

DERLEME

## Pneumocystis Jiroveci Enfeksiyonu ve Akciğer Tutulumu

Gülşah ELBÜKEN

Gölköy Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı, Ordu.

### ÖZET

*Pneumocystis jiroveci*, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda özellikle akciğer tutulumu ile seyreden fırsatçı bir patojendir. *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinde klinik bulgular dispne, taşipne, nonproduktif öksürük, ateş ve siyanozdur. Radyolojik olarak interstisyel pnömoni görünümü saptanır. Kültürde üretilemediğinden tanı klinik bulgular ile birlikte akciğer sekresyonunda organizmanın morfolojik olarak gösterilmesi veya fluoresan antikor ve moleküler yöntemler gibi daha duyarlı yöntemler ile saptanması ile konulabilmektedir. Diğer ilaç alternatifleri bulunmakla birlikte trimetoprim-sulfametaksazol profilaksi ve tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Pneumocystis jiroveci*. Akciğer tutulumu.

### Pneumocystis jiroveci Infection and Lung Involvement

#### ABSTRACT

*Pneumocystis jiroveci* is an opportunistic pathogen especially affecting lungs in immune-suppressed patients. The clinical findings in *Pneumocystis jiroveci* pneumonia are dyspnea, tachypnea, nonproductive cough, fever and cyanosis. Interstitial pneumonia is demonstrated radiologically. As it can not be cultured, the diagnosis is made with the presence of clinical findings and the morphological demonstration of the organism in the secretion of lung or detection with more sensitive methods like fluorescence antibody and molecular methods. Although other drug alternatives exist, trimethoprim-sulphamethaxazole is offered as the first option in the prophylaxis and treatment.

**Key Words:** *Pneumocystis jiroveci*. Lung involvement.

*Pneumocystis (P.) carinii f. sp. hominis* veya yeni adlandırılması ile *P. jiroveci*, insanlarda görülen pneumocystis pnömonisinin etkeni olup<sup>1</sup>, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (Acquired immune deficiency syndrome: AIDS) başta olmak üzere primer immün yetmezlik, solid organ veya hematolojik malignitesi olan, organ transplantasyonu yapılan, steroid tedavisi veya kronik immünsüpresif tedavi alan, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyona yol açabilen fırsatçı bir patojendir<sup>2</sup>.

Organizma ilk kez Carlos Chagas tarafından 1909 yılında *Trypanosoma cruzi* ile enfekte Güney Amerika domuzlarının akciğerinden izole edilmiş ve trypanozomların şizogonal evresi olarak tanımlanmıştır. Üç yıl sonra Delanoë trypanosoma ile enfekte olmayan hayvanla-

rın akciğerlerinde bu kistleri saptayarak, organizmanın gerçekte ayrı bir cins ve tür olduğunu bildirmiş ve daha önce sıçanlar üzerinde etkeni saptamış olan Carini'nin anısına *P. carinii* olarak adlandırmıştır<sup>3,4</sup>.

Eski terminolojide *P. carinii* olarak isimlendirilen etkene, 1999 yılında Frenkel tarafından, mikroorganizmayı insanlarda tanımlamış olan Çek parazitolog Otto Jirovec'in ismine atfen *P. jiroveci* ismi verilmiştir. Bu değişiklikte birlikte *P. carinii* ismi yalnızca sıçanlarda enfeksiyon oluşturan tür için kullanılmaya başlanmıştır<sup>3</sup>.

*P. jiroveci*, tek hücreli, ökaryotik bir mikroorganizma olup, önceleri protozoon olarak kabul edilmesine rağmen 1980'lerin sonuna doğru kromozomal karyotiplendirme, nükleotid sekans analizi, multilokus enzim elektroforezi, antijenik karakterizasyon ve enfeksiyonun deneysel olarak geçişini araştıran ultrastrüktürel çalışmalar sonucu mikroorganizmanın protozoonlardan çok mantarlara benzerlik gösterdiğini saptanmıştır<sup>3</sup>. Morfolojik yapısı, mantar besiyerinde üreyememesi, antiprotozoal ilaçlara duyarlılığı ile protozoonlarla, organel sisteminin iyi gelişmiş olması ve mantar boyaları ile bo-

Geliş Tarihi: 02.03.2007

Kabul Tarihi: 30.07.2007

Dr. Gülşah ELBÜKEN  
Gölköy Devlet Hastanesi,  
İç Hastalıkları Servisi, Gölköy/ORDU  
Tel: 0452 741 23 19 - 113/116  
Faks: 0452 741 26 76  
e-mail: drgulsah@uludag.edu.tr

yanması mantarlarla benzerlik göstermektedir<sup>5</sup>. Mantarlara benzeyen diğer özellikleri; kist duvarının ultrastrüktürel yapısı, lameller kristali mitokondriler, intrakistik yapıları içeren kist formları; protein sentez elongasyon faktör 3, timidilat sentaz, dihidrofolat redüktaz genleri ve 18S rRNA geni nukleotid sekanslarıdır<sup>6-8</sup>. *P. jiroveci*'nin taksonomide *Pneumocystidales* (*Ascomycota*) takımında, *Pneumocytidaseae* ailesinde sınıflandırılması önerilmektedir<sup>9</sup>.

