

تازه‌های علمی پیرامون بیماری پنوموسیستوز

(۱) دکتر شهلا شادزی - (۲) دکتر طهمورث جلایر - دکتر مصطفی چادگانی پور

خلاصه:

یکی از شایع‌ترین عفونت‌های تهدید کننده فرصت طلب پنومونی ناشی از *Pneumocystis carinii* یا پنوموسیستوز است، تشخیص، رده بندی، سیر تکاملی و جنبه های مختلف پیرامون این ارگانیزم امروزه از مسایل مهم تحقیقاتی دانشگاه‌های دنیامی باشد. این بیماری در ۸۰ درصد بیماران مبتلا به AIDS وجود دارد. از آنجا که در ایران نیز مواردی براساس یافته های بالینی و اتوپسی تشخیص داده شده است، جای دارد تا پیرامون نمونه گیری و روشهای تشخیص آزمایشگاهی بیماری آشنائی بیشتر حاصل گردد، به این امید که این ارگانیزم نیز چون سایر عوامل در آزمایشگاههای تشخیص طبی جائی داشته باشد. اخیراً مواردی از بیماری در افراد مبتلا به نقص ایمنی توسط نگارندگان در اصفهان تشخیص داده شده است. لذا در این مقاله پیرامون جنبه های مختلف بیماری بحث خواهد شد.

مقدمه:

P. carinii نوعی ارگانیزم فرصت طلب می باشد که در طی سالهای اخیر، عامل مهم پنومونی در بیماران با اختلال ایمنی اکتسابی یا مادرزادی بوده و شیوع بیماری AIDS در جهان نیز فرصت را از جنبه های مختلف جهت مطالعه این ارگانیزم مهیا ساخته است (۱ و ۲ و ۳).

P. carinii اولین بار در سال ۱۹۰۹ میلادی توسط Chagas بعنوان تریپانوزوم گزارش گردید (۴). در سال ۱۹۱۲ Delanoes آنرا از ریه موش مجزا و *P. carinii* Vanek و همکاران نامگذاری نمود (۱ و ۵). در سالهای بعد Vanek و همکاران ارگانیزم را در حیوانات دیگر، همچنین در جابجه های

ریوی نوزادان نارس و رنجور یافتند. به دلیل وجود ارتشاح پلاسماسل نسج بینابینی ریه در این بیماران عبارت "Plasma cell interstitial pneumonia" در مورد این عفونت بکار رفت (۱ و ۶). بطوریکه سالهای متمادی بدون توجه به تابلوی آسیب شناسی آن، کلیه عفونت‌های ناشی از این ارگانیزم بهمین نام خوانده میشد (۶). در طی سالهای ۱۹۶۰ این ارگانیزم به عنوان عامل مهم پنومونی در افراد میزبانهای با نقص ایمنی افراد تحت درمان با کورتیکواستروئید و اطفال مبتلا به کمبود گاما گلوبولینمیا مورد توجه قرار گرفت (۱). در دهه ۱۹۸۰ پنوموسیستوز

۱ - دانشیار گروه قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲ - دانشیار گروه انگل شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

در ارتباط با سندرم اکتسابی نقص ایمنی AIDS معرفی گردید (۶ و ۳).

بحث :

پنومونی شکل شایع و متداول عفونت است که اغلب با تب، سرفه بدون خلط و تنگی نفس همراه می باشد، لیکن بیماری گاه به اشکال غیر عادی بشرح زیر نیز تظاهر می نماید (۷ و ۱).

۱- ارتشاح بینابینی که مشتمل بر آسیب حبابچه ای منتشر، فیروز بینابینی و ارتشاح لنفوپلاسموسل ها است. این حالت از بیماری در کودکان نارس گاه به خفگی (suffocation) کودک منجر می شود (۸).

۲- اشکال گرانولوماتوز در اثر واکنش نسبت به آنتی ژن کپسول ارگانیسم.

۳- نکروز وسیع و ایجاد حفره (۹).

۴- انتشار خارج ریوی بیماری در اندامهای مختلف مثل غده های لنفی، اندام های غنی از رتیکولوم آندوتلیال (مثل کبد و طحال)، ضایعات پولی پوئیدی در گوش، چشم و... (۹ و ۸).

عفونتهای همراه مثل عفونتهای باکتریایی، قارچی، cytomegalovirus و... گاه دیده میشوند. مع هذا آسیب اصلی حبابچه ای احتمالا "بدلیل تکثیر P. Carinii است. گزارشاتی از اشکال منتشر بیماری، بدلیل احتمالی انتقال خون موجود است (۹).

P. carinii قارچ یا تک یا خته کدامیک ؟

تاقبل از سال ۱۹۸۸ طبقه بندی P. Carinii براساس مشخصات ظاهری (شکل آمیبی و وجود Filopodia و غیره)، ساختمان اولترامیکروسکوپی، عدم رشد در محیطهای کشت قارچ، حساسیت نسبت به داروهای ضد تک یا خته ای، بطور وسیع در ارتباط با تک یا خته ها مطرح می گردید (۶ و ۵). اخیرا "با مطالعات

ژنتیک ملکولی و مدارک موجود، ایده قارچ بودن P. carinii بیش از بیش مطرح می باشد (۵ و ۱۰ و ۱۱). تنهامسئله مبهم برای دانشمندان، فقدان حساسیت لازم این ارگانیسم نسبت به داروهای ضد قارچی است (۴ و ۵). داروهای ضد قارچ از سنتز ارگوسترول در دیواره سلولی قارچ ممانعت بعمل می آورند، درحالیکه لپید موجود در دیواره سلولی P. carinii از نوع کلسترول است (۵).

براساس مطالعات پی گیر ژنتیک ملکولی پیرامون ردیف بازهای DNA در تعدادی از ژنهای P. carinii، RNA، ribozome، transcription، AT pase، translocating factor، dihydrofolate reductase، thymidilate synthase، β -tubulin، traslation elongation factor تعدادی از ژنهای DNA موجود در میتوکندریها، شباهت این ارگانیسم به قارچها مورد تأیید قرار گرفته است (۸). همچنین وجود کیتین در جدار کیست، تولید Ascospore مشابه مخمرها، اجزاء سلولی نسبتا "تکامل یافته، رنگ پذیری با Gomori methenamine silver (GMS)، انتشارشان در هوا و شباهت کلنی آنها به Saccharomyces و Candida ارتباط این ارگانیسم را با قارچها مستحکم تر می گرداند، بطوریکه در حال حاضر آنرا جزء قارچها محسوب می دارند (۵ و ۱۰ و ۱۲). تجزیه بیوشیمیایی دیواره کیست P. carinii نشان داده که یکی از ترکیبات اصلی دیواره B-1,3 glucan است. که بطور معمول در دیواره سلولی بسیاری از مخمرها وجود دارد و مسئول رنگ پذیری مخمرها و P. carinii با aniline blue، GMS، با تاثیر آنزیم Zymolase (۵). با تاثیر آنزیم بر دیواره کیست ها، قدرت رنگ پذیری از بین می رود، زیرا این آنزیم بر علیه جزء گلوکان مذکور عمل می نماید (۱۳).

P. Carinii واجد آنزیمهایی چون Dihydrofolate syntetase می باشد که در سلول پستانداران موجود نیست (۱۰). این اختلاف و پاره ای دیگر از اختلافات

متابولیسمی موجود بین ایندو، نقطه عطفی را در جهت توسعه عوامل فارماکولوژیک در درمان بیماری پنوموسیستوز فراهم نموده است (۱۳ و ۱۴).
P. carinii نوعی ارگانیسم Eukaryotic است. همه این موجودات واجد Microtubules یا عناصر تشکیل دهنده دوک های تقسیم می باشند. داروهای ضد کرم و ضد قارچ (مثل Benzimidazoles) در سنتز میکروتوبولها اثر می گذارند (۱۴).

با استفاده از یک روش کشت کوتاه مدت، مشاهده کرده اند که *P. Carinii* جدا شده از موش نسبت به غلظت کمتر از یک میکروگرم در میلی لیتر داروهای ضد کرم خانواده نیز یمیدازول (مثل آل بندازول) حساس است (۱۴ و ۱۵).
 P. Carinii از جزئی بنام PHE 200 ساخته شده است که در حساسیت ارگانیسم نسبت به نیز یمیدازول نقش مهمی را ایفا می نماید (۱۴). قطعاتی از ژن های بتاتیوبولین *P. Carinii* انسان به طریقه Polymerase Chain reaction (PCR) مطالعه شده و به طریقی مشخص از نظر DNA بانوع رات اختلاف داشته است (۱۰).

کاربرد تستهای ELISA با استفاده از آنتی بادیهای مونوکلونال نشان داده است که *P. Carinii* رات تنها با آنتی ژنهای رات قابل بررسی است، نه بانوع انسانی و این اختلاف در آنتی ژنهای سطحی، با مطالعات DNA hybridization کامل و مشخص گردید که کلون های ژنوم DNA رات بانوع انسان تفاوتی عمده دارند (۱۰ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۵). در ضمن پدیده اختلاف آنتی ژنیک نیز ممکنست در بین سویه های انسانی رخ دهد (۱۶).

