

## بررسی شیوع نوکاردیوز ریوی و عوامل مرتبط با آن در مبتلایان به عفونت ریوی شهرستان اراک در سال ۱۳۷۹

دکتر حمید ابطحی<sup>۱</sup>، دکتر محمود صفاری<sup>۲</sup>، دکتر علی جورابچی<sup>۱</sup>، محمد رفیعی<sup>۱</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** نوکاردیوزیس عفونت چرکی تحت حاد مزمنی است که به طور عمده ریه را گرفتار می‌کند ولی ممکن است سایر اندام‌ها نظیر پوست و سیستم عصبی مرکزی را گرفتار کند. این بیماری بیشتر در افرادی که به نحوی سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است مشاهده می‌شود، ولی تحقیقات مختلف وجود آن را در افراد طبیعی نیز نشان داده است. با توجه به اهمیت عفونت‌های ریوی در ایران و نقش این باکتری در آن، این مطالعه روی بیماران مبتلا به عفونت ریوی در شهرستان اراک در سال ۱۳۷۹ انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** این تحقیق به صورت توصیفی روی ۶۰۰ بیمار مبتلا به عفونت ریوی انجام شد. در تمامی موارد رنگ‌آمیزی اختصاصی نمونه خلط با ذیل نلسون تغییر یافته و کشت آن در محیط پارافین آگار و تعیین گونه‌ها بر اساس آزمایشات بیوشیمیایی هیدرولیزتیروزین، کازئین و ژلاتین انجام پذیرفت. شیوع نوکاردیوزیس در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد شد و تأثیر فصل و خصوصیات فردی با بروز بیماری مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۶۰۰ بیمار مراجعه‌کننده به مراکز فوق، ۲۶ مورد (۴/۳۳ درصد) نوکاردیا استروئید جدا شد. ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به نوکاردیوز ریوی و سن، جنس و شغل و فصل دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اینکه عفونت نوکاردیوز ریوی محدوده خاصی از نظر سنی، جنسی، شغلی و فصلی ندارد و با عنایت به این که علائم بالینی نوکاردیوز ریوی شبیه عفونت‌های سلولی و قارچی ریوی است ولی درمان آن کاملاً با عفونت‌های فوق متفاوت است و با توجه به مشکلات تشخیصی آن لازم است متخصصان بالینی در موارد خاص، نوکاردیوز ریوی را در نظر داشته باشند و جهت درمان آن اقدام نمایند.

**واژگان کلیدی:** نوکاردیوز ریوی، نوکاردیا استروئید، عفونت‌های ریوی

۱- گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## مقدمه

با وجود کنترل برخی از عفونت‌های میکروبی هنوز تعدادی از آنها جزو مشکلات درمانی و اپیدمیولوژیک هستند. عرضه و مصرف داروهای سیتوتوکسیک، پرتودرمانی در درمان بیماری‌های بدخیم، عوامل سرکوب‌کننده ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند و شیوع بیماریهای نقص ایمنی اکتسابی، باعث افزایش عفونت‌های ناشی از باکتری‌هایی شده است که قبلاً به حالت ساپروفیت مطرح بوده‌اند (۱). از میان عوامل مختلف، گونه‌های نوکاردیا یکی از مهم‌ترین پاتوژن‌های فرصت‌طلب در بیمارانی با سرکوب ایمنی هستند که در این بین نوکاردیا آستروئیدس فراوان‌ترین عامل به شمار می‌رود. عفونت ناشی از این باکتری در ۸۰-۹۰ درصد موارد به صورت عفونت ریوی خود را نشان می‌دهد ولی در ۴۰ درصد از مواد گسترش عفونت به اندام‌های دیگر به خصوص سیستم عصبی مرکزی و پوست دیده می‌شود (۱و۲). موارد متعددی از نوکاردیوز ریوی در افراد مبتلا به لوپوس اریتماتوز (۲)، سرطان ریه (۳) دیابت شیرین (۴)، آرتریت روماتوئید (۵)، بیماران HIV<sup>1</sup> مثبت و COPD<sup>2</sup> (۶) گزارش شده است. تشدید برونشکتازی در اثر عفونت با این باکتری نیز دیده شده است (۷). شیوع عفونت ناشی از این باکتری در افراد سالم نیز به وفور گزارش شده است (۸).