Moleküler çalışmalar sonucunda sıçanlarda görülen *P. carinii* ile insanlarda görülen *P.jiroveci*'nin farklı suşlar olduğu anlaşılmıştır. Sıçanlardaki *P. carinii* suşlarının nükleer rRNA genleri klonlanmış, sekans analizleri yapılmış, transkripleri karakterize edilmiştir<sup>7,10-12</sup>. Diğer organizmalar gibi *P. carinii* 3 nükleer rRNA transkript türüne sahiptir: 18S, 5.8S ve 26S. İnsanlardaki ve sıçanlardaki suşların 18S, 5.8S ve 26S rRNA gen sekansları %90 oranında benzerlik gösterirken<sup>5,11</sup>, diğer konakçılardaki pneumocystis türleri ile %60 oranında benzerlik saptanmıştır<sup>11</sup>. 18S ile 5.8S ve 5.8S ile 26S transkriptleri arasındaki bölgeler "internal transcribed spacer" (ITS) bölgeleri olarak tanımlanmıştır. 18S ile 5.8S arasındaki bölge ITS1, 5.8S ile 26S arasındaki bölge ITS2 olarak tanımlanmaktadır. Farklı izolatlarda *P. Jiroveci* ITS sekansları çeşitlilik gösterir. Bu nükleotid sekans varyasyonu tiplendirmede kullanılmaktadır. Yaklaşık 60 farklı ITS sekansı bulunmuştur<sup>13</sup>. ITS bölgelerindeki farklılıklara göre insanları infekte eden pneumocystis türleri tiplendirilmektedir<sup>13-19</sup>.

Hastalığın insandaki en sık formu olan Pneumocystis pnömonisi (PCP) ilk defa 2. dünya savaşı sonrası bakımevlerinde kalan infanlarda interstisyel plazma hücreli pnömoni biçiminde gözlenmiş olup, daha sonra 1960'lı yıllarda konjenital immün yetmezlikli çocuklar ve malignite tedavisi gören yetişkinlerde nadir sporadik vakalar olarak bildirilmiştir<sup>20</sup>. 1980'li yıllarda AIDS hastalığının ortaya çıkmasıyla PCP vaka sayısında artış gözlenmiştir<sup>21,22</sup>. İmmünitesi baskılanmamış bireylerde etkenin hastalık oluşturmadığı bildirilmektedir<sup>23</sup>.

## Yaşam Döngüsü

Işık ve elektron mikroskopisi ile *P. jiroveci*'nin yaşam döngüsü incelendiğinde 3 farklı formda bulunduğu görülmüştür.

Trofozoid (trofik form), 1-4 µm çapında olup, pleomorfik yapıdadır ve çoğunlukla kümeler halinde bulunur. Elektron mikroskopunda nükleus, sitoplazma, mitokondri ve tübüler çıkıntılar (filopodia) görülür. Giemsa ile nükleus kırmızı, sitoplazma ise mavi boyanır. Prekist (sporozoid) formu ara evredir (4-6 µm çapında) ve ikiye bölünme ile eşeysiz olarak çoğalır. Kist formu daha büyüktür (5-8 µm çapında), kalın bir hücre duvarına sahiptir. Kist içerisinde sayı-

ları en fazla sekiz tane olabilen sporozoidler yer alır<sup>24,25</sup>.

## Patogenez ve Patoloji

*P. jiroveci*, başlıca hava yolu ile bulaşır<sup>26-28</sup>. Bağışıklık sistemi baskılananlarda insandan insana bulaş görülebilmektedir<sup>2,29,30</sup>. En sık akciğer tutulumu (PCP) olmakla birlikte kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer, kalp, dalak, göz, kulak, mastoid, tiroid bezi ve genitoüriner organlarda da *P. jiroveci* enfeksiyonu saptanabilmektedir<sup>31</sup>. *P. jiroveci*'nin en sık PCP'ye yol açtığı bilindiğinden yazının ilerleyen kısımlarında akciğer tutulumu ile ilişkili özelliklerden bahsedilecektir.

Daha önceleri PCP'nin daha önce geçirilen latent bir enfeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmekteyken, hastalardan alınan örneklerin incelenmesiyle yeni edinilen PCP'nin yeni kazanılan suşlarla da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir<sup>32</sup>.

