

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

*^۱ جمشید فقری ، ^۲ عبدالصمد قربانی

خلاصه

سابقه و هدف: نشانه های بالینی و رادیولوژیکی نوکاردیوز ریوی مشابه سایر بیماری های مزمун ریوی بوده و تشخیص قطعی و درمان را با مشکل مواجه می سازد. 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 نمونه های خلط و مایع آلوتلی برونش (Bronchoalveolar Lavage - BAL) مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه کننده به مراکز مبارزه با بیماری های ریوی شهر اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت توصیفی بر روی نمونه های قابل قبول ۲۰۰ نفر از بیماران واجد شرایط مراجعت کننده به مراکز مذکور شامل ۹۰ نمونه مایع حبابچه‌ای برونش (BAL) و ۱۱۰ نمونه خلط صبحگاهی انجام گردید. پس از تهیه لام مستقیم، کشت نمونه ها در محیط آگار پارافین، رنگ آمیزی اختصاصی نمونه ها با اسید فاست و انجام آزمون های افتراکی، میزان نوکاردیوز ریوی در این افراد بررسی و نتایج ثبت گردید. سپس داده ها با آزمون دقیق Fisher مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه ۵۳/۵ درصد از بیماران را مردان و ۴۷/۵ زنان تشکیل می دادند. از ۲۰۰ نمونه مورد مطالعه، ۸ مورد (۴ درصد) نوکاردیا جدا شد. گونه هی به دست آمده با استفاده از آزمون های افتراکی هیدرولیز اوره، نشاسته و اسیدهای آمینه، آستروفیلیدس تشخیص داده شد. پراکنندگی بیماری بر حسب جنس نشان می دهد 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 رابطه معنی داری بین سن، جنس و شغل با ابتلا به نوکاردیوزیس دیده نشد.

نتیجه گیری: شیوع ۴ درصد نوکاردیا در نمونه های خلط و مایع برونش مبتلایان به عفونت های ریوی به دست آمد که از ارقام مورد انتظار بالاتر است. کوتاهی در تشخیص این بیماری می تواند منجر به پیشرفت بطئی آن در افراد و اجتماع گردد. نظر به اینکه نشانه های بالینی و رادیولوژیک عفونت نوکاردیوز ریوی شبیه به عفونت های سلی و قارچی است ولی درمان آن کاملاً با عفونت های ذکر شده متفاوت می باشد، 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.

وازگان کلیدی: نوکاردیوز ریوی، مایع حبابچه‌ای ولی برونشی، نوکاردیا آستروفیلیدس

۱- استادیار گروه باکتری و ویروس شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- مریب گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* نویسنده مسؤول: جمشید فقری

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

پست الکترونیک: faghri@med.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۰/۲۰

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۱۴ ۸۶۱۸

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۳/۲۰

دورنویس: ۰۳۱۱ ۶۶۸۸۷۵

مقدمه

نوکاردیوز ریوی یک عفونت باکتریال شدید اما نادر بوده که عموماً به صورت یک بیماری مزمун، تحت حاد، چرکی و گرانولوماتوز ظاهر نموده و توسط یک اکتینومایسین هوازی ساکن خاک متعلق به جنس نوکاردیا ایجاد می گردد. این عفونت نخستین بار در انسان توسط Nocard در سال ۱۸۸۸ شرح داده شد [۱]. به دلیل این که بیماری نوکاردیوز انتشار جهانی داشته است [۲]، بررسی های اپیدمیولوژیکی که از سال ۱۹۲۱ انجام گرفته است فراوانی یکنواختی از نوکاردیوزیس را نشان نمی دهد. Gardner ۲۶ مورد و Kirby ۳۳ مورد از این بیماری را در سال ۱۹۴۶

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 مراجعه کننده 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 آلوگی 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، کلینی‌ها 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 کلینی‌های مشکوک در محیط عصاره قلب - مغز آگار (BHIA) کشت خالص تهیه گردید. برای تعیین گونه نوکاردیا از واکنش هیدرولیز تیروزین و کازوژین و ژلاتین استفاده گردید. جهت تهیه محیط‌های فوق از روش‌های استاندارد استفاده شد [۱]. در نوکاردیا آسترتوئیدس هیدرولیز تیروزین، ژلاتین و کازوژین منفی ولی در نوکاردیا برازیلینسیس هر سه آزمون فوق مثبت است. و در نوکاردیا کاویه هیدرولیز تیروزین متغیر و هیدرولیز ژلاتین مثبت و هیدرولیز کازوژین منفی است. نمونه‌های مایع برونش (BAL) بلا فاصله به آزمایشگاه ارسال و مورد بررسی قرار گرفتند و بدین منظور نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع ریوی (Supernatant) آن با احتیاط و با کچ نمودن لوله یا با پیپت پاستور سترون برداشته و دور ریخته شد و از تدشین حاصل برای آزمایش استفاده گردید. از رسوب به دست آمده از هر نمونه دو گسترش تهیه و به روش اسید فاست سرد (fast Kynion acid) 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 ۱۰۰ 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 پنومونی گذرا ظاهر 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 آسترتوئیدس است که یک اکتینومای گرم مثبت است و هوایی خاک بوده و به صورت ضعیف و اسید فاست نسبی می‌باشد [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 سرکوب کننده و تضعیف کننده سیستم ایمنی در گیرندگان عضو و همچنین در بیماران HIV مثبت به عنوان عوامل مستعدکننده در ابتلا به نوکاردیوز می‌باشد [۲]. بنابراین با توجه به عدم اطلاع کافی از میزان پیدایش این بیماری در جامعه ایران در سال‌های اخیر و انجام تحقیقات محدود و موردنی و جداسازی نوکاردیا تنها از مایع برونش و نه به صورت

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

جدول ۲- توزیع فراوانی نوکاردیوز در مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی شهر اصفهان بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی و به تفکیک جنس در سال ۱۳۸۴

جنس		
مذکور (n=۱۰۷)	مونت (n=۹۳)	یافته های آزمایشگاهی
۳۲/۸	۱۱/۰۷	اسمر منفی
۲۱/۸	۱۱/۰۷	اسمر مثبت
۱۰/۹	۰۰	برونشیت
۶۵/۶	۲۲/۲	جمع

گونه‌ی به دست آمده با استفاده از آزمون‌های افترافقی هیدرولیز اوره، نشاسته و اسیدهای آمینه، آسترودیس تشخیص داده شد. پراکنده‌ی بیماری بر حسب جنس نشان می‌دهد که از مجموع ۱۰۷ بیمار مرد، ۶ نفر (۵/۶ درصد) و از مجموع ۹۳ بیمار زن، ۲ نفر (۲/۲ درصد) مبتلا به نوکاردیوز بودند و حداقل یکی از نشانه‌های کلینیکی نظیر: تب، سردادر - تشنج، درد سینه، عرق شبانه، و خلط صحیحگاهی را داشته‌اند. در گروه‌های 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 خانه‌دار با ۱۸ مورد (۹ درصد) و کمترین تعداد با ۲ مورد (۱ درصد) در مشاغل متفرقه نظر محصل، راننده و سریاز مشاهده گردید. ولی با توجه به محاسبات آماری انجام گرفته در این مطالعه ارتباط معنی داری بین شغل و نوکاردیوز وجود ندارد.

بحث

این مطالعه نشان داد که در ۴ درصد موارد، علت عفونت ریوی، نوکاربیوز بود. از نظر مقایسه‌ی آماری طی تحقیقاتی که در آمریکا توسط Beaman صورت گرفته از ۸۵۰۰ 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 می‌گردد [۳]. در تحقیقی که توسط Gaude 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 بررسی‌های انجام شده در ایران طی سال‌های گذشته گزارش گردیده بین ۱/۳ تا ۴/۳۳ درصد می‌باشد [۱۲، ۱۱].

نمونه لاواز بیماران در پلیت‌های حاوی محیط‌های آگار سابورود Blood (Sabouraud Dextrose Agar) و عصاره قلب - مغز آگار (Agar Brain-Heart Infusion) کشت داده و در ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. تمامی محیط‌های فوق به مدت یک ماه نگهداری و روزانه مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین جهت شناسایی گونه‌ی نوکاردیا جدا شده، توانایی هیدرولیز اسیدهای آمینه (تیروزین، زاتین، هیپوزاتین و کازئین) توسط گونه‌های نوکاردیا با استفاده از محیط‌های آگار Xanthine Agar (Tyrosin Agar)، آگار زاتین (Cosein Agar) و آگار کازئین (Tyrone Agar) و نیز ذوب ژلاین و هیدرولیز اوره مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها 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 ۵۶/۲±۱۸/۴ و محدوده سنی آنها بین ۹۰ تا ۱۳۸۴ سن بالاتر از ۵۰ سال داشتند. جدول شماره ۱ توزیع سنی بیماران را نشان می‌دهد.

جدول ۱- توزیع فراوانی مبتلایان به عفونت ریوی مراجعه‌کننده به مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی شهر اصفهان به تفکیک سن و جنس در سال ۱۳۸۴

جنس	گروه سنی	مذکور	مونت
	۱۰-۲۰	۵(۴/۷)	۳۳/۲
	۲۱-۳۰	۸(۷/۵)	۶۷/۵
	۳۱-۴۰	۷(۷/۵)	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 خلط و ۹۰ مورد (۴۵ درصد) مایع شستشوی برونش بود. از تمامی نمونه‌ها 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 کلینیسیون موقتی این عوامل بیماری زا در دستگاه تنفسی در نتیجه‌ی استنشاق آن از محیط بیرون بوده مگر این که حضور این ارگانیسم در نمونه خلط با کشت چند نمونه تایید گردد. مطالعات انجام شده کلینیسیون نوکاردیا در دستگاه تنفس بیماران مبتلا به سرطان، سل، سیستیک فیبروزیس، آسم و برونشیت را تایید 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 می‌توانند 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 رنگ‌آمیزی 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 آبese می‌باشد و تعلل در تشخیص ممکن است به پیشرفت بطی آن نیز منجر گردد لازم است متخصصان بالینی در موارد خاص نظر 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.

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، آسترودئیدس تشخیص داده شد. طی یک بررسی بین سال‌های ۱۹۹۲-۲۰۰۱ بر روی مبتلایان به عفونت‌های ریوی در ژاپن ۳۰۳ مورد عفونت نوکاردیا جدا گردید که گونه غالب از نوع آسترودئیدس (۷۲/۳ درصد) تشخیص داده شد [۱۳]. در یک بررسی ۱۵ ساله در کشور سوئیس Matulionyte و همکارانش در این خصوص، بیشترین گونه‌ی جدا شده از مبتلایان به عفونت‌های ریوی نوکاردیا آسترودئیدس بود [۱۴]. همچنین در بررسی ۲۴ ساله Pintedo و همکارانش در اسپانیا بر روی بیماران مذکور نیز بیشترین گونه‌ی جدا شده نوکاردیا آسترودئیدس (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 می‌باشد و البته در تحقیق Kageyama و همچنین در بررسی ابطحی و همکاران در ارakk در سال ۱۳۷۹ ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به نوکاردیوز ریوی و جنس مشاهده شده بود [۱۲، ۱۳]. در این مطالعه از نظر گروه سنی اکثر مراجعین (۶۴/۵۰ درصد)، سنی بالاتر از ۵۰ سالگی داشتند. افزایش سن می‌تواند یکی از عوامل ضعف جسمی باشد که توانایی دفاع انسان در برابر بیماری و میکروارگانیسم‌ها 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 تایید گردید. ولی به علت کارایی بسیار بالای مایع برونش در

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.

- [3] Beaman Bl. 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] Nampoori 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] اشرافی سعید، زمردیان کامران، کردبچه پریوش، گرامی شعار محسن، صابر ساسان. بررسی نوکاردیوزیس در بیماران ریوی بسته و ارجاعی به مراکز درمانی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان ۱۳۸۲؛ دوره ۱۱، شماره ۴۴: صفحات ۲۸ تا ۳۳.
- [۱۲] ابطحی حمید، صفاری محمود، جورابچی علی، رفیعی محمد. بررسی شیوع نوکاردیوز ریوی و عوامل مرتبط با آن در مبتلایان به عفونت ریوی شهرستان اراك. 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. Brownell 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 بسته در بیمارستان مسیح دانشوری تهران. پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۷.