

## استعمال البنتاميدين كبديل للوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي لدى المصابين بالأمراض الدموية والسرطانات

عصام أنجق\*

### الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعدُّ مركب التريميتوبريم والسلفامتوكسازول TMP-SMX الدواء الأول في الوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي في أمراض الدم والسرطانات. وقد اقترح استعمال الأدوية البديلة ( بنتاميدين - دابسون) في العديد من الخطط العلاجية في أمراض الدم والسرطانات. ومن الواضح وجود زيادة في استعمال الأدوية البديلة. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم استعمال الأدوية المختلفة للوقاية من ذات الرئة بالمتكيس جبروفيسي وتحديد الأسباب التي دعت إلى استخدام الأدوية البديلة.

مواد البحث وطرائقه: شملت عينة الدراسة المرضى المعالجين في وحدة أمراض الدم والسرطانات في مشفى سانت جوستين في مونتريال- كندا (ابيضاضات - لمفومات - أورام صلبة - زرع نقي) وهي دراسة استعادية. معظم هؤلاء المرضى تلقوا معالجة وقائية مضادة لذات الرئة المسببة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي. أمّا معايير التأكيد لاستخدام الأدوية البديلة فشملت الحساسية، وعدم التحمل الهضمي، وارتفاع خمائر الكبد ونقص العدلات الذي له تأثير في سير المعالجة. جمعت المعطيات في آخر يوم من شهر آيار لثلاث مدد وهي: 2000 - 2005 - 2010، وذلك لاستخدام الأدوية الثلاثة: TMP-SMX والبنتاميدين والدابسون.

النتائج: كان مجموع المرضى الذين تلقوا البنتاميدين 135 مريضاً في حين كان مجموع المرضى الذين تلقوا TMP-SMX 409 مريضاً. أجري زرع النقي لـ 48 مريضاً من أصل 135 مريضاً تلقوا المعالجة البديلة. استعمال TMP-SMX كمعالجة بدئية عند 87 مرضياً. كان الدواء البديل مبرراً عند 93 مريضاً. كانت دوافع استخدام الدواء البديل: الحساسية عند 26 مريضاً، وعدم التحمل الهضمي عند 16 مريضاً، ونقص العدلات عند 66 مريضاً، وسمية كبدية عند 8 مرضى، وعوز خميرة غلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز عند مريض واحد وأسباب أخرى عند 12 مريضاً. القرار بعد 3 أشهر من إيقاف TMP-SMX كان بالإيجاب عند 29 مريضاً والعودة إلى استخدام الـ TMP-SMX عند 46 مريضاً.

الاستنتاج: كانت هناك زيادة في استخدام المعالجة البديلة للـ TMP-SMX التي كانت مبررة في بعض الحالات، وغير مبررة في بعضها الآخر. استمر استخدام المعالجة البديلة في بعض الحالات حيث كان من الممكن استبدالها بالمعالجة المعيارية.

\* أستاذ - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

## Utilisation of Pentamidine as an Alternative for Pcp Prophylaxy in Hemato -Oncology Patients

Isam Anjak\*

---

### Abstract

**Background & Objective:** TMP-SMX is the first choice drug to prevent *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) in hemato-oncology patients. The utilization of alternative drugs (Pentamidine – Dapsone) was suggested in some protocols in hemato-oncology. It seems that there is an increase in the utilization of alternative drugs. The aim of the study was to evaluate the utilization of different drugs to prevent PCP and to identify the reasons which lead to the utilization of alternative drugs.

**Methods & Materials:** The population in this study included patients seen in the haemato-oncology units of Sainte-Justine hospital, Montreal- Canada (leukemia, lymphoma, solid tumors and bone-marrow transplantation, it was a retrospective study. The majority of these patients received a prophylactic treatment against pneumonia due to *Pneumocystis jiroveci*. The definition of confirmation criteria for utilization of alternative drugs was allergy, digestive intolerance, hepatic enzyme elevation and neutropenia which have impact on patients' treatment. Collection of data was done on 31<sup>st</sup> of May in three periods 2000, 2005 and 2010 for the utilization of TMP-SMX, Pentamidine and Dapsone.

**Results:** the total number of patients who had Pentamidine was 135 while the number of patients who had TMP-SMX was 409. Bone-marrow transplantation was done in 48 of 135 patients in the alternative treatment. TMP-SMX was used as initial drug in 87 patients. The alternative drug was justified in 93 patients. Motives of alternative drug were: allergy in 26 patients, digestive intolerance 16 patients, neutropenia in 66 patients, hepato-toxicity in 8 patients, 1 G6PD deficit and other reason in 12 patients. The decision after 3 months of stopping the TMP-SMX was positive in 29 patients and the replacement of it was done in 46 patients.

**Conclusions:** there was an increase in the utilization of alternative treatment to TMP-SMX which was justified in some cases and not justified in the others. Alternative treatment was consistently utilized in some cases when it can be replaced by standard drug.

---

\* Professor, Pediatric Department – Faculty of Medicine – Damascus University.

**مقدمة:**

كالهواء والتراب والماء والأشخاص الآخرين<sup>8</sup>. يكون الإنتان عند الأشخاص الأسوياء مناعياً لا عرضياً، ولكن هناك تقارير قليلة تظهر ترافق الإنتان بالمتكيس جبروفيسي مع متلازمة الموت المفاجئ<sup>9</sup>. يحدث إنتان تنفسي لا عرضي عند 75% من الأصحاء مع تكون أضرار بعمر 4 سنوات<sup>10</sup>. يعتقد بأن الإنتان الحاد يؤدي طوراً خفياً يمكن أن يتفعل في حال حدوث تثبيط مناعي<sup>11</sup>.

يحدث المرض الظاهر سريرياً المتعلق بالمتكيس جبروفيسي عند المثبتين مناعياً فقط. ونذكر من أهم الأعراض السريرية الترفع الحروري، وقصر التنفس، وشد في الصدر وسعال غير منتج<sup>12</sup>. وشوهدت الأعراض خارج الصدرية عند المصابين بمتلازمة العوز المناعي المكتسب ولم تسجل عند الذين يتلقون معالجات كيميائية. معظم المصابين لديهم نقص أكسجة واضح مع ضغط أوكسجين شرياني منخفض مع ممال سنخي- شرياني أكثر أو يساوي 30 ميليمتراً زئبقياً<sup>12</sup>. ترتفع خميرة نازعة الهيدروجين اللبنية ولكنها ليست نوعية للإنتان. تظهر صورة الصدر الشعاعية ارتشاحات خلالية مزدوجة تتطور إلى نمط سنخي مع مظهر "الزجاج المضرب" ground-glass<sup>13</sup>. قد تكون صورة الصدر طبيعية، وفي هذه الحالة فإن التصوير الطبقي المحوسب عالي الدقة hgh-resolution computed tomography يظهر التغيرات الشعاعية الوصفية<sup>14</sup>.

يكون التشخيص الأكيد بعزل المتكيس الرئوي من النسيج الرئوي أو من السوائل. يمكن إجراء تحليل القشع الممرض وغسالة القصبات و يصعب إجراء القشع الممرض عند الأطفال دون السنتين من العمر، وتراوح حساسيته بين 25-90% من الحالات. التنظير القصبي وأخذ غسالة القصبات هو الإجراء التشخيصي المفضل

ذات الرئة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي *Pneumocystis Jirovici* (المعروف باسم كاريني *Carinii*) هي إنتان انتهازية مهم عند الأطفال واليافعين المصابين بالسرطان. وكانت تعدُّ السبب الأكثر شيوعاً للوفاة عند الأطفال الذين يتلقون معالجة كيميائية قبل إدخال الأدوية الوقائية لها كجزء من العناية المعيارية للأطفال المصابين بالابيضاضات. نسبة حدوث ذوات الرئة بالمتكيس جبروفيسي انخفضت بشكل واضح بعد إدخال المعالجة الوقائية<sup>1</sup>.

اكتشف المتكيس الرئوي جبروفيسي عام 1910 من قبل شاغاس وكاريني في الرئة عند الحيوانات المصابة<sup>2,3</sup>، ولكن لم يعرف بأنه المسؤول عن ذات الرئة الخلالية بالخلايا المصورة *Interstitial plasma cell pneumonia* عند الرضع سيئي التغذية والخدج إلا في عام 1952<sup>3</sup>. لاحقاً عرف بوصفه سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات عند المضعفين مناعياً. وفي الثمانينيات لوحظت زيادة واضحة في الإصابة به لدى مرضى متلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS<sup>4,5</sup>. والأورام الدموية، وأورام الأنسجة الصلبة، والتهاب الأوعية والاضطرابات المناعية الأخرى، وزرع الكلية وزرع النقي عرفت بأنها أكثر العوامل المؤهبة للإصابة بالمتكيس الرئوي شيوعاً في الأشخاص غير المصابين بمتلازمة العوز المناعي المكتسب. الأطفال الذين يتلقون معالجات كيميائية أو لديهم عوز مناعي خلقي هم الأكثر عرضة للإصابة تحت عمر سنة، أمّا بعد عمر السنة فالأطفال المصابون بالابيضاض الحاد هم الأكثر عرضة للإصابة بالمتكيس الرئوي<sup>6</sup>.

