

بررسی عفونت های قارچی در بیماران مبتلا به لوسمی

دکتر فریده زینی^۱، شهیندخت بصیری جهرمی^۲

واژه های کلیدی: عفونت های قارچی، لوسمی

چکیده

عفونت های قارچی غالباً در افراد با اختلال سیستم ایمنی به ویژه در بیماران دچار بدخیمی خونی ایجاد میشوند. ۵۲ بیمار لوسمیک (۱ CML، ۲۲ AML، ۲۹ ALL) از نظر عفونت های قارچی آزمایش شدند. اغلب آنها دارای تب بامنشاء نامعلوم و لوکوپنی شدید بوده و تحت درمان سایتوتوکسیکها، کورتیکواستروئیدها و آنتی بیوتیکها بمدت طولانی بودند. افراد مورد مطالعه متشکل از ۲۹ مرد و ۲۳ زن بوده و در گروه سنی بین ۴ ماه و ۵۵ سال قرار داشتند. تشخیص بامشاهده عناصر قارچی در آزمایش مستقیم و کشت صورت می گرفت. در این مطالعه یک مورد آسپرژیلوزیس ریوی ناشی از آسپرژیلوس فلاووس بهمراه کاندیدیازیس باعامل کاندیدا آلبیکنس، یک مورد موکورومایکوزیس ریوی ناشی از نوعی موکور همراه کاندیدیمی ناشی از کاندیدا تروپیکالیس، یک مورد ژئوتریکوزیس ریوی ناشی از ژئوتریکوم کاندیدوم، یک مورد فانگمی ناشی از رودوترولا روبرا بهمراه یک مخمر سیاه تعیین نوع نشده، دو مورد کاندیدیازیس ریوی با عوامل کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا تروپیکالیس مشاهده گردید. بالاخره ۱۷ مورد دیگر کاندیدیازیس جلدی و مخاطی بوده که عوامل بیماری در ۱۴ مورد کاندیدا آلبیکنس و در ۳ مورد کاندیدا تروپیکالیس تعیین گردیدند. شایعترین عامل بیماری در این بررسی کاندیدا آلبیکنس بوده و موکورومایکوزیس و ژئوتریکوزیس ریوی برای اولین بار در ایران گزارش می شوند.

۱- گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران -

تلفن ۸۰۱۰۹۰۹ صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۶۴۴۶.

۲- بخش قارچ شناسی، انستیتو پاستور ایران.

سرآغاز

عفونت های قارچی از مشکلات شایع در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی بشمار میروند (۷). این مسئله باتوجه به اینکه بخش اعظمی از محافظت میزبان بر علیه عفونت ها راسلولهائی عهده دارند که متاثر از این اختلال می باشند چندان شگفت آور نمی باشد. هریک از این شرایط توأم با اختلال در تعداد سلولهای فاگوسیتیک و یالمفوستیک و یا اختلال در اعمال آنها (۱۰) موجب می گردد که عفونت های خاصی در هریک از موارد فوق پیش آید. متعاقباً درمان نیز باعث درهم ریختن مکانیسمهای موثر در محافظت میزبان و همچنین تغییر ماهیت عفونت ها می گردد. یکی از فاکتورهای بسیار مهمی که بیماران مبتلا به لوسمی را در ابتلاء به عفونت یاری می دهد کاهش مشخص تعداد سلولهای فاگوسیتیک خونی از قبیل پلی مرفونوکلترها و مونونوکلترها می باشد. نوتروفیلهای باقیمانده دارای نقائص متابولیک بوده و آن نیز به نوبه خود باعث اختلال در امر مهاجرت و نیز عمل میکروپ کشی آنها می گردد. درمان منجر به نقصان شدید نوتروفیلها و نقص سلولهای T و B بطور مداوم می گردد تا هنگام رمیشن فرا رسد (۲۴ و ۲۵). زخمهای ناشی از درمان مشکل دیگری است که ایجاد میگردد. از آنجائیکه تقلیل طولانی مدت نوتروفیلها بعنوان یک فاکتور مهم زمینه ساز عفونتهای قارچی آسپرژیلوزیس (۹) و کاندیدیدازیس (۱۶ و ۶) در بیماران مبتلا به لوسمی تلقی می شود، بهمین دلیل نیز مطالعه اخیر در بیماران مبتلا به لوسمی بستری در بیمارستانهای تهران انجام گرفت.

نمونه گیری و روش بررسی

در این مطالعه که مدت ۱۵ ماه از آبان ماه ۱۳۶۹ لغایت دی ماه ۱۳۷۰ بطول انجامید عفونت های قارچی در بیماران مبتلا به لوسمی بررسی گردید. جمعاً ۵۲ بیمار (۲۳ زن و ۲۹ مرد) از بین بیماران لوسمیک بستری در بیمارستانهای امام خمینی و دکتر شریعتی، مرکز طبی کودکان و بیمارستانهای کودکان علی اصغر و مفید انتخاب گردیدند که تب مداوم با منشاء نامعلوم داشته وغالباً از سرفه و ناراحتی های ریوی و ضایعات مخاطی و جلدی رنج می بردند که به درمان با آنتی بیوتیک ها پاسخ نمی دادند و اغلب آنها گرانولوسایتوینی داشته و تحت شیمی درمانی بوده و از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف استفاده می کردند. ۲۹ نفرشان به ALL و ۲۲ نفرشان به AML و ۱ نفرشان به CML مبتلا بودند. بیماران در گروه سنی بین ۵۵-۴ سال با متوسط سن ۲۳/۵ سال بوده و ۲۲ نفر راکودکان زیر ۱۰ سال تشکیل می دادند.

