

فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری وابسته به انجمن متخصصین بیماری‌های عفونی و گرمسیری
سال یازدهم، شماره ۳۲، صفحات ۲۳ تا ۲۸، بهار ۱۳۸۵

مقایسه اثر دو روش Dots و پیشنهادی بر سل ریوی خلط مثبت مشکوک به MDR-TB

دکتر سید محمد علوی^{۱*}، دکتر محمد جعفر ید^۲، عبدالامام سعیدی^۳

۱. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۲. پزشک هم‌هنگ کننده سل استان خوزستان. مرکز بهداشت استان خوزستان

۳. کارشناس مبارزه با بیماری‌ها. مرکز بهداشت شهرستان سوسنگرد. استان خوزستان

* آدرس برای مکاتبه: بیمارستان آموزشی رازی اهواز- بخش عفونی- گروه آموزشی بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور
alavi1329dr@yahoo.com

پذیرش برای چاپ: بهمن هشتاد و چهار

دریافت مقاله: آبان هشتاد و چهار

چکیده

سابقه و هدف: در آغاز قرن بیست و یکم سازمان بهداشت جهانی بیماری سل را هنوز یک مشکل جهانی می‌داند. نکته اصلی در این مسئله پیدایش و انتشار سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) می‌باشد. طرح DOTS نیز که برای موارد مقاوم سل ارائه شده است در اجرای برنامه درمان سل با تأخیر عمل می‌کند. هدف این مطالعه مقایسه رژیم استاندارد DOTS با رژیم پیشنهادی ۱۸ ماهه در بیماران مسلول ریوی مظنون به MDR-TB بود.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی ۳۵ مسلول ریوی خلط مثبت مظنون به MDR-TB وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی و با رعایت اخلاق پزشکی در یک گروه ۲۵ نفره با روش استاندارد (روش فعلی) و یک گروه ۱۰ نفره با رژیم پیشنهادی این مطالعه تقسیم شده و در طی درمان و پس از آن از لحاظ بهبودی، منفی شدن خلط (در پایان ماه‌های دوم، پنجم، نهم و انتهای درمان) و عوارض دارویی مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای تجزیه و تحلیل نتایج آزمون دقیق Fisher با قبول مرز معنی‌داری روی $P < 0/05$ و نرم افزار SPSS 11.5 استفاده شد.

یافته‌ها: کلیه بیماران مرد بوده و میانگین سنی گروه درمان استاندارد (DOTS) ۳۸/۷ و گروه پیشنهادی ۳۹/۳ سال بود. منفی شدن خلط در پایان ماه دوم، پنجم، نهم و خاتمه درمان در روش استاندارد به ترتیب ۴۰٪، ۶۰٪ و ۸۰٪ و در روش پیشنهادی به ترتیب ۷۰٪، ۹۰٪ و ۹۰٪ بود. این دو روش از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند. در هیچ یک از دو گروه عوارض دارویی که مانع ادامه بررسی شود نیز رخ نداد.

نتیجه گیری: گرچه ظاهراً به نظر می‌رسد که روش پیشنهادی زودتر باعث منفی شدن خلط می‌شود و با میزان بهبودی بیشتری همراه است ولی از نظر آماری بین این روش و dots اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌شود که احتمالاً به علت کمی تعداد نمونه‌ها می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌شود که برای بررسی دقیق‌تر، مطالعه در مقیاس وسیع‌تر و با تعداد نمونه بیشتر انجام گردد.

واژگان کلیدی: MDR-TB، رژیم درمانی استاندارد DOTS، رژیم پیشنهادی

مقدمه

سل بیماری عفونی مزمنی است که در طول تاریخ خود فراز و نشیب‌های فراوانی داشته است. زمانی به آن طاعون سفید می‌گفتند. بعدها که عامل بیماری و شناختن راههای سرایت توسط دانشمندان روشن شد نور امیدی مبنی بر این که این بیماری به زانو در آمده است در بشر پیدا شد (۲۰۱). در سال‌های اخیر در اثر بی‌توجهی به بیماری و یک سری از عوامل نظیر جنگ، مهاجرت‌ها و بروز پاندمی عفونت ویروس ایدز در زمانی که تصور می‌شد بیماری کنترل شده است، مجدداً بیماری سل سیر صعودی به خود گرفت، به طوری که در آغاز قرن بیست و یکم سازمان بهداشت جهانی بیماری سل را یک اورژانس جهانی اعلام کرد زیرا به رغم این که عامل این بیماری کاملاً شناخته شده است و داروهای مؤثر و قوی بر ضد آن وجود دارد و اپیدمیولوژی آن نیز مشخص می‌باشد هنوز مشکل جهانی محسوب می‌شود (۳-۱). نکته اصلی در این زمینه پیدایش و انتشار باسیل‌های سل مقاوم به داروهای ضد سل است (۱، ۴). اکنون خطر تبدیل شدن بیماری سل به یک مریضی غیر قابل علاج مطرح است (۵، ۶).

معنی این رویداد این است که متأسفانه به رغم یک قرن تلاش و تحقیق، سالهای آتی مستلزم اقداماتی است که بسیار فراتر از اقداماتی است که تاکنون در این زمینه صورت گرفته است (۳ و ۷). با ارائه استراتژی DOTS جهت کنترل این بیماری انتظار می‌رفت که مشکلی بروز سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) کنترل شود (۱، ۸، ۹).

