متمرکز میگردد و سپس میتواند سیستمیک شده و در خون آزاد شود، یا در همان ناحیه محصور شود. معمولا ضایعات جلدی لنفاوی در مناطق epidemic دیده میشوند و این فرم از ضایعات را در ایران نداریم. یکی از بزرگترین اپیدمیهای تاریخ اسپورت ریکوزی در کارگران معادن طلای آفریقای جنوبی رخ داده که منجر به ابتلای سه هزار کارگر در ظرف چند ماه گردید و به آن gold mine epidemic گویند. این بیماری پس از 8 ماه کنترل شد؛ چرا که نه میتوانستند کار را متوقف کنند و نه میتوانستند محل را به علت رطوبت فراوان، ضد عفونی کنند).

فرم جلدی ثابت (fixed cutaneous) : گاهی اوقات زخم ایجاد شده نه منتشر میشود و نه بهبود میابد، دقیقا همانند زخم های لیشمانیا (No healing + no spreading). این نوع ضایعات در مناطق اندمیک اتفاق میوفتند. این فرم از ضایعات، اشکال غیر متعارف (مثلا ممکن است زخم ها حالت کلوییدی یا همان گوشت اضافه داشته باشند، یا همانند زگیل، زمخت و خشن باشد) و مکانهای غیر تیپیک (مثلا در ناحیه گردن، پلک

و ابرو) فراوان دارد. رکورد دار طولانی ترین زخم جلدی ثابت، خانومی در فرانسه بود که 36 سال این نوع زخم را داشته و به درمان پاسخ نمیداده.

این شکل از ضایعات sporotrichosis بسیار شبیه زخم های لیشمانیا، سیاه زخم یا زخم های viral هستند که بسیار هم با یکدیگر اشتباه میشوند (زخم های آتشفشانی). ضایعه میتواند اولیه باشد و حتی در مجاری لنفاوی، دهان باز نکند. گاهی بصورت نکروتیک است و ضایعات بیشترند. زخم ها را به اشکال متنوعی میتوان دید و به همین دلیل برای تشخیص آزمایشگاهی فرستاده میشوند.

نکته: در ایران تا به حال فرم اسپوروتریکوزیس جلدی لنفاوی نداشته ایم چرا که ایران منطقه اندمیک بیماری است و سالهای طولانی این بیماری را داشته ایم و یک مصونیت کلی نسبت به آن وجود دارد پس در ایران فرم جلدی ثابت را داریم. در مناطق اپیدمیک که تا به حال، این بیماری نبوده یا کم بوده، ممکن است بیماری را به شکل جلدی لنفاوی ببینیم.

فرم های سیستمیک بیماری بدنبال انتشار ارگانیزم در استخوانهای دراز، مفاصل و مننژ رخ میدهند. فرمهای ریوی که شایعتر هستند در افراد الکلی (بدنبال تضعیف سیستم ایمنی) در اثر استنشاق اسپورهای میکروارگانیزم میتواند اتفاق بیوفتد که یا لوکالیزه میشود یا سیستمیک.

تشخیص:

نمونه گیری: اگر از چرک و ترشحات نمونه گیری شده باشد، پس از رنگ آمیزی پریودیک اسید شیف (PAS)، مخمر های را به شکل کشیده میبینیم (سیگاری یا قایقی شکل). اگر نمونه بیوپسی از بافت داشته باشیم، رنگ آمیزی H/E مناسب است ولی میتوانیم از رنگ آمیزی PAS که دقیق تر میباشد نیز استفاده کنیم. پس از رنگ آمیزی، اگر مخمر در بافت باشد، معمولاً دور آنبوسيله رسوب کمپلکس سیستم ایمنی محدود شده و ساختاری شبیه ستاره پدید آورده که به آن اجسام ستاره ای (asteroid body) گویند. برای تشخیص این مخمر باید آن را در محیط های غنی مختلف و در دو درجه حرارت 25 و 37 کشت دهیم و برای تشخیص، باید بتوانیم هر دو فاز (مخمر و کپکی) را ببینیم. در فاز کپکی می تواند به شکل کلنی های سفید تیره (خاکستری) و در حالت مخمری بصورت موکوبید باشد. تست های سرولوژی مثل لاتکس (آنتی بادی یا آنتی ژن را شناسایی می کنند) و تست پوستی هم کاربرد دارد.

