علی فرزانگان، دانش آموخته تحصیلات تکمیلی قارچ شناسی پزشکی
از دانشگاه علوم پزشکی ایران، مدرس دانشکده پردیس بین الملل
دانشگاه علوم پزشکی گیلان

کاندیدا اوریس؛ یک پاتوژن مخمری نوظهور با چالش های متمایز در تشخیص، درمان و پیشگیری

Candida auris یک گونه مخمر نوظهور است که برای اولین بار در سال ۲۰۰۹ مورد شناسایی قرار گرفت. این مخمر آسکومیست به دلیل مقاومت در برابر عوامل ضد قارچی نظیر آزول ها، پایداری محیطی و توانایی آن در آلوده کردن محیط های مراقبت های بهداشتی و در نتیجه کلونیزاسیون در بیماران و ایجاد عفونت های بیمارستانی از توجه ویژه ای برخوردار است. گونه‌های کاندیدا یکی از عوامل اصلی عفونت‌های خونی اکتسابی در بیمارستان ها هستند. در حال حاضر این باور استوار است که گونه‌های کاندیدا با روش‌های خوب کنترل عفونت، به ندرت باعث شیوع بیماری می‌شود و به طور کلی به اکثر داروهای ضدقارچی موجود حساس است ولی از نظر اپیدمیولوژی در ۲۰سال گذشته، غالب بودن کاندیدا آلبیکنس نسبت به سایر گونه های کاندیدا، تغییر کرده و گونه آوریس به عنوان یک گونه نوظهور و بسیار مقاوم، توجه همه را به خود جلب کرده است.

تاریخچه ارگانیسم و تاکسونومی

در سال ۲۰۰۹، ساتو و ه مکارانش یک مخمر جدید آسکومایستی را در ترشحات کانال گوش یک بیمار بستری در بیمارستان توکیوژاپن، جدا کردند. نتایج توالی یابی فضای رونویسی داخلی (ITS) و نواحیDNA D1/D2 ریبوزومی، ۸۷٫۵٪ و ۸۵٫۷٪ شباهت گونه اخیر را به Candida hae-mulonii نسبت داد. علاوه بر این، تعیین جداگانه توالی مناطق D1 / D2 ۸۱٫٤٪ الی ۸۳٫۰٪ شباهت به Candida pseu-dohaemulonii را نشان داد. تجزیه و تحلیل های متعدد توالی یابی، رشد ٤۲ درجه سانتی گراد و الگوهای منحصر به فرد جذب منبع کربن در مقایسه با سایر گونه های مخمری نزدیک به هم ، از وجود گونه جدیدی به نام C. Auris خبر داد که اصطلاح لاتین auris به گوش اشاره دارد. اخیراً کاندیدا اوریس به‌عنوان یک پاتوژن خطر آفرین (بر اساس تحلیل‌های اپیدمیولوژیک گذشته‌نگر ۱۵ تا ۲۷۱ گونه جمع‌آوری‌شده از سال ۲۰۰٤ تا ۲۰۱۵) مورد بررسی قرار گرفت است. بررسی ازیک مرکز بین‌المللی جمع آوری کشت های قارچی(SENTRY) نشان داد که ٤ ایزوله جداه شده در سال های۲۰۰۹، ۲۰۱۳،۲۰۱٤ و۲۰۱۵ ، C auris بودند. یک ایزوله در این گروه در طول تجزیه و تحلیل اولیه به اشتباه به عنوان Candida haemulonii شناسایی شده بود. ۳ ایزوله دیگر تنها به عنوان یکی از گونه های کاندیدا شناسایی شدند. فقدان گونه Candida auris در مرکز بین‌المللی SENTRY در قبل از سال ۲۰۰۹، شواهد بیشتری از ظهور این گونه جدید کاندیدا را تأیید کرد. کمتر از یک دهه پس از شناسایی اولیه، C auris در ۵ قاره شناسایی شد. در یک مطالعه اپیدمیولوژی جهانی از Candida auris، به کمک توالی یابی کل ژنوم آن توانستند انتشار آن را از نظر جغرافیایی به ٤ ناحیه مجزای آسیای شرقی، آسیای جنوبی، آفریقا و آمریکای جنوبی تقسیم کنند. اگرچه جدایه‌های نواحی مختلف بواسطه ده‌ها هزار پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی از یکدیگر متفاوت بودند، تنوع در یک ناحیه حداقل بود (۰-۷۰ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی)، و این خود نشان‌دهنده تکامل مستقل در هر ناحیه است. نتایج توالی یابی کل ژنوم بیش از ۱۱۵۰ ایزوله از ۱۵ کشور که در مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) در ایالات متحده انجام شد، نشان می دهد که تمام ایزوله های کشف شده در سراسر جهان از ٤ کلاس قبلی توصیف شده منشاء می گیرند (اطلاعات منتشر نشده ای از

CDC در سال ۲۰۱۸). این نشان می‌دهد که همزمان C auris از چند کانون اصلی مورد شناسایی قرار گرفته و سپس به صورت فراگیر گسترش یافته است.

اهمیت بالینی عفونت C auris

اهمیت بالینی C auris به دلیل گشترش سریع آن در سراسر جهان، توانایی ایجاد عفونت های تهاجمی همراه با مرگ و میر بالا، تمایل به نشان دادن مقاومت دارویی در برابر چندین کلاس از عوامل ضد قارچی، و توانایی انتشار در محیط های مراقبت های بهداشتی و شیوع زیاد آن، قابل توجه است. بیمارانی که سابقه بستری در بخش های ICU بویژه کسانی که از لوله‌های تراکئوستومی، لوله‌های گاستروستومی از راه پوست یا پورت‌ها/ کاتترهای عروقی به مدت طولانی استفاده می کنند و همچنین مواجهه با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و عوامل ضدقارچی دارند بیشتر در معرض خطر ابتلاء به عفونت C auris قرار خواهند گرفت. گزارش شده است که آلودگی های بیمارستانی که در بخش های مراقبت‌های ویژه (ICU) پس از بستری های طولانی‌مدت رخ می‌دهد، عموماً در بیمارانی پدید ار شده که به دستگاه تنفس مصنوعی متصل بودند و کلونیزاسیون C au-ris در آنها رخ داده است. توانایی C auris برای کلونیزه شدن طولانی مدت در بیماران و ماندگاری در سطوح مرطوب و خشک برای هفته ها، یکی از عوامل اصلی است که به شدت در انتقال و عود مجدد بیماری در بخش های مراقبت های ویژه مشاهده می شود. فاکتورهای بیماریزایی قارچی مانند پروتئینازها، فسفولیپازها و همولیزین ها گستردگی فعالیت های قارچی را در شرایط آزمایشگاهی و تنوع ذاتی بیماریزایی در میان سویه های مختلف C auris را نشان می دهد. کاندیدا اوریس در ایجاد انواع عفونت های سطحی و تهاجمی در نقاط مختلف از بدن مشارکت دارد. پس از اولین مورد گزارش شده C auris در یک بیمار ژاپنی مبتلا به اوتیت میانی در سال ۲۰۰۹، ۱۵ مورد از ۵ بیمارستان در کره جنوبی گزارش شد. همه بیماران اوتیت میانی مزمن نیز داشتند. با استفاده از تجزیه و تحلیل توالی ITS و D1/D2 ، همه ایزوله ها یک گونه جدید را نشان دادند و در نهایت به عنوان C auris معرفی شدند. در این میان ۱۰ گونه مقاومت قابل توجهی در برابر فلوکونازول (با [MIC] ≥32 میکروگرم در میلی لیتر) از خود نشان دادند. جالب اینجاست که همه این بیماران سابقه درمان آنتی بیوتیکی قبلی و دستکاری مجرای گوش را داشتند.