بررسی چند ساله سل پس از اجرای این استراتژی نشان داده است که به رغم این که موارد شکست درمان و عود بیماری و در نتیجه سل مقاوم به چند دارو کاهش یافته ولی میزان بروز آن تغییری نکرده است (۷، ۱۰، ۱۱). مراجعه بیماران ریوی خلط مثبت به رغم دو دوره درمان ضد سل طبق این استراتژی گواه این مدعا است. بررسی‌های انجام شده حاکی از افزایش موارد MDR-TB می‌باشد (۱۱). بروز سالبانه سل مقاوم در آمریکا، شرق اروپا، چین، روسیه، و ایران به ترتیب ۱/۱۴٪، ۱۱٪، ۵٪ و ۵٪ موارد سل ریوی می‌باشد (۱۱). گزارشاتی مبنی بر وقوع اپیدمی‌های عفونت بیمارستانی

MDR-TB و انتقال آن به پرسنل بیمارستانی اهمیت موضوع را بیشتر نمایان می‌کند (۱، ۲ و ۱۲).

با توجه به این که کشت و آنتی بیوگرام باسیل سل در مراکز محیطی و شهرستان‌ها و حتی استان‌های کشور انجام نمی‌شود (۵، ۶) و انجام کشت مدت زمان زیادی را از دست می‌دهد (۱، ۲) لذا تعیین مقاومت باسیل سل به دارو از طریق سنجش MIC و یا روش PCR میسر نیست و روش کلینیکی و انجام آزمایش ساده خلط برای پیگیری بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱، ۲، ۵ و ۶). با هدف ارایه راهکاری برای درمان سل پیشرفته در موارد بالینی که بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک احتمال MDR-TB در آنها قویاً مطرح می‌باشد (۱، ۲) مطالعه حاضر در بیماران سل ریوی خلط مثبت مراجعه کننده به مطب و بخش عفونی و مرکز سل) از سراسر استان خوزستان در خلال سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۱ به صورت مقایسه دو رژیم درمانی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این کار آزمایشی بالینی روی بیمارانی که در خطر بالای ابتلا به سل مقاوم بودند انجام گرفت. کلیه بیماران مرد و در محدوده سنی ۳۰-۵۵ سالگی قرار داشتند. افرادی در این مطالعه وارد شدند که به علت داشتن سل ریوی خلط مثبت قرار بود درمان ضد سل دریافت کنند (۵). بیمارانی که اسمیر مثبت خلط حداقل در دو نوبت داشته و در رادیوگرافی سینه کاویته درشت یا کاویته‌های متعدد و یا درگیری دو لب ریه و یا دو طرفه داشتند و از نظر اپیدمیولوژی سوابقی دال بر تماس با سل مقاوم شناخته شده داشتند یا در زندان بیمار شده بودند و یا اعتیاد تزریقی یا عفونت HIV داشتند، مظنون به MDR-TB تلقی شدند (۱، ۲ و ۵). بیماران به طور تصادفی در دو گروه قرار داده شدند. هدف از مطالعه را برای بیماران گروه دوم شرح دادیم اگر موافقت نمی‌کردند که تحت درمان پیشنهادی قرار گیرند در گروه اول قرار گرفتند. در گروه اول ۲۵ نفر و در گروه دوم ۱۰ نفر جای گرفتند. رژیم‌های درمانی که مورد استفاده قرار گرفتند در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است.

یافته ها

تمام ۳۵ بیمار، مرد و در محدوده سنی ۳۰-۵۵ سالگی قرار داشتند. میانگین سنی بیماران گروه اول با روش استاندارد ۳۸/۷ و در گروه دوم با روش پیشنهادی ۳۹/۳ سال بود. وضعیت باکتریولوژیک خلط بیماران که در زمانهای پی در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

از نظر عوارض جانبی دارویی در گروه ۱ و در ماه دوم، در یک بیمار به علت بروز علائم هپاتیت، داروها قطع شد و بعد از طبیعی شدن مجدداً داروها شروع شد که اتفاق دوباره‌ای رخ نداد. دو نفر خارش پیدا کردند که با هیدروکسی زین بر طرف شد. در گروه ۲ دو نفر عارضه هپاتیت داشتند (یک نفر فقط افزایش ALT و AST) داشت و یک نفر هپاتیت بالینی یافت که با قطع داروها و نرمال شدن تست‌های عملکرد کبدی مجدداً داروها شروع شدند و سه نفر هم خارش جزئی داشتند. از بیماران گروه ۱ سه نفر در پایان مطالعه و در پیگیری‌های بعد از ماه ۱۸ فوت کردند. (علت دیگری به جز بیماری سل برای آنها تشخیص داده نشد). ولی از گروه ۲ فوتی مشاهده نشده است گر چه آخرین بیمار باقیمانده خلط مثبت وضع بالینی مناسبی ندارد. اختلاف معنی داری بین دو روش درمانی از نظر نسبت افراد بهبود یافته وجود ندارد به طوری که بین دو گروه اختلاف معنی داری از نظر میزان منفی شدن خلط در پایان ماه دوم و در ماه پنجم و در پایان درمان وجود ندارد. بین دو گروه از نظر مرگ و میر اختلاف وجود داشت. از نظر عوارض دارویی بین دو گروه اختلافی وجود نداشت.

نظر به این که امکان بررسