

جداسازی نوکاردیا از نمونه های خلط و مایع حبابچه‌ای برونش مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه کننده به مراکز مبارزه با بیماریهای ریوی شهر اصفهان در سال ۱۳۸۴

جمشید فقری^{*۱}، عبدالصمد قربانی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: نشانه‌های بالینی و رادیولوژیکی نوکاردیوز ریوی مشابه سایر بیماری‌های مزمن ریوی بوده و تشخیص قطعی و درمان را با مشکل مواجه می‌سازد. با توجه به عدم اطلاع کافی از میزان پیدایش این بیماری در جامعه ایران این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نوکاردیوز ریوی با استفاده از جداسازی نوکاردیا از نمونه‌های خلط و مایع آلولی برونش (BAL - Bronchoalveolar Lavage) مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به مراکز مبارزه با بیماری‌های ریوی شهر اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی بر روی نمونه‌های قابل قبول ۲۰۰ نفر از بیماران واجد شرایط مراجعه‌کننده به مراکز مذکور شامل ۹۰ نمونه مایع حبابچه‌ای برونش (BAL) و ۱۱۰ نمونه خلط صبحگاهی انجام گردید. پس از تهیه لام مستقیم، کشت نمونه‌ها در محیط آگار پارافین، رنگ‌آمیزی اختصاصی نمونه‌ها با اسید فاست و انجام آزمون‌های افتراقی، میزان نوکاردیوز ریوی در این افراد بررسی و نتایج ثبت گردید. سپس داده‌ها با آزمون دقیق Fisher مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه ۵۳/۵ درصد از بیماران را مردان و ۴۶/۵ درصد را زنان تشکیل می‌دادند. از ۲۰۰ نمونه مورد مطالعه، ۸ مورد (۴ درصد) نوکاردیا جدا شد. گونه‌ی به دست آمده با استفاده از آزمون‌های افتراقی هیدرولیز اوره، نشاسته و اسیدهای آمینه، آستروئیدس تشخیص داده شد. پراکنندگی بیماری بر حسب جنس نشان می‌دهد از مجموع ۱۰۷ بیمار مرد، ۶ نفر (۵/۶ درصد) و از مجموع ۹۳ بیمار زن، ۲ نفر (۲/۲ درصد) مبتلا به نوکاردیوزیس بودند. همچنین رابطه‌ی معنی‌داری بین سن، جنس و شغل با ابتلا به نوکاردیوزیس دیده نشد.

نتیجه‌گیری: شیوع ۴ درصد نوکاردیا در نمونه‌های خلط و مایع برونش مبتلایان به عفونت‌های ریوی به دست آمد که از ارقام مورد انتظار بالاتر است. کوتاهی در تشخیص این بیماری می‌تواند منجر به پیشرفت بطنی آن در افراد و اجتماع گردد. نظر به اینکه نشانه‌های بالینی و رادیولوژیکی عفونت نوکاردیوز ریوی شبیه به عفونت‌های سلی و قارچی است ولی درمان آن کاملاً با عفونت‌های ذکر شده متفاوت می‌باشد، لازم است متخصصان بالینی در موارد خاص نظیر افراد در معرض خطر و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی همواره نوکاردیوزیس ریوی را در نظر داشته و جهت درمان آن اقدام نمایند.

واژگان کلیدی: نوکاردیوز ریوی، مایع حبابچه‌ای ولی برونشی، نوکاردیا آستروئیدس

۱- استادیار گروه باکتری و ویروس‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- مربی گروه آزمایشگاهی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* نویسنده مسؤل: جمشید فقری

آدرس: اصفهان، دروازه شیراز، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه باکتری و ویروس‌شناسی

پست الکترونیک: faghri@med.mui.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۱۴ ۸۶۱۸

دورنویس: ۰۳۱۱ ۶۶۸۸۷۵

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۰/۲۰

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۳/۲۰

مقدمه

بار در انسان توسط Nocard در سال ۱۸۸۸ شرح داده شد [۱]. به دلیل این که بیماری نوکاردیوز انتشار جهانی داشته است [۲]، بررسی‌های اپیدمیولوژیکی که از سال ۱۹۲۱ انجام گرفته است فراوانی یکنواختی از نوکاردیوزیس را نشان نمی‌دهد. Gardner و Kirby ۲۶ مورد و Kirby ۳۳ مورد از این بیماری را در سال ۱۹۴۶

نوکاردیوز ریوی یک عفونت باکتریال شدید اما نادر بوده که عموماً به صورت یک بیماری مزمن، تحت حاد، چرکی و گرانولوماتوز ظاهر نموده و توسط یک اکتینومایسس هوازی ساکن خاک متعلق به جنس نوکاردیا ایجاد می‌گردد. این عفونت نخستین

هم‌زمان از مایع برونش و خلط، این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نوکاردیوز ریوی با استفاده از جداسازی نوکاردیا از نمونه‌های خلط و مایع حبابچه‌ای برونش مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به مراکز مبارزه با بیماری‌های ریوی شهر اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی بر روی ۲۰۰ نمونه قابل قبول، ۱۱۰ مورد (۵۵ درصد) از خلط صبحگاهی و ۹۰ مورد (۴۵ درصد) از مایع شستشوی برونش (BAL) مبتلایان به عفونت ریوی انجام شد. اطلاعات دموگرافیک پیرامون سوابق بیماری، جنسیت، سن، شغل، و داشتن بیماری زمینه‌ای در فرم اطلاعاتی ثبت شد. نمونه‌های مورد مطالعه در شیشه‌های مک کارتی ۲ جمع‌آوری گردید. نمونه‌های خلط از نظر ماکروسکوپی مطالعه و با به هم زدن سریع هموژن گردید. سپس از آن یک گسترش تهیه تا کیفیت خلط از نظر عدم آلودگی به آب دهان تایید گردد. پس از تایید، خلط در محیط پارافین آگار به روش استریک و نقطه‌ای کشت داده شد و برای حداقل ۱۴ روز انکوباسیون گردید. در طول انکوباسیون، کلنی‌ها رشد کرده و جهت تشخیص اولیه باکتری در خلط دو لام تهیه گردید که یکی با روش گرم و دیگری با روش اسید فاست رنگ‌آمیزی و مطالعه شدند و از کلنی‌های مشکوک در محیط عصاره قلب - مغز آگار (BHIA) 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 [۱]. در نوکاردیا آستروئیدس هیدرولیز تیروزین، ژلاتین و کازئین منفی ولی در نوکاردیا برازیلینسیس هر سه آزمون فوق مثبت است. در نوکاردیا کاویه هیدرولیز تیروزین متغیر و هیدرولیز ژلاتین مثبت و هیدرولیز کازئین منفی است. نمونه‌های مایع برونش (BAL) بلافاصله به آزمایشگاه ارسال و مورد بررسی قرار گرفتند و بدین منظور نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند و مایع رویی (Supernatant) آن با احتیاط و با کج نمودن لوله یا با پیپت پاستور سترون برداشته و دور ریخته شد و از ته‌نشین حاصل برای آزمایش استفاده گردید. از رسوب به دست آمده از هر نمونه دو گسترش تهیه و به روش اسید فاست سرد (Kynion acid fast) رنگ‌آمیزی شد. مشاهده‌ی رشته‌های شاخه‌شاخه، نازک به صورت اسید فاست نسبی به عنوان مثبت در نظر گرفته شده و با نتایج کشت مقایسه گردید. همچنین قسمت دیگری از رسوب