درمان:

بسیاری اوقات بیماری sporotrichosis خود به خود بعد از مدتی خوب می شود ولی گاهی اوقات در اثر عدم درمان، ممکن است بیماری سیستمیک شده و زخم آن عفونی شود و مشکل ایجاد کند، پس بهتر است که درمان شود. درمان موفق قدیمی استفاده از یدید پتاسیم است که 120 سال پیش شروع شده و هنوز هم به عنوان انتخاب اول درمان مورد استفاده قرار میگیرد. ایتراکونازول و کتوکونازول و آمفوتریسین (با عارضه کلیوی) نیز کاربرد دارند. فرم منتشره را بیشتر بوسیله آمفوتریسین درمان میکنند.

chromoblastomycosis: { کرومو: تیره و سیاه و رنگی ---- بلاست: یک نوع جوانه زدن در مخمرها و کپک ها ---- مایکوز: بیماری قارچی }

امروزه اصطلاح کلی کرومومایکوزیس (chromomycosis) برای این دسته بکار میرود، به معنی مایکوزهایی که عاملشان قارچ های رنگی تیره هستند، و تنها یک فرم آنها، کروموبلاستومایکوزیس (chromoblastomycosis) است. سایر کرومومایکوزها را در دسته فیو هایفو مایکوزیس

(phaeohyphomycosis) قرار دادند به معنی مایکوزهایی که به علت قارچهای تیره (phaeo) و کپکی (hypho) ایجاد میشوند (کپک های تیره) ، که اگر بتوانند آبسه ایجاد کنند، فیهو مایکوتیک کیست (phaeomycotic cyst) هم جزء این دسته قرار میگیرد. در phaeohyphomycosis، زیر میکروسکوپ بجای مخمر، هایف میبینیم. بیش از 100 نوع از این قارچها ، عامل کرومومایکوزیس بوده اند.

chromoblastomycosis زخم های زگیلی شکل در پوست ایجاد می کند و زیر میکروسکوپ ساختمانی شبیه بلاست ایجاد میکند. این عفونت مزمن و شایع قارچی بدنبال یک trauma در پوست ایجاد میشود و دوره کمون طولانی دارد. معمولاً در فعالیت های خارج منزل (outdoor) دیده می شود. افرادی که کار کشاورزی یا صحرا و بیابان نوردی دارند بیشتر با این قارچ برخورد خواهند داشت.

علامه بالینی : در محل تروما و خراش، ابتدا یک پاپول کوچک ایجاد میشود که شبیه گزش پشه است که خارش دارد. در سطح ضایعه پوسته ریزی مشاهده میشود و گاهی مایع سروزیتة از آن خارج میشود. ضایعات کم کم فیبروزه شده و پس از اتصال به یکدیگر، پلاکی ایجاد میکنند. این پلاک بزرگتر شده و از سطح پوست فاصله گرفته و پایه پیدا میکند (حالت زگیل مانند) که به آن حالت verrucous یا خشن یا زگیلی شکل (wart like) یا گل کلمی شکل (cauliflower) گویند. گاهی ممکن است ضایعه حالت کلویید فیبروز (keloid fibrosis) ایجاد کند یعنی زخم های گوشت مانند که درونشان فیبروزه شده ، همچنین میتواند به شکل پوسته دهنده شدید هم باشد. ضایعات معمولاً بصورت موضعی میمانند و بیشتر دست و پا را درگیر می کنند (به علت برخورد بیشتر با خاک) و گاهی اوقات باعث انسداد مجاری لنفاوی شده و منجر به الفانتیازیس (پافیلی) می گردند. برای درمان ابتدا دارو میدهند تا از حالت شدید درآید تا بتوانند بعداً قطع عضو (amputation) انجام دهند. عوامل بیماری را عمدتاً روی گیاهان زندگی کرده و فیتوپاتوزن (بیماری را برای گیاهان) هستند.

سه جنس شایع ایجاد کننده کرومو بلاستو مایکوزیس :

1- فونسکا (Fonsecaea)

2- فیالوفورا (Phialophora): به صورت فیالایدیک (ساختمان کوزه مانند) می تواند اسپورزایی کند.

