

## سل مقاوم به درمان: یک معضل جهانی

دکتر مسعود مردانی\*

\* مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

میزان بروز سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) به سرعت در حال افزایش است و بروز تخمینی آن در کل جهان ۴۶۰/۰۰۰ مورد در سال ۲۰۰۵ بوده است (۴).

میزان شیوع سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) در بسیاری از کشورهای در حال توسعه به دلیل کمبود امکانات آزمایشگاهی و تشخیصی مناسب کمتر از میزان واقعی تخمین زده می‌شود. تقریباً دوسوم موارد سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) در ۳ کشور روسیه، چین و هند دیده می‌شود.

در ایران از ۲۰۳۰ بیمار با سل شناخته شده نمونه خلط گرفته شد و با آزمایش میکروسکوپی از نظر باسیل مایکوباکتریوم (AFB) مورد بررسی قرار گرفت و در محیط استاندارد Lowenstein-Jensen کشت داده شد. در ۱۲۸۴ مورد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به داروهای رده اول حساس بود و بدنبال آن در ۱۱۳ بیمار سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) دیده شد. در کل ۱۲ مورد (۱۰/۹٪) از سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) به تمام ۸ داروی رده دوم نیز مقاوم بودند که به آنها سل (XDR-TB: Extensively Drug Resistant TB) گفته می‌شود. در مطالعه اخیر ۲ گروه از سل XDR شرح داده شده است (۶). سل XDR که در آن مایکوباکتریوم تنها به ایزونیاژید و ریفامپین و در نهایت ۳ دارو از ۹ داروی اصلی رده دوم (آمینوگلیکوزید، پلی پپتید، فلوروکینولون، تیوآمیدها، سیکلوسرین و پارآمینوسالیسیلیک اسید) مقاوم بود. این نوع نه تنها یک تهدید جدی برای بیماران مبتلا به سل بوده بلکه مانعی برای اجرای برنامه کنترل سل محسوب می‌گردد.

اگر به این پاتوزنها بسیار مقاوم XDR-TB فرصت رشد و تکثیر داده شود در جامعه با یک معضل وخیم جهانی و بهداشتی روبرو خواهیم شد.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس همچنان به عنوان شایعترین علت مرگهای مرتبط با عوامل بیماریزای عفونی در جهان شناخته می‌شود. در سال ۱۹۹۷ تخمین زده شد حدود ۲ میلیارد نفر به عفونت سلی مبتلا می‌باشند (۳-۱). هر سال ۸-۹ میلیون نفر به عفونت فعال سل مبتلا گشته و در نهایت ۲ میلیون نفر به علت ابتلا به سل و با عوارض ابتلا به آن می‌میرند (۳-۱). سل یک مشکل عمده در بین کشورهای در حال توسعه می‌باشد که ۹۵٪ مبتلایان و ۹۸٪ مرگهای مرتبط با این بیماری در این کشورها رخ می‌دهد. در مناطق آفریقایی که شیوع عفونت HIV زیاد بوده میزان مرگ و میر سل بیش از ۵۰٪ است (۳،۲).

سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۱۹۹۳ از سل به عنوان یک معضل اورژانس بهداشت جهانی نام برد. از آن زمان بروز سل و مرگ و میر مرتبط با آن ثابت مانده است. علی‌رغم موفقیت سنی در این مورد، شاهد مقاومت دارویی غیرمنتظره بودیم که این پدیده در حال حاضر یک تهدید جهانی تلقی می‌گردد.

مقاومت به یک داروی ضد سل از سالها قبل شناخته شده بود. متأسفانه سیر مقاومت دارویی در بیماری سل در نهایت منجر به ایجاد گونه‌های مقاوم به چند دارو شد (MDR-TB: Multi Drug Resistant-TB). تعریف سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) عبارتست از مقاومت به هر دو نوع داروی ایزونیاژید و ریفامپین با یا بدون مقاومت به سایر داروهای رده اول درمان.

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دکتر مسعود مردانی (email: mmardani@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۹/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/۲۷

باعث ایجاد یک پایگاه در جهت ایجاد مقاومت‌های بعدی و ایجاد سل XDR می‌گردند. در سل XDR بدلیل مقاومت به داروهای رده اول و دوم انتخاب درمان بسیار محدود است و از این رو برای اجرای برنامه کنترل سل جلوگیری از بروز موارد سل مقاوم به چند دارو و کاهش سل XDR حیاتی است.

ترکیبات موثر درمانی برای سل مقاوم به درمان محدود و غالباً کم‌اثر می‌باشند. هیچ مطالعه بالینی جهت انتخاب داروی مناسب در درمان سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) انجام نشده است. به علاوه هیچ مطالعه معتبری برای رژیم تجربی در موارد مقاومت دارویی احتمالی صورت نگرفته است. بدین منظور حتی جامعه جراحان توراسیک آمریکا، مرکز کنترل بیماری آمریکا و انجمن متخصصین بیماریهای عفونی آمریکا (ATS-CDC-IDSA) نتوانسته‌اند روشهای یکسان و مناسب در درمان سل مقاوم (XDR-TB) که مبتنی بر شواهد بالینی قوی باشد، ارائه دهند. شاید مداخله جراحی بتواند نقش مهمی در درمان سل مقاوم به چند دارو ایفا کند. جراحی باعث کاهش بار باسیل سل، کاهش سرایت و بهبود نتایج درمان سل مقاوم به چند دارو می‌گردد.