گزارش نموده‌اند. در حالی که Ballenger در سال ۱۹۵۷ تعداد ۹۵ مورد را گزارش کرده است [۱]. مطالعات Beaman در سال ۱۹۷۶، حداقل ۱۰۰۰ مورد نوکاردیوز ریوی را در آمریکا گزارش کرد [۳]. ولی گزارشات مراکز مختلف درمانی افزایش تعداد نوکاردیوز را نشان می‌دهد. در واقع بررسی ما نشان می‌دهد که این بیماری شایع‌تر از گزارش‌های موجود است [۴]. نوکاردیوز ممکن است با شدت کم، گذرا، پایدار و یا مزمن بدون علامت ریوی باشد. حتی ممکن است در ریه هیچ عارضه‌ای را ایجاد نکند [۵]. امروزه این بیماری در کشورهای پیشرفته در بیماران با سرکوب سیستم ایمنی بروز می‌کند و اهمیت این بیماری بیشتر در افراد HIV مثبت، نارسایی ریوی و... مطرح است [۲]. باید توجه داشت که نشانه‌ی این بیماری در بسیاری از موارد مشابه سل و عفونت‌های قارچی است ولی درمان آن با این عفونت‌ها کاملاً متفاوت می‌باشد [۶]. در انسان بیماری ممکن است به صورت تحت کلینیکی (sub clinical) و پتومونی گذرا تظاهر نموده و از طریق خون به بافت‌های دیگر به ویژه به سیستم عصبی مرکزی انتشار نماید [۷]. از نظر بالینی این بیماری ممکن است مشابه با کارسینوما، آبسه، سل و یا دیگر بیماری‌های گرانولوماتوز ریوی باشد [۸]. عامل اتیولوژیک بیماری اکثراً نوکاردیا آستروئیدس ۱ است که یک اکتینومی گرم مثبت است و هوازی خاک بوده و به صورت ضعیف و اسید فاست نسبی می‌باشد [۶، ۹]. با توجه به اینکه در بیماری‌های مزمن ریوی، گاهی نشانه‌ی بالینی و رادیولوژیکی بسیار مشابه هستند بنابراین می‌تواند تشخیص قطعی و درمان را با مشکل مواجه سازد. آزمون‌های سرولوژیکی نیز به علت واکنش‌های متقاطع فراوان و پایین بودن سطح آنتی‌بادی در بیماران، ضعف سیستم ایمنی چندان روشن‌گر و کمک‌کننده نمی‌باشد. به علاوه به سبب تنوع شرایط اقلیمی و وضعیت اقتصادی، اجتماعی و بهداشتی خاص ایران و فراوانی زیاد بیماری‌های ریوی، بررسی عفونت‌های نوکاردیایی در این بیماران ضروری و از اهمیت خاصی برخوردار است. 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 [۱۰]. افزایش مصرف روزافزون داروهای سرکوب‌کننده و تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در گیرندگان عضو و همچنین در بیماران HIV مثبت به عنوان عوامل مستعدکننده در ابتلا به نوکاردیوز می‌باشند [۲]. بنابراین با توجه به عدم اطلاع کافی از میزان پیدایش این بیماری در جامعه ایران در سال‌های اخیر و انجام تحقیقات محدود و موردی و جداسازی نوکاردیا تنها از مایع برونش و نه به صورت

نوکاردیا به عنوان عامل بیماری جدا شد که ۶ نفر مذکر و ۲ نفر مونث بودند (جدول شماره ۲).

جدول ۲- توزیع فراوانی نوکاردیوز در مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه کننده به مرکز مبارزه با بیماری های ریوی شهر اصفهان بر اساس یافته های آزمایشگاهی و به تفکیک جنس در سال ۱۳۸۴

جنس		یافته های آزمایشگاهی
مونث (n=۹۳)	مذکر (n=۱۰۷)	
۱(۱/۰۷)	۳(۲/۸)	اسمیر منفی
۱(۱/۰۷)	۲(۱/۸)	اسمیر مثبت
۰(۰)	۱(۰/۹)	برونشیت
۲(۲/۲)	۶(۵/۶)	جمع

گونه‌ی به دست آمده با استفاده از آزمون های افتراقی هیدرولیز اوره، نشاسته و اسیدهای آمینه، آستروئیدس تشخیص داده شد. پراکنندگی بیماری بر حسب جنس نشان می دهد که از مجموع ۱۰۷ بیمار مرد، ۶ نفر (۵/۶ درصد) و از مجموع ۹۳ بیمار زن، ۲ نفر (۲/۲ درصد) مبتلا به نوکاردیوزیس بودند و حداقل یکی از نشانه های کلینیکی نظیر: تب، سردرد - تشنج، درد سینه، عرق شبانه، و خلط صبحگاهی را داشته اند. در گروه های مختلف سنی نیز فراوانی نوکاردیوز از لحاظ آماری معنی دار نبود. ارتباط عفونت با مشاغل افراد مورد مطالعه بررسی گردید که بیشترین مشاغل مبتلا افراد خانه دار با ۱۸ مورد (۹ درصد) و کمترین تعداد با ۲ مورد (۱ درصد) در مشاغل متفرقه نظیر محصل، راننده و سرباز مشاهده گردید. ولی با توجه به محاسبات آماری انجام گرفته در این مطالعه ارتباط معنی داری بین شغل و نوکاردیوزیس وجود ندارد.