3- کلادو فیالوفورا (cladophialophora): ساختمان اسپورزایی اش شبیه درخت است و به همین دلیل در گذشته به آن کلادوسپوریوم می گفتند.

نمونه گیری :

نمونه گیری از طریق خراشیدن پوسته ها و ضایعات ، جمع کردن پوسته ها با اسکالپل یا بیوپسی انجام می شود. اگر در سطح پوست یک کیست وجود داشته باشد، باید کیست را آسپیره کرده و محتویاتش را برای آزمایشگاه فرستاد. سپس رنگ آمیزی H&E می کنیم. (فرم های کرومومایکوزیس سیستمیک مغزی هم داریم که بصورت توده ای در مغز گزارش میشوند.)

آنچه زیر میکروسکوپ دیده می شود : یک ساختمان سلول مانند قهوه ای رنگ با تقسیمات طولی و عرضی و کمی ضخیم که به آن sclerotic cell (اجسام اسکروتوتیک) گویند. در سایر اشکال chromomycosis، هایف و میسلیم تیره دیده می شود. محیط سابو دکستروز آگار (sabouraud dextrose agar) یک محیط شایع قارچ شناسی است که شامل آب و قند و پپتون و ژلوز (آگار) است و محیط basic است که اکثر قارچ ها در این محیط پس از 7 الی 6 روز رشد می کنند ولی این قارچ ها دیر رشد هستند و 4-6 هفته طول میکشد تا

رشد کنند. وقتی کلنی ها رشد میکند، سیاه هستند(پشت و جلو کلنی سیاه است). فقط سیاه بودنش برای تشخیص مهم است و جزییاتش مهم نیست.

درمان : اولین خط درمانی جراحی با برداشتن کامل ناحیه نکروز است . سپس داروهایی داده میشوند مثل کتوکونازول و فلوکسازین(همراه با چک کردن آنزیم های کبدی) و آمفوتریسینB(در حالت سیستمیک تجویز می شود و همراه با چک کردن عوارض کلیوی است). درمان های بیماری طولانی هستند(پس از چندین ماه علایم شروع به بهبودی میکنند) و به همین دلیل فرد ممکن است درمان را رها کند.

Mycetoma (maduromycosis) یا پای مادورایی)

Madura ایالتی در هندوستان است که 115 سال پیش تعدادی کیس در آنجا دیده شد. کانون آن در حال حاضر هم در هندوستان و هم در آفریقا(سودان جنوبی) است. البته در سودان بیشتر گزارش می گردد چون WHO یک بیمارستان اختصاصی برای این بیماری در کشور سودان تاسیس کرده است. در سودان 3 تا 4 هزار مورد گزارش در سال داریم که آمار زیادی است.

این ضایعات در مناطق گرم و tropical بیشتر دیده می شوند اما در همه جای دنیا از جمله ایران گزارش هایی از آن داریم که بالای 100 مورد تاکنون در ایران دیده شده و در شیراز حداقل سالی یک کیس آن را می بینیم. در هند و سودان اندمیک است. در سودان حتی توانسته اند DNA قارچ را از روی سطح گیاهانی که در سودان هستند، جدا کنند.

*در حیوانات هم مایستوما داریم.

ظاهر بیماری

وقتی به این ضایعه می نگریم عضو مبتلا متورم است و یک سری خلل و فرجی روی آن قرار دارد که مانند آبکش، چرک از روی سطح آن خارج می گردد. این زخم نوعی post traumatic infection است که بعد از یک عفونت مزمن ایجاد شده و عضو مبتلا متورم می گردد و به دنبال آن ایجاد حفره ها و سینوس های پر از چرک در این منطقه داریم که به سطح پوست راه پیدا کرده و بعد از تخلیه شدن چرک یک سری دانه هایی را با خود به بیرون می آورد که به این دانه ها grain (granule) گویند و برای تشخیص این قارچ حیاتی است چون عوامل این بیماری (مایستوما) فقط قارچی نیست بلکه باکتری هم می تواند آن را ایجاد کند. اگرما نتوانیم تشخیص دهیم عامل بیماری باکتری است یا قارچ، نمی توانیم یک درمان مناسب را تجویز کنیم.