طريق العدوى عند الإنسان غير معروفة، ولكن الطريق التنفسي مهم ويعدُّ الطريق الرئيسي عند حيوانات التجربة<sup>7</sup>. ويشمل مصدر العدوى بعض العوامل المحيطة

atovaquone pentamidine والأتوفاكون و، عند كبار الأطفال وتراوح حساسيته بين 55-97%، وتستمر إيجابيته مدة 72 ساعة بعد البدء بالمعالجة<sup>15</sup>. ويعدُّ استخدام طريقة التضخيم المورثي polymerase chain reaction على الغسالة القصبية أو القشع المحرض أكثر حساسية من الوسم التقليدي أو الوسم بالتألق المناعي immunoflourescent ولكنه غير متوافر على نطاق واسع<sup>17,16</sup>. وتعالج ذات الرئة بجملة من الأدوية تشمل البنتاميدين إذاذا aerosolized pentamidine والدابسون<sup>19,18,15</sup> dapsone بالنظر إلى نسبة الوفيات والإمراضية العالية المرافقة للإصابة فإن الوقاية هي الوسيلة المنطقية التي تطبق. إن عدم التعرض للكائنات الحية في المحيط أو للأشخاص المصابين بالعزل التنفسي ليس الطريقة المجدية للوقاية من المرض<sup>3</sup>. تشمل الحالات المرضية التي يستطب فيها استخدام المعالجة الوقائية لذات الرئة بالمتكيس جبروفيسي<sup>20</sup> ابيضاضات الدم الحادة acute leukemia، ولمفوما هودجكن ولا هودجكن Hodgken non-Hodgken lymphoma، وأورام الدماغ المعالجة بالستيروئيدات القشرية (أكثر من 20مغ/يوم من البريدنيزون أكثر من 2-3 أسابيع)، والأورام الصلبة solid tumors المعالجة ذات العلاج المركز، وزرع النقي الذاتي والمتماثل وراثياً allogeneic and autologus marrow transplantation، ونقص العدلات المديد مع/ أو نقص للمفاويات. التريميتوبريم - سلفاميتوكسازول (كوتريموكسازول TMP-SMZ) هو الدواء الأكثر استخداماً للوقاية، وهو الخط الأول في الوقاية من ذات الرئة الناجمة عن المتكيس الرئوي jiroveci أو (carinii) في المصابين بالأمراض الدموية والورمية، ومعظم الدراسات تعده الأفضل في ذلك. الأدوية البديلة للوقاية هي الدابسون Dapsone، ارزاز البنتاميدين aerosolized

pentamidine والأتوفاكون atovaquone، ويجب أن تستمر مدة الوقاية طيلة مدة المعالجة وحتى 3-6 أشهر بعد انتهاء المعالجة<sup>31</sup>.

هناك انطباع بازدياد استخدام الأدوية البديلة للـ TMP-SMX للوقاية من الإلتانات المسببة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي (carinii) Jiroveci، ومن هنا جاءت هذه الدراسة التي هدفت إلى دراسة استخدام الأدوية الموصوفة للوقاية من الإصابة بالمتكيس الرئوي خلال أزمنة مختلفة، وتحديد الأسباب التي دعت لاستخدام الأدوية البديلة للـ TMP-SMX، وتحديد هل كان استخدام الأدوية البديلة تجيب لمعايير الالتزام المحددة مسبقاً؟

المواد والطرائق:

شملت الدراسة المرضى المعالجين بالأدوية الكيماوية في شعبة الدم والأورام في مشفى سانت-جوستين الجامعي - مونتريال (ابيضاض دم، ولمفومات، وأورام صلبة، وزرع نقي العظام)، وهؤلاء المرضى جميعهم يتلقون معالجة وقائية ضد ذات الرئة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي، وهي دراسة استعادية.

وقد استبعد المرضى الذين شخص لهم عدم تصنع نقي أو مرضى العوز المناعي إلا الذين هم في مدة ما بعد زرع النقي بحسب معايير الاستبعاد في هذه الدراسة.