سیر تکاملی life cycle:

سیر تکاملی *P. carinii* بدرستی شناخته نشده است، لیکن براساس بررسی خصوصیات ظاهری آن در انسان و رات و مواردی نیز در محیط کشت بافت، ۳ مرحله تکاملی

برای ارگانیسم بشرح زیر در نظر می گیرند (۹).
 تروفوندوئیت Trophozoite: مرحله رویشی آمیبی شکل ارگانیسم می باشد، که چند شکلی است و ۲ - ۱۰ میکرومتر قطر دارد. ارگانیسم در این حالت خوشه وار بهم چسبیده و معمولاً با تبدیل به مرحله کیستی مشخص تر می شود (۶).

تروفوزوئیت ها در حبابچه های ریوی به Type I pneumocyte متصل می باشند (۱۳). بهترین راه مطالعه تروفوزوئیت ها، مشاهده آنها در گسترشهای تهیه شده از بافت ریه است که بروش گمیسارنگ شود (۶).

در مطالعه با میکروسکپ الکترونی: ارگانیسم جوان تازه از کیست خارج شده، شکل گرد یا بیضوی دارد که همواره بزرگتر می شود و به اشکال مختلف (polymorphic) مشاهده می گردد (۱۶). اطراف تروفوزوئیت رالایه ای بنام Pellicle (به قطر ۲۰ - ۳۰ نانومتر) احاطه نموده که از دو لایه خارجی و داخلی تشکیل شده است.

تروفوزوئیت واجد یک هسته و یک هستک می باشد. هسته از یک غشاء دولایه ای واجد منافذ متعدد تشکیل شده است (۱۷).

در مراحل از سیر تکاملی انگل میتوکندری ابتدائی نیز یافت می شود. در تروفوزوئیت همچنین اجسام osmophilic کروی شکل (با قطر حدود ۱۰۰ نانومتر) یافت میشوند که ساختمان شیمیائی و عمل سلولی آنها هنوز ناشناخته است (۱۸).

درون سیتوپلاسم همچنین Reticulomendoplasmic, vesicle, Ribosomes, glycogen, microtubule دیده می شود.

تابه امروز فلاژل، مژه، سائیتوزوم، اپیکال کمپلکس در هیچ مرحله ای از سیر تکاملی انگل شناخته نشده است (۱۷ و ۱۸).
 Lysosomes, Golgi Complex را در *P. carinii* ریه خرگوش گزارش نموده و نشان داده اند که در مرحله کیستی، گلژی فراوانتر از مرحله تروفیک است (۱۰).

عوامل مساعدکننده در ابتلا به پنومونی P.Carinii:

P.carinii نوعی ارگانیسم فرصت طلب است که در طی سالهای اخیر عامل مهم پنومونی خطرناک در بیماران با اختلال ایمنی اکتسابی یا مادرزادی بشمار می آید (۱ و ۴ و ۱۹). زمینه های مستعد کننده بیماری مشتمل بر داروهای سلول کش، داروهای سرکوب گر ایمنی (به خصوص کورتیکواستروئیدها در درمان تنوپلازی)، بیماریهای کلاژن، پیوند اعضا، سوء تغذیه و سایر موارد نقص ایمنی است. بیماران مبتلا به AIDS و دریافت کنندگان پیوند، از جمله مستعدترین گروههای در معرض ابتلا به این عفونت می باشند (۴ و ۲۰). بیماری بطور عمده نوزادان نارس و سوء تغذیه ای را گرفتار می سازد، لیکن بندرت در بچه ها یا بالغین بدون هیچگونه نقص ایمنی نیز رخ داده است (۶ و ۱۶). امروز اعتقاد براینست که عدم تغذیه با شیر مادر، زمینه را جهت ابتلا به P.carinii مهیای سازد. نوزاد نارس در چهارمین ماه زندگی، قادر به ساختن IgA کافی جهت جلوگیری از تکثیر P.carinii نمی باشد. IgG نیز به کمتر از حد طبیعی (200 mg/dl) سیر نزولی را طی میکند، IgM ایجاد شده نیز کفایت مقابله و کنترل ارگانیسم را ندارد. لذا حبابچه های ریوی به سرعت با ارگانیسم و کیست هاپر می شوند. بطوریکه گاه در موارد شدید بیماری، در ظرف ۲۴ ساعت، طفل بعلت خفگی می میرد (۲۱). Dutz معتقد است که اپیدمی ویتنام نیز تنها با تغذیه از شیر مادر خاتمه یافت. وی همچنین عقیده دارد که تابحال پنومونی P. Carinii در طفلی که از شیر مادر تغذیه نماید، گزارش نشده است (۲۱). نقص در ایمنی به ویژه ایمنی سلولی از علل مهم ابتلا به بیماری است، همچنین protein deficiency نیز عامل زمینه ای دیگری است که خود به نقص ایمنی سلولی منجر می گردد (۶).

گزارشاتی از موارد ابتلا به بیماری در رابطه با سندرم

کوشینگ وجود دارد که در این بیماری احتمالاً بدلیل حضور استروئید زیاد (بعلت هیپر پلازی دو طرفه قشر فوق کلیه)، پنوموسیستوز می تواند به مرگ بیمار منجر گردد (۹).

در دهه ۱۹۸۰ بیماری AIDS مهمترین زمینه مساعد کننده در ابتلا به این بیماری تشکیل داده است، بطوریکه بیش از ۶۰ درصد (بین ۸۰ تا ۹۰ درصد) از بیماران مبتلا به AIDS در ایالات متحده در طول زندگی به پنومونی پنوموسیستوز مبتلا می شوند و این عفونت، مرگ زودرس این بیماران را فراهم می سازد (۱).

به عقیده Hardy، سیکلوسپورین A نسبت به کورتیکواستروئید تأثیر شدیدتری در نقص T-cell ها دارد، لذا در بیماران پیوندی (خصوصاً پیوند کلیه) تحت درمان با این دارو، عفونت پنوموسیستوز ۳ برابر بیشتر از بیماران است که کورتیکواستروئید یا lazathiopine استفاده نموده اند (۹ و ۲۱).

در همه موارد ذکر شده ضعف ایمنی و مواجهه با انگل از عوامل مهم ابتلا به بیماری محسوب می شود (۱۳ و ۲۲). مواردی از بیماری نیز در اثر تماس ممتد با افراد بیمار گزارش شده است (۱۶).

همه گیری شناسی و راههای انتقال:

P.carinii انتشار جهانی دارد. مطالعات سرو اپیدمیولوژیک نشان داده است که اکثر بچه های سالم در آغاز زندگی در معرض تماس با ارگانیسم بوده اند (۶ و ۲۳ و ۲۴).

Warren خاطر نشان می سازد که اکثر افراد سالم علیه P.carinii واجد آنتی بادیهای توسعه یافته می باشند (۱۶). اولین اپیدمی بیماری در اطفال نارس و در خلال جنگ جهانی دوم در اروپا بروز کرد. اپیدمی هائی دیگر از سایر نقاط دنیا نیز گزارش شده است. در سال ۱۹۵۷ در شیراز اپیدمی پنومونی پنوموسیستوز در نوزادان نارس و سوء

تشخیص آزمایشگاهی

۱ - روشهای رنگ آمیزی

الف - انتخاب نمونه :

در تشخیص P.carinii روشهای مختلف نمونه گیری

شرح زیر استفاده می شود (۲۵) .

open -lung biopsy ,Bronchial washing ,Bronchoalveolar lavage(BAL)

Transbronchial biopsy(TBB) ,induced sputum

Tranchobronchial aspiration(TBA) نمونه خلط

و شستشوی برونش (به جزء در مبتلایان به AIDS بدلیل

فراوانی کیست ها) ارزش تشخیصی محدودی

دارد (۲۷، ۲۶، ۲۵، ۱۶) .

لیکن Masur, Kovacs با استفاده از Ultrasonic nebulizer

(بامحلول کلرورسدیم ۳ درصد) در غلظت بدست آمده

در سایر بیماران با نقص ایمنی مشابه مبتلایان به AIDS

ارگانیزم را به فراوانی مشاهده کرده اند (۲۵ و ۲۷) .

در بررسی Douglas و همکاران بیوپسی باز ریه روش

انتخابی معرفی شده است ، در حالیکه TBA ۵-۱۰ درصد

ارزش تشخیصی داشته است (۲۸) .

در طی سالهای اخیر نمونه BAL بهترین نمونه برای

تشخیص این ارگانیزم معرفی شده و در اکثر مراکز

تشخیصی این تنها راه تشخیص است . در مرکز پزشکی

لوس آنجلس (LAC-USC) حساسیت BAL را ۹۴/۳

درصد می دانند و اشاره می کنند که حساسیت تست

بستگی به تجربه و کفایت روش و حمل نمونه نیز دارد (۲۹)

، (۳۰)

ب - انواع رنگ آمیزی ها:

در تشخیص P.carinii انواع روشهای رنگ آمیزی

با درجات مختلفی از موفقیت بکار رفته است . این روشها

شرح زیر می باشند :

تغذیه ای و با کمبود وزن در پرورشگاهها رخ داد. در سال ۱۹۷۵ اپیدمی مشابه در اطفال پرورشگاههای ویتنام به وقوع پیوست (۲۱) .

امروزه عفونت در بین بیماران مبتلا به AIDS رایج می باشد و تقریباً ۶۰-۸۰ درصد مبتلایان به AIDS به پنومونی پیشرفته گرفتارند (Marx 1982) در طی سالهای گذشته در ایران مواردی از بیماری و همچنین اپیدمی پرورشگاه شیراز براساس یافته های بالینی و دراتوپسی گزارش گردیده است (۲۱) . در اصفهان نیز ۳ مورد بیماری در دست گزارش در افراد با نقص ایمنی براساس یافته های آزمایشگاهی توسط مؤلفین تشخیص داده شده است (۱۳۷۲) .

ارگانیزم در گونه های حیوانی و انسانهای بدون علایم بیماری نیز دیده می شود ، لذا شرایط نقص ایمنی ، مهمترین راهی است که ارگانیزم غیر فعال را فعال می سازد (۶) .

به نظر می رسد که کیست های P.carinii تشکیل شده در حبابچه های ریوی مسئول انتقال بیماری هستند و عفونت از طریق هوا و استنشاق ارگانیزم قابل سرایت است (۱۳) این نظریه براساس مطالعات شیوع عفونت P.Carinii در بین افراد بیمارستانی - انستیتوها و حیوانات تجربی استوار می باشد (۱ و ۲ و ۲۵) . گزارشات احتمالی از پنوموسیستوز در اثر انتقال خون نیز موجود است (۹) . گزارشاتی از موارد احتمالی انتقال عفونت از طریق جفت موجود می باشد که به عفونت جنینی و تولد جنین مرده (stillborn) منجر شده است (۱) .

با شناخت موارد بیماری در پرورشگاهها در میان بیماران با نقص ایمنی بستری که مدتهای طولانی در تماس با یکدیگر بوده اند ، به نظر می رسد که انتقال از انسان به انسان صورت گیرد ، لیکن زئونوز بودن آن ، مورد تردید است (۲۲) . بهر حال تا شناسائی کامل سیر تکاملی انگل ، راه انتقال نیز همچنان ناشناخته می ماند (۱ و ۱۳) .

- ۱ - رنگ آمیزی اجسام درون کیستی و تروفوزوئیت ها: رنگ May-Grundwald-Giemsa (MGG), wright Giemsa (WG), Giemsa (۳۰، ۲۹). Diff-Quick (DQ) که نتایجی مشابه گمیسا داشته، ارزان، ساده و سریع است و به زمانی کمتر از یک دقیقه برای رنگ آمیزی نیاز دارد (۳۰).
- رنگ آمیزی Gram، در این روش به مدت ۳ دقیقه اجسام درون کیستی بطور گرام منفی قابل مشاهده اند (۲۹، ۳۱). همچنین در رنگ آمیزی تروفوزوئیت ها و سپروزوئیت ها رنگهایی چون PAS، cresyl violet نیز مورد استفاده دارند. در رنگ آمیزی پاپانیکلا - ترکیبات لانه زنبوری (honey comb) بخوبی آشکار می گردد (۲۹).
- ۲ - رنگ آمیزی دیواره کیست: جهت رنگ آمیزی دیواره کیست رنگهای زیر مورد استفاده دارد: Gomori methenamine silver (GMS) روشی است که به معرفهای خاص و افراد متخصص نیاز دارد. جهت تفسیر آن به بیش از ۶ ساعت وقت نیاز است. در طی این رنگ آمیزی دیواره کیست هادر زمینه سبز تیره، برنگی قهوه‌ای تیره دیده می شود (۲۹ و ۳۰).
- Modified Toluidine Blue در این رنگ آمیزی تنها دیواره کیست ها رنگ می شود و زمینه لام کمتر رنگ می گیرد. لیکن توده‌های لانه زنبوری به سختی از مواد زمینه قابل تمایز می باشد (۲۷ و ۲۸ و ۲۹ و ۳۱ و ۳۲).
- سایر رنگ آمیزیها عبارتند از Grocott's و Gram-Weigert و periodic acid -schiff (PAS) که در رنگ آمیزی دیواره کیست ها بکار می روند (۲۹).
- ج - رنگ آمیزی ایمونوکیماکال Immunochemical stain: این روشهای رنگ آمیزی عبارتند از: مونوکلونال آنتی بادی، IFAT، Immunoblot، سرم هیپرایمون (۱۶، ۱۹، ۲۹، ۳۰، ۳۳، ۳۴).
- در بررسیهای انجام شده، رنگ آمیزی مونوکلونال آنتی بادی نسبت به گمیسا به خصوص در بیماران مبتلا به

