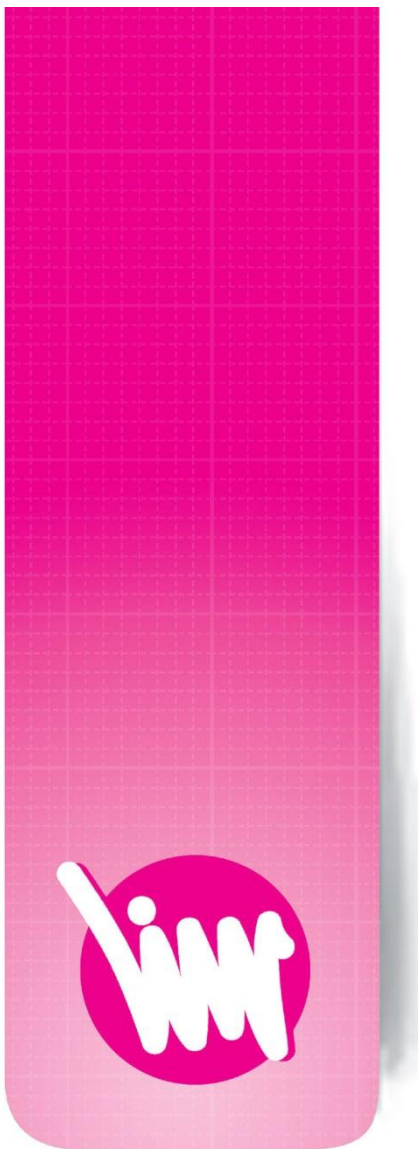




مروری بر بیماری های قارچی پزشکی

نام نویسنده: احمد جبرالدینی
(مدیر گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده علوم پزشکی گراش)

سرشناسه	:	جبرالدینی، احمد، ۱۳۶۸ -
عنوان و نام پدیدآور	:	مروری بر بیماری‌های قارچی پزشکی / نویسنده احمد جبرالدینی.
مشخصات نشر	:	تهران: انتشارات علمی سنا، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری	:	۱۴۰ص: مصور، جدول.
شابک	:	978-600-488-003-9
وضعیت فهرست نویسی	:	فیا
موضوع	:	بیماری‌های قارچی
موضوع	:	Mycoses
موضوع	:	بیماری‌های قارچی -- تشخیص
موضوع	:	Mycoses -- Diagnosis
موضوع	:	قارچ‌شناسی پزشکی
موضوع	:	Medical mycology
رده بندی کنگره	:	RC۱۱۷/ج۲م۴ ۱۳۹۶
رده بندی دیویی	:	۶۱۶/۹۶۹
شماره کتابشناسی ملی	:	۴۸۰۹۱۱۵

انتشارات علمی سنا (مرجع تخصصی علوم پزشکی)

نام کتاب: مروری بر بیماری‌های قارچی پزشکی

نویسنده: احمد جبرالدینی

ناشر: علمی سنا

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۴۸۸-۰۰۳-۹

سال نشر: اول - ۱۳۹۶

صفحه آرایشی: سحر زعفرانی عیلام

طراح جلد: لیلا انصاری

پست الکترونیک: elmisana@gmail.com

فروش اینترنتی: www.sanabook.com

تیراژ: ۳۰۰

قیمت: برای مشاهده قیمت اسکن کنید. 

دفتر مرکزی: تهران، میدان انقلاب، خیابان جمالزاده شمالی، خیابان فرصت شیرازی، پلاک ۷۲، طبقه همکف

تلفن: ۰۲۱۶۶۵۷۴۳۴۵ - ۶

فهرست:

۱.....	Medical Mycology	فصل اول: کلیات قارچ شناسی پزشکی
۲۱.....	Superficial fungal infection	فصل دوم: بیماری های قارچی سطحی
۳۶.....	Cutaneous Fungal infection	فصل سوم: بیماری های قارچی جلدی
۵۴.....	Subcutaneous fungal infections	فصل چهارم: بیماری های قارچی زیر جلدی
۷۱.....	Systemic fungal infection (احشایی)	فصل پنجم: بیماری های قارچی سیستمیک (احشایی)
۹۷.....		فصل ششم: بیماری های قارچی نادر
۱۰۴.....		فصل هفتم: بیماری های حاصل از باکتری های شبه قارچی
۱۱۴.....		فصل هشتم: مایکوتوکسین ها و مسمومیت ناشی از آنها
۱۱۹.....		فصل نهم: اصول نمونه برداری و تشخیص بیماری های قارچی
۱۳۱.....		فصل دهم: دارو های ضد قارچی



فصل اول:

کلیات قارچ شناسی پزشکی

Medical Mycology



تعریف قارچها

قارچ ها (Fungis) ارگانیسم هایی یوکاریوت، هوازی و غیر متحرک بوده که دارای دیواره سلولی مشخص هستند. قارچ ها به وسیله اسپور یا هاگ تکثیر پیدا می کنند و تولید مثل آنها به صورت جنسی یا غیر جنسی می باشد. این ارگانیسم ها مواد غذایی مورد نیاز خود را بسازند و از مواد غذایی حاضر و آماده به واسطه داشتن آنزیم های فراوان استفاده می کنند. قارچ ها به صورت تک سلولی و چند سلولی وجود دارند. قارچ های تک سلولی به صورت مخمر (yeast) و قارچ های چند سلولی به صورت رشته ای یا هایف (Hyphae) دیده می شوند.

طبقه بندی قارچها

سلسله قارچ ها را به چهار شاخه زیگومایکوتا (Zygomycota)، آسکومایکوتا (Ascomycota)، بازیدیومایکوتا (Basidiomycota) و دوترومایکوتا (Deuteromycota) طبقه بندی می کنند. در شاخه زیگومایکوتا مهمترین رده، زیگومیست ها (Zygomycetes) می باشند. از جمله جنس های مهم که در این رده قرار می گیرند می توان به ماکور، رایزوپوس و آسیدیا اشاره کرد. در شاخه آسکومایکوتا مهمترین رده، آسکومیست ها (Ascomycetes) هستند. در این رده قارچ های بیماریزایی از قبیل هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتیدیدیس و پیدرا هورتای وجود دارد. در شاخه بازیدیومایکوتا قارچهای چتری، صدفی و مرجانی قرار دارند. سه رده مهم در شاخه دوترومایکوتا شامل بلاستومیست، سلومیست و هیفومیست می باشند. مهمترین راسته در رده بلاستومیست ها کریپتوکوکال ها می باشند که جنس های مهمی چون کریپتوکوکوس، کاندیدا، رودترولا و تریکوسپورون را شامل می شوند. در رده هیفومیست ها، مونیلیال ها مهمترین راسته می باشند. در این راسته دو خانواده مهم مونیلیاسه (انواع بی رنگ) و دمتایاسه (انواع تیره) قرار دارند. جنس های مهم خانواده مونیلیاسه شامل آسپرژیلوس، پنی سیلیوم، آکرومونوم، پسیلومیسس و فوزاریوم می باشند. مهمترین جنس های خانواده دمتایاسه نظیر اگزوفیالا، کورولاریا، آلترناریا، کلادوسپوریوم، اولوکلادیوم و استمفیلیوم می باشند. گونه ها طبقه بندی اصلی را در طبقه بندی قارچ ها تشکیل می دهند. برحسب سیستم های ژنتیکی، آنها را در گروه های جنس، خانواده، راسته، رده، شاخه و سلسله طبقه بندی می نمایند. تقسیمات کوچکتر آن یعنی وارپته ها، برحسب اشکال یا نژاد های فیزیولوژیک صورت می گیرد. به طور مثال فیلو بازیدیالا نتوفورمنس (مرحله جنسی کریپتوکوکوس نتو فورمنس) به طریق زیر طبقه بندی میشود:

شاخه (Phylum - Division): بازیدیو مایکوتا

رده (Class): هترو بازیدیومایست ها

راسته (Order): فیلو بازیدیال ها

خانواده (Family): فیلوبازیدیاسه



جنس (Genus): فیلوبازیدیل

گونه (Species): نئوفورمنس

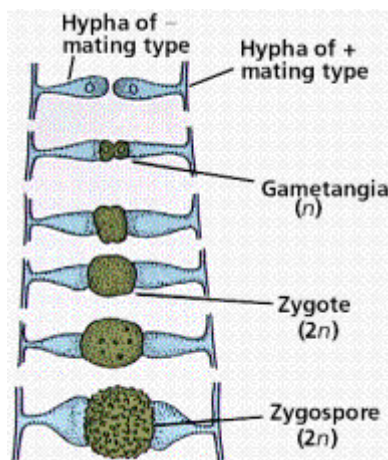
انواع (Variety): فیلوبازیدیل نئو فورمنس و فیلوبازیدیل نئوفورمنس واریته باسیلوسپرا

لازم است بدانید که:

قارچ شناسان کپک های آبی تاژکدار را که در حال حاضر در سلسله پروتوکتیستا قرار گرفته اند، با افزونی دانش در مورد ویژگی های فوق ساختمانی، ترکیبات شیمیایی، مکانیسم های بیوشیمیایی و ژنتیک این ارگانیسم ها آشکار گشته که با قارچ ها فرق داشته و برپایه مشخصات مختلفی چون ترکیبات دیواره سلولی، دستگاه میتوئیک، راه های سنتز اسید آمینه ها و توالی DNA ریبوزومی از قارچ ها تشخیص داده می شوند. کپک های آبی تاژکدار بر خلاف قارچ های حقیقی در دیواره سلولی خود دارای سلولز بوده و تقسیم میتوئیک در آنها توسط سانتریول ها انجام میگیرد. یکی از مکانیسم های بیوشیمیایی شناخته شده ای که در تشخیص پروتوکتیستا از قارچ ها حائز اهمیت است، روش سنتز لیزین میباشد. در قارچ ها سنتز لیزین از طریق آمینو آدیپیک اسید (AAA) می باشد ولی در پروتوکتیستا که شامل کپک های آبی تاژکدار می شود از طریق اسید دی پایملیک (DAP) صورت می گیرد. رشته های آنها بدون تیغه میانی هستند و همانند زایگومایکوتا ها اسپور های غیر جنسی درون یک اسپورانژیوم تولید می شوند. در هر حال آنها متفاوت از قارچ ها می باشند زیرا اسپورانژیوسپور های متحرک یا زئوسپور ایجاد می کنند.