نمونه های خون، خلط مایع پلور و تراشه های پوست و ترشحات مخاطی جهت آزمایش مستقیم و کشت از بیماران تهیه گردید. آزمایش مستقیم از نمونه های نامبرده بوسیله

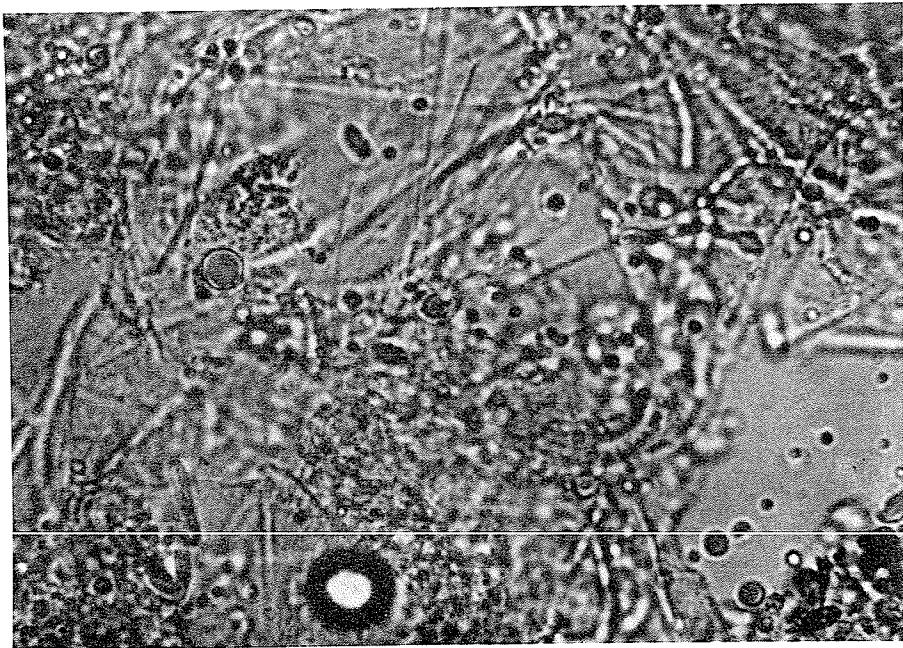
پتاس ۱۰ درصد و اسمیرهای رنگ آمیزی شده به روش گیمسا یا گرم انجام می گرفت .
 نمونه ها در دو سری روی محیط های سابورو دکستروز آگار (S)، سابورو دکستروز آگار
 حاوی ۰/۵ گرم درلیتر کلرآمنیکل و ۵٪ گرم درلیتر سیکلوهگزامید (SCC) و برین هارت
 اینفیوژن آگار (BHI) کشت داده شده و یک سری در ۳۰°C و سری دیگر در ۳۷°C نگهداری
 می شدند. کشتها پس از ۲-۳ روز بطور مرتب از نظر رشد قارچها بررسی می گردیدند.
 درمورد کشت خون ، نمونه خونی که به طریق استریل تهیه گردیده بود در دوسری و
 در محیط بی فازیک BHI آگار و مایع وارد می شد. تشخیص هویت قارچهای رشته ای جدا شده
 بوسیله کشت روی لام در محیط S انجام می گرفت و در مورد تعیین هویت قارچهای رشته ای
 مربوط به جنس اسپریلیویس از محیط چاپکس آگار استفاده می گردید. تشخیص انواع
 مخمرهای جدا شده بر اساس مرفولوژی آنها بر روی محیط کورن میل آگار حاوی توئین ۸۰ و
 همچنین بااستناد به خصوصیات بیوشیمیائی آنها یعنی جذب قندها و بااستفاده از کیت API
 صورت می گرفت .

نمونه سرم بیماران از نظر داشتن آنتی ژنهای مربوط به اسپریلیوسها و یا کاندیداها به
 روش کانترایمونوالکتروفورز مورد بررسی قرار می گرفتند.