دسته ای از بیماری ها توسط قارچ های حقیقی (eumycetoma) ایجاد می گردند. مثلا در سنگال اکثر عوامل مربوط به این بیماری از نوع یومایستوما هستند. اگر بیماری به علت باکتری باشد باکتری های خانواده اکتینومایسز (Actinomyces) آن را ایجاد می کنند که باکتری هایی هستند که مقداری رشته های شعاعی نازک دارند مانند نوکاردیا که بیماری آن اکتینومایستوما نام دارد. مثلا در مکزیک اکثر موارد اکتینومایستوما است ولی در ایران هم اکتینومایستوما (در جنوب) و هم اکتینومایستوما و یومایستوما (بیشتر در شمال) داریم.

دوره کمون خیلی طولانی برای این بیماری گزارش شده است. یک کیس تا 8 سال می تواند دوره کمون داشته باشد. میزان دقیق دوره کمون آن معلوم نیست، مثلا ممکن است فرد 2 سال قبل بیماری را گرفته باشد و بعد از چند سال زخم مداوم و عدم مراجعه به پزشک(فرد به این نوع از زخم ها معمولا بی توجهی می

کند چون معمولاً خود به خودی بهبود می یابند)، نوعی چرک و آبسه کرده باشد و برای بیمار ایجاد مشکل می کند.

*در دست و پا (انتهای بدن) و سر ممکن است این بیماری ایجاد گردد.

دیاگرام (مراحل) زخم:

- 1- زخم ابتدایی
- 2- نفوذ به بافت زیرین
- 3-swelling
- 4- خروج سینوس ترشعی از سطح زخم

ابتدا در محل زخم یک ندول ایجاد می گردد (زیر پوست) که قابل لمس نیست اما بعد که دست یا پا شروع به ورم کرد، یک سری سینوس هایی ایجاد می گردد که به هم وصل شده و بین سینوس ها یک سری مجاری داریم که مثل یک شبکه به هم وصل می شوند. برخی از آن ها به سطح راه پیدا کرده (معمولاً در کف پا، به علت فشاری که به آن وارد می گردد چرک را تحت فشار قرار می دهد) و چرک به همراه گرانول ترشعی خارج می شود.

*شبکه ارتباطی مایستوما ها بسیار به هم وابسته و مربوط است.

یکی از عوارض آن ایجاد *foot & hand deformity* است و در کارهای روزانه ما ایجاد مشکل می کند. به علت *deformity* پا، راه رفتن سخت و ناممکن می گردد. ممکن است عفونت کف پا به صورت نکروزه باشد. این احتمال هم وجود دارد که محلی که عفونی شده ساعد یا یک جای غیر *typic* باشد. معمولاً مریض هیچ دردی ندارد چون آنقدر به پایانه های عصبی فرد فشار وارد می گردد که بیمار عملاً نسبت به درد غیر حساس می گردد.

گاهی اوقات *osteomyelitis* هم به علت درگیری استخوان از عوارض آن می باشد.

*مریض در *history* خود از درد کف پا و خروج یک سری دانه های سفید از آن ناحیه سخن می گوید.

*به علت طولانی بودن سیر بیماری ممکن است فرد در ابتدا به آن توجهی نشان ندهد.

*اگر *grain* از زخم خارج نشود، مایستوما نیست پس باید دقت کرد.

*نوکار دیوز معمولاً در افرادی که با خاک سروکار دادند دیده می شود و به درمان به خوبی جواب می دهد.

*گاهی این بیماری با *Tinea corporis* و سل پوستی *atypic* اشتباه می گردد.

*گاهی در افراد *HIV+* هم این بیماری را می توان مشاهده کرد.