أماً معايير الالتزام من أجل استخدام الأدوية البديلة للـ TMP-SMX: فعرفت لتشمل كلاً من:

1. حساسية للـ TMP-SMX .
2. عدم تحمل هضمي للـ TMP-SMX ( اقياء .....).
3. ارتفاع خمائر الكبد.
4. نقص عدلات له تأثير في معالجة المريض. واعتمدت القواعد الآتية:

أ- في الالتهاب الفيروسي الحاد يجب إعادة استخدام ال TMP-SMX حالما تجاوز المريض إلى المرحلة التالية للمعالجة، وبذلك يكون المريض قد تلقى 100% من العلاج الكيماوي.

ب- في الأورام الصلبة يجب إعادة استخدام ال TMP-SMX بعد 3 أشهر إذا كان المريض قد تلقى 100% من العلاج الكيماوي، وليس هناك أي تأخير بين دوراته العلاجية.

ت- في المرضى في مرحلة ما بعد زرع النقي يجب إعادة استخدام ال TMP-SMX بعد 3 أشهر في حال جرى تصحيح تعداد البيض والصيغة.

جمعت المعطيات بناء على قاعدة بيانات GESPHARx لصيدلية المشفى في كندا، حيث جرى العودة إلى معطيات استخدام الأدوية الثلاثة TMP-SMX وبنتاميدين Pentamidine ودابسون Dapson خلال أشهر نيسان، أيار، حزيران في الأعوام 2000، 2005، 2010، وفي كل من مدد التقييم الثلاث السابقة، تم الحصول على قائمة بأسماء المرضى بحسب العلاج الذي يتلقونه من الأدوية

الجدول رقم (1) : عدد المرضى وبيروتوكولات العلاج في مدد الدراسة

السنة	عدد المرضى الذين عولجوا بال-TMP-SMX	عدد المرضى المعالجن بالدواء البديل	المجموع
2000	128 (89%)	16 (11%)	144
2005	150 (74%)	54 (26%)	204
2010	131 (67%)	65 (33%)	196
المجموع	409 (75%)	135 (25%)	544

X2 for trend: 20.8 , p=0.00001

أماً المرضى الذين تلقوا الدواء البديل فقد بلغ عددهم 135 مريضاً وتوزع المرضى بحسب الجنس إلى 84 ذكوراً بنسبة 62.2%، و 51 إناً بنسبة 37.8%، وبالنسبة إلى أعمار هؤلاء الأطفال فقد راوحت أعمار الأطفال في عام 2000 بين 13 و 215.5 شهراً مع معدل وسطي 129.85 شهراً أماً في عام 2005 فقد راوحت أعمار الأطفال بين 11 و 220.9 شهراً مع معدل وسطي 105.45 شهراً وفي عام 2010 راوحت أعمار الأطفال بين 3.1 و 243.5 شهراً مع معدل وسطي 82.35 شهراً. أماً المرضى الأساسيين الذي كان موجوداً لدى هؤلاء المرضى فقد توزع بحسب الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2): المرض الأساسي الذي من أجله استخدمت المعالجة البديلة

النسبة المئوية	عدد المرضى الذين هم قيد المعالجة البديلة في مدة الدراسة	المرض الأساسي
45.2	61	1. ابيضاض لمفاوي حاد
5.2	7	2. ابيضاض حاد غير لمفاوي
1.5	2	3. ابيضاض نقوي مزمن
8.9	12	4. لمفوما
28.1	38	5. أورام صلبة
5.2	7	6. عسر تصنع نقوي
5.9	8	7. آفات أخرى
	135	المجموع

درس مرضى ابيضاض الدم للمفاوي الحاد وعددهم 61 الجدول رقم (3)، ويلحظ المستوى المتشابه من درجة مريضاً من حيث الخطورة العالية، كما هو مبين في الخطورة عبر سنوات الدراسة.

الجدول رقم (3): حالات ابيضاض الدم للمفاوي الحاد ذات الخطورة العالية في الدراسة

المجموع	مدة الدراسة			ابيضاض دم لمفاوي حاد خطورة عالية
	2010	2005	2000	
37	24	5	8	نعم لا
24	8	14	2	
61	32	19	10	المجموع

أماً بالنسبة إلى زرع النقي فيبين الجدول رقم (4) حالات المعالجة البديلة من حيث زرع النقي.

