

«مقاومت دارویی در بیماران مبتلا به سل»

راضیه یعقوبی، کارشناس علوم آزمایشگاهی

عامل بیماری‌زا:

Mycobacterium tuberculosis، باکتری میله‌ای شکل، بدون حرکت، دارای خاصیت اسیدفست و

عامل بیماری سل

راه سرایت:

انتقال TB (باسیل توبرکلوزیس) از طریق عطسه کردن و پخش شدن باسیل در هوا به فرد سالم انجام می‌شود. لازم به ذکر است که مایکوباکتریوم بوویس از طریق محصولات لبنی که از دام‌های آلوده تهیه شده‌اند منتقل می‌شود و در کشور مکزیک شیوع بالایی دارد.

اپیدمیولوژی:

در جهان سالانه بیش از 9 میلیون مورد جدید از ابتلا به TB گزارش می‌شود که نزدیک به 2 میلیون آن منجر به فوت می‌گردد. در مورد MDR-TB (Multi drug resistant) مرگ و میر بالای 80 درصد است که به چند عامل بستگی دارد:

- 1 – ارگانسیم به چند دارو مقاومت پیدا کرده است؟ (هرچه تعداد کمتر باشد، درمان موفق‌تر است).
- 2 – بیمار چند دارو دریافت کرده است؟
- 3 – آیا بیمار از داروهای تزریقی نیز استفاده کرده است؟ (این روش درمان باید در سه ماهه اول استفاده شده باشد).
- 4 – مهارت و تجربه پزشک معالج در چه سطحی است؟
- 5 – اصرار و استمرار بیمار در مصرف داروها تا چه حد است؟
- 6 – آیا بیمار مبتلا به HIV است؟

در ایالت متحده میزان شیوع TB تقریباً 4 نفر در 100000 نفر است و در کشورهای آسیایی و آفریقایی چند صد نفر در 100000 نفر است. (تصویر شماره 15-3) بسیاری از بیماران مبتلا، در کشورهای در حال توسعه یا فقیر بسر می‌برند. ذکر این نکته ضروری است که بدانیم در سراسر دنیا تنها 5 تا 10 درصد مردم در طول زندگی خود به پیشگیری از ابتلا به سل توجه می‌کنند.

:MDR

حالت مقاومت باسیل سل به درمان با دو داروی ریفامپین (RMP) و ایزونیاژید (INH) می‌باشد و وقتی که میزان داروی موردنیاز برای کشتن 100 درصد باسیل دریافت نگردد، ایجاد می‌شود. این مسئله به چند دلیل ممکن است ایجاد شود:

- 1 – بیمار ممکن است احساس بهبودی کند و خودسرانه دارو را قطع کند.
- 2 – ممکن است پزشک داروی مناسب را تجویز نکرده باشد.
- 3 – ممکن است بیمار در زمان دقیق مصرف داروها کوتاهی کرده و یا فراموش کند چه ساعتی باید دارو را مصرف کند و درمان ناقص صورت گیرد.

Extensively drug resistant :XDR

در این حالت علاوه بر مقاومت به ایزونیاژید و ریفامپین، به داروی فلوروکوئینولون و حداقل یکی از 3 داروی قابل تزریق نسل دوم (آمیکاسین، کانامایسین، کاپرومایسین) مقاومت وجود دارد.

در مقایسه با TB قابل درمان، میزان شیوع MDR-TB پایین‌تر است اما به 500000 مورد جدید در هر سال می‌رسد و در برخی کشورها تا 20 درصد می‌رسد. (تصویر شماره 16-3) در افراد مبتلا به HIV یا شرایط سرکوب کننده سیستم ایمنی بیشتر دیده می‌شود، بطوریکه در نیویورک میزان بروز MDR متناسب با افراد HIV مثبت است. در اوایل سال 2010 در 58 کشور XDR گزارش شده است. (تصویر شماره 17-3).