جریان خون تا حد زیادی شایع ترین محل جداسازی C auris از کشت های بالینی است. در یک متا آنالیز مربوط به گزارش‌های سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۷ که ۷۴۲ ایزوله C auris تایید شده از ۱۶ کشور را توصیف می‌کرد، ۶۷ درصد، از خون جدا شدند. در ایالات متحده، ۵ نفر از ۷ بیمار بدنبال انجام کشت خون، آلوده به C auris بودند (از ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۷)؛ همه این بیماران از بیماری های زمینه‌ای رنج می بردند. گزارش‌ها از مکان‌های مختلف در سراسر جهان علاوه بر شرایط زمینه ای مانند دیابت و بدخیمی به ارتباط بین قارچ C auris با کاتترهای (وریدی یا ادراری)، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، تغذیه تزریقی، جراحی، و بستری طولانی مدت در بخش مراقبت های ویژه، ، اشاره دارد با این حال، برآوردها از مرگ و میر کلی ناشی از قارچ C auris از ۲۸٪ تا ۶۰٪ متغیر است.

اگرچه عفونت های جریان خون شایع ترین هستند، C auris نیز از نقاط مختلف بدن مانند زخم ها، استخوان، ادرار، واژن و مایعات مغزی، صفاقی، جنب و پریکارد جدا شده است. ایزوله‌های C auris نیز در بافت‌های برداشته شده از پاهای قانقاریا و زخم‌های بعد از عمل جراحی نیز یافت شده است. صرف نظر از منبع عفونت، نمونه وعلت زمینه‌ای بیماری، تأخیر در تشخیص یا شناسایی نادرست C auris ، بر انتخاب درمان ضد قارچی مناسب و تلاش برای کنترل عفونت، تأثیر می‌گذارد و ممکن است در نهایت بر نتیجه درمان موثر باشد. در ارزیابی مخمرهای جدا شده از محل‌های غیر استریل (مانند پوست، واژن، دستگاه تنفسی فوقانی)، بسیاری از آزمایشگاه‌ها بدون تعیین گونه، "yeast, not Cryptococcus"، را گزارش می‌کنند. درحال حاضر، هیچ دستورالعملی برای ارزیابی نمونه‌های گرفته شده از محل های غیراستریل در خصوص شناسایی C auris وجود ندارد. با این حال، هر زمان که کاندیدا گزارش شود، هم پزشکان و هم آزمایشگاه‌ها باید به وجود کاندیدا اوریس شک کرده و در صورت لزوم، آزمایش های تکمیلی درخواست کنند.

نقش سرکوب سیستم ایمنی

شواهد نشان می دهند که سرکوب سیستم ایمنی ناشی از بدخیمی یا عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی (به عنوان مثال، کورتیکواستروئیدها) یک عامل خطرساز برای پیدایش عفونت با C auris است و ممکن است به انتشار عفونت در میزبان آسیب دیده کمک کند. در گزارشی در سال ۲۰۱۳ از C auris جدا شده از جریان خون در ۱۲ بیمار در هند، ۱۱ بیمار به دلایل متعددی نظیر دیابت شیرین، بیماری مزمن کلیوی، HIV، شیمی درمانی سرطان، یا بستری طولانی مدت

در بخش ICU ، دچار سرکوب سیستم ایمنی بودند. همچنین در بررسی اولین موارد C auris در ایالات متحده نشان داده شد که عفونت در ارتباط با شرایط زمینه‌ای جدی، مانند بدخیمی و استفاده از کورتیکواستروئیدها که منجر به سرکوب سیستم ایمنی می‌شود، ایجاد می گردد.