عوامل ایجاد کننده:

Pseudallescheria boydii (هم در ایران و هم کشورهای خارجی شایع است)

Aspergillus عادی هم می تواند مایستوما ایجاد کند

Actinomyces israelii نزدیک 50 سال است که دیگر آن را در آمریکا نداریم و زمانی یکی از شایع ترین عوامل مایستوما بود ولی امروزه خیلی مطرح نیست

گونه های مختلف نوکاردیا می تواند این بیماری را ایجاد کند به خصوص در جنوب ایران و بوشهر که نوکاردیا کره ای گزارش شده است

تشخیص:

در گام اول باید بتوانیم بیوپسی از ضایعه گرفته و grain ها را جدا کنیم و بعد می توانیم برای تشخیص بیوپسی را به آزمایشگاه پاتولوژی بفرستیم و یا grain را بین 2 لام قرار داده و KOH اضافه کنیم و زیر میکروسکوپ ببینیم. اگر هیف قارچی دیدیم، می شود یوماستوما و اگر فیلامنت یا هیف باریک دیدیم، اکتینوماستوما است. (این قسمت مربوط به تفاوت نوع باکتریایی و قارچی بیماری خیلی مهمه و امکان طرح سوال ازش بالاست)

گاهی می توان با کشت دادن ، grain را تشخیص داد.

از راه توالی ژنی و Micro array نیز می توان تشخیص گذاشت. بسته به نوع زخم و میزان ترشح آن می توان از زخم نمونه گرفت و حتی می توان از خود مریض خواست که این کار را انجام دهد

وقتی می خواهیم یک زخم باز شده را برای آزمایشگاه بفرستیم، برخی ها ابتدا یک سواب روی سر آن زده و سپس برای آزمایشگاه می فرستند اما این کار غلط است چون در این صورت از این زخم باز شده استافیلوکوک جدا شده و تشخیص ما را با اشتباه مواجه می کند. پس باید از زخمی که هنوز باز نشده است استفاده کنیم و باید ترشحات آن را بتوانیم بگیریم پس نمونه گیری از آن خیلی سخت و دشوار است. (مشکل آن این است که روی زخم های باز شده علاوه بر قارچ باکتری های استافیلوکوک هم کلون شده اند)

یکی از روش هایی که وجود دارد این است که زخم را باز کرده و از کف زخم biopsy می گیرند و آن را به آزمایشگاه می فرستند. بیشتر در مواقعی کاربرد دارد که می خواهیم زخم را جراحی کنیم ولی در این حالت بعد از جراحی بلافاصله درمان را انجام نمی دهیم بلکه ابتدا صبر می کنیم تا ببینیم بیمار چه واکنشی به جراحی داشته و سپس درمان را ادامه می دهیم و ممکن است در این biopsy هیف قارچ یا رنگ دانه های آن را ببینیم.

کلید نهایی تشخیص برای درمان این بیماری تشخیص آزمایشگاهی است.

*فقط از طریق تشخیص آزمایشگاهی می توانیم به طور قطع مایستوما را تشخیص دهیم. در بافت شناسی با رنگ آمیزی فرمالین هم عوامل قارچی دیده می شوند.

*می توانیم به افراد آموزش دهیم تا خودشان از زخمشان نمونه بگیرند و به ما بدهند.

*رادیولوژی هم برای تشخیص کمک کننده است و می تواند وخامت ضایعه را که قبل از جراحی به آن نیاز داریم به ما نشان دهد تا همه حفرات و زخم ها خارج شده و شست و شوی موضعی هم برای جراحی لازم است.

*هم در اکتینوماستوما و هم در یوماستوما، grain داریم اما با هم تفاوت دارند. اگر زیر میکروسکوپ در دانه ها هیف مشاهده کردیم در این صورت، یوماستوما است ولی اگر فیلامنت دیدیم، اکتینوماستوما است.

*اکتینوماستوما دارای زوایدی با اشکال مختلف است و ممکن است که ضایعات کلوییدی روی سطح پوست ایجاد کند.

درمان:

برای درمان کامل باید جراحی انجام شود و کل duct ها و مجاری را برداریم وگرنه مدام relapse رخ می دهد چون دسترسی دارو به آن نقاط کم است.

اگر یومایستوما در مراحل اولیه باشد، با جراحی و دارو آن را برطرف می کنند. اما پیش آگهی (prognosis) یومایستوما اصلا خوب نیست و گاهی به amputation آن عضو منجر می گردد.

داروهای یومایستوما:

flucytosine-1 ketoconazole-2 amphotericin -3 nyastatin-4 موضعی

چون گونه های یومایستوما متنوع اند و می توانند از طیف سیاه تا hyaline باشند پس ممکن است روی خیلی از آن ها داروها اثر نکنند، حتی اگر مقاومت دارویی را در نظر نگیریم.

پیش آگهی اکتینومایستوما بهتر است و معمولا به قطع عضو نمی انجامد ولی مانند بیماری قبلی ممکن است بیمار تا چند سال نیاز به دریافت مداوم دارو داشته باشد.

داروهای اکتینومایستوما:

داروهایی که برای جذام استفاده می گردد، برای آن کاربرد دارد مثل داپسون. داپسون را گاهی برای جوش های پوستی هم استفاده می کنند.

یکی از مشکلاتی که بیماری های جذامی دارند، بی حسی دست و پاهای آنهاست.

دارو های ضد قارچی (Antifungal drugs) :

دانشمندان متوجه شدند که اگر گیاه یا ریشه ی گیاهان خاصی را به بیمار بدهیم ارگانیزم بیماری را از بین میبرند و یک سری دارو های شیمیایی را تهیه کردند که نیاز بود که بدانند دارو باید کجا و چه مقدار اثر کند . بنابراین field حساسیت دارویی از این جا شکل گرفت . همچنین متوجه شدند بعد از مدتی مقاومت به دارو های بازار بالا میرود در نتیجه مقاوت دارویی تعریف شد و باعث ساخت دارو های جدید و جایگزین شد .

دارو های ضد قارچی به صورت موضعی (typical) و خوراکی (oral) و تزریقی موجودند .

سه دسته ی عمده ی دارو های ضد قارچی تعریف شدند :

1- allylamins 3- azoles 2- polyene macrolides

- Polyene macrolides : مانند photericin B ، نواحی حاوی ارگوسترول در غشا سلولی قارچ را شناسایی کرده و به آن باند میشود و با ایجاد pore و خروج محتویات سلول باعث تخریب قارچ میشود . این دارو قارچ کش یا fungicide است و اگر تجویز شود قارچ همان موقع میمیرد .
- Azoles : مانند Fluconazole , clotrimazole از سنتز ارگوسترول با بلاک کردن بعضی آنزیم ها مانند سیتوکروم P450 جلوگیری میکند . در نتیجه Lanosterol به ergosterol تبدیل نمیشود و قارچ بدون ارگوسترول میماند و در دیواره و هورمون هایش اختلال ایجاد میشود و قارچ شروع به مردن میکند . این دارو های به صورت موضعی و خوراکی موجودند . این دسته fungicide کلی نیستند بلکه ممکن است dose dependent باشند یعنی با تجویز اولیه دارو قارچ کشته نشود ولی با افزایش دارو قارچ در نهایت کشته شود . پس میتوانند fungicide یا fungistatic باشند . در واقع قارچ را دچار اختلال میکنند تا عمرش بالاخره به پایان برسد .
- Allylamins : مانند terbinafine که به دو صورت خوراکی و موضعی موجود است . از سنتز ارگوسترول جلوگیری میکنند با روشی متفاوت از azole inhibition of squalene proxidaase: enzymes که منجر میشود squalene که برای قارچ کشنده است در سلول قارچی تجمع یابد . این دسته اکثرا fungicide هستند نه dose dependent

گروه های فرعی یا minor groups :

- Ecchinocandins : مانند caspofungin . با مهار 1,3 - glucan synthase beta از سنتز گلوکاگون در دیواره سلولی جلوگیری میکنند به خصوص در عفونت های افراد پیوندی و سرطانی
- Flucytosine که از سنتز DNA قارچ با جابه جایی نوکلئیک اسید ها جلوگیری میکند . این دارو هم fungicide است .
- antimitotic های مانند griseofulvin که از ایجاد دوک در مرحله ی تقسیم سلولی جلوگیری میکنند . این دارو fungistatic است و نباید انتظار داشت که قارچ را بکشد مثلا اگر برای ناخن تجویز شود باید پنج ماه مصرف شود تا کم کم عمر قارچ تمام شود و از بدن خارج شود چس تا زمانی که دارو مصرف میکنیم قارچ زنده است تا عمرش خود به خود تمام شود . پس ممکن است بیمار دارو را مداوم مصرف نکند و دوباره مبتلا شود که نباید گردن ضعیف بودن دارو انداخت .