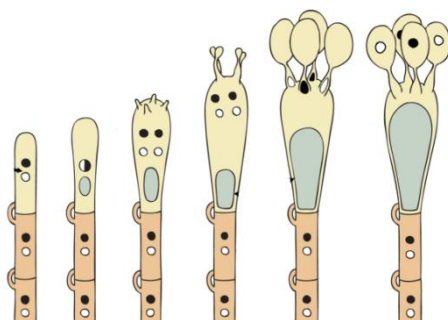
اجزاء تشکیل دهنده ساختمان قارچها

دیواره سلولی (Cell wall) ۹۰ درصد وزن خشک قارچ را تشکیل می دهد. ۹۰ درصد دیواره سلولی از جنس کربوهیدرات و ۱۰ درصد باقی مانده از جنس پروتئین و گلیکوپروتئین است. کربوهیدرات های تشکیل دهنده دیواره سلولی قارچ ها شامل گلوکان (Glucan)، کتین (Chitin)، مانان (Mannan) و کیتوزان (Chitosan) می باشد. دیواره سلولی شکل ظاهری و استحکام قارچ را سبب می گردد و یکی از مهم ترین اعمال آن این است که تغییرات ناگهانی فشار اسمزی را به خوبی تحمل می کند. دیواره سلولی خاصیت آنتی ژنیک دارد و در بدن بر علیه آن آنتی بادی ساخته می شود. این بخش از قارچها در مخمرها ضخیم تر از قارچ های رشته ای می باشد. **غشاء سلولی (Cell membrane)** سیتوپلاسم قارچ را احاطه می کند و عملکرد آن دفع و جذب مواد از سلول است. جنس غشاء از فسفولیپید بوده و استرول هایی مانند ارگوسترول در آن وجود دارد. بعضی از داروهای ضد قارچی ارگوسترول را هدف می گیرند. **کپسول (Capsule)** در اطراف بعضی از سلول های قارچی وجود دارد و جنس آن از پلی ساکارید است. به همین دلیل حالتی چسبنده دارد و باعث می شود قارچ ها بهم چسبیده و تشکیل توده بدهند. فرم کپسول دار در انتقال سلول توسط آب و هوا دخالت دارد. از قارچ های کپسول دار مهم می توان کریپتوکوکوس نئوفورمنس



شکل ۲۲-۱ نمای شماتیک بازیدیوسپور و بازیدیوم

۳. **زیگوسپور (Zygospore):** اسپور جنسی است که درون زایگوسپورانژیوم (Zygosporangium) توسط قارچ های رده زیگومایست ها (Zygomycetes) ایجاد می شود. مرحله ی جنسی با هم آوری ساده بین هایف های چند هسته ای انجام شده و گامتانژها با واسطه ی هورمون های جنسی و یا به طور تصادفی با یکدیگر تماس حاصل می نمایند (شکل ۲۳-۱). از قارچهای پاتوژنی که تولید زیگوسپور می کنند می توان به رایزوپوس، موکور، آبسیدیا، کانینگاملا، بازیدیوبولوس و کونیدیوبولوس اشاره کرد.



شکل ۲۳-۱ تولیدمثل جنسی در زیگومایست ها

۴. **اووسپور:** اسپور جنسی قارچ های ماستیگومایکوتا می باشد. سلول بزرگ و صاف ماده اووگونیوم با سلول جنسی نر به نام آنتریدیوم ترکیب می شود و درون اووگونیوم اووسپورها ایجاد می گردند.



علائم بالینی

بیماران اغلب از یک احساس سنگینی و خارش در گوش شکایت می کنند. مجرای گوش دارای التهاب، قرمزی و پوسته های خشک است که در نتیجه ورقه ورقه شدن اپیتلیوم سطحی ایجاد می شود. اتومایکوزیس به سه فرم دیده می شود:

۱. فرم حاد: که با گوش درد و ترشحات مایل به سفید همراه است.
۲. فرم تحت حاد: که به شکل درمانیت خشک، با خارش و بدون ترشح است.
۳. فرم مزمن: که با حداقل ترشح بدون بو، وجود خارش، سوزش و گاهی پوسته پوسته توام می باشد. در اتوسکوپی اشکال زیر قابل مشاهده است:
 ۱. توده پنبه ای شکل که کانال خارجی گوش را مسدود می نماید.
 ۲. وجود یک حالت پودری سفید، قهوه ای یا سبز رنگ در کانال گوش.
 ۳. ایجاد پلاک های مخملی مایل به سفید حاوی لکه های سبز یا سفید در کانال خارجی گوش.

عامل بیماری

عوامل قارچی مولد اتومایکوزیس متنوع می باشند. آسپرژیلوس (نایجر، فومیگاتوس، فلاووس)، پنی سیلیوم، کاندیدا، موکور، رایزوپوس و اسکوپولاریوپسیس از جمله عوامل ایجاد کننده اتومایکوزیس هستند. از این میان شایع ترین آنها گونه های آسپرژیلوس به ویژه آسپرژیلوس نایجر می باشد.

نکته: عوامل باکتریایی نیز قادر به ایجاد عفونت گوش می باشند که شایع ترین باکتری های جدا شده از عفونت گوش عبارتند از: پروتئوس، پسودوموناس، میکروکوکوس، کورینه باکتریوم، استرپتوکوک.