درمان و مقاومت ضد قارچی

یکی از نگران کننده ترین ویژگی‌های C auris کاهش حساسیت آن به آزول ها، پلی ین ها و در برخی موارد اکینوکاندین ها است. این ویژگی به‌شدت گزینه‌های درمان ضدقارچی را برای بیماران آلوده به ویژه آندسته از افراد که از وضعیت سلامت مناسبی برخوردار نیستند، محدود می‌کند. تری ازول ها، از جمله فلوکونازول، یک درمان مهم برای عفونت های کاندیدیازیس است. گزارش‌های اولیه تست حساسیت برای C auris نشان می‌دهد که ارگانیسم ممکن است ذاتاً به فلوکونازول مقاوم باشد، زیرا تقریباً تمام ایزوله‌های اولیه ارزیابی‌شده MIC فلوکونازول بالایی را نشان می‌دهند. برای مثال، مطالعه‌ای روی ۳۵۰ ایزوله هندی نشان داد که ۳۱۵ ایزوله (۹۰٪) با فلوکونازول MIC بزرگ‌تر از 16 µg/mL دارد. آزول‌ها با مهار مسیر استرول سلولی، به ویژه دمتیلاسیون ۱-٤-α پیش سازهای ارگوسترول، از رشد سلول های کاندیدا جلوگیری می کند. این آنزیم توسط ژن Erg11 کدگذاری می شود.

ارگوسترول یک جزء ضروری از غشای سلولی قارچ است و مهار بیوسنتز ارگوسترول منجر به تجمع استرول های متیله سمی می شود و رشد سلولی را متوقف می کند. تغییر در اثر بخشی آزول ها بر روی ژن Erg11p به عنوان هدف در C auris، منجر به تغییر ساختار پروتئین، کاهش میل اتصال به آزول و افزایش MIC های آزول می شود. همچنین C auris به پلی ان آمفوتریسین B حساسیت های متغیری را نشان می دهد. مانوژپیکس-Mano gepix (MGX)، دارویی ضد قارچی با مولکول کوچکی است که ژن اینوزیتول آسیلاز(GWt1) قارچی را در مراحل اولیه ساخت گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول مورد هدف قرار می دهد و آن را مختل می نماید. مهار ژن Gwt1 از جایگیری مناسب مانوپروتئین های دیواره سلولی جلوگیری کرده و یکپارچگی دیواره سلولی، تشکیل بیوفیلم و تشکیل لوله زایا را به خطر می اندازد و منجر به نقص شدید در رشد قارچی می شود. برای مثال فعالیت ضد قارچی مانوژیپکس با ۱۰ داروی ضد قارچی دیگر بین سال های ۲۰۱۷ الی ۲۰۲۰ در نیویورک بر روی ۲۰۰ ایزوله کاندیدا آوریس به روش CLSI مقایسه شد و MIC آن ۰٫۰۳mg/L

Table 1. Summary of Susceptibility (mg/L) of 200 NY *C. auris* isolates

Antifungal	GEOMEAN	MODE	MIC_{50}	MIC_{90}	RANGE
MGX	0.02	0.03	0.03	0.03	0.004 – 0.06
AFG	0.33	0.50	0.25	1.0	0.03 – 8
CAS	0.14	0.25	0.12	0.25	0.016 – >16
MFG	0.16	0.12	0.12	0.25	0.06 – 4
FLC	246.42	256	256	256	32 – >256
ISA	0.71	1	1	1.0	0.03 – 2
ITC	0.58	1	0.5	1.0	0.125 – 1
POS	0.20	0.25	0.25	0.5	0.03 – 1
VRC	1.67	2	2	2	0.06 – 4
AMB	1.35	2	1	2	0.125 – 32
5FC	0.14	0.06	0.064	32	0.023 – 32

تعیین شد که نسبت به سایر داروهای ضد قارچی از عملکرد مطلوبی برخوردار بود(جدول ۱).