*P. jiroveci* inhale edildikten sonra alveollere ulaşır. Trofozoid formlar adezyon molekülleri olan fibronektin ve vitronektin aracılığıyla tip 1 pnömositlere bağlanır. *P.jiroveci*'nin alveoler duvara yapışmasıyla trofozoid ve kistlerde artış olur, reaktif alveoler makrofajlar ortaya çıkar. En önemli antijeni major yüzey glikoproteinidir (Major surface glycoprotein: MSG = gp A veya gp 120). MSG, trofozoid formların alveoler epitel hücresine bağlanmasına eşlik eder. Makrofajlara mannoz reseptörleri aracılığıyla bağlanarak etkenin uzaklaştırılmasını engeller. Bağlanmaya fibronektin aracılık eder, immünglobulinlerin de kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmektedir<sup>2,29-31,33</sup>. *P. jiroveci*'nin eliminasyonunda, MSG uyarısı ile özellikle CD4<sup>+</sup> T lenfositlerde proliferasyon ve sitokin salınımı olur. İnterlökin (IL) -1, IL-2 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) artar. Monositlerin uyarılması ile IL-8 ve TNF-α salınır. *P. jiroveci* nötrofiller tarafından da fagosite edilebilir ve bu fagositozda serbest oksijen radikalleri görev alır. *P.jiroveci* pulmoner sürfaktanda da birtakım değişikliklere sebep olur. Tip 2 alveoler epitel hücrelerinde fosfolipid yapımı azalır, total kolesterol yapımı artar. Sürfaktan proteinlerinden A ve D artışı olur. MSG bu proteinlere bağlanır. Trofozoidlerin pnömositlere bağlanması ile yaygın alveoler hasar başlar. Alveoler lümen proteinöz bir eksüda ile dolar. Mononükleer hücre infiltrasyonu, sürfaktan fosfolipidlerinde azalma, alveoler septalarda ödem, kalınlaşma ve fibrozis olur. Akciğer kompliyansı ve gaz değişimi bozulur. Hipoksi, alveoler-arteryel oksijen gradiyentinde artma, respiratuar alkaloz, vital kapasite ve difüzyon kapasitesinde azalma (alveoler kapiller blok) gelişir<sup>33, 34</sup>.

### Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik olarak hastada en sık dispne, taşipne, öksürük, ateş ve siyanoz görülür. Öksürük nonproduktiftir. Nadiren balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı da olabilmektedir. Etken immünitesi baskılanan kişilerde hastalık oluşturduğu için altta yatan hastalık, infeksiyonun klinik gidişini etkiler. Tedavi edilmediği takdirde tablo ölümle sonuçlanabilir. Hastanın fizik muayenesinde akciğerlerde raller duyulabilmekle birlikte akciğer sesleri tamamen normal olabilmektedir<sup>34,35</sup>.

### Radyolojik Bulgular

Radyolojik olarak interstisyel pnömoni görünümü mevcuttur. Postero-anterior (P-A) akciğer grafisinde %90 kadar olguda perihiler bölgeden başlayan bilateral diffüz infiltratif görünüm gözlenir. Bunun dışında nodüller, kavitasyon, mikrokalsifikasyon, konsolidasyon, pnömosel, pnömotoraks gibi atipik radyolojik görünüm de saptanabilmektedir<sup>36</sup>. Özellikle profilaktik olarak aerosol pentamidin kullananlarda üst loblarda infiltrasyon ve pnömotoraks insidansında artış gözlenebilmektedir<sup>37-39</sup>. Postero-anterior akciğer grafisi bulguları normal iken daha duyarlı bir yöntem olan yüksek çözünürlümlü bilgisayarlı tomografi ile buzlu cam görünümü ve kistik lezyonlar görülebilmektedir<sup>40</sup>.

### Tanı

*P. jiroveci* kültürde üretilmemektedir. Tanı uyumlu klinik bulgular ile birlikte hastanın akciğer sekresyonlarında organizmanın morfolojik olarak gösterilmesi veya fluoresan antikor ve moleküler yöntemler gibi daha duyarlı yöntemler ile saptanması ile konulabilmektedir<sup>41</sup>. Tanıda balgam, indüklenmiş balgam (İB), trakeal aspirat sıvısı (TAS), bronşiyal fırça, bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL), bronş lavajı (BL), plevral sıvı ve açık veya transbronşiyal akciğer biyopsisi ile alınan solunum yolu örnekleri kullanılabilir<sup>35</sup>. Alınan örnekler ya hemen işleme alınmakta ya da en fazla 4-5 gün içinde incelenmek üzere +4°C'de buzdolabında saklanabilmektedir<sup>41,42</sup>. Serumda antijen ve antikor aranması tanıda değerli değildir<sup>33-35</sup>. PCP olan hastalarda yükselmiş serum laktat dehidrogenaz enzim düzeyleri bildirilmesine rağmen bu özgül bir belirteç olmaktan çok altta yatan akciğer inflamasyonunun ve hasarının bir göstergesidir<sup>43</sup>. PCP'li hastalarda diğer pnömoni etkenleriyle infekte olan hastalara göre daha düşük plazma S-adenozimetiyonin düzeyleri saptanmakla birlikte,

bunun doğrulanması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğinden de bahsedilmektedir<sup>44</sup>.