تظاهرات بالینی:

بیماری سل می‌تواند هر عضوی را درگیر کند اما بیشترین اثر آن روی ریه‌ها می‌باشد. (70-80٪) نشانه‌های اصلی این بیماری شامل سرفه‌های طولانی، تب، کاهش وزن، کمبود O_2 در ریه‌ها، عرق شبانه و خلط خون‌آلود می‌باشد. شایع‌ترین علائم سل خارج ریوی لنفادنیت، التهاب پرده جنب، درد استخوان و مفاصل، مننژیت و درگیری دستگاه تناسلی- ادراری می‌باشند.

تشخیص:

TB با مثبت شدن TST (Tuberculin skin test) یا IGRA (Interferon Gamma release assay) تشخیص داده می‌شود که معمولاً پس از 10 - 8 هفته تماس اتفاق می‌افتد و با اسمیر خلط یا کشت خلط تأیید می‌شود. بطور میانگین شناسایی مایکوباکتریوم حتی با سریع‌ترین تکنیک‌های کشت 2 هفته طول می‌کشد، لذا تشخیص اولیه می‌تواند با تهیه اسمیر خلط یا سایر مایعات بدن در اعضای درگیر و انجام رنگ‌آمیزی اسیدفست صورت پذیرد. در روش میکروسکوپی نمی‌توان بین مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و سایر مایکوباکتریوم‌ها افتراق داد.

تست‌های NAAT (Nucleic acid amplification tests) سریع‌تر و اختصاصی‌تر از کشت می‌باشند، اما نسبت به کشت، حساسیت کمتر و نسبت به اسمیر حساسیت بیشتری دارند. در صورت نبودن تکنیک‌های تأییدی میکروبیولوژیکی، تشخیص TB با توجه به معیارهای بالینی صورت می‌گیرد.

Probe ژن برای شناسایی ژن RPOB مارکر بسیار سودمندی در تشخیص MDR می‌باشد. این ژن مسئول مقاومت به داروی ریفامپین است. اگر RPOB وجود داشت، باید ریفامپین را از لیست داروهای درمانی حذف کرد. مقاومت به ایزونیاژید معمولاً همراه با مقاومت به ریفامپین می‌باشد، اما تا زمانی که بی‌اثر بودن آن ثابت نشده است، نباید حذف گردد.

در افرادی که به این بیماری مبتلا شده و زنده مانده‌اند ممکن است باسیل به حالت نهفته درآید، به این حالت LTBI (latent TB infection) می‌گویند. ریسک عود در افراد HIV مثبت، مبتلا به آرتریت روماتوئید یا بیماری‌های مزمن که برای درمان داروهای مهارکننده TNF - دریافت می‌کنند، بیشتر است. در حالت نهفته، فرد ناقل بیماری نمی‌باشد.

برای افرادی که به مکان‌های اندمیک سفر می‌کنند یا مدتی در بیمارستان‌ها، زندان‌ها و پناهگاه‌های افراد بی‌خانمان هستند، باید 2 نوبت تست پوستی توبرکولین (TST) یا تست آزاد شدن اینترفرون گاما (IGRA) انجام شود. اگر قبل از سفر نتیجه تست منفی بود باید 10 - 8 هفته پس از بازگشت نیز این تست تکرار شود.

براساس دستور سازمان WHO، واکسن (BCG) که در زمان تولد در کشورهای در حال توسعه تزریق می‌شود روش پیشگیری از ابتلا به سل می‌باشد. این واکسن در کشورهای توسعه یافته به استثناء افراد در معرض MDR یا XDR-TB در محل‌های کنترل نشده عفونت TB بطور معمول تزریق نمی‌شود.

درمان:

طبق دستورالعمل‌های

American Thoracic society / center for disease control and prevention

(ATS/CDC) درمان سل، مصرف یک دوره 6 تا 9 ماهه با چند دارو می‌باشد، البته در حالتی که MDR نباشد معمولاً 2 ماه ایزونیازید، اتامبوتول، ریفامپین، پیرازینامید است که با ریفامپین و ایزونیازید تا 4 ماه ادامه می‌یابد. در مورد بیماران LTBI، 9 ماه ایزونیازید یا 4 ماه ریفامپین ارجح است.

بیماران MDR 6 - 4 دارو برای 18 - 24 ماه تحت نظر پزشک با تجربه دریافت می‌کنند. درمان ماه‌ها تا سال‌ها طول می‌کشد، گاهی برای درمان کامل نیاز به جراحی است. با این وجود هنوز هم مرگ و میر بالایی در افراد MDR دیده می‌شود. درمان فرد مشکوک به MDR با SHERZ (Stereptomycin+isonicotinyl hydrazin +Rifampicin + Ethambutol +pyrazinamid) آغاز و گاهی با سیکلوسرین و MXF ادامه می‌یابد.

در مواقعی که مقاومت به INH و RMP وجود دارد می‌توان از داروهای زیر استفاده نمود:

An aminoglycoside (eg, amikacin, kanamycin)

A polypeptide antibiotic (eg; capromycin)

PZA: Prazinamid

EMB: Ethambutol

A fluoroquinolone , e.g. moxifloxacin (ciprofloxacin should no longer be used)

Cycloserine

A thioamide:prothionamide or ethionamide

PAS: Sodium Amino salicylate

A macrolide. e.g.clarithromycin

Linezolid

High-dose INH (if low –level resistance)

Interferon Gama

Thioridazine

Ampicillin

داروهای ابتدایی لیست، داروهای مؤثرتری هستند؛ ضمن این که سمیت کمتری دارند. مقاومت به ریفامپین به معنای مقاومت به ریفابوتین نمی‌باشد، در حالی که در سایر گروه‌های دارویی مقاومت به یک دارو به معنای مقاومت به همه آنتی‌بیوتیک‌های آن خانواده می‌باشد. باید دقت شود که فقط از یک داروی تزریقی باید استفاده کرد چون اثرات سمی بالایی دارند. داروهای آمینوگلیکوزیدی حداقل 3 ماه هر روز و بعد از آن هفته‌ای سه روز مصرف شوند. آرژنین و ویتامین D به عنوان ترکیبات مکمل نیز می‌توانند به همراه آنتی‌بیوتیک‌ها مصرف شوند.

برخی داروها نیز بصورت تجاری تهیه می‌شوند که هنوز سمیت و تأثیر آن‌ها اثبات نشده است.

PA-824(manufactured by phathoGenesis corporation ,seattle ,Washington)

R2074 (koen Andries et al.under development by Johnson & Johnson)

نتیجه درمان با انجام کشت خلط مشخص می‌شود که بهتر است ماهانه انجام گیرد و در مورد MDR تا 8 ماه ادامه یابد و تا زمانی که کشت خلط منفی نشده است درمان قطع نشود.

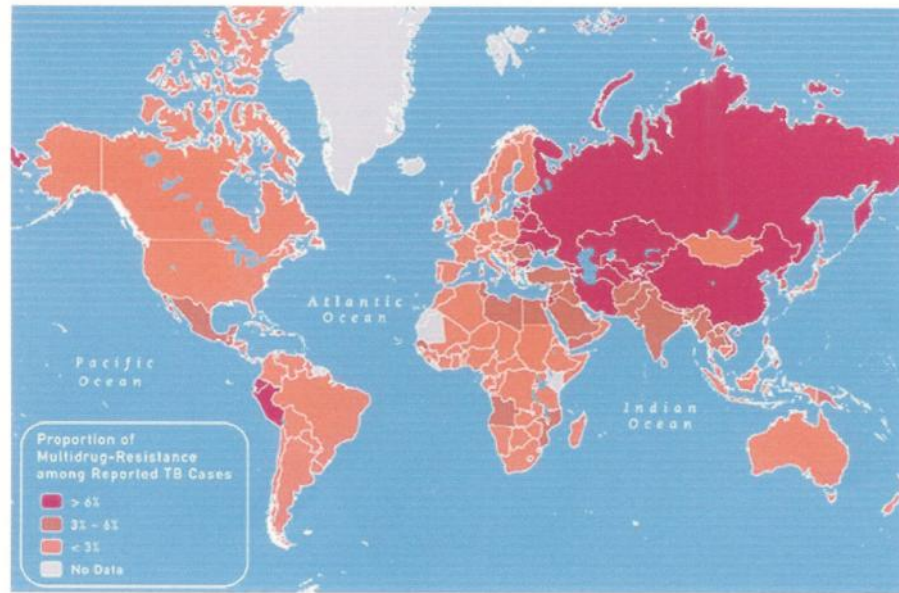
بیماران مبتلا به MDR-TB باید در اتاق‌هایی با فشار منفی و حتماً به دور از بیماران HIV مثبت و سایر شرایط سرکوب کننده سیستم ایمنی نگهداری شوند، چرا که کنترل دقیق این بیماران به معنی کنترل MDR-TB است و این بیماران باید تا گزارش نتیجه منفی کشت در بیمارستان باشند. در موارد پیشرفته بیماری که مقاومت دارویی بسیار زیاد است جراحی انجام می‌شود که مرکز اصلی آن در کلرادو می‌باشد.(National jewish medical and research center)