بیماران مبتلا به عفونت C auris اغلب با C auris کلونیزه شده در چندین محل از بدن مواجه می شوند که می تواند شامل زیر بغل، کشاله ران، گوش، دهان، راست روده و واژن باشد، اما اغلب C auris در زیر بغل و کشاله ران تشخیص داده می شود. اتاق آلوده بیمار در بخش مراقبت های ویژه می تواند منجر به انتقال C auris و کلونیزاسیون یا عفونت بعدی یا هر دو به سایر بیماران شود. C auris در پرسنل مراقبت های بهداشتی به طور موقت کلونیزه شده و از یک بیمار آلوده به بیمار بعدی یا از سطوح محیطی آلوده، به بیمار و محیط های بخش ICU منتقل کنند. دستمال مرطوب کلرهگزیدین (۲٪) با ایزوپروپیل الکل در از بین بردن C auris از سطوح موثر است، همانطور که پوویدون ید نیز می تواند موثر باشد. با این حال، کارایی آنها برای پوست ثابت نشده است. در شرایط آزمایشگاهی، کلرهگزیدین ۲٪ الی ٤٪ بر روی C auris موثر است، اما تأثیر آن بر دکلونیزاسیون بیماران مشخص نیست. حتی اگر بتوان مقدار C auris روی پوست را با استفاده از این ضد عفونی‌کننده‌ها کاهش داد، هنوز مشخص نیست که این امر چه تأثیری بر انتقال خواهد داشت، زیرا بیماران ممکن است همچنان مخازن C auris را در گوش، دستگاه گوارش یا دستگاه تناسلی نگه دارند.

در محیط های مراقبت‌های بهداشتی، C auris از تشک‌ها، تخت‌ها، صندلی‌ها، میزها، کف، دیوارها، چرخ دستی‌ها، طاقچه‌ها، مانیتورهای تجهیزات و صفحه‌کلیدها، و میزهای پیشخوان بازیابی شده است. گزارش‌های متعدد نشان داده‌اند که C auris می‌تواند برای مدت طولانی ۷ تا ١٤ روز روی سطوحی مانند فولاد، سرامیک و پلاستیک باقی بماند. اغلب ضدعفونی‌کننده‌های متداول که در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی استفاده می‌شود، ممکن است باعث

کاهش قابل توجه C auris نشوند، بنابراین برای استفاده توصیه نمی‌شوند.

به نظر می‌رسد بسیاری از ضدعفونی‌کننده‌های مبتنی بر کلر و پراکسید نظیر برخی از ترکیبات آمونیوم چهارتایی با الکل، در برابر C auris مؤثر هستند و کاهش قابل توجهی را در سطوح و در مواد محلول نشان داده‌اند. دستگاه‌های متساعد کننده نور فرابنفش با طول موج کوتاه نیز در کاهش قابل ملاحظه بار زیستی C auris موثر هستند و اساسا زمان از میان بردن آن کمتر از زمانی است که برای از میان بردن کلستریدیوئیدها (کلستریدیوم دیفیسیل) مورد نیاز است. در گذشته گونه های کاندیدا را بعنوان گونه های خطرساز در ایجاد عفونت های تماسی نمی دانستند.

با این حال، شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد C auris می‌تواند از فردی به فرد دیگر در مراکز بهداشتی و درمانی منتقل شود. طبق دستورالعمل CDC بیماران آلوده یا کلونیزه شده با C auris، باید در یک اتاق جداگانه ایزوله شوند و اقدامات احتیاطی برای تماس با آنها صورت گیرد. برای پرسنل مراقبت های بهداشتی که از بیماران مبتلا به C auris مراقبت می کنند، بهداشت دقیق دست با الکل و یا صابون و آب، ضروری است. نظافت و ضدعفونی اتاق بیمار باید روزانه انجام شود و قبل از استفاده سایر بیماران از اتاق، تمیز نمودن اتاق ضروری است. در حال حاضر، CDC استفاده از یک ضدعفونی کننده ثبت شده توسط آژانس حفاظت زیستی که برای از بین بردن اسپورهای C difficile توصیه شده است را برای از بین بردن C auris تا زمان ثبت یک ماده ضدعفونی کننده اختصاصی برای آن، در نظر گرفته است. در نهایت، تماس های نزدیک بیماران تازه شناسایی شده مبتلا به C auris باید از نظر کلونیزاسیون با سواب زدن از زیر بغل و کشاله ران غربالگری شوند.