Solunum sistemi örneklerinde *P. jiroveci*'yi morfolojik olarak saptamaya yönelik çok sayıda boya kullanılmaktadır (Trofozoid ve sporozoid formları boyayan Giemsa, Gram Weigert ve Papanicolau, seçici olarak kist duvarını boyayan Gomori-Grocott, Gomori Metenamin gümüş nitrat, Toluidine blue O, Calcofluor White, direkt ve indirekt fluoresan antikor testi gibi)<sup>33-35,41,42,45,47,48</sup>. Giemsa boyası ile, trofozoidler ve intrakistik cisimler koyu mor, kist sitoplazması eflatunumsu pembe boyanır. Ancak kist çeperi boyanmamaktadır (Resim I)<sup>46</sup>. Gram Weigert ile *P. jiroveci* kistlerinin çeperi koyu kırmızı- bordo renge boyanır ancak iç yapıları boyanmaz (Resim II)<sup>46,48</sup>. *P. jiroveci* tanısında immünofluoresan yöntemi kolay uygulanabilmesi, kısa sürede sonuç alınabilmesi, yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün bulunması gibi olumlu özelliklerine rağmen fluoresan mikroskopu gibi pahalı aletlere ihtiyaç gösterdiği için sınırlı kullanılmaktadır. Fluoresan mikroskopu ile boyalı örnekler incelendiğinde mikroorganizmalar tek tek veya kümeler oluşturmuş parlak elma yeşili renkli cisimcikler olarak görülür (Resim III)<sup>46</sup>. Trofozoidler, kistler ve kistlerin ekstrasellüler matriksi boyanır<sup>33,45,46</sup>.

*P. jiroveci* tanısında moleküler tanı yöntemleri mikroskopik tanı yöntemlerinden daha yüksek oranda duyarlılığa sahiptir<sup>49</sup>. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction: PCR)- DNA amplifikasyonunun kullanılması ile duyarlılık oranları arttırılmıştır<sup>50-52</sup>. PCR tanı metodu daha çok alt solunum yolu örneklerinde uygulanmaktaysa da son yıllarda oral yıkama örnekleri gibi noninvasif yöntemlerle alınan örneklerde de kullanılmaktadır<sup>51</sup>.

Bu moleküler tekniklerin uygulanmasının çok zaman alması, duyarlılığı arttırmak için birçok aşamanın gerekli olması ve kontaminasyon olasılığının bulunması dezavantajlarıdır. Moleküler testlerin yüksek duyarlılığından dolayı *P. jiroveci* DNA, PCP gelişmeyen hastalarda da solunum yolu örneklerinde saptanabilmektedir. Bu durum, kolonizasyonu ya da subklinik infeksiyonu göstermekte olup epidemiyolojik açıdan önemlidir<sup>52</sup>. Bu gibi klinik olarak yanlış pozitif ancak biyolojik olarak gerçek pozitif sonuçlar kalitatif testin özgüllüğünü ve pozitif prediktif değerini düşürmektedir. Ancak örneklerin kuvvetli PCP şüphesi bulunan hastalardan alınması ile biyolojik pozitifliğin kolonizasyon ve subklinik infeksiyondan ayırılmasında bize yardımcı olabilmektedir. AIDS hastalarında *P. jiroveci* yükü fazla olduğundan PCP'nin tanısı genellikle indüklenmiş balgam örneğinin incelenmesi ile konulabilir ve bronkoskopi gibi invaziv girişimlere ihtiyaç duyulmayabilir<sup>42,53</sup>. Ancak bağışıklığı baskılanmış diğer hasta gruplarında indüklenmiş balgam örneği ile nadiren tanı konulabil-

diğinden BAL, bronşiyal yıkama sıvısı veya doku örneklerinin kullanılması gerekebilmektedir<sup>42</sup>.

### PCP'nin Profilaksi ve Tedavisi

“Etkinliği yüksek antiretroviral tedavi” (Highly active antiretroviral therapy: HAART ) AIDS klinik bulguları ortaya çıkmadan önce 3 veya 4 antiretroviral ilacın birlikte verilmesiyle yapılmakta olup, hastalık belirtilerinin mümkün olduğunca geciktirilmesi ve immün sistemin korunmasını hedeflemektedir.

Primer profilaksi, HIV ile infekte olan kişilerde, gebelerde, AIDS tedavisi için etkinliği yüksek antiretroviral tedavi verilen hastalarda, CD4<sup>+</sup> sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olduğunda veya orofaringeal kandidiyazis öyküsü olan hastalara önerilmektedir. Retrospektif çalışmalarda HIV ile infekte olmayan hastalarda günlük 16 mg veya daha fazla dozda, yaklaşık 8 haftalık bir süre steroid kullanımının PCP için risk oluşturabildiği gösterilmiştir<sup>54</sup>. Benzer şekilde bağ dokusu hastalıkları veya kanser tedavisi esnasında steroid alan hastalarda da PCP enfeksiyonuna yatkınlık saptanabilmektedir<sup>55,56</sup>.

İlk tercih trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) olup, günlük bir tablet (160 mg TMP+ 800 mg SMX) veya alternatif bir seçenek olarak haftada 3 kez bir tablet (160 mg TMP+ 800 mg SMX) kullanımı önerilmektedir<sup>57-60</sup>. Ayrıca dapson oral yolla 50 mg günde 2 kez veya 100 mg günde tek doz olarak verilebilmektedir. Hastada glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği varsa hemolize sebep olabileceği için dikkatli olunmalıdır. Dapson 50 mg/gün + primetamin 50 mg/hafta + lökoverin 25 mg/haftalık oral kombinasyon da verilebilmektedir. Ayrıca haftalık 200 mg dapson + haftalık 75 mg primetamin + haftalık 25 mg<sup>7</sup>lik kalsiyum folinat kombinasyonu da bir başka profilaksi alternatifidir. Aerosol olarak pentamidin aylık 300 mg önerilebilmektedir. Atovaquone günlük 1500 mg dozunda verilebilen bir başka alternatif ilaçtır. Atovaquone'ın daha iyi emilebilmesi için yağ içeriği fazla olan gıdalarla alınması önerilmektedir<sup>61,62</sup>. Ayrıca primetamin + sülfadoksin kombinasyonu da kullanılabilecek başka bir seçenektir, ancak doz standardize edilmemiştir<sup>63,64</sup>.

PCP'nin tedavisinde TMP-SMX birinci seçenek ilaçtır. TMP üzerinden 15- 20 mg/kg/gün veya SMX üzerinden 75-100 mg/kg/gün olarak bölünmüş dozlarda kullanılmaktadır. HIV pozitif hastalarda 21 gün ve HIV negatif hastalarda 14-17 günlük tedavi önerilmektedir. TMP-SMX tedavisinin i.v. başlanması ve takiben oral tedaviye geçilmesi tavsiye edilmektedir. Oral tedavi verilecek ise ilk doz toplam günlük dozun yarısı kadar olmalıdır. Oral veya parenteral kullanımda toplam doz 640 mg trimetoprim ve 3200 mg sulfametaksazolü geçmemelidir. TMP-SMX'un

olası yan etkileri döküntü, ateş, lökopeni, anemi, trombositopeni, transaminaz artışı, gastrointestinal yakınmalar ve azotemidir<sup>65-71</sup>.

İkinci basamakta kullanılan ilaçlar pentamidin, dapson+trimetoprim kombinasyonu ve atovaquone'dur. Pentamidin intravenöz olarak 4 mg/kg/gün dozunda, aerosol olarak ise 600 mg/gün dozda kullanılmaktadır. Pentamidin tedavisinin yan etkileri; renal fonksiyonlarda bozulma, pankreatit, hipoglisemi, diyabet, pansitopeni, hipotansiyon veya hipertansiyon gelişimidir. Ayrıca kardiyak toksisite ve bunun sonucunda bradikardi, elektrokardiyo-gramda QT aralığında uzama ve ölümlerle sonuçlanabilecek ventriküler aritmiler (torsades de pointes) görülebilmektedir<sup>66,72-76</sup>. Dapson 100 mg/gün, trimetoprim 15-20 mg/kg/gün dozunda 3 eşit dozda kullanılmaktadır. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemoliz, anemi, methemoglobinemi, ateş, raş, hepatit gibi yan etkiler görülebilir<sup>77,78</sup>. Atovaquone günde 3 kez 750 mg dozunda oral olarak kullanılabilmektedir. Nadir görülmekle birlikte döküntü, diyare, bulantı, kusma, ateş, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi yan etkileri vardır<sup>79-82</sup>.

Üçüncü basamakta tercih edilebilecek ilaçlar ise i.v. trimetrexate ve folinik asit kombinasyonu veya klindamisin i.v. ve oral formu ile birlikte primakin kombinasyonudur<sup>83</sup>. Günlük 15-30 mg oral primakin ve 6 saatte bir 450-600 mg/gün dozunda oral klindamisin kombinasyonu da kullanılmaktadır. Klindamisin ve primakin kombinasyonunda sıklıkla saptanan yan etkiler; döküntü, methemoglobinemi, diyare, anemi, nötropeni ve kusmadır<sup>83</sup>. Trimetrexate 30-45 mg/m<sup>2</sup>/gün, folinik asit ise 80-100 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda verilmektedir<sup>84,85</sup>. Bu tedavi ile gözlenebilecek yan etkiler ateş, döküntü, lökopeni ve transaminaz düzeylerinde artmadır<sup>84,85</sup>. Diğer tercih edilebilecek tedavi seçenekleri ise oral primetamin, oral sulfadiazin ve folinik asit kombinasyonudur. Primetamin ilk iki gün, günde 2 doz 50 mg, sonrasında günde 4 doz 25-50 mg dozunda, sülfadiazin 75mg/kg/gün sonrasında 100 mg/kg/gün dozunda önerilmektedir<sup>86</sup>. Sulfa içeriği olan TMP-SMX, dapson gibi antiprotozoal özelliği olan ilaçlar, *P. jiroveci*'nin dihidrofolat redüktaz (DHFR) genine etki etmektedir. Son yıllarda TMP-SMX, dapson gibi ilaçlarla profilaksi verilen hastalarda DHFR gen mutasyonu sonucu sulfa direnci gözleendiği bildirilmektedir<sup>87</sup>.