98 مورد برداشت لوب ریه و 82 مورد pneumonectomies انجام شده است اما با این وجود 3/3 درصد مرگ و میر وجود دارد، همچنین 4 مورد پس از عمل جراحی کشت خلط بیمار مثبت بوده است.

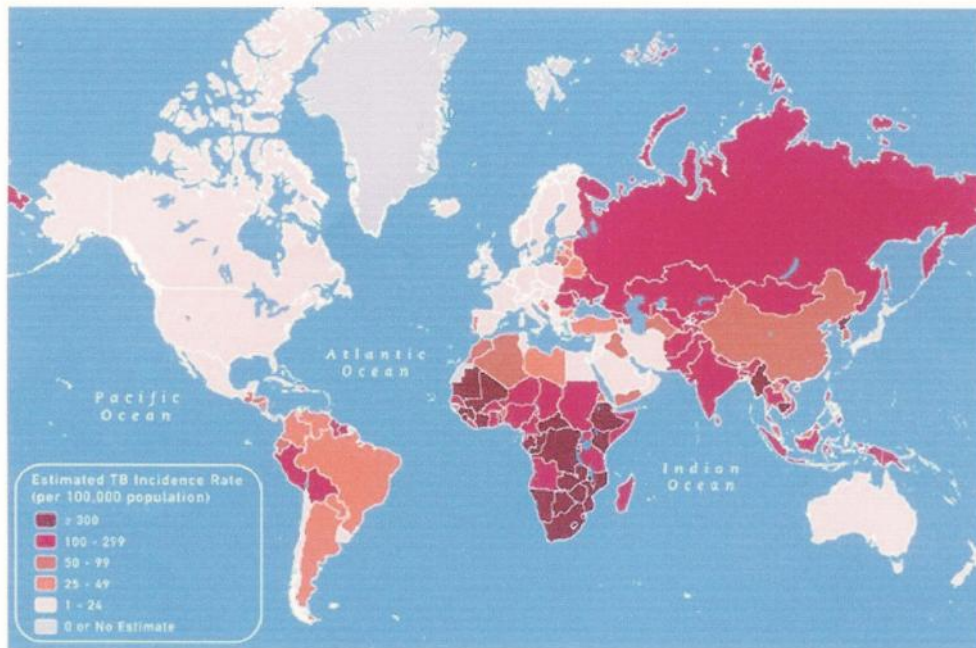
References:

- 1.CDC.treatment of tuberculosis .MMWR Recomm Rep.2010 Jun 20,52(RR-11):1-77
- 2.CDC.Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection .united states .MMWR Recomm Rep.2010.
- 3.world Health organization .Anti-tuberculosis drug resistance in the world :fourth globalreport Geneva :world Health organization 2008.
- 4.world Health organization .Multidrug and extensively drug resistant TB (M/XDR_TB):2010 global report on surveillance and response Geneva :world Health organization ; 2010.
- 5.Scientific facts on Drug –resistant Tuberculosis.Green facts website .2009.03.26

Map 3-16. Proportion of MDR TB among new TB cases, 2009¹



Map 3-15. Estimated TB incidence rates, 2009¹



Map 3-17. Distribution of countries and territories reporting at least one case of XDR TB as of 2010¹