الجدول رقم (4): زرع النقي عند مرضى المعالجة البديلة في مدة الدراسة

المجموع	مدة الدراسة			زرع النقي
	2010	2005	2000	
48	25	19	4	نعم لا
86	40	35	11	
1	-	-	1	غير معروف
135	65	54	16	المجموع

وتوزع نوع النقي المستخدم في حالات زرع النقي عند وعرض الجدول رقم (5) استخدام الكوتريموكسازول مرضى المعالجة البديلة وعددهم 48 إلى دم الحبل السري (21 حالة) ونقي ذاتي (13 حالة) ونقي انتخابي (10 البديلة. حالات) وإلى حالتين من النقي غير الانتخابي، وحالتين من الخلايا الجذعية المحيطة.

الجدول رقم (5): استخدام الكوتريموكسازول كعلاج مبدئية عند المرض الذين استخدموا المعالجة البديلة

سنة الدراسة	نعم	لا	غير معروف	المجموع
2000	5 (31.25%)	7	4	16
2005	13	13	3	54
2010	38 (69.1%)	18	3	65
المجموع	87	38	10	135

أما الجدول رقم 6 فيعرض هل كان استخدام المعالجة فيعرض نتائج إعادة استخدام الكوتريموكسازول عند البديلة مبرراً عند هؤلاء المرضى أم لا؟ ويعرض الجدول مرضى المعالجة البديلة .  
رقم (7) أسباب تعديل المعالجة، أما الجدول رقم (8)

الجدول رقم (6) : وجود مبررات للمعالجة البديلة

سنة الدراسة	نعم	لا	غير معروف	المجموع
2000	12 (75%)	3	1	16
2005	37 (69%)	15	2	54
2010	44 (68%)	17	4	65
المجموع	93	35	7	135

الجدول رقم (7) : أسباب تعديل المعالجة

المجموع	سنة الدراسة			السبب
	2010	2005	2000	
26 (19.3%)	5 (7.7%)	15 (27.8%)	6 (37.5%)	تحسس دوائي
16 (11.9%)	8 (12.3%)	6 (11.1%)	2 (12.5%)	عدم تحمل هضمي
65 (48.1%)	36 (55.4%)	24 (44.4%)	5 (31.3%)	نقص العدلات
8 (5.9%)	6 (9.2%)	1 (1.9%)	1 (6.3%)	سمية كبدية
1	-	1	-	عوز G6PD
12	6	5	1	أسباب أخرى
7 (5.2%)	4	2	1	غير معروف
المجموع	65	54	16	

الجدول رقم (8): إعادة استخدام الكوتريموكسازول عند مرضى المعالجة البديلة

المجموع	سنة الدراسة			
	2010	2005	2000	
46 (34%)	19 (29%)	23 (43%)	4 (25%)	نعم
77	41	27	9	لا
2	5	4	3	غير معروف
المجموع	65	54	16	

**المناقشة:**

تلقوا معالجة بديلة للكوتريموكسازول ولم تشاهد أي إصابة عند الذين تلقوا الكوتريموكسازول<sup>20</sup>. فضلاً عما سبق فإن استخدام البنتاميدين إرزازا يترافق مع تشنج قصبي في 5-9% من الحالات مع غياب المعالجة الوقائية للتظاهرات خارج الرئوية وارتفاع الكلفة المادية للمعالجة<sup>23</sup>.

لمعرفة أسباب عدم استخدام المعالجة الوقائية الوصفية بالكوتريموكسازول أو تأخير العودة إليها وهل كان ذلك مبرراً أم لا؟ قمنا بإجراء هذه الدراسة. يلاحظ من خلال دراستنا أن المعالجة الوقائية البديلة للإنتان بالمتكيس جبروفيس ازدادت خلال السنوات العشر الماضية حيث كانت نسبة المرضى الذين عولجوا بالأدوية البديلة 11% في عام 2000، وأصبحت النسبة 33% في عام 2010؛ وبحسب إحدى الدراسات فإن 9-20% من مرضى الإيبضاضات لا يمكن استخدام الكوتريموكسازول لديهم، إماً بسبب التحسس الدوائي أو بسبب الاندفاعات الجلدية<sup>23</sup>.