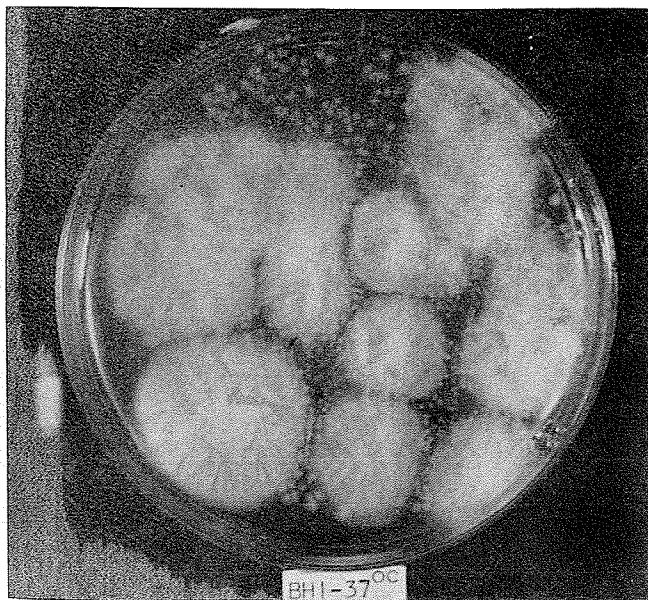
یافته ها

از ۵۲ بیمار مورد بررسی ۲۳ نفر از نظر داشتن عناصر قارچی در آزمایش مستقیم و
 کشت مثبت بودند که از آن میان کشت خون فقط در دو مورد مثبت بود.
 از ۲۳ مورد فوق ۶ نفر مبتلا به عفونتهای قارچی احشائی بودند که به ترتیب یک
 نفر (زن ۲۴ ساله ALL) مبتلا به اسپریلیوزیس ریوی ناشی از اسپریلیوس فلاووس به همراه
 کاندیدیاژیس با عامل کاندیدا آلبیکنس (اشکال ۱ و ۲/۱ ، ۲/۲ یک مورد موکورومایکوزیس
 ریوی (مرد ۵۰ سال CML) ناشی از گونه ای موکور همراه کاندیدی ناشی از
 کاندیدا تروپیکالیس (اشکال ۳، ۴، ۵، ۶) یک مورد ژئوتریکوزیس ریوی (زن ۳۸ ساله ALL)
 با عامل ژئوتریکوم کاندیدوم (اشکال ۷، ۸، ۹، ۱۰) ، یک مورد فانگمی (مرد ۳۲ ساله -
 AML) ناشی از رودوترولا رویرا بهمراه یک مخمر سیاه تعیین هویت نگردیده ، دو مورد
 کاندیدیاژیس ریوی (مرد ۳۷ AML و مرد ۱۷ ساله ALL) با عوامل کاندیدا آلبیکنس و
 کاندیدا تروپیکالیس بودند. بیمار مبتلا به فانگمی درعین حال دچار ضایعات ریوی بود که
 از خلط او نیز رودوترولا رویرا جدا گردید.
 آزمایشات سرولولژیک در کلیه موارد منفی بود.

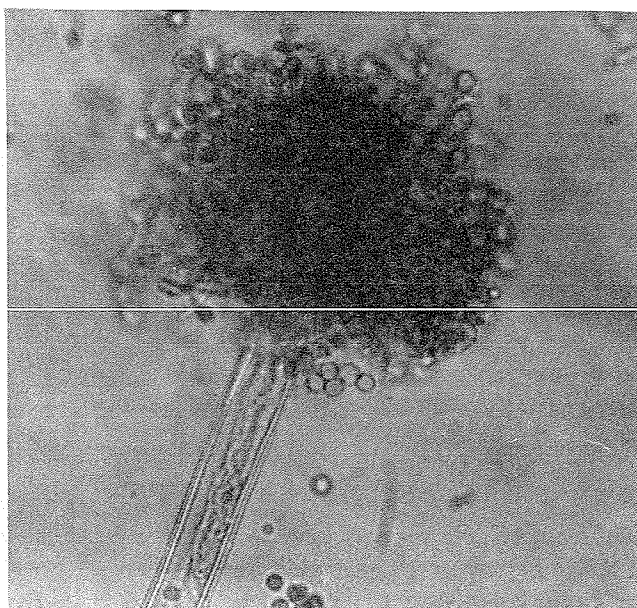
در همه موارد یافته های آزمایشگاهی کاملاً با علائم بالینی و رادیولوژیکی بیماران که عبارت از تب مداوم و مقاوم به درمان ، کاهش وزن ، تنگی نفس ، سرفه توام با خلط موکویید خونی و چرکی ، انفیلتراسیونهای شدید ریوی در X-Ray ، ضایعات جلدی در لب ، دست ، سرو نیز مخاط دهان، لته ها و اپی گلوت مطابقت داشت .



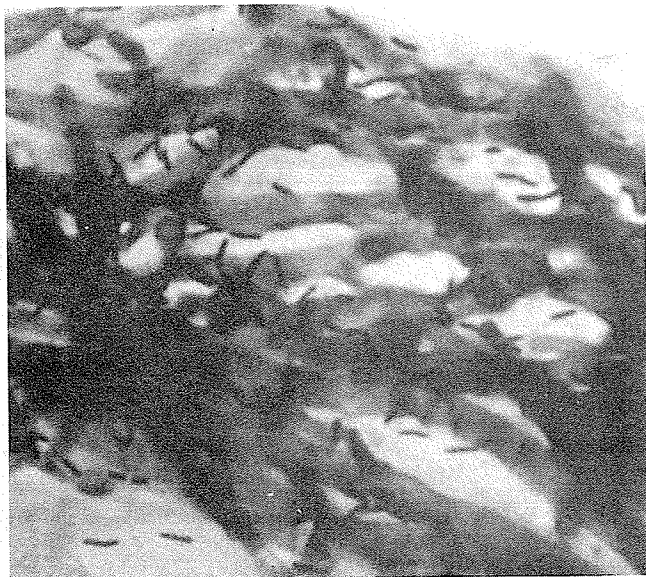
نگاره ۱ - میسلومهای آسپرژیلویس همراه بامیسلیومهای کاندیدائی در آزمایش مستقیم از خلط تهیه شده با پتاس ۱۰٪ با درشت نمائی ۴۰۰



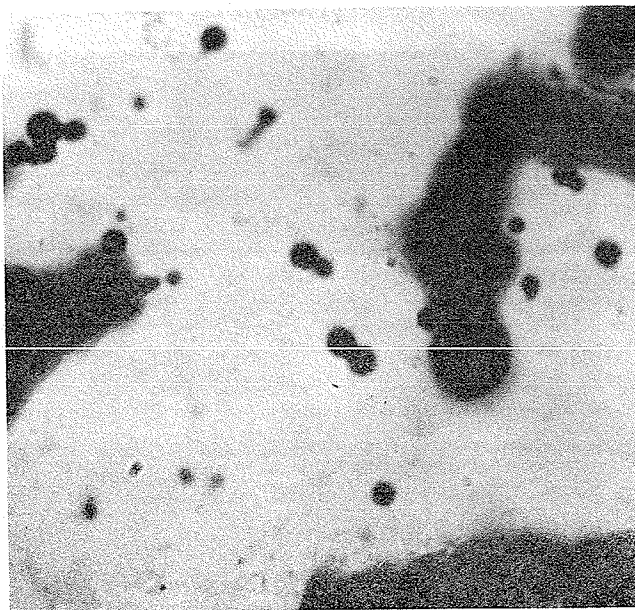
نگاره ۲/۱ - کلنی های اسپریلوس فلاوس جدا شده از خلط بیمار و کاندیدا آلبیکنس پس از یک هفته در محیط BHI و دمای 37°C



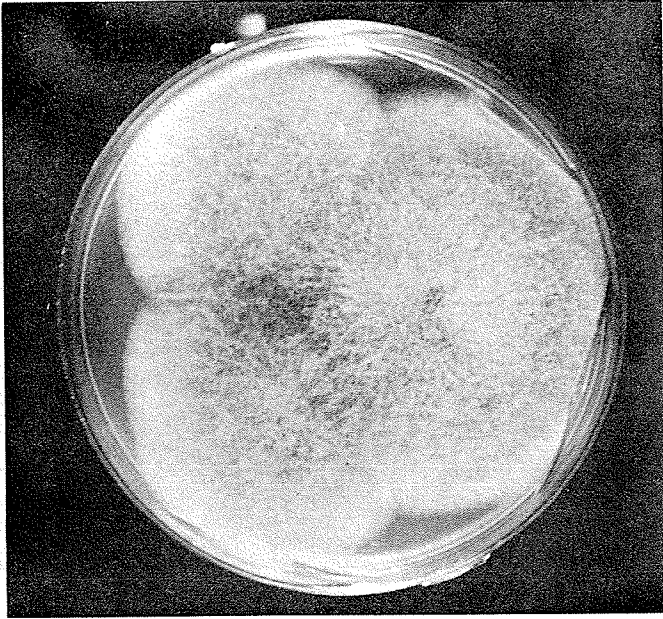
نگاره ۲/۲ - ساختمان میکروسکوپی اسپریلوس فلاوس با درشت نمایی ۴۰۰



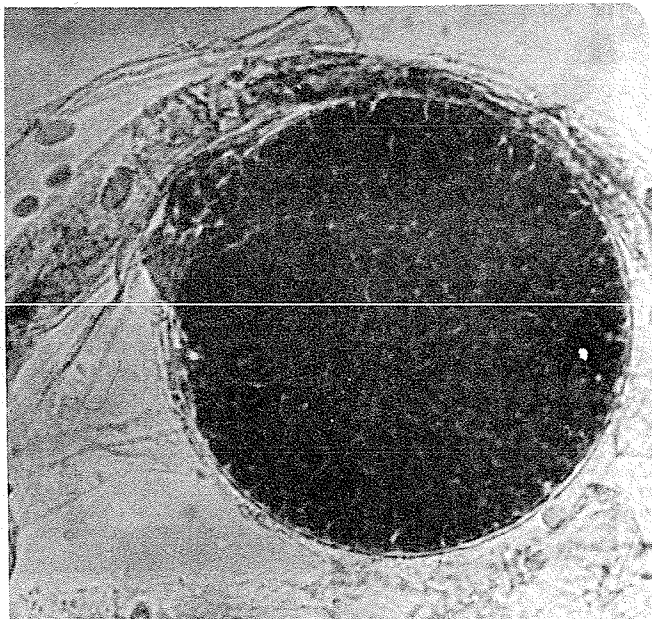
نگاره ۳- میسلیمهای عریض موکور در آزمایش مستقیم از خلط بارنگ آمیزی گیمسا و درشت نمائی ۴۰۰



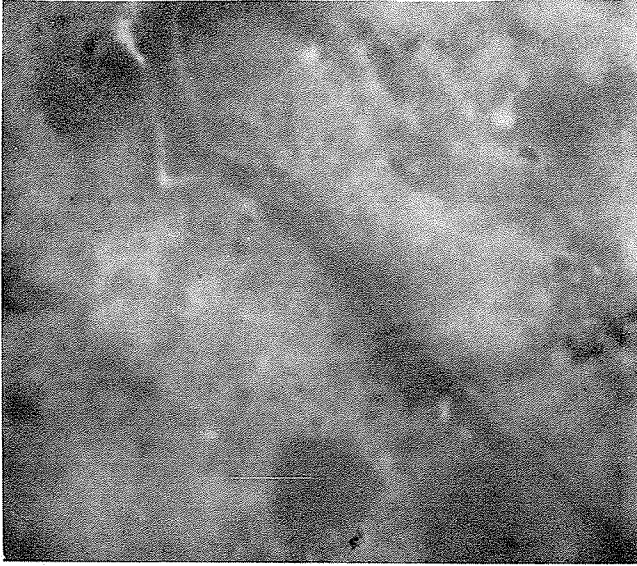
نگاره ۴- سلولهای مخمری در آزمایش مستقیم از خون بیمار مبتلا به موکورومایکوزیس ریوی و کاندیدیما بارنگ آمیزی گیمسا



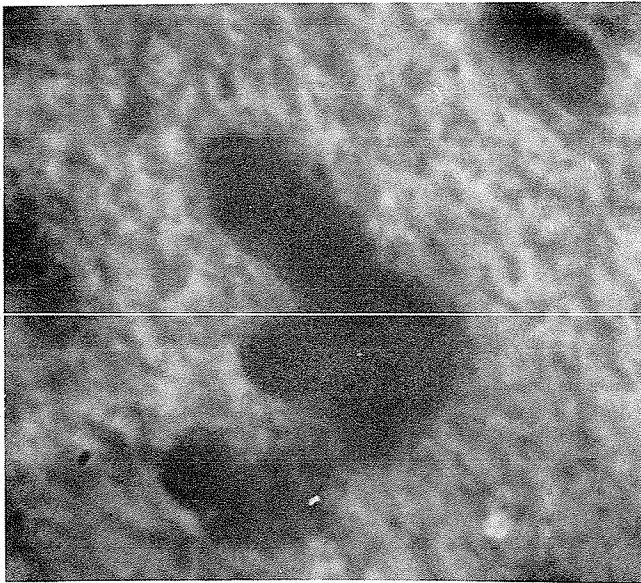
نگاره ۵- کلنی های موکور جدا شده از بیمار پس از ۲ روز در محیط S حرارت 30°C