عوامل مستعد کننده

گرما و رطوبت، آنومالی های آناتومیک، مصرف کورتیکواستروئیدها و آگزاماز عواملی بوده که شانس ابتلا به بیماری را افزایش می دهند.

تشخیص آزمایشگاهی

نمونه برداری: توسط متخصص گوش با استفاده از اسپیکولوم گوش و یا با میله ای فلزی به نام رینگ صورت می گیرد. نمونه بالینی عمدتاً به صورت ترشحات خارج شده از گوش می باشد.

آزمایش مستقیم: قسمتی از ترشحات خارج شده از گوش را در سطح لامی قرار می دهند و با محلول KOH شفاف می کنند. عناصر قارچی در زیر میکروسکوپ بسته به عامل ایجاد کننده بیماری متفاوت است. به عنوان مثال اگر آسپرژیلوس عامل بیماری باشد، میسلیم های منشعب با تیغه میانی، کونیدیوفور، وزیکول



میکروسپوروم نانوم

مشخصات ماکروسکوپی: کلنی سریع الرشد، نازک، پودری، ابتدا سفید مایل به زرد ولی به مرور زمان نخودی مایل به صورتی می شود.

مشخصات میکروسکوپی: ماکروکونیدی بیضی تا گلابی به تعداد زیاد حاوی یک تا سه سلول، دیواره نازک ولی دارای برجستگی زگیل مانند است (شکل ۱۲-۳). میکروکونیدیا فاقد ارزش تشخیصی است و هنگام کشت روی ژلوز خاک و مو تعداد آنها افزایش می یابد. میکروکونیدیا کرایوسپوریوم بزرگ و بیضی شکل و قاعده اتصال آن به میسلیم پهن می باشد که ممکن است با ماکروکونیدی نانوم اشتباه شود.



شکل ۱۲-۳ میکروسپوروم نانوم

میکروسپوروم پرسیکالر

مشخصات ماکروسکوپی: کلنی سریع الرشد، صاف، کمی چین خورده با میسلیم هایی به رنگ زرد نخودی تا صورتی کمرنگ می باشد.

مشخصات میکروسکوپی: میکروکونیدی ها گریزی، چماقی و دوکی شکل هستند که به تعداد فراوان به صورت خوشه ای و مجتمع مشاهده می شوند، میسلیم های مارپیچ و فنی شکل در این نوع شایع می باشد. تولید ماکروکونیدیا کم بوده و به طور پراکنده دیده می شود. تشخیص افتراقی میکروسپوروم پرسیکالر از تریکوفایتون منتاگروفایتیس: روی محیط نیترات آمونیوم، منتاگروفایتیس رشد بهتری دارد و وفور میکروکونیدیا های پایه دار کشیده و چماقی شکل در پرسیکالر می تواند در افتراق این دو مفید باشد.

تریکوفایتون منتاگروفایتیس

مشخصات ماکروسکوپی: در وارسته حیوان دوست، کلنی به صورت مسطح به رنگ کرم تا خرمایی یا قهوه ای روشن با سطح پودری می باشد. وارسته کوئینکانوم پیگمان تیره دارد. درحالیکه وارسته اریناسه ای به رنگ زرد و گرانولر یا دانه ای است. در وارسته ای انسان دوست کلنی ها کرکی با مرکزی به رنگ کرم روشن



درمان

گاهی بیماری به صورت خود به خود بهبود می یابد. در غیر این صورت می توان از یدور پتاسیم و آمفوتریسین B جهت درمان استفاده کرد.

تشخیص آزمایشگاهی

آزمایش مستقیم: میسلیم های پهن، منشعب و دارای تیغه میانی مشاهده می شوند. میسلیم ها دارای دیواره دولایه و درخشنده هستند.

کشت: نمونه بیوپسی را می توان بر روی محیط سابورو آگار و یا هر محیط فاقد آکتیدایون (سیکلوهگزامید) کشت داد. محیط ها را می توان در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتی گراد نگهداری کرد.