كان المرض الأساسي لدى مرضى الدراسة مختلفاً، ولكن أكثر الأمراض مشاهدة كان الإيبضاض اللمفاوي الحاد بنسبة 45.2% من مجمل الحالات، وهذا يعود إلى أنه أكثر الأمراض السرطانية مشاهدة لدى الأطفال وشكلت الإيبضاضات بمجملها نسبة 51.9%، يلي ذلك الأورام الصلبة بنسبة 28.1% ثم اللمفومات بنسبة 8.9%، في دراسة كيم وزملائه عن استخدام البنتاميدين كخط ثانٍ في الوقاية التي شملت 238 مريضاً كانت نسبة الإيبضاضات 50%، أمّا الأورام الصلبة فشكّلت 31% واللمفومات 6%<sup>24</sup>، وفي دراسة براساد وزملائه شكّلت الإيبضاضات 72.6% واللمفومات 18.8% والأورام الصلبة 4.9%<sup>25</sup>. درس الإيبضاض اللمفاوي الحاد من حيث وجود خطورة عالية لدى المرضى وتبين أن عدد المرضى الذين لديهم

إن ذات الرئة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي (كاريني) من المضاعفات الإنتانية المشاهدة بعد زرع النقي إذا لم تستخدم المعالجة الوقائية، وتكون الإصابة بها خطيرة إذا لم تشخص وتعالج باكراً، وذلك بسبب العوز المناعي التالي لزرع النقي، وتختلف نسبة الحدوث بحسب الدراسات ففي إحدى الدراسات ذكرت نسبة حدوث 6.5%<sup>32</sup>. يمكن كذلك مشاهدة هذه الإصابة في سياق المعالجة الكيماوية للسرطانات والأورام المختلفة بسبب ما تحدثه هذه المعالجات من إضعاف للمناعة. المعالجة الوقائية للمتكيس الرئوي جبروفيسي مستطبة للأطفال الذين يتلقون معالجة كيماوية خاصة المصابين بالإيبضاضات، وفي المصابين بأورام دماغية تتطلب معالجة بالستيروئيدات ومرضى زراعة النقي، والمصابين بأورام صلبة وبحاجة لمعالجة كيماوية مكثفة<sup>1</sup>. الكوتريموكسازول هو الدواء الأفضل للوقاية<sup>20,25,33,34</sup>؛ لكن في بعض الحالات لا يمكن إعطاء هذا الدواء إماً بسبب التحسس للدواء أو عدم التحمل الهضمي، فضلاً عن ذلك هناك بعض الخطط العلاجية الحديثة المتبعة في المشفى توصي بعدم استخدام الكوتريموكسازول مدة 3 أشهر كحد أقصى، وذلك بسبب النقص الشديد في نسبة العدلات كما أشرنا إليه في المقدمة، لذلك يوصى باستخدام الأدوية البديلة كالبنتاميدين إرزازا أو الدايسون ولكن فعاليتها أقل من الكوتريموكسازول<sup>34</sup>، حيث ذكر حدوث بعض حالات من الإصابة بالمتكيس الرئوي جبروفيسي في سياق المعالجة الوقائية بهذه الأدوية، ففي دراسة فاسكونسيلز وزملائه ذكر نسبة حدوث 2.4% في حال استخدام النظم العلاجية البديلة، في حين لم يكن هناك أي حالة عند استخدام الكوتريموكسازول للوقاية<sup>22</sup>، أمّا دراسة هوغز وزملائه فقد ذكرت نسبة حدوث 21% عند الذين



النسبة 69% في عام 2005 و67.7% في عام 2010، وهذا يعني أن نسبة لا بأس بها من المرضى استخدموا الدواء الأساسي في البدء، ثم تحولوا إلى الدواء البديل باستجابات مختلفة. درسنا هل كان استخدام المعالجة البديلة مبرراً عند هؤلاء المرضى فوجدنا أن استخدام الدواء البديل كان مبرراً في 75% من الحالات في عام 2000، وانخفضت النسبة إلى 69% في عام 2005 وإلى 68% في عام 2010، في حين زادت نسبة الحالات غير المبررة من 18.25% في 2000 إلى 26% في 2010. أمّا بالنسبة إلى أسباب تعديل المعالجة فقد كان التحسس للكوتريموكسازول بنسبة 19.3%، وعدم التحمل الهضمي بنسبة 11.9%، وتثبيط النقي بنسبة 48.1%، وارتفاع خمائر الكبد شوهد في 5.9% من الحالات، أمّا عوز خميرة غلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز (G6PD) وهي مضاد استقلاب لاستعمال المعالجة الكلاسيكية بالكوتريموكسازول، وهي من الاضطرابات الشائعة في حوض البحر الأبيض المتوسط ولكنها نادرة في كندا ولذلك لم تشاهد إلا في حالة واحدة في عام 2005، وهي لطفل من أصل متوسطي، وكان السبب غير معروف في 5.2% من الحالات؛ في دراسة كيم وزملائه شكل تثبيط النقي 53% من الحالات، والتحسس الدوائي 13%، وعدم تحمل الدواء 7%، والتهاب أغشية مخاطية 4%، وشوهدت الاضطرابات الكبدية في 3%، وعوز G6PD 1%، وكان السبب غير معروف في 7% من الحالات<sup>24</sup>، أمّا دراسة ماراس فقد أشارت إلى أن المعالجة البديلة استخدمت عند 192 مريضاً من أصل 505 مرضى، أي بنسبة 38%، وكانت استجابات استخدامها كالتالي: نقص تعداد 63.5% حساسية، دوائية 24%، اضطراب خمائر الكبد 3.1% أسباب أخرى 4.7% وغير معروف 4.2%<sup>21</sup>.