بحث

این مطالعه نشان داد که در ۴ درصد موارد، علت عفونت ریوی، نوکاریوز بود. از نظر مقایسه آماری طی تحقیقاتی که در آمریکا توسط Beaman صورت گرفته از ۸۵۰۰۰ نفر که ناراحتی تنفسی داشته و مورد آزمایش قرار گرفتند ۱۷۵ نفر (۰/۲ درصد) به نوکاردیوز مبتلا بودند و سالانه بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ مورد نوکاردیا از بیماران جدا می گردد [۳]. در تحقیقی که توسط Gaude در هندوستان بر روی ۴۲۸ نفر از بیماران مشکوک انجام گرفت ۹ نفر (۱/۴ درصد) از آنها مبتلا به نوکاردیازیس بودند [۷]. مواردی از نوکاردیازیس که در بررسی های انجام شده در ایران طی سال های گذشته گزارش گردیده بین ۱/۳ تا ۴/۳۳ درصد می باشد [۱۱، ۱۲].

نمونه لاواژ بیماران در پلیت های حاوی محیط های آگار سابورود (Sabouraud Dexterose Agar)، آگار خون دار (Blood Agar) و عصاره قلب - مغز آگار (Brain-Heart Infusion) کشت داده و در ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. تمامی محیط های فوق به مدت یک ماه نگهداری و روزانه مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین جهت شناسایی گونه های نوکاردیا جدا شده، توانایی هیدرولیز اسیدهای آمینه (تیروزین، زانتین، هیپوزانتین و کازئین) توسط گونه های نوکاردیا با استفاده از محیط های آگار تیروزین (Tyrosin Agar)، آگار زانتین (Xanthine Agar) و آگار کازئین (Cosein Agar) و نیز ذوب ژلاتین و هیدرولیز اوره مورد بررسی قرار گرفت. داده ها با آزمون دقیق Fisher مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

از مجموع ۲۰۰ بیمار بررسی شده، ۱۰۷ نفر (۵۳/۵ درصد) مرد و ۹۳ نفر (۴۶/۵ درصد) زن بودند سن بیماران $56/2 \pm 18/4$ و محدوده سنی آنها بین ۱۳ تا ۹۰ سال بود و ۱۲۹ نفر (۶۴/۵ درصد) سن بالاتر از ۵۰ سال داشتند. جدول شماره ۱ توزیع سنی بیماران را نشان می دهد.

جدول ۱- توزیع فراوانی مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه کننده به مرکز مبارزه با بیماری های ریوی شهر اصفهان به تفکیک سن و جنس

در سال ۱۳۸۴		
گروه سنی	جنس	
	مذکر	مونث
۱۰-۲۰	۵(۴/۷)	۳(۳/۲)
۲۱-۳۰	۸(۷/۵)	۶(۶/۵)
۳۱-۴۰	۷(۶/۵)	۱۱(۱۱/۸)
۴۱-۵۰	۱۲(۱۱/۲)	۱۸(۱۹/۴)
۵۱-۶۰	۱۶(۱۵)	۱۱(۱۱/۸)
۶۱-۷۰	۳۲(۳۰)	۲۵(۲۶/۹)
۷۱-۸۰	۱۷(۱۵/۹)	۱۲(۱۲/۹)
۸۱-۹۰	۱۰(۹/۲)	۷(۷/۵)
جمع	۱۰۷(۱۰۰)	۹۳(۱۰۰)

از این تعداد، ۱۱۰ مورد (۵۵ درصد) نمونه ی خلط و ۹۰ مورد (۴۵ درصد) مایع شستشوی برونش بود. از تمامی نمونه ها آزمایش مستقیم و کشت به عمل آمد و تنها ۸ مورد (۴ درصد)

تشخیص بیماری‌های ریوی در اکثر مطالعات [۱۸، ۱۹، ۲۰] صرفاً از مایع BAL بیماران جهت شناسایی نوکاردیا استفاده می‌شود. جداسازی نوکاردیا از نمونه‌های قابل قبول خلط و همچنین مایع برونش موید این مطلب است که اگرچه جداسازی نوکاردیا از نمونه خلط امکان‌پذیر است ولی جداسازی یک بار نوکاردیا از نمونه خلط باید با احتیاط تفسیر گردد. این امر ممکن است نشان‌دهنده کلنیزاسیون موقتی این عوامل بیماری‌زا در دستگاه تنفسی در نتیجه‌ی استنشاق آن از محیط بیرون بوده مگر این که حضور این ارگانسیم در نمونه‌ی خلط با کشت چند نمونه تأیید گردد. مطالعات انجام شده کلنیزاسیون نوکاردیا در دستگاه تنفس بیماران مبتلا به سرطان، سل، سیستیک فیبروزیس، آسم و برونشیت را تأیید کرده است [۲۱]. در برخی موارد خلط، گویای بیماری ریوی نمی‌باشد به طوری که در تنها مورد نوکاردیای جدا شده توسط امین [۲۲] خلط بیمار از نظر نوکاردیا منفی بود اما آزمایش مستقیم و کشت مایع BAL وی مثبت گردید. در پایان باید توجه داشت که نوکاردیوز می‌تواند سبب پیدایش عفونت‌های حاد گردیده و در عین حال تشخیص‌های افتراقی می‌تواند سبب تأخیر در تشخیص قطعی گردند. نظر به اینکه عفونت نوکاردیوز ریوی محدوده‌ی خاصی از نظر سنی، جنسی و شغلی ندارد و نشانه‌های بالینی و رادیولوژیک آن شبیه عفونت‌های سلی و قارچی است ولی رنگ-آمیزی خلط و برونش از نظر وجود باسیل اسید فاست منفی و درمان آن کاملاً با عفونت‌های فوق متفاوت است و با توجه به مشکلات تشخیصی آن و همچنین نظر به این که تشخیص اولیه نوکاردیوزیس بر اساس مشاهده عفونت و آبه می‌باشد و تعلق در تشخیص ممکن است به پیشرفت بطنی آن نیز منجر گردد لازم است متخصصان بالینی در موارد خاص نظیر افراد در معرض خطر و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی همواره نوکاردیوزیس ریوی را در نظر داشته و جهت درمان آن اقدام نمایند.

تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند به ویژه پرسنل محترم مراکز مبارزه با بیماری‌های ریوی استان اصفهان قدردانی و تشکر می‌شود.

References:

- [1] Mondell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principle and Practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone: 2000; 2637-2643.
- [2] Satoh S, Oishi K, Watanabe K. A case report of pulmonary nocardiosis associated with bronchiectasis after pulmonary tuberculosis successfully treated with sparfloxacin. *Kansenshogaku Zasshi* 2002; 76: 212-215.

وجود ۴ درصد افراد مبتلا به نوکاردیوز در این مطالعه با مطالعات قبلی مطابقت دارد و البته این بیماری در ایران نسبت به سایر کشورها از فراوانی بیشتری برخوردار است [۱۱، ۱۲]. در مطالعه‌ی حاضر گونه نوکاردیا به دست آمده با استفاده از آزمون‌های افتراقی هیدرولیز اوره، نشاسته و اسیدهای آمینه، آستروئیدس تشخیص داده شد. طی یک بررسی بین سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۲ بر روی مبتلایان به عفونت‌های ریوی در ژاپن ۳۰۳ مورد عفونت نوکاردیا جدا گردید که گونه غالب از نوع آستروئیدس (۷۲/۳ درصد) تشخیص داده شد [۱۳]. در یک بررسی ۱۵ ساله در کشور سوئیس توسط Matulionyte و همکارانش در این خصوص، بیشترین گونه‌ی جدا شده از مبتلایان به عفونت‌های ریوی نوکاردیا آستروئیدس بود [۱۴]. همچنین در بررسی ۲۴ ساله Pinedo و همکارانش در اسپانیا بر روی بیماران مذکور نیز بیشترین گونه جدا شده نوکاردیا آستروئیدس (۹۷ درصد) گزارش گردیده است [۱۵]. در این مطالعه بیشتر مبتلایان به نوکاردیا مرد بودند. برخی مطالعات انجام شده در زمینه‌ی نوکاردیازیس از جمله بررسی‌های Kurup [۱۶] و Randhawa [۱۷] نشان‌دهنده‌ی این مطلب است که مردان نسبت به زنان بیشتر مستعد ابتلا به این بیماری می‌باشند و البته در تحقیق Kageyama و همچنین در بررسی ابطی و همکاران در اراک در سال ۱۳۷۹ ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به نوکاردیوز ریوی و جنس مشاهده نشده بود [۱۲، ۱۳]. در این مطالعه از نظر گروه سنی اکثر مراجعین (۶۴/۵ درصد)، سنی بالاتر از ۵۰ سالگی داشتند. افزایش سن می‌تواند یکی از عوامل ضعف جسمی باشد که توانایی دفاع انسان در برابر بیماری و میکروارگانسیم‌ها را کاهش می‌دهد. البته بیماری‌های تنفسی و از جمله نوکاردیازیس در هر سنی می‌تواند به وجود آید و چنانچه می‌بینیم در بیماران مورد مطالعه نیز ارتباط معنی‌داری بین سن و بیماری وجود نداشت. در این مطالعه بین بیماری و شغل نیز ارتباط معنی‌داری دیده نشد که با مطالعات مشابه مطابقت دارد. در مطالعه‌ی حاضر