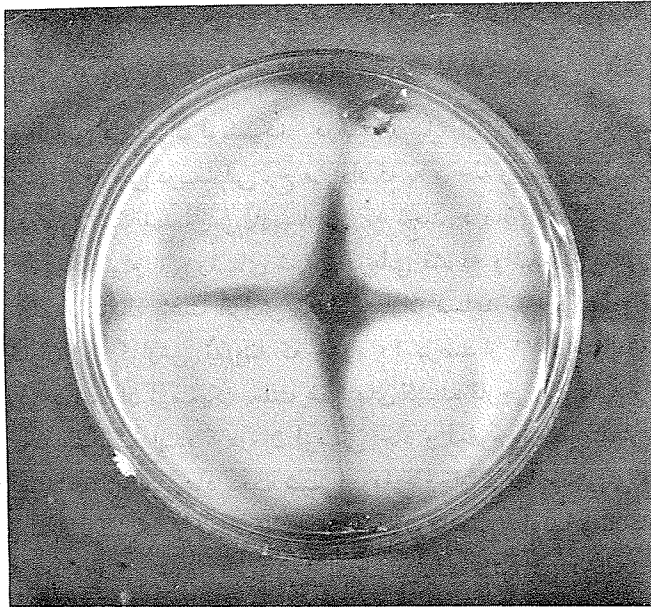
نگاره ۶- ساختمان میکروسکوپی موکور تهیه شده بالاکتوفنل کاتن بلوبا درشت نمائی ۴۰۰



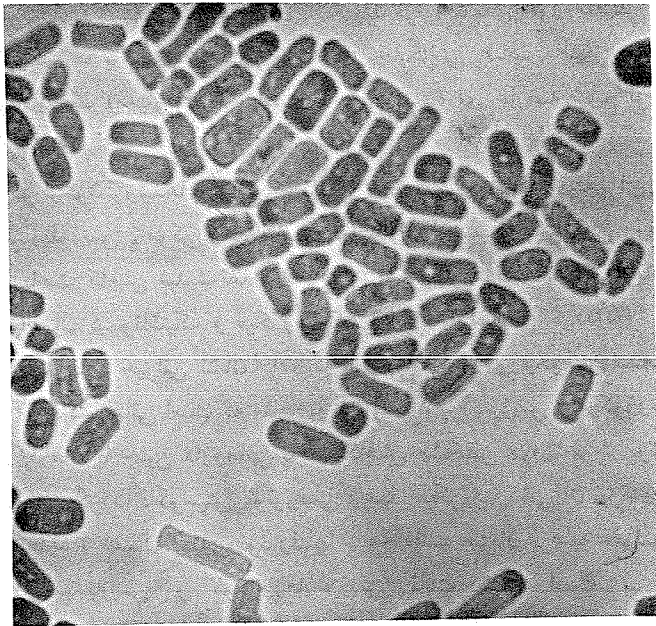
نگاره ۷- میسلوم ژئوتریکوم کاندیدوم درآزمایش مستقیم ازخلط بیمار بارنگ آمیزی گیمسا و درشت نمائی ۴۰۰



نگاره ۸- آرتروکونیدیاهای ژئوتریکوم کاندیدوم درآزمایش مستقیم از خلط بیمار با رنگ آمیزی گیمسا و درشت نمائی ۴۰۰



نگاره ۹ - کلنی های ژئوتریکوم کاندیدوم پس از دو هفته در محیط S و دمای 30°C



نگاره ۱۰ - منظره میکروسکوپی ارتروکونییدیاهای ژئوتریکوم بالاکتوفنل کاتن بلو با درشت نمایی

گفتگو و بهره گیری پایانی

عفونتهای قارچی در بیماران لوسمیک در هنگام قبل از درمان شایع نمی باشد. در گذشته اغلب عفونتهای قارچی در بیماران رخ می داد که به مرحله رمیشن نمی رسیدند. ولی امروزه آسپرژیلوزیس و کاندیدیازیس در بیماران که تحت درمان اینداکشن اولیه هستند مشاهده می گردد. استفاده توام از روشهای شیمی درمانی فشرده و اشعه به منظور درمان و جلوگیری عفونت های باکتریال باعث افزایش تعداد بیماران مساعد به عفونتهای قارچی می گردد. استی و همکاران (۸) گزارش نمودند که حدود ۴۰ درصد از ۷۱- درصد درمان ناموفق رمیشن اینداکشن اولیه در بیماران لوسمیک بعلت عفونتهای کشنده قارچی می باشد و عفونتهای قارچی سیستمیک یک مشکل فزاینده در درمان لوسمی حاد و لمفوم بدخیم بشمار می آیند. زیرا اغلب بیماران مبتلا به لوسمی حاد تحت شیمی درمانی دچار گرانولوسایتوپنی می گردند (۹ و ۲۴). داروهای سایتوتوکسیک از آنجائیکه با ایجاد اختلال در عمل سلولها و یاباکاهش تعداد سلولها اثرات سرکوب کنندگی خود را اعمال می کنند، در تولید نوتروپنی دخالت دارند. این داروها باعث سرکوب شدید تکامل سلولهای میلوئیدی می شوند. سایر داروها نیز پاسخ های ایمنولوژیکی تولید می کنند که گرانولوسیت های بالغ را نابود می سازند. نوتروپنی موقت می تواند ناشی از سرکوب مستقیم مغزاستخوان، تخریب نوتروفیلهای خون محیطی و یا ترکیبی از هر دوی این مکانیسم ها باشد. علت دیگر نوتروپنی جایگزینی عناصر طبیعی مغزاستخوان توسط بافتهای نئوپلاستیک (میلوفیتزی) است. چنین پدیده ای عارضه شایع لوسمی حاد می باشد (۹ و ۲۴).