- AIDS از حساسیت بیشتری برخوردار بوده است (۳۵ و ۳۶ و ۳۷).
- تعیین هویت آنتی ژنهای اختصاصی با وزن ملکولی متفاوت در P. Carinii انسان و رات، می تواند با استفاده از مونوکلونال آنتی بادی صورت گیرد، در حالیکه این امر با استفاده از سرم پلی کلونال غیر ممکن است. با استفاده از مطالعات ایمونوبلات می توان امیدوار بود که آنتی بادهای اختصاصی علیه P. carinii انسان و رات تعیین گردد (۳۵).
- از دیگر روشهای جدید رنگ آمیزی می توان کالکوفلورسفید یا سلوفلور (Cellufluor) را نام برد که روشی سریع و دقیق بوده و برای تشخیص کیست بخصوص در نمونه BAL روشی مفید است. کالکوفلور با پلی ساکاریدهای دیواره کیست ترکیب می شود و فلورسانس ایجاد می نماید. کیت های آزمایش کالکوفلور در حال حاضر در بازارهای دنیا عرضه شده است، لیکن بعلت گرانی قیمت، استفاده از این روش مقرون به صرفه نیست (۳۸).
- ۲ - سایر تست های تشخیصی:
- یکی از روشهای مورد استفاده در تشخیص این ارگانیزم، کشت آن است. ارگانیزم بارها در محیط کشتهای سلولی رشد داده شده است، لیکن به بررسیهای بیشتری در این زمینه نیاز می باشد (۴). اخیراً با استفاده از محیط کشت سلولی مثل W1-38 cells (یا لاین سلولی فیرو بلاست ریه جنین انسان) و A549 (یا ردیف سلولی تیپ II حبابچه‌ای مشتق از سلولهای سرطانی انسان) ارگانیزم را رشد داده اند (۱).
- امروزه تست های مختلف بر اساس آنتی ژن و آنتی بادی مثل تست ELISA در تشخیص بکار می رود، لیکن بعلت در دسترس نبودن معرفهای آن، استفاده از این تست ها محدود تر است (۳۵ و ۳۹).

درمان:

در دهه گذشته Pentamidine داروی انتخابی در درمان پنومونی P. Carinii بود و این دارو میزان مرگ و میر بیماری را در موارد شدید از صد درصد به ۴۲ درصد کاهش میداد. سمیت حاصل از این دارو زیاد و اغلب نفروتوکسیستی، هیپوگلیسمی و آبسه های حاصل از تزریق را به همراه داشت (۱۶ و ۲۵).

به دلیل عوارض جانبی داروی فوق الذکر، در جهت تهیه دارویی کم عارضه و موثر تلاشی پی گیر بعمل آمد تا سرانجام مجموعه دارویی CO-trimoxazole (TMP+SMX) معرفی گردید (۱۲ و ۱۳). درمان خوراکی دارو مشتمل بر ترکیب TMP 20mg/kg و SMX 100mg/Kg روزانه و در چهار دوز منقسم هر ۶ ساعت و به مدت ۱۴ روز است (۱).

در بررسیهای انجام شده بر روی محیطهای کشت، مشخص گردیده که کلروکین همراه پنتامیدین برای P. Carinii اثر کشندگی داشته است، در حالیکه TMP و یا SMX بتنهائی هر کدام فاقد این اثر بوده اند (۳۷ و ۳۴).

ابتلاء به عفونتهای فرصت طلب و متعاقب آن مرگ برخی از بیماران در واقع هدر دادن و پایمال شدن تمامی تلاشهای کادر پزشکی در راه نجات یک انسان و از بین رفتن هزینه های بسیار سنگین اعمال جراحی، پیوند اعضا و غیره است. لذا بمنظور پیشگیری از ابتلاء به این عفونتها لازمست تا بیماران مبتلا به پنوموسیستوز از تماس با بیماران حساس دور و در اطاقهای خصوصی نگهداری شوند. افراد با ایمنی مهار شده از نظر ابتلاء به پنوموسیستوز بررسی و دوز درمانی داروی پیشگیری کننده (Trimethoprim + Sulfamethoxazole) تجویز شود.

جهت تشخیص بیماری، روشهای نمونه گیری بر تراز ریه بیمار با کار گرفته شود و امکانات آزمایشگاهی بیشتری فراهم گردد تا کارکنان آزمایشگاهها با اشکال مختلف ارگانیزم آشنایی حاصل نمایند. از آنجاکه تغذیه

با اندازه گیری آنزیم دی هیدرو فولات ردکتاز مترشح از ارگانیزم همچنین به وجود ارگانیزم در بافت پی می برند. این بررسی تا بحال در رات ها انجام شده است (۱۰). در انسان با اندازه گیری β -D Glucan در سرم می توان بیماری را تشخیص داد (۴۰).

مطالعات بیولوژی ملکولی در تشخیص ارگانیزم مثل DNA-recombinant نیز استفاده می شود که بطور وسیع ادامه دارد (۳۴-۴۱).