نتیجه‌گیری

جداسازی نوکاردیا از خلط، البته با کشت چند نمونه تأیید گردید. ولی به علت کارایی بسیار بالای مایع برونش در

- [3] Beaman BI, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *J Infect Dis* 1976; 134: 286-289.
- [4] Arnal C, Man H, Delisle F. Nocardia infection of a joint prosthesis complicating systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 304-306.
- [5] Simpson GL, Stinson EB, Egger MJ, Remington JS. Nocardial infections in the immunocompromised host: A detailed study in a defined population. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 492-507.
- [6] Rodriguez JL, Barrio JL, Pitchenik AE. Pulmonary nocardiosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnosis with bronchoalveolar lavage and treatment with non-sulphur containing drugs. *Chest* 1986; 90: 912-914.
- [7] Gaude GS, Hemashettar BM, Bagga AS, Chatterji R. Clinical profile of pulmonary nocardiosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1999; 41: 153-1537.
- [8] Chopra V, Ahir GC, Chand G, Jain PK. Pulmonary nocardiosis mimicking pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2001; 48: 211-213.
- [9] Nampoory MRN, Khan ZU. Pulmonary Nocardia transvalensis infection : A case report and review. *Saudi Med J* 1997; 18: 516-518.
- [10] Black CM. Acidification of phagosomes in murine macrophages: blockage by Nocardia asteroides. *J Infect Dis* 1986; 154: 952-958.
- [۱۱] اشراقی سعید، زمردیان کامران، کردیچه پریش، گرامی شعار محسن، صابر ساسان. بررسی نوکاردیوزیس در بیماران ریوی بستری و ارجاعی به مراکز درمانی. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان* ۱۳۸۲؛ دوره ۱۱، شماره ۴۴؛ صفحات ۲۸ تا ۳۳.
- [۱۲] ابطی حمید، صفاری محمود، جورابچی علی، رفیعی محمد. بررسی شیوع نوکاردیوز ریوی و عوامل مرتبط با آن در مبتلایان به عفونت ریوی شهرستان اراک. *فصلنامه علمی - پژوهشی فیض* ۱۳۸۲؛ دوره هفتم، شماره ۲۷؛ صفحات ۸۷ تا ۹۱.
- [13] Kageyama A, Yazawa K, Ishikawa J, Hotta K, Nishimura K, Mikami Y. Nocardial infections in Japan from 1992 to 2001, including the first report of infection by Nocardia transvalensis. *Eurp J Epidemiol* 2004; 19: 383-389.
- [14] Matulionyte R, Rohner P, Uckay I, Lew D, Garbino J. Secular Trends of nocardia infections over 15 year in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol* 2004; 57: 807-812.
- [15] Pintado V, Gomez-Mampaso E, Fortun J, Meseguer MA, Cobo J, Navas E, et al. Infection with Nocardia Species: Clinical Spectrum of Disease and Species Distribution in Madrid Spain 1978-2001. *Infection* 2002; 30: 338-340.
- [16] Kurup PV, Randhawa HS, Gupta NP. Nocardiosis: a review. *Mycopath Mycol APP* 1970; 40: 193-219.
- [17] Randhawa HS, Khan Zu. Pulmonary and systemic nocardiosis. *Indian J chest Dis Allied Sci* 1977; 19: 32-44.
- [18] Linder J, Vaughan WP, Armitage JO, Ghafouri MA, Hurkman D, Mroczek EC. Cytopathology of opportunistic infection in bronchoalveolar lavage. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 421-428.
- [19] Abadco DI, Amaro-Galvez R, Rao M, Steiner P. Experience with flexible fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in children with AIDS. *AM J Dis Child* 1992; 146: 1056-1059.
- [20] Beaman L, Boiron P, Beaman L, Brownll GH, Schaal K, Gombert ME. Nocardia and nocardiosis. *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 317-331.
- [21] Curry WA. Human nocardiosis. A clinical review with selected case reports. *Arch intern Med* 1980; 140: 818-826.
- [۲۲] امین محسن. بررسی عفونت نوکاردیایی در بیماران ارجاعی و بستری در بیمارستان مسیح دانشوری تهران. پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۷.