درمان با کورتیکواستروئیدها بعنوان یک فاکتور مهم دیگر در ایجاد زمینه برای بیماریهای قارچی از قبیل آسپرژیلوزیس، موکورومایکوزیس در بیماران لوسمیک بشمار می رود. مصرف کورتیکواستروئیدها باعث کاهش شدید تعداد سلولهای فاگوسیتز مونونوکلتر در جریان خون و در نتیجه اختلال در اعمال کیموتاکتیک و میکروب کشی این سلولها می گردد (۵). تحقیقات انجام شده بر روی مدل های حیوانی نشان داده که اثر زیان آور کورتیکواستروئیدها بر اعمال ماکروفاژها یکی از فاکتورهائی است که منجر به گسترش آسپرژیلوزیس و موکورومایکوزیس می شود. در انسان درمان با چنین داروهائی باعث کاهش مشخص در مهاجرت نوتروفیلها و در نتیجه مهار آماس می گردد. فاگوسیتوز نوتروفیلی و عمل میکروب کشی آن نیز دچار اختلال می گردد. اهمیت تعداد و اعمال طبیعی نوتروفیلها در محافظت میزبان بر علیه عفونتهائی چون آسپرژیلوزیس، کاندیدیازیس و موکورومایکوزیس ثابت شده است. درمان با کورتیکواستروئیدها همچنین منجر به کاهش شدید ولی موقتی تعداد سلولهای T جریان خون گشته و تعداد سلولهای B در مقیاس کمتری تقلیل می یابند (۶). اگرچه کورتیکواستروئیدها تولید لمفوکاین ها را توسط سلولهای فعال شده T از بین نمی برند ولی پاسخ ماکروفاژها نسبت به

این مدیاتورها اغلب کاهش یافته و یابکلی از بین می رود. تولید بعضی از مواد از ماکروفاژها نیز مهار می گردد که خود این مسئله نیز بر روی اعمال سلولهای T تأثیر می نماید. بعضی از عوامل آنتی میکروبیال مانند داروهای پروفیلاکسیکی تریمتوپریم سولفامتوکسازول (۸) آمفوتریسین B (۷) و (۲) باعث طولانی شدن گرانولوسایتونی می شوند که طول مدت ابتلاء به گرانولوسایتونی (بیش از سه هفته) اهمیت فوق العاده ای در ایجاد زمینه خطر برای اسپرژیلوزیس و کاندیدیاژیس بشمار می رود (۲۲) در عین حال نشان داده شده است که اگرچه این داروها می توانند باعث طولانی شدن گرانولوسایتونی شوند ولی عوامل دیگری مانند کاهش کلیرانس مواد دارویی در بیمار ممکن است باعث ایجاد آسیب در مخاط و پارانشیم ریه گشته و آن نیز تهاجم اسپرژیلوزیس را تسهیل می نماید. سابقاً فقط تعداد اندکی از بیماران لوسمیک مبتلا به کاندیدیاژیس منتشره در صورتیکه تعداد نوتروفیلهایشان به حد معین نمی رسد علیرغم درمان با داروهای ضد قارچی زنده می ماندند و یابعبارت بهتر اگر بیماران به رمیشن دست می یافتند و تعداد نوتروفیلها افزایش می یافت. اغلب به درمان با داروهای ضد قارچی پاسخ داده و بهبود می یافتند (۲۴) ولی در عین حال در سالهای اخیر شکل مزمنی از کاندیدیاژیس سیستمیک در تعداد کثیری از بیماران لوسمیک گزارش شده که درمان همگی آنها رمیشن اینداکشن موفق را بدنبال داشته است. ریسک فاکتورها علیرغم شناخته بودن (۲۴، ۲۲، ۹) غیر قابل اجتناب می باشند. زیرا بعلت مشکلات تشخیص (۴) اغلب بیماران با آمفوتریسین B درمان می شوند که سمیت آن نیز باعث افزایش موردبیدی و مورتالیتی می گردد (۲۳).

در بررسی حاضر نیز باتوجه به سوابق بیماران لوسمیک مورد مطالعه می توان گفت که اغلب آنها متعاقب یک دوره شیمی درمانی و یادریافت کورتیکوسترئوئیدها و آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و بالاخره لوکوپنی ناشی از آنها دچار عفونتهای قارچی گشته اند. در این مطالعه یک مورد اسپرژیلوزیس ریوی ناشی از اسپرژیلوس فلاووس مشاهده گردید. اسپرژیلوزیس که یکی از عفونتهای قارچی شایع در بیماریهای خونی بدخیم است (۱۵ و ۱۸ و ۲۰ و ۲۳) و برعکس گذشته که اسپرژیلوس فومیگاتوس علت اغلب عفونتهای بیمارستانی بود، امروزه اسپرژیلوس فلاووس یکی از پاتوژنهای مهم در این رابطه بشمار می رود (۲۳).