Şiddetli pnömosistozlu olgularda kortikosteroid kullanılması gerekebilir. Steroid arteryel oksijen basıncı < 70 mm Hg veya alveoler-arteryel oksijen gradiyenti > 35 mmHg'nın üzerinde olan olgularda 1-5 gün arası günde iki kez 40 mg oral prednizolon, 6-10. günler arasında günde bir kez 40 mg oral prednizolon, 11-20. günler arasında günde 20 mg oral prednizolon şeklinde kullanılabilmektedir. HIV enfeksiyonu bulunmayan olgularda prednizolonun 60 mg/gün ve

## Pneumocystis Jiroveci Enfeksiyonu ve Akciğer Tutulumu

üzerindeki dozlarında, düşük dozlara göre daha iyi sonuçlar bildirilmiştir<sup>88</sup>.

Mantar protein sentezinin inhibisyonu yoluyla etki gösteren sordarinler ve beta-glukan sentezini inhibe ederek etki gösteren pnömokandinler ve ekinokandinler yeni geliştirilmekte olan ilaçlardır<sup>89</sup>.

### Kaynaklar

1. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 6: 891-6.
2. Miller RF. *Pneumocystis carinii* infection in non AIDS patients. *Current Opin. Infec.Dis.* 1999; 12:371.
3. Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *AIDS* 1996;10: 561-571.
4. Frenkel JK. *Pneumocystis*. In: Binford CH, Connor DH, (eds). *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1976;303-7.
5. Vavra J, Kucera K. *Pneumocystis carinii* Delanoe: its ultrastructure and ultrastructural affinities. *J Protozool.*1970;17: 463- 83.
6. Edman JC, Edman U, Cao M, Lundgren B, Kovacs JA, Santi DV. Isolation and expression of the *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86: 8625- 8629.
7. Edman JC, Edman U, Cao M, Lundgren B, Kovacs JA, Santi DV. Isolation and expression of the *Pneumocystis carinii* thymidylate synthase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86: 6503- 6507.
8. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988; 11; 334: 519-22.
9. Eriksson, O. E. *Pneumocystis carinii*, a parasite in lungs of mammals, referred to a new family and order (*Pneumocystidaceae*, *Pneumocystidales*, *Ascomycota*). *Systema Ascomycetum.* 1994; 13:165-80.
10. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA genes of *Pneumocystis carinii*. *J Protozool.* 1989; 36: 18-20.
11. Liu Y, Rocourt M, Pan S, Liu C, Leibowitz MJ. Sequence and variability of 5.8S and 26S rRNA genes of *Pneumocystis carinii*. *Nucleic acids Res.* 1992; 20: 3763- 72.
12. Lin H, Niu MT, Yoganathan T, Buck GA. Characterization of the rRNA- encoding genes and transcripts, and a group- I self splicing intron in *Pneumocystis carinii*. *Gene.* 1992; 119: 163-73.
13. Lee CH, Helweg- Larsen J, Lundgren B, Lundgren JD, Tang X, Jin S, Li B, Bartlett MS, Lu JJ, Olsson M, Luvas SB, Roux P, Cargnel A, Atzori C, Matos O, Smith JW. Update on *P.carinii* f. sp. hominis typing based on nucleotide sequence variations in the internal transcribed spacer regions of rRNA genes. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 734-41.
14. Keeley SP, Stringer JR. Sequences of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis strains associated with recurrent pneumonia vary at multiple loci. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 2745- 47.
15. Latouche S, Ortona E, Mazars E, Margutti P, Tamburini E, Siracusano A, Guyot K, Nigou M, Roux P. Biodiversity of *Pneumocystis carinii* hominis: typing with different DNA regions. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 383-87.
16. Latouche S, Poirot JL, Bernard C, Roux P. Study of internal transcribed spacer and mitochondrial large- subunit genes of *Pneumocystis carinii* hominis isolated by repeated bronchoalveolar lavage from human immunodeficiency virus infected patients during one or several episodes of pneumonia. *J Clin Microbiol.* 1997; 35:1687-90.
17. Lu JJ, Bartlett MS, Shaw MM, Queener SF, Smith JW, Ortiz-Rivera M, Leibowitz MJ, Lee CH. Typing of *Pneumocystis carinii* strains that infect humans based on nucleotide sequence variations of internal transcribed spacers of rRNA genes. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 2904-12.
18. Tsolaki AG, Miller RF, Underwood AP, Banerji S, Wakefield AE. Genetic diversity at the internal transcribed spacer regions of the rRNA operon among isolates of *Pneumocystis carinii* from AIDS patients with recurrent pneumonia. *J. Infect Dis.* 1996; 174: 141-156.
19. Tang X, Bartlett MS, Smith JW, Lu JJ, Lee CH. Determination of copy number of rRNA genes in *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 2491- 94.
20. Hughes WT. Prologue to AIDS: the recognition of infectious opportunists. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 227-32.
21. Hughes WT. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med.* 1977; 297: 1381- 83.
22. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet.* 1999; 353: 1293- 98.
23. Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F, Ulloa AV, Prieto, Munoz MP, Hughes WT. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. *J Clin Microbiol.* 2000;38: 1536-38.
24. Itatani CA, Marshall GJ. Ultrastructural morphology and staining characteristic of *P.carinii* in situ and from B.A.L. *J Parasitol.* 1998;74:700-12.
25. Ruffolo JJ. *Pneumocystis carinii* cell structure. In: Walzer PD, (ed). *Pneumocystis carinii* Pneumonia. New York: Marcel Dekker, 1994; 3-24.
26. Olsson M, Sukura A, Lindberg LA, et al. Detections of *Pneumocystis carinii* DNA by filtration of air. *Scan J Infect Dis.* 1996; 28: 279-82.
27. Bartlett MS, Vermund SH, Jacobs RL, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in air samples: Likely environmental risk to susceptible persons. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 2511- 3.
28. Lundgren B, Elvin K, Rothman LP, et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* from patients to hospital staff. *Thorax.* 1997;52:422- 4.
29. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:770-82.
30. Nevez G, Guyot K, Totet A, Raccourt C, Dei- Cas E. Pulmonary colonisation with *Pneumocystis carinii* in an immunosuppressed HIV negative patient: detection and typing of the fungus by PCR. *J Med Microbiology.* 2001; 50: 198- 200.
31. Ng V L, Yajko D M, Hadley W K. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 401-18.
32. Walzer PD. *Pneumocystis carinii*- New clinical spectrum? *N England J Med.* 1991; 324: 263- 265.
33. Hadley WK, Valerie LNG. *Pneumocystis*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), *Manuel of Clinical Microbiology*, Washington: ASM Press, 1999. 1200.
34. Hughes W.T. *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds), *Infectious Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998;601.
35. Walzer PD. *Pneumocystis carinii*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. 2475.

36. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest*. 1987;91:323-7.
37. Chaffey MH, Klein JS, Gamsu G, Blanc P, Golden JA. Radiographic distribution of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS treated with prophylactic inhaled pentamidine. *Radiology*. 1990; 175:715-9.
38. Crans CA Jr, Boiselle PM. Imaging features of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1999;40:251-84.
39. Obaji J, Lee-Pack LR, Gutierrez C, Chan CK. The pulmonary effects of long-term exposure to aerosol pentamidine: a 5-year surveillance study in HIV-infected patients. *Chest*. 2003;123:1983-7.
40. Bergin CJ, Wirth RL, Berry GJ, Castellino RA. *Pneumocystis carinii* pneumonia: CT and HRCT observations. *J Comput Assist Tomogr*. 1990;14:756-9.
41. Üner A, Ok ÜZ, Korkmaz M. *Pneumocystosis*. In: Ozel MA (ed). *İmmün yetmezlikte önemi artan parazit hastalıkları. İzmir: Türk Parazitoloji Derneği yayın no: 12; 1999.1-22.*
42. Caliendo AM, Hewitt PL, Allegra JM, Keen A, Ruof KL, Ferraro MJ. Performance of a PCR Assay for detection of *Pneumocystis carinii* from respiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 979-82.
43. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest*. 1995; 108:415-8.
44. Skelly M, Hoffman J, Fabbri M, Holzman RS, Clarkson AB Jr, Merali S. S-adenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 2003; 361:1267-8.
45. Kim HK, Hughes WT, Feldman S. Studies of morphology and immunofluorescence of *Pneumocystis carinii*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972;141:304-9.
46. Lung Parasites Incertae Sedis. *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Carlo Denegri Foundation Web sayfası. (Resim I-II-III).
47. Kim HK, Hughes WT. Comparison of methods for identification of *Pneumocystis carinii* in pulmonary aspirates. *Am J Clin Pathol*. 1973;60:462-6.
48. Tiley SM, Marriott DJ, Harhness JL. An evaluation of four methods for the detection of *Pneumocystis carinii* in clinical specimens. *Pathology*. 1994;26: 325-8.
49. Lipschik G, Gill VJ, Lungren JD, Andravis VA, Nelson NA, Nielsen JO, Ognibene FP, Kovacs JA. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood. *Lancet*. 1992;340:203-6.
50. Olsson M, Elvin K, Löfdahl S, Linder E. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in sputum and bronchoalveolar lavage samples by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1993; 31:221-6.
51. Helweg-Larsen J, Jensen JS, Benfield T, Svendsen UG, Lundgren JD, Lundgren B. Diagnostic use of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* in oral wash samples. *J Clin Microbiol*. 1998;36: 2068-72.
52. Lu JJ, Chen CH, Barlett MS, Smith JW, Beckers PJ, Sieben M. Comparison of Six Different PCR Methods for Detection of *Pneumocystis carinii*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2785-8.
53. Başoğlu ÖK. İndüklenmiş balgamın tanısai değeri. *Toraks Dergisi*. 2001;2:53-61.
54. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71: 5-13.
55. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1098- 107.
56. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA*. 1992;267:832-7.
57. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA*. 1988;259:1185-9.
58. U.S. Public Health Service Task Force on Antipneumocystis Prophylaxis for Patients with Human Immunodeficiency Virus. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1992;41(RR-4):1-11.
59. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med*. 1996;156:177-88.
60. Moorman A, Von Bargen JC, Palella FJ, Holmberg SD. *Pneumocystis carinii* pneumonia incidence and chemoprophylaxis failure in ambulatory HIV-infected patients. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;19:182-8.
61. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981;305:1431-8.
62. Clumeck N. Primary prophylaxis against opportunistic infections in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1995;332:739-40.
63. Fishman JA. Prevention of Infection Due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agent Chemother*. 1998;42: 995-1004.
64. Pearson RD, Hewlett EL. Use of pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) in prophylaxis against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* and *Pneumocystis carinii*. *Ann Intern Med* 1987;106:714-8.
65. Hughes WT. *Pneumocystis carinii*. In: Mandel GL, Douglas RG, (eds) *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Wiley; 1978. 1549.
66. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med*. 1988;109:280-7.
67. McLean I, Lucas CR, Mashford ML, Harman PJ. Modified trimethoprim-sulphamethoxazole doses in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet*. 1987;2:857-8.
68. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 1984;100:663-71.
69. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, Luce JM, Blumenfeld W, Hadley WK, Ingram-Drake L, Volberding PA, Hopewell PC. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med*. 1986;105:37-44.
70. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;100:495-9.
71. Wofsy CB. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis*. 1987; 9:84- 94.