قارچ شناسی بازیدیوبولوس راناروم

این قارچ در ۳۰ درجه به سرعت رشد می کند اما قابلیت رشد آن در ۳۷ درجه متغیر است. بعد از ۷ الی ۱۰ روز تعداد زیادی زایگوسپور و اسپورانژیولا می کند. زایگوسپور بازیدیوبولوس راناروم دارای زائده منقار مانند می باشند. در زیر زایگوسپور ها مایعی جریان دارد که دور کننده و به جلو راننده اسپور است و از ویژگی های تشخیصی بازیدیوبولوس راناروم است.

تفاوت بین موکورمایکوزیس و انتوموفتورومایکوزیس

اگرچه هر دو عوامل ایجاد کننده بیماری در رده زایگومیست ها قرار می گیرند اما انتوموفتورومایکوزیس برخلاف موکورمایکوزیس نیاز به شرایط و بیماری های مستعد کننده ندارد لذا آنها را نمی توان جز عفونت های فرصت طلب تقسیم بندی کرد. موکورمایکوزیس بر خلاف انتوموفتورومایکوزیس سیر حاد و کشنده دارد. عوامل انتوموفتورومایکوزیس توانایی حمله به عروق خونی را ندارند اما عوامل موکورمایکوزیس دارای این توانایی هستند. احتمال مشاهده تیغه میانی در عوامل انتوموفتورومایکوزیس بیشتر از عوامل موکورمایکوزیس است.

لوبومایکوزیس Lobomycosis

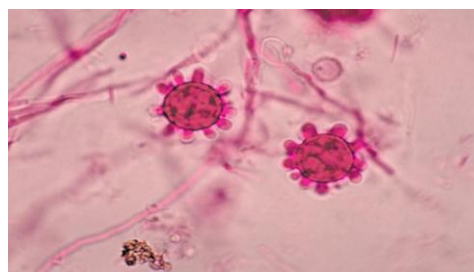
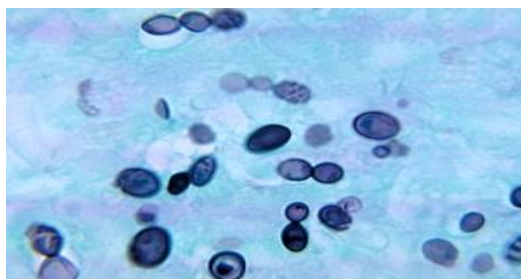
اسامی مترادف: بلاستومایکوزیس کلویید، بیماری لوبو

تعریف بیماری: عارضه قارچی مزمن و موضعی زیر جلدی است که ایجاد ضایعات ندول مانند و کلوییدی می کند. لوبومایکوزیس در انسان و دولفین ایجاد می شود. بیماری در کشاورزان بیشتر دیده می شود. عده ای نیش حشرات مثل زنبور و عده ای نیز وجود آسیب و ترومای پوستی در ایجاد بیماری موثر می دانند. دوره کمون بیماری بسیار طولانی می باشد.



فرم رشته ای: در محیط سابورو ساده یا محیط های دارای سیکلوهگزامید در حرارت اتاق هیستوپلازما به کندی رشد می نماید و کلنی سفید برجسته و کرکی به وجود می آورد که به رنگ قهوه ای مایل می باشد. در مشاهده میکروسکوپی این محیط ماکروکونیدی ها اشکال تشخیصی واضح فرم کپکی هستند (شکل ۱-۵).

فرم مخمری: بر روی محیط کشت های مغذی نظیر اگر خون دار حاوی سیستین و در حرارت ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی گراد، کلنی پیچیده سفید رنگ مایل به قهوه ای همانند کلنی استافیلوکوک طلایی و با حالت موکوئید بوجود می آید. در این محیط با دید میکروسکوپی سلولهای مخمری بیضی شکل با یا بدون جوانه با گردن باریک مشاهده می شوند (شکل ۲-۵).