همچنین یک مورد موکورومایکوزیس ناشی از نوعی موکور مشاهده گردید که با یافته های سایر محققین (۳، ۲۱، ۱۸، ۱۷) کاملاً مشابهت دارد. بیمار مبتلا به موکورومایکوزیس در عین حال به فانگمی ناشی از کاندیداتروپیکالیس نیز دچار بود. چنین عفونتهای توأم قارچی در افراد مبتلا به لوسمی در دیگر مطالعات نیز گزارش گردیده است (۳). یکی دیگر از بیماران، مبتلا به ژئوتریکوزیس ناشی از ژئوتریکوم کاندیدوم بود. ژئوتریکوم کاندیدوم یک ساپروفیت آندوزن یابعبارت دیگر جزو فلور طبیعی در انسان بوده و در طبیعت در خاک، روی غذا و مواد آلی در حال پوسیدن یافت می شود. عفونت حاصل از آن معمولاً به دنبال بیماریهای ناتوان کننده چون توبرکلوز و لوسمی و درمان با کورتیکوسترئوئیدها

ایجاد می شود و جداسازی ژئوتریکوم از خلط یا نمونه های واژینال ارزش تشخیص داشته و نشانه یک عفونت قطعی است. شایعترین شکل بیماری نوع ریوی آن می باشد. و تشخیص بیماری بوسیله مشاهده تعداد بیشماری از ارگانسیم در خلط و جدانمودن آن بطور مکرر و خالص از کشت امکان پذیر است. خلط بیمار اغلب خاکستری، غلیظ و موکوئید و گاهی چرکی و بندرت همراه رگه های خون است. در بیمار ALL مبتلا به ژئوتریکوزیس ریوی، ژئوتریکوم به کرات از کشت و نمونه خلط بیمار در محیط های S و BHI بطور خالص جدا گردید ولی هیچگونه رشدی از ارگانسیم در محیط SCC دیده نشد. همچنین در اسمیرهای رنگ آمیزی شده خلط بروش گیمسا میسلیموهای همراه با آرتروکونیدیای ژئوتریکوم مشاهده گردید. اپی گلوت و طنابهای صوتی بیمار مزبور نیز پوشیده از پلاکهای سفیدرنگی بود که از نظر بالینی کاندیدیازیس را برایش مطرح می نمود ولی در بررسی های مکرر آنها از نظر قارچ شناسی ژئوتریکوم کاندیدوم عامل ضایعه تعیین گردید و بیمار بعلت سیر سریع بیماری علیرغم درمان با داروهای ضدقارچی فوت نمود. کازامالی و آنیزی و همکارانشان نیز در سالهای اخیر (۱ و ۱۲ و ۱۳) مواردی از ژئوتریکوزیس را در بیماران لوسمی گزارش نموده اند که علیرغم درمان با آمفوتریسین B فوت نموده اند.

یکی دیگر از بیماران این بررسی مبتلا به فانگمی ناشی از رودوترولا روبرا توام با نوعی مخمر سیاه تعیین هویت نشده بوده و رودوترولا روبرا از کشت خون و خلط بیمار جدا گردید در آزمایش مستقیم خون محیطی هیچگونه عنصر قارچی مشاهده نگردید و در حالیکه در آزمایش مستقیم خلط تعداد بیشماری سلولهای مخمری با جوانه و بدون جوانه دیده شد و بیمار متأسفانه بعلت شدت عفونت درگذشت. گزارشاتی از ایجاد بیماری در افراد ناتوان توسط اعضاء جنس رودوترولا وجود دارد و فانگمی ناشی از آن در بیماران لوسمیک دیده شده است (۱۴ و ۱۹). در بررسی اخیر کاندیدیازیس با ۱۹ مورد شایعترین عفونتهای قارچی بوده که دو مورد آن را کاندیدیازیس ریوی و ۱۷ مورد را کاندیدیازیس جلدی و مخاطی تشکیل می دادند. عوامل جدا شده به ترتیب فراوانی کاندیدا آلبیکنس (۱۵ مورد) و کاندیدا تروپیکالیس (۴ مورد) بودند. نشان داده شده است که گونه های کاندیدا توسط اتصال به سلولهای اپی تلیال و احتمالاً بوسیله سیستم لیگاندهای ساکاریدی منان در غشاءهای مخاطی کلنیزه می شوند. میزان چسبندگی گونه های کاندیدا آلبیکنس و تروپیکالیس بیش از سایر کاندیداها می باشد (۲۳) که کاملاً در تائید یافته های این بررسی است. طبق مطالعات هوسلی (۱۱) بین عفونتهای قارچی و مرحله پایان بدخیمی خونی و ظهور ضایعات و زخم در ناحیه حلق ارتباط وجود دارد ولی ارتباطی بین یافته های سرولوژیکی و کشت در گروهای با بیماری قارچی و بدون آن مشاهده نگردیده است که این مسئله در بررسی حاضر نیز صادق بود.

در خاتمه باید اضافه نمود که کلاً تشخیص بالینی عفونتهای قارچی ریوی در بیماران مبتلا به بیماریهای خونی بدخیم بسیار مشکل می باشد زیرا علائم بالینی کاملاً غیر اختصاصی

است و غالباً تشخیص قطعی عفونت پس از مرگ بیماران داده می شود (۲۳) و با توجه به یافته های این بررسی و سایر مطالعات (۹ و ۲۳) می توان چنین نتیجه گرفت بیماران لوسمیک در معرض خطر ابتلا، بیماریهای قارچی می باشند و در موارد زیر باید به چنین عفونتهائی مشکوک گشته و اقدامات لازم را بعمل آورد:

- ۱- وجود تب مداوم و مقاوم به درمان با آنتی بیوتیک بامنشاء نامعلوم
- ۲- علائمی چون سرفه توام با خلط ژلاتینی یا موکوئیدی همراه رگه های خون و چرک
- ۳- ضایعات جلدی یا مخاطی
- ۴- استفاده طولانی مدت از سایتوتوکسیک ها، کورتیکواستروئیدها و آنتی بیوتیک های وسیع الطیف
- ۵- گرانولوسایتوپنی به مدت بیش از سه هفته

نکته پایانی اینکه در صورت وجود فاکتورهای زمینه و علائم فوق باید توجه داشت که صرفاً منفی بودن کشت خون و یاسرولوژی دلیل رد عفونتهای قارچی نبوده و باید آزمایشات قارچ شناسی تکرار گردد.