پیگیری آزمایشگاهی

به دلیل پیامدهای بالینی و اپیدمیولوژیک عفونت C auris، به آزمایشگاه‌های تشخیصی توصیه می‌شود تا تمامی کاندیداهای جدا شده از محل‌های استریل بدن، تمامی کاندیداهای مقاوم به داروهای ضدقارچی و کاندیداهایی که در بیماران کلونیزاسیون شده اند را تا سطح گونه شناسایی کنند. روش های پروتئومی مانند MALDI-TOF MS می توانند نسبت به سیستم های فنوتیپی عملکرد بهتر و سرعت بیشتری در شناسایی C auris داشته باشند.

در صورت مشکوک بودن به C auris، همکاری آزمایشگاه‌های بالینی با پرسنل بهداشت محیط به منظور کاهش خطر ضروری است. برای کمک به شناسایی قطعی ایزوله ها بیمارستانی انتقال نمونه ها به آزمایشگاه های مرجع سلامت و آزمایشگاه های بهداشت عمومی دولتی یا CDC، ضروری است.

Figure 2. Candida auris on a lactophenol cotton blue preparation. Small budding yeast cells are seen after 5 days' incubation on Sabouraud dextrose agar at 30°C. Note formation of rudimentary pseudohyphae (original magnification X100).

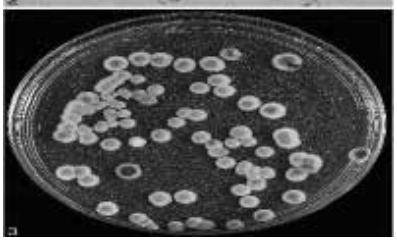

Figure 3. Candida auris grown on CHROMagar Candida. A 4-day-old plate shows that colony color variation can be present in a single pure Clone.

نتیجه گیری

در آزمایشگاه میکروبیولوژی بالینی، شناسایی C auris به روش دقیق و به موقع چالش برانگیز است اما برای مراقبت از بیمار و پیشگیری از عفونت ضروری است. آزمایشگاه های بالینی باید توانایی خود را در شناسایی C auris بر اساس روشی که استفاده می کنند ارزیابی کنند. پروفایل ها و تفسیرهای حساسیت ضد قارچی علاوه بر توصیه های درمانی برای بیماران مبتلا به C auris باید برای مدیریت مناسب بالینی، تهیه شود. به دلیل توانایی C auris در انتشار در مراکز مراقبت بهداشتی و شیوع زیاد آن، ارتباط سریع موارد مشکوک به سازمان ها و شبکه های نظارتی و بهداشتی درشهرستان، استانی و کشور، ضروری است.

منابع:

From the Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida (Dr Hata); Accelerate Diagnostics,Tucson, Arizona (Dr Humphries); and the Mycotic Diseases Branch, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia (Dr Lockhart).(Arch Pathol Lab Med. 2020; 144:107–114; doi: 10.5858/ arpa.2018-0508-RA).

Evaluation of in vitro activity of manogepix against multidrug-resistant and pan-resistant Candida auris from the New York Outbreak.

YanChun Zhu, Shannon Kilburn, Mili Kapoor, Sudha Chaturvedi, Karen Joy Shaw, Vishnu Chaturvedi doi :https//: doi.org .10.1101/2020.06.02.129916/Now published in Antimicrobial Agents and Chemotherapy doi: 10.1128/ AAC.01124-20.