هیچ یک از یافته‌های بالینی بافت‌شناسی و رادیولوژیک در تشخیص نوکاردیوز کمک‌کننده نیستند. مطالعات مختلف نشان داده است که درمان به موقع این عفونت و ممانعت از گسترش آن عامل بسیار مهمی در جلوگیری از مرگ بیمار است (۹).

به دلیل افزایش مصرف روزافزون داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و بیماری‌های تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و همچنین عدم اطلاع کافی از میزان بروز این بیماری در جامعه که گاهی منجر به پایداری عفونت و مزمن شدن آن می‌گردد و به منظور تعیین شیوع نوکاردیوز ریوی، این تحقیق روی مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به بیمارستان ولی عصر (عج)، مرکز بهداشت شماره ۲ و کلینیک دکتر جورابچی اراک در سال ۱۳۷۹ انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش توصیفی انجام شد. حجم نمونه ۳۱۹ مورد محاسبه شد لذا جهت اطمینان بیشتر تعداد نمونه‌ها را بر اساس جدول کوکران (Cochran) به ۶۰۰ مورد افزایش داده شد. نمونه‌گیری به صورت مراجعه مستمر انجام گرفت. جهت اخذ نمونه خلط از ظروف دهان‌گشاد استریل یک بار مصرف با حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر استفاده شد. نمونه خلط از نظر ماکروسکوپی مطالعه شد و با به هم زدن سریع هموژن شد. ابتدا از آن یک گسترش تهیه شد تا کیفیت خلط از نظر عدم آلودگی به آب دهان تایید گردد.

پس از تایید خلط، در محیط پارافین آگار (شامل  $\text{NH}_4\text{Cl}=5\text{gr}$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4=1\text{gr}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4=3\text{gr}$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}=0/5\text{gr}$ ,  $\text{NH}_4\text{NO}_3=1\text{gr}$ ,  $=0/05\text{gr}$ ,  $\text{ZnSO}_4=0/5\text{gr}$ ,  $\text{FeSO}_4=0/05\text{gr}$ ,  $\text{MnSO}_4$ , Agar=15 gr, D.W.=1000 ml) استریل به روش استریک و نقطه‌ای کشت داده شد و برای حداقل ۱۴ روز انکوباسیون شد.

در طول انکوباسیون، کلنی‌های رشد کرده با روش گرم و ذیل نلسون تغییر یافته بررسی و مطالعه

<sup>1</sup> - Human Immune deficiency

<sup>2</sup> - Chronic Obstructive Pulmonary Disease

مختلف نیز رشد می‌نمودند که هیچ کدام بیماری‌زا نبودند. کلنی نوکاردیا با قطر ۵-۲ میلی‌متر، صاف و به رنگ سفید یا کرم متمایل به خاکستری در محیط‌های کشت دیده شد. بیماران مراجعه‌کننده در فصل‌های بهار، تابستان، پاییز و زمستان به ترتیب ۹۰، ۱۸۹، ۱۹۰ و ۱۰۸ مورد بودند و به ترتیب فصل‌ها، ۳ (۳/۳ درصد)، ۸ (۴/۲ درصد)، ۱۰ (۵/۳ درصد) و ۵ (۴/۶ درصد) مورد نوکاردیوزیس شناسایی گردید. اختلاف شیوع از حداقل ۳/۳ درصد در بهار تا حداکثر شیوع ۵/۳ درصد در پاییز بود که به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

از ۱۴۲ بیمار کشاورز، ۸ مورد (۵/۶ درصد) مبتلا به نوکاردیوزیس بودند در حالی که از ۴۳۷ بیمار غیر کشاورز ۱۹ نفر (۴/۴ درصد) به نوکاردیوزیس مبتلا بودند که در این مورد نیز اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در گروه‌های مختلف سنی نیز شیوع نوکاردیوز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. پراکندگی بیماری برحسب جنس نشان می‌دهد که از مجموع ۲۸۴ بیمار مرد ۱۵ نفر (۵/۳ درصد) و از مجموع ۲۸۸ بیمار زن ۱۲ نفر (۴/۲ درصد) مبتلا به نوکاردیوزیس بودند. در این مورد نیز رابطه معنی‌داری وجود نداشت.