Saprophyts

قارچ های ساپروفیت بی ازارند و در افراد مشکل دار مانند نقص ایمنی میتوانند مشکل ایجاد کنند . میتوانند باعث از بین بردن مواد غذایی شوند . میتوانند جزء نرمال فلور باشند و میتوانند مفید هم باشند

- میتوانند سیتریک اسید تولید کنند مثلا استاتین که دارویی برای کاهش کلسترول خون است از آسپرژیلوس گرفته میشود

- الکل تولید میکنند و در صنایع مشروبات الکلی و نان و شیرینی از آنها استفاده میشود مانند مخمر ساکارومایسز (کارخانه ی مشروبات Carlsberg نامش را از قارچ ساکارومایسز کارلسبرگ گرفته است)
- تولید انزیم هایی که در صنایع مواد شوینده کاربرد دارد
- تولید ویتامین
- در تولید انواع پنیر مانند ساکارومایسز
- از بین بردن مواد غذایی و ضربه ی اقتصادی
- تولید انتی بیوتیک مانند پنسیلین و Griseofulvin
- ایجاد Otomycosis در گوش (aspergillus spp)
- ایجاد fungal sinusitis که مانند سینوزیت باکتریایی است
- ایجاد mycotic : اگر روی قرنیه به هر دلیلی خراش و یا تروما و یا به دلیل عمل کاتاراکت یا لیزیک و ... ساپروفیت ها میتوانند روی قرنیه رشد کنند و ایجاد لکه ای سفید رنگ کنند که بعد از سه چهار روز اگر پیوند قرنیه نشوند منجر به کوری میشود .
- Onychomycosis : اسپور قارچ های ساپروفیت وارد ناخن ضربه دیده و یا برگشته و یا زخم شده شود و ناخن شروع به پوکی و ریزش میکند که فرد ممکن است حتی 10 سال اینگونه بماند و درمان نشود اما به بقیه ناخن ها سرایت نمیکند
- Mycotoxins : بعضی ساپروفیت ها سم تولید میکنند مانند aflatoxin , ochratoxin (در ذرت و قهوه و ارد خوراکی) و ... که در پسته و خشکبار و لبنیات و مواد غذایی بسیاری هستند و روی کبد و کلیه اثر گذاشته و نفروپاتیک هستند و حتی باعث سرطان کبد میشوند . شیراز رتبه ی اول مایکوتوکسین در شیر ایران را دارد !
- ایجاد عفونت های زیر جلدی
- ایجاد عفونت های زیر جلدی : وجود قارچ روی سیفی جات مثلا لکه های سیاه یا سبز روی گوجه قارچ clasporium است . وجود این قارچ ها در حالت عادی مشکلی ایجاد نمیکند اما اگر زخمی مثلا روی دست باشد و از گوجه به زیر پوست برود و ایجاد بیماری کند .
- کلاسپوریوم روی گوشت و فراورده های گوشتی مانند سوسیس و کالباس و گوشت چرخی و روی نان خشک که به کارخانه های بیسکویت سازی و ماکارونی و پرورش مرغ و ماهی و دام داده میشود هم وجود دارد .

راه های انتقال (ways of transition) :

- 1 Soil : ایجاد درماتوفیت میکند . این مورد اولین راه انتقال است . هر گونه تماس با خاک مانند بازی بچه ها با خاک ، زیلو های پیک نیک ، کشاورزی ، باغبانی و ... میتواند باعث انتقال شود .
- 2 Air : تنفس اسپور های داخل هوا باعث aspergillosis میشود
- 3 Animal : ایجاد dermatophyte میکند . در دامداران ، ساربانان ، قصابان ، کسانی که حیوان خانگی دارند و...
- 4 Plant : در خار و برگ و ... گیاهان خانگی و ... در باغبانان و جنگلبانان □ ایجاد بیماری های subcutaneous
- 5 Food : ایجاد mycotoxicosis
- 6 Subjects : اشیا آلوده مانند کلاه ، لباس ، روبالشی ، روسری و... ایجاد درماتوفیت میکنند
- 7 Water : ایجاد piedra
- 8 Person to person