شکل ۱-۵ فرم میسلالیال هیستوپلازما کپسولاتوم شکل ۲-۵ فرم مخمری هیستوپلازما کپسولاتوم

آسیب شناسی

قارچ در برشهای بافتی با روش رنگ آمیزی گوموری متنامین سیلور و به خوبی رنگ می گیرد و به صورت سلولهای مخمر مانند بیضی شکل یا گرد کوچک مشاهده می شود.

درمان

در صورتیکه عفونت اولیه با شدت متوسط باشد، استراحت در بستر و درمان نگهدارنده کفایت می کند اما در موارد بیماریهای منتشر، مزمن ریوی و عفونت جلدی مخاطی درمان ضد قارچی لازم است که همانند همه بیماریهای قارچی سیستمیک (احشایی) بوده و از آمفوتریسین B استفاده می شود. بهبود علایم بالینی تقریباً در همه بیماران به دنبال درمان دارویی مشاهده می شود.

هیستوپلازما سموزیس آفریقایی

معمولترین شکل این بیماری گرفتاری جلد، غده های لنفاوی و استخوان است گاه نیز آبسه های زیر جلدی ایجاد می شود. قارچ عامل بیماری در بافت سلول های مخمری بزرگ به قطر ۷ تا ۱۵ میکرومتر ایجاد می



پریودییک اسید شیف (Periodic Acid Schiff = PAS)

این طریقه رنگ آمیزی جهت نمایش قارچ در تراشه پوسته، خلط، مایع نخاع و غیره بسیار مناسب است. قارچ در این نوع رنگ آمیزی به رنگ قرمز روشن یا ارغوانی دیده خواهد شد.

انواع محیط های کشت مورد مصرف در آزمایشگاه قارچ شناسی محیط سابورو دکستروز آگار (Sabouraud Dextrose agar = S)

این محیط ساده ترین و معمولی ترین محیط کشت در آزمایشگاه قارچ شناسی محسوب می شود و اکثر قارچها در این محیط قادر به رشد می باشند. محیط سابورو را می توان تا مدت ها در یخچال نگهداری نمود و در مواقع نیاز مورد استفاده قرار داد.

محیط میکوزیل آگار، میکوبیوتیک آگار (Mycosel agar, Mycobiotic agar)

این محیط کشت در واقع محیط سابورو بانضمام دو نوع آنتی بیوتیک کلرامفنیکل و سیکلوهگزامید (آکتیدیون) است که محیط انتخابی جهت رشد درماتوفیت ها می باشد. این محیط به صورت تجاری موجود می باشد. در غیر اینصورت می توان با افزودن کلرامفنیکل و سیکلوهگزامید به محیط سابورو می توان این محیط (SCC) را تهیه نمود. کلرامفنیکل از رشد باکتریها و سیکلوهگزامید از رشد قارچهای ساپروفیت در محیط کشت جلوگیری به عمل می آورند.

محیط های ات میل (Oatmeal) و آلفاسل آگار (Alphacel agar)

این دو محیط کشت تولید آسکوکارپ را در قارچ های ژیمنواسکاسه تقویت می کنند و به طور معمول برای بررسی مراحل جنسی درماتوفیت ها بکار می رود.

محیط عصاره قلب و مغز (Brain-Heart infusion = BHI)

از این محیط کشت جهت جداسازی مرحله مخمری قارچ های سیستمیک و اکتینومایست ها (در حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد) استفاده می شود.

محیط ژلاتین آگار ۱۲ درصد (12% Gelatin)

از این محیط برای جداسازی گونه های کلادوسپوریوم بیماری زا از غیر بیماری زا استفاده می شود. در این محیط گونه های بیماری زای کلادوسپوریوم قادر به ذوب ژلاتین هستند در حالیکه گونه های غیر بیماری زا فاقد این خاصیت می باشند. از گونه فونسکا پدروزوئی (Fonsecaea pedrosoi) به عنوان شاهد منفی می توان استفاده نمود.