کتابنامه

- 1- Anaisie, E.J., Bodey, G.P., Kantarjian, H., Ro, J. Vartivarian, S.E., Hopfer, R., Hoy, J. and Rolston, K. (1989): New Spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev. Infect. Dis.* 11, 369-378.
- 2- Bender, J.W., Saral, R., Braine, H.G. (1981): Hematologic recovery in patients treated with amphotericin B after bone marrow transplantation. *Blood*, 58(Suppl):170 a.
- 3- Berenguer, J., Solera, J., Morano, S., Munoz, P., Parras, F. (1990): Mucormycosis the disease spectrum in 13 patients. *Med. clin, Barc*, 94, 766-72.
- 4- Clini, E, Maffe, P., Pogliani, E., Polli, EE. (1989): Pulmonary mycosis as a complication of acute leukemia in the adult. *Diagnostic study. Recenti. Prog. Med:* 80(3), 113-118.
- 5- Cupps, T.R. & Fauci, A.S. (1982): Corticosteroid - mediated immunoregulation in man. *Immunol. Rev.*, 65, 134-155.

- 6- De Gregrio, M.W. Lee, W.M.F., Linker, C.A., Jacobs, R.A. and Ries, C.A. (1982):
A Fungal infections in patients with acute leukemia. AM. J. Med. 73,
543-548.
- 7- Dekker, A.W., Rozenberg - Arska, M., Sixma, J.J., Verhoef, J., (1981):
Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus
amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukemia Ann.
Intern. Med. 95, 555-9.
- 8- Estey, E.H., Keating, M.J., Mc. Credie, K.B., Bodey, G.P. and Freireich E.J.
(1982): Causes of remission induction failure in acute myelogenous
leukemia. Blood, 60, 309-315.
- 9- Gerson, S.L., Talbot, G.H., Hurwitz, Sh., Strom, B.L., Lusk, E.J. and
Cassilath, P.A. (1984): Prolonged granulocytopenian; the major risk
factor for invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann.
Intern. Med 100. 345-351.
- 10- Hersh, E.M., Gutterman, J.U. and Mavligit, G.M. (1976): Effect of
Haematological malignancies and their treatment on host defence
factors. Clinics in Haematology, 5, 425-448.
- 11- Hosli, Z.M.B., Stahel, R.A, Vogt, P., Oelz, O. (1988): Reduction of systemic
fungal infection in patients with haematological malignancies,
neutropenia and prolonged fever by early amphotricin B therapy. Kin
wochenschr, 66, 1010 -14.
- 12- Kassamali, H., Anaissie, E., Ro, J., Rolston, K., Kantaryian, H., Fainstein.
V. and Bodey, G.P. (1987): Disseminated Geotrichum candidum infection.
J. Clin. Microbiol., 25, 1782-83.
- 13- Kuzuyama, Y., Fujii, H., Kitayawa, Y., Vashige, H., Horishi, H., Syyama, Y.,
Miyoshi, M., (1990): Invasive fungal infection in haematologic
malignancies. A retrospective study of 61 autopsied cases. Gan. No. Rinsh
Rinsho, 39, 899, 909.
- 14- Louria, D.B., Blevins, A., Armstrong, D., Burdick, R. and Lieberman, P.
(1967):Fungemia caused by nonpathogenic yeasts, Arch. Intern. Med, 119,
247-252.
- 15- Mahoney, D.H., Jr, Steuber, C.P., Starling, K.A., Barrett, F.F., Goldbesy, J.
& Fernbach, D. (1979): An outbreak of aspergillosis in children with
acute leukemia, J. Pediatr, 95, 70-72.

- 16- Maksymiuk, A.W., Thongprasert, S., Hopfer, R., Luna, M., Fainstein, V. and Bodey, H.P. (1984): Systemic candidiasis in cancer patients, *Am. J. Med.* *Am. J. Med* 77(4), 20-27.
- 17- Meyer, R.D., Rosen, P., Armstrong, D., (1972): Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. *Ann Inter Med*, 77, 871-9.
- 18- Meyer, R.D., Young, L.S., Armstrong, D., Yu, B. (1973): Aspergillosis complicating neoplastic disease, *Am. J. Med.*, 54, 6-15.
- 19- Pien, F.D., Thompson, R.L., Deye, D. and Roberts, G.D. (1980): *Rhodotorula* septicemia: to cases and a review of the literature *Mayo clinic proceedings*, 55, 258-260.
- 20- Ruutu, P. Valtonen, V., Tittanen, L., Elonen, E. Volin, L., Veijalainen, P. and Ruutu, T. (1987): An outbreak of invasive aspergillosis in hematologic unit. *Scand. J. Infect. Dis*, 19. 347-51.
- 21- Ter-Borg, F., Kuijper, E.J., Van-der-Lelie, H. (1990): Fetal mucoromycosis presenting as an appendiccal mass with metastatic spread to the liver during chemotherapy induced granulocytopenia. *Scan, J. Infect. Dis*
- 22- Von, Eigg M., Essink, M., Fegeier W., Schollong, S., Schmidt, H., Hiddemann, W., Buchner, T., Van-de-Loo, J., (1988): Clinical course and risk factors in patients with generalized mycosis. *Schweiz. Med. Wochenschr*, 118, 584-91.
- 23- Warnock, D.W., Richardson, M.D. (1991): *Fungal infection in the compromised patient*, 2ne ed., John Wiley & Sons Ltd. Chichester. Newyork, Brisbane, Toronto, Singapore.
- 24- Wiley, J.M. (1990): Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during induction chemotherapy a multivariate analysis of risk factors. *J. clin. Oncol*, 8, 280-6.