اخیراً تعدادی از محققین نقش تجسّسات رادیولوژیکی از قبیل CT و MRI را در تشخیص بیماری لازم و اختصاصی ذکر می نمایند (۴۲).

پیشگیری:

بهبود از یک عفونت پنوموسیستوز اغلب با ایمنی اکتسابی توسعه یافته همراه نمی باشد، لذا میزبان در طول عمر با اختلال در ایمنی، در معرض عود بیماری قرار می گیرد. البته هنوز مشخص نیست که این برگشت عفونت عود باشد یا عفونت مجدد (۶).

مطالعات نشان داده اند که تجویز Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) در دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم TMP و ۲۵ میلی گرم / کیلوگرم SMX روزانه ۳ بار در هفته، می تواند از پیشرفت و استقرار بیماری پنوموسیستوز در افراد با اختلال ایمنی، جلوگیری نماید (۱). از آنجاکه دارو ارگانیزم را نمی کشد، لذا بعنوان یک داروی پیشگیری کننده (پرو فیلاکتیک) بشمار می آید. بیماران بمدت طولانی تجویز این دارو را تحمل می کنند، اگرچه سمیت این دارو و سایر سولفانامیدها زیاد است (۸). Walzer خاطر نشان میسازد که بعلت احتمال انتقال بیماری از انسان به انسان، شایسته است تا بیماران با عفونت فعال، از تماس مستقیم با میزبانهای حساس دور شوند و در اطاقهای خصوصی نگهداری گردند (۶).

است، لذا تغذیه کودک با شیر مادر توصیه می شود.

با شیر مادر عامل مهم پیشگیری از ابتلاء به پنوموسیستوز

REFERENCES:

- 1-Markell,Voge,John :Medical Parasitology .6th ed..philadelphia W.B.Saunders Co ,1988:140 -142.
- 2-Keety Y;Baughman RP.,et al .Source of Pneumocystis Carinii in Recurent Episodes of Pneumonia AIDS Patients .AIDS .1996:10(8) :881-888.
- 3- Wang Lei.Parasitic Diseases in AIDS Cases .Chinese J.OF Parasitic Disease Control. 1996:9(2);134-135.
- 4-Bartlett MS.:Is Pneumocytis carinii a Protozoa or a Fungus ? MMSA. Bulletin ,1993 :64:1-2.
- 5-Stringer RJ.Edman CJ.,Cushion TM.,Richards FF.,Watanabe J.:The Fungal Nature of Pneumocystis.J.Med.Vet .Mycol 1992:30:217 -278.
- 6-Mandell LG. Douglas L,Bennett EJ: Principles and Practice of Infectious Disease.3th ed. Churchill Livingstone ,New York :1990 530-536,2103 -2109.
- 7-Hoover DR.Factors Asociated with the Development of Pneumocystits Disease .3th ed.Clinical Infectious Diseases ,1996 :22(4):738-739.
- 8-Davita TV.,Hellman S.,Rosenberg AS., AIDS ,Etiology ,Diagnosis ,Treatment and Prevention .2nd Ed .J. B.Lippincott Co.New York ,1988 :199 -214.
- 9-Flannery MT,Quiroz E., et al;Pneumocystis carinii pneumonia with an Atypical Granulomatous Response.Southern Medical J.1966:89(4):409-410 .
- 10-Stringer RJ.: Molecular Biological Studis and Their Use in determining Relationship among P. carinii and Fungi .MMSA Bulletin 1994:65:8.
- 11-Cailliez JC.,Segur N.,et al .An Atypical Fungal Micro-organism;J.Med & Vet.Mycology .1996:34(4) 227-239.
- 12-Hughes WT.,Gigliotti F.:Nomenclature for Pneumocystis carinii;J.Infect .Dis.1988:157:432-433.
- 13-Gutierrez Y.:The Biology of Pneumocystis carinii Semin.Diagn .Pathol.1989:6:203 -211.
- 14-Edlind DT.:Molecular Biologic Studies and Their Use in Determining Relationships among Pneumocystis and fungi :Microtubules and Microtuble -targeted drugs .MMSA Bulletin ,1993 :64:2-3.
- 15-Tanabe K.,fuchimoto M.,Egawa K.:Use of Pneumocystis carinii; Genomic DNA Clones for DNA hybridization analysis of infected human lungs.J Infect Dis .1988:157:593-596.
- 16-Warren KS., Mahmoud AF.:Tropical and Geographical Medicine.2 nd.ed;New York McGraw -Hill Co. :1990:986-990.
- 17-Bedrossian C.:Ultrastructural of Pneumocystis carinii:A Review of Internal and Surface Characteristics.Semin .Diagn.Pathol .1989:6:212 -237.