خطورة عالية كان 37 مريضاً وهذا له علاقة بالنسبة إلى استخدام الأدوية البديلة، وذلك طبقاً لنظم المعالجة المطبقة لهؤلاء المرضى، كما ذكرنا في المقدمة.

أجري زرع النقي في حالات المعالجة البديلة لدى 48 مريضاً بنسبة 35.5% من الحالات، وقد ازدادت نسبة زرع النقي في عامي 2005 و2010 عنها في العام 2000، إذ كانت النسبة 25% في العام 2000 وأصبحت 38.5% في عام 2010، وقد أجري الزرع في مدد مختلفة بالنسبة إلى الزمن المختار للدراسة، أمّا الحالات التي كان الزرع فيها خلال ثلاثة أشهر قبل البدء بالمعالجة بالبنتاميدين فكانت قليلة، إذ لم تكن هناك أي حالة في عام 2000، وكانت هناك حالة واحدة في عام 2005 وأصبح العدد 5 حالات في عام 2010 وهو عدد قليل نسبياً ولكن هناك حالات أجري فيها زرع النقي قبل أكثر من 3 أشهر من الزمن المختار للدراسة واستمرت المعالجة بالبنتاميدين مدة تزيد على 3 أشهر، والسبب في ذلك هو إمّا استمرار التثبيط النقوي أو تفضيل الاستمرار بالبنتاميدين إرزاوا بسبب سهولة تطبيقه إذ يطبق مرة واحدة شهرياً، لهذا لم يجري التحول إلى الدواء الأساسي وهو الكوتريموكسازول.

بالنسبة إلى نوع النقي المستخدم في الزرع فقد استخدم دم الحبل السري في 43.7% من الحالات واستخدم النقي الذاتي في 27% من الحالات، كما استخدم النقي الانتخابي في 20.8% من الحالات، أمّا النقي غير الانتخابي والخلايا المحيطية فقد استخدمت في حالتين لكل منهما.

واستخدم الكوتريموكسازول كمعالجة مبدئية عند بعض المرضى الذين تحولوا فيما بعد إلى الدواء البديل، واختلفت نسبة الاستخدام بين مدد الدراسة، إذ كانت النسبة 31.25% في عام 2000 علماً أن هناك 25% لم يكن معروفاً هل استخدموا الكوتريموكسازول أم لا؟ وأصبحت

أما بالنسبة إلى إعادة استخدام الكوتريموكسازول عند مرضى المعالجة البديلة، فقد جرى ذلك في ربع الحالات في عام 2000، وازدادت النسبة إلى 43% في عام 2005، ثم عادت إلى الانخفاض إلى 29% في عام 2010، علماً أن نسبة حالات التحسس الدوائي وعدم التحمل الهضمي كانت أقل في تلك المدة. من خلال هذه الدراسة نلاحظ الزيادة في استخدام المعالجة البديلة خلال السنوات العشر الماضية. وكانت هذه الزيادة مبررة في بعض الحالات نتيجة التغيرات التي طرأت على النظم العلاجية لبعض الأورام وخاصة ابيضاضات الدم. لا تزال هناك بعض الحالات التي استمر فيها استخدام المعالجة البديلة على الرغم من إمكانية العودة إلى المعالجة الأساسية بالكوتريموكسازول التي تعدّ الفضلى. وعليه نوصي بضرورة استخدام المعالجة الأساسية بالكوتريموكسازول عندما يكون ذلك ممكناً وفي حال استخدام المعالجة البديلة يفضل العودة إلى استخدام الكوتريموكسازول في أقرب وقت ممكن لأنها تعدّ واقية بشكل أمثل من الإصابة بالمرض.