#### بحث

این تحقیق نشان داد که در ۴/۳۳ درصد موارد علت عفونت ریوی نوکاردیوز است. متأسفانه تاکنون آمار دقیقی از فراوانی این بیماری در ایران گزارش نشده است و اغلب گزارشاتی که در مورد این بیماری منتشر می‌گردد نتایج فرعی تحقیقاتی است که بر روی سل یا عفونت‌های قارچی انجام شده است.

در مطالعه‌ای که در تهران روی روش‌های تشخیصی نوکاردیوز انجام گرفت فراوانی این عفونت را

شدند و از کلنی‌های مشکوک در محیط BHIA<sup>3</sup> کشت خالص تهیه گردید. برای تعیین گونه نوکاردیا از واکنش هیدرولیز تیروزین و کازئین و ژلاتین استفاده گردید. جهت تهیه محیط‌های فوق از روش‌های استاندارد استفاده شد. در نوکاردیا آستروئیدس (N. Asteroides) هیدرولیز تیروزین، ژلاتین و کازئین منفی است ولی در نوکاردیا برازیلینیسیس N. Brasiliensis هر سه تست فوق مثبت است و در نوکاردیا کاویه (N. Cavia) هیدرولیز تیروزین متغیر (Variable) و هیدرولیز ژلاتین مثبت و هیدرولیز کازئین منفی است.

جهت تشخیص اولیه باکتری در خلط دو لام تهیه گردید که یکی با روش گرم و دیگری با روش ذیل نلسون تغییر یافته رنگ‌آمیزی گردید.

شیوع نوکاردیوزیس در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد شد و تأثیر سن، جنس، شغل و فصل با بروز بیماری مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

#### یافته‌ها

تحقیق روی ۶۰۰ نفر انجام گرفت. در ۲۶ مورد (۴/۳۳ درصد) نوکاردیوزیس مثبت بود. با توجه به این مقدار به دست آمده در نمونه‌های مورد بررسی، میزان واقعی شیوع با احتمال ۹۵ درصد، از حداقل ۳ تا حداکثر ۶/۴ درصد برآورد گردید.

در بررسی لام‌های رنگ‌آمیزی شده در هیچ‌کدام از موارد نوکاردیا مشاهده نگردید. تمام موارد نوکاردیوزیس شناسایی شده از طریق کشت نمونه‌های ریوی در محیط پارافین آگار بود. سایر باکتری‌های ساپروفیت نظیر مایکوباکتریوم‌های سریع‌الرشد، استرپتومیسس‌ها، مخمرها و باکتری‌های

<sup>3</sup> - Brain Heart infusion Agar

بیفتند و عفونت در ماه‌های بعد ظاهر شود، مطالعه و نتیجه‌گیری در این مورد مشکل به نظر می‌رسد. بررسی فراوانی بیماری بر حسب نوع شغل نیز ارتباط معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. ولی به نظر می‌رسد که ممکن است شغل در این مورد مؤثر باشد. با توجه به این که کشاورزان بیشتر در معرض خاک هستند و با عنایت به این که گونه‌های نوکاردیا خاکزی هستند، به نظر می‌رسد فراوانی آن در کشاورزان باید بیشتر باشد. در این مطالعه بین فراوانی بیماری و سن و جنس ارتباط معنی‌داری دیده نشد که با سایر مطالعات مطابقت دارد (۱۰). با توجه به مطالعه فوق نتیجه می‌گیریم که عفونت نوکاردیوز در افراد با سرکوب ایمنی شایع‌تر است ولی باید در عفونت‌های ریوی افراد با ایمنی طبیعی نیز مد نظر قرار گیرد. باید توجه داشت که علائم این بیماری در بسیاری از موارد مشابه سل و عفونت‌های قارچی است ولی درمان آن با این عفونت‌ها کاملاً متفاوت است. در مواردی که عفونت‌های ریوی به درمان پاسخ ندهند باید به نوکاردیوز مشکوک شد و اقدامات لازم را جهت تشخیص و درمان آنها انجام داد.

#### تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که در انجام این طرح تحقیقاتی ما را یاری نمودند، به خصوص از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک که مقدمات انجام این طرح را فراهم نمودند، قدردانی و تشکر می‌شود.

۱۶ درصد گزارش کرده است. با توجه به این که در این مطالعه بیماری که دارای علائم خاصی بوده‌اند انتخاب می‌شده‌اند، این رقم نمی‌تواند مؤید فراوانی بیماری باشد. بررسی‌های اپیدمیولوژیکی که از سال ۱۹۲۱ انجام گرفته است شیوع یکنواختی را از نوکاردیوزیس نشان نمی‌دهد. Gardner ۲۶ مورد و Kirby ۳۳ مورد از این بیماری را در سال ۱۹۴۶ گزارش نموده‌اند در حالی که Ballenger در سال ۱۹۵۷ تعداد ۹۵ مورد را گزارش کرده است (۱۰). مطالعات اپیدمیولوژیکی Beaman در سال ۱۹۷۶، حداقل ۱۰۰۰ مورد نوکاردیوز ریوی را در آمریکا گزارش کرد ولی گزارشات مراکز مختلف درمانی افزایش تعداد نوکاردیوز را نشان داد. در واقع بررسی موجود دال بر آن است که این بیماری شایع‌تر از آن چیزی است که گزارش شده است (۲). بیشتر این عفونت‌ها ممکن است با شدت کم، گذرا، پایدار و یا مزمن بدون علامت ریوی باشند. حتی ممکن است در ریه هیچ عارضه‌ای را ایجاد نکنند (۱۱). امروزه این بیماری در کشورهای پیشرفته، بیشتر در بیماران با سرکوب ایمنی بروز می‌کند و اهمیت این بیماری بیشتر در افراد HIV مثبت، نارسایی ریوی و... مطرح است (۷ و ۶ و ۵ و ۴ و ۳).

در بررسی فراوانی نوکاردیوز بر حسب فصل ابتلا، ارتباط معنی‌داری دیده نشد. در سایر مطالعات به این نکته اشاره‌ای نشده است ولی با توجه به این که ممکن است آلودگی در یک زمان خاص اتفاق

#### References:

- 1- Chapman S, Wilson SW. Nocardiosis in transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1990; 5(1): 74-9.
- 2- Arnal C, Man H, Delisle F, et al. Nocardia infection of a joint prosthesis complicating systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9(4): 304-6.

- 
- 3- Vazquez RF, Baron DFJ, Liobo Taboada JB, et al. Pneumonia from nocardia nova in lung cancer. *Ann Med Intern* 2000; 17(9): 488-90.
  - 4- Julve Pardo R, Carrion VF, Gonzalvo BF, et al. Chest wall destruction: unusual presentation form of pulmonary nocardiosis. *Ann Med Intern* 2001; 18(2): 90-2.
  - 5- Narushima M, Suzuki H, Kasai T, et al. Pulmonary nocardiosis in a patient treated with corticosteroid therapy. *Respiration* 2002; 7(1): 87-9.
  - 6- Mari B, Monton C, Mariscal D, et al. Pulmonary nocardiosis; clinical experience in ten cases. *Respiration* 2001; 68(4): 382-8.
  - 7- Satoh S, Oishi K, Watanabe K, et al. A case report of pulmonary nocardiosis associated with bronchiectasis after pulmonary tuberculosis successfully treated with sparfloxacin. *Kansenshogaku Zasshi* 2002; 76(3): 212-5.
  - 8- Beaman BL . Lung responses of congenitally A1 thymus (Nude), heterozygous and Swiss Webster mice to aerogenic and intranasal infection by nocardia asteroides. *Infect Immunol* 1978; 22(3): 887.
  - 9- Black CM. Acidification of phagosomes in murine macrophage: blockage by nocardia asteroides. *J Infect Dis* 1986; 154(6): 952-8.
  - 10- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principle and practices of infectious disease. 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone. 2000.
  - 11- Simpson GI, Stinson EB, Egger MJ. Nocardia infection in the immune compromised host. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 492-507.