سازمان جهانی بهداشت بیانیه‌ای برای شناسایی سریع و درمان سل XDR صادر کرده است که شاید سبب بهبودی و درمان موفقیت‌آمیز این معضل گردد (۱۲). متاسفانه داروهای ضد سل در دسترس، بطور واضح محدود بوده و گاهی ناکارآمد می‌باشند. تعداد محدودی از داروهای جدید به عنوان یک جایگزین قابل قبول پذیرفته شده‌اند. تلاش برای ایجاد یک واکسن معتبر و موثر هنوز نتیجه‌بخش نبوده است. با نظر به مقاومت دارویی پیشرونده و مرگ و میر جهانی این بیماری به نظر می‌رسد عملی‌ترین و موثرترین استراتژی، پیشگیری از گسترش این بیماری و راهکارهای بهداشتی در آینده می‌باشد. بهبود کنترل عفونت با کاهش سرایت سل بخصوص در بیماران HIV مثبت و سایر جمعیت‌های پرخطر حاصل می‌گردد و بهترین راه پیشگیری از انتشار سل مقاوم به چند دارو و سل XDR در آینده محسوب می‌شود (۱۳).

در مجموع باید گفت سل مقاوم به درمان یک تهدید جهانی است و می‌بایست از انتشار این موارد در آینده، به جهت کاهش بروز سل مقاوم به چند دارو و XDR جلوگیری نمود.

پس از شناسایی سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) در سال ۱۹۹۰ انواع سل مقاوم همچنان در حال رشد بود و مقاومت به داروهای رده اول و دوم سل XDR نامیده شد که اولین بار در نوامبر ۲۰۰۵ شرح داده شد.

سازمان جهانی بهداشت تعاریف سل XDR را بازبینی نمود. به موجب این بازبینی مقاومت به ایزونیازید و ریفامپین (با یا بدون مقاومت به سایر داروهای رده اول)، مقاومت به هر یک از داروهای فلوروکینولونها و مقاومت به حداقل یک داروی تزریقی مورد مصرف در درمان سل (آمیکاسین، کاپرئومایسین یا کانامایسین) را به عنوان سل XDR در نظر گرفتند (۹-۷). این تعریف همانند سل مقاوم به درمان (MDR-TB) یک تعریف جهانی بوده و در حال حاضر ۲٪ کل موارد کشت مثبت سل را شامل می‌شود (۱۰-۸).

در مناطق بسیار اندمیک سرعت رشد سل XDR شاید بیش از ۱۰٪ باشد (۵،۸). در این موارد با توجه به محدودیتهای فراوان در انتخاب دارو جهت درمان این نوع عفونت، مرگ و میر شایع و بین ۱۰۰-۸۰ درصد گزارش شده است (۷،۱۱). در سال ۲۰۰۶ از بین ۵۴۴ بیمار مبتلا به TB ایزوله در آفریقای جنوبی ۵۳ نفر (۹/۷٪) مبتلا به سل XDR بودند که ۵۲ نفر آنها (۹۸٪) در عرض ۲۵ روز پس از تشخیص مردند (۱۱). مقاومت به داروهای استاندارد رده اول درمان نیازمند استفاده از درمان چند دارویی رده دوم می‌باشد. درمانهای رده دوم کم‌اثرتر، توکسیک‌تر، گرانتز، کمتر در دسترس و یا نامناسب‌تر بودند و به همین دلیل آنها را در رده دوم درمان قرار می‌دهیم. داروهای رده دوم درمان سل همچنین برای دوره‌های درمانی کوتاه مدت نامناسب بوده و نیازمند مصرف طولانی مدت می‌باشند که البته باعث افزایش هزینه و عوارض جانبی می‌گردد. هزینه و دوره درمان، مشکلات اصلی در استفاده از این داروها در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. با توجه به کاهش کارایی این داروها، شکست در درمان سل مقاوم به درمان شایعتر است. در حقیقت داروهای رده دوم که در دسترس هستند، ۵-۸ برابر بیش از داروهای رده اول سبب شکست درمانی می‌گردند.

درمان ناکارآمد MDR-TB بواسطه کارایی ضعیف داروها یا عدم تحمل درمان طولانی مدت و یا سمیت دارویی بیشتر

**REFERENCES**

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of future global tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:49.
3. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. A review of current epidemiological data and estimations of current and future incidence and mortality from tuberculosis. *Tuberculosis Program*. Geneva: World Health Organization; 1993.
4. Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Nunn P, Raviglione MC. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. *Clin Infect Dis* 2007;44:61-4.
5. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194: 479-85.
6. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansoori SD, Zarifi AZ, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 year of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis* 2006;43:841-7.
7. World Health Organization. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR- TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-2.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Extensively drug-resistant tuberculosis. United States, 1993-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:250-3.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
10. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007;29:423-7.
11. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
12. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, CDC. guidelines for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-141.
13. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006;367:952-5.