#### Reference

1. Shankar MS and Nania JJ . Management of Pneumocystis jirovici Pneumonia in Children Receiving Chemotherapy. *Pediatr. Drugs* 2007;9 (5):301-309.
2. Carinii A. Formas de eschizogonia do Trypanozoma lewisi. *Commun Soc Med Sao Palo* 1910: 16:204.
3. Kovacs JA, Gill VJ, Messnick S, et al. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. *JAMA* 2001: 286: 2450-60.
4. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Eng J Med* 1981; 305: 1431-8.
5. Gottlieb MS, Shroff R, Shanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Eng J Med* 1981; 305:1425-31.
6. Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the US: epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann Intern Med* 1974;80: 83-93.
7. Powles MA, McFadden DC, Pittarelli LA, et al. Mouse model for Pneumocystis carinii pneumonia that uses natural transmission to initiate infection. *Infect Immun* 1992; 60: 1397-400.
8. Kovacs JA, Halpern JL, Lundgren B, et al. Monoclonal Antibodies to Pneumocystis carinii: identification of specific antigens and characterization of antigenic differences between rat and human isolates. *J Infect Dis* 1989; 159: 60-70.
9. Vargas SL, Ponce CA, Hughes WT, et al. Association of primary Pneumocystis carinii infection and sudden infant death syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;29: 1489-93.
10. Resnick IB, Averbush D, Aker M, Engelhard D. Is Pneumocystis carinii pneumonia after stem cell transplantation a contagious disease? *Clin Transplant* 2005; 19: 427-431.
11. Huang L, Beard CB, Creasman J, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutation in the Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis* 2000; 182: 1192-8.
12. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immune-deficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100: 663-71.
13. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting Pneumocystis carinii pneumonia. *J acquir Immun Defic Syndr* 1994; 7: 39-45.
14. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 967-75.
15. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR recomm Rep* 2004; 53: 1-92.

16. Lipschik GY, Gill VJ, Lundgren JD, et al Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infections by polymerase chain reaction on induced sputum and blood. *Lancet* 1992; 340: 203-6.
17. Helweg-Larsen J, Jansen JS, Benfield T, et al. Diagnosis use of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* in oral wash samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2068-72.
18. Shankar SM, Nania JJ. Management of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in children receiving Chemotherapy. *Paediatr Drugs* 2007; 9(5): 301-9.
19. Groll AH, Ritter J. Diagnosis and management of fungal infections and pneumocystis pneumonia in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr* 2005 Nov; 217Suppl: S37-66.
20. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297: 1419-26.
21. Mass TK, Sanders K, Lipton JH, et al. Aerosolized pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic marrow transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2002 Jun; 4(2): 66-74.
22. Vasconcelles MJ, Bernardo MW, King C, et al. Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2000; 6(1): 35-43.
23. Maltezou HC, Petropoulos D, Choroszy M, et al. Dapsone for *Pneumocystis carinii* prophylaxis in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1997; 20: 879-881.
24. Kim SY, Dabb AA, Glen DJ, et al. Intravenous pentamidine is effective as a second line *Pneumocystis* pneumonia prophylaxis in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Apr; 50(4): 779-83.
25. Prasad P, Nania JJ, Shankar SM. *Pneumocystis* pneumonia in children receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Apr; 50(4): 896-8.
26. Worth LJ, Dooley MJ, Seymour JF, et al. An analysis of the utilization of chemoprophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with malignancy receiving corticosteroid therapy at a cancer hospital. *British J of cancer.* 2005; 92: 867-72.
27. Madden MR, Pui CH, Hughes WT, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with atovaquone in children with leukemia. *Wiley InterScience J.* 2007; 199(8):1654-58.
28. Groll AH, Ritter J, Muller FM. Guidelines for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children and adolescents with cancer. *Klin Padiatr* 2001 Sep; 213 Suppl 1: A 38-49.
29. Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimetoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pharmacotherapy.* 1996 Nov-Dec; 16(6): 1030-8.
30. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, and Walsh TJ. *Pneumocystis* pneumonia in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009; 10(9): 192-8.
31. Ek T, Mellander L, Andersson B, et al. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 461-8.
32. Yoo J-H, Lee D-G, Choi SM, et al. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 497-504.
33. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Eng J Med* 1987; 316: 1627-32.
34. Schneider MM, Hoepelman AI, et al. A controlled trail of aerosolized pentamidine or trimetoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Eng J Med* 1992; 327:1836-41.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/4/18.

تاريخ قبوله للنشر 2011/7/27.