- 18-Yukio Y.:Ultrastructural Studies of pneumocystis carinii J.protozool .1989:157:593-596.
- 19-Kujath P.:Fungal Infections In Surgical Patients .Myocoses 1992: 35:225-228.
- 20-Pennington J.:Pneumocytis carinii is a Moving traget .ASM News .55:545,1989.
- 21-Dutz W.,Post C.,Vessal K :Endemic Infantille Pneumocystis carinii Infection:The Shiraz study,Nat Cancer Inst.Monogr .1976:43:31.
- 22-Deicas E.and Charles cailliez J.Invito Systems in Pneumocystis Research (Techniques).Parasitology Today.
- 23-Herrod HG., Valenski WR., Woods DR.pifer LL.:The In - vitro Response of Human Lymphocytes to Pneumocystis carinii Antigen .J.Immunol .1981:126:59.
- 24-Beard CB.,Navin TR.Molecular Epidemiology carinii, Pneumonia Infectious Dieases. 1966: 2(2); 147-149.
- 25- Masur H.,Clifford LH., Kovacs AJ.,Allerga JC.:Pneumocystis carinii pneumonia .Infectious Diease.1966:2(2);147-149.
- 26-Garcia LS.:Parasitic Infections In the Compromised Host Clin.Microbiol .Updates ,1993 :3:1-3.
- 27-Masur H., Gill J :Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia by Induecd Sputum Technique in patients Without the Acquired Immunodeficiency Syndrome .Ann.Intern .Med .1988:1:755-756.
- 28- Douglas G.,Smith T.,llstrup D.:Comparison of Processing Techniques for Detection of Pneumocystis Carinii Cysts In Open -Lung Biopsy Specimens .J.CLin Microbiol .1985:1:150-151.
- 29-Berdrossiam C., Mason M,Gupta PK:Rapid Cytologic Diagnosis of Pneumocystis :A comparison Effective Techniques .Semin Diagn.Pathol .1989:6:245-261.
- 30-Tollerud D., Terrence P.,Wesseler A.:Use of Rapid Differential Stain for Identification of Pneumocystis Carinii in Bronchoalveolar Lavage Fluid . Chest 1989 :95:494-497.
- 31- Macher A.,Shelhamer J.,Maclowry J.,Parker M.:Pneumocystis carinii Identified by Gram stain of lung imprints .Ann.Intern .Med .1983:99:483-485.
- 32-Gosey L.,Howard R., Witebsky F.,Gill J.:Advantages of a Modified Toloidine Blue O Stain and Bronchoalveolar Lavag for the Diagnosis of Pneumocystis Carinii pneumonia J.Clin. Microbiol .1985:22:803-807.
- 33-Gal A.,Michael N,Strigle S.:Pneumocystis Carinii Infection in the Acquired Immune Deficiency Syndrome .Semin .Diagn .pathol .1989:6:281-299.
- 34- Walzer PD.: Diagnosis of Pneumocystis Carinii PneumoniaJ.Infect .Dis .1988:175:629-632.
- 35-Wolfson J.,Waldron M.,Sierra SL.:Blinded Comparison of a Direct Immunofluorescent Monoclonal Antibody Staining Method and a Giemsa Staining Method for Identification of Pneumocystis Carinii J.Clin .Microbiol .1992:10:2136-2138.

- 36-Pesanti LE., McCarron AB.:Rapid Separation of Pneumocystis Carinii from lung lavage fluids .J. Clin Microbiol .1988;7:1598-1599.
- 37-Cushion MT.Walzer PD.:Growth and Serial Passage of Pneumocystis carinii in A 549 Cell Line.Infect Immun .1985;44:254.
- 38-Baselski SV.,Robison KN.,Pifer WL.:Rapid Detection of Pneumocystis carinii In Bronchoalveolar Lavage Samples by Using Cellufluor Staining .J.Clin .Microbiol .1990;28:393 - 349 .
- 39-Kovacs JA., Halperm JC.,Swan Jr.,Mossy J.,Masure H.: Identification of Antigens and antibodies Specific for Pneumocystis carinii J.Immunol .1988;140:2023-31.
- 40-Yasuoka ,A, Tachikawa N.,et al B-D-Glucan as a Quantitative Serological Marker for pneumocystis Carinii Pneumonia .Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology .1996;3(2);197-199.
- 41- Antinori A. Pagano L.,Luca A., et al .Role of Pneumocystis Carinii DNA Amplification by PCR on the Diagnosis of Pneumonia in Patients with Haematologic Malignant Diseases.Acta Haematologica.1995;94(3);163-166.
- 42- Kuhlman JE.Pneumocystic Infections :The Radiologist's Perspective .Radiology .1996;198(3);626-635.