## Pneumocystis Jiroveci Enfeksiyonu ve Akciğer Tutulumu

72. Salamone FR, Cunha BA. Update on pentamidine for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Pharm.* 1988;7:501-10.
73. Gonzalez A, Sager PT, Akil B, Rahimtoola SH, Bhandari AK. Pentamidine-induced torsade de pointes. *Am Heart J.* 1991;122:1489-92.
74. Quadrel MA, Atkin SH, Jaker MA. Delayed cardiotoxicity during treatment with intravenous pentamidine: two case reports and a review of the literature. *Am Heart J.* 1992;123:1377-9.
75. Waskin H, Stehr-Green JK, Helmick CG, Sattler FR. Risk factors for hypoglycemia associated with pentamidine therapy for *Pneumocystis pneumonia*. *JAMA.* 1988; 260: 345-7.
76. Salmeron S, Petitpretz P, Katlama C, Herve P, Brivet F, Simonneau G, Duroux P, Regnier B. Pentamidine and pancreatitis. *Ann Intern Med.* 1986;105:140-1.
77. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, Benowitz N, Wofsy CB. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med.* 1990;323:776-82.
78. Sin DD, Shafran SD. Dapsone- and primaquine-induced methemoglobinemia in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;12:477-81.
79. Spencer CM, Goa KL. Atovaquone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in opportunistic infections. *Drugs.* 1995;50:176-96.
80. Hughes W, Kennedy W, Shenep J, et al. Safety and pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with anti-*P. carinii* activity. In: Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 21-24, 1990; Atlanta. Abstract 861.
81. Hughes WT, Kennedy W, Shenep JL, Flynn PM, Hetherington SV, Fullen G, Lancaster DJ, Stein DS, Palte S, Rosenbaum D. Safety and pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with anti-*Pneumocystis carinii* activity: a phase I study in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men. *J Infect Dis.* 1991;163:843-8.
82. Falloon J, Kovacs J, Hughes W, O'Neill D, Polis M, Davey RT, Jr., Rogers M, LaFon S, Feuerstein I, Lancaster D, et al. A preliminary evaluation of 566C80 for the treatment of *Pneumocystis pneumonia* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:1534-8.
83. Toma E, Fournier S, Poisson H, et al. Clindamycin/primaquine for *P. carinii* pneumonia in AIDS. In: Program and abstracts of the V International Conference on AIDS; June 4-9, 1989; Montreal. Abstract T.B.O.31.
84. Fulton B, Wagstaff AJ, McTavish D. Trimetrexate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Drugs.* 1995;49:563-76.
85. Sattler FR, Allegra CJ, Verdegem TD, Akil B, Tuazon CU, Hughlett C, Ogata-Arakaki D, Feinberg J, Shelhamer J, Lane HC, et al. Trimetrexate-leucovorin dosage evaluation study for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis.* 1990;161:91-6.
86. Gilman TM; Boylen CT; Sattler FR. Pyrimethamine-sulfadiazine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in AIDS. *Clin Pharm.* 1989;8:84-7.
87. Stein CR, Poole C, Kazanjian P, Meshnick SR. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1760-5.
88. Pareja JG, Garland R, Kolziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 1998;113:1215-24.
89. Patel N, Koziel H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in adult patients with AIDS: treatment strategies and emerging challenges to antimicrobial therapy. *Treat Respir Med.* 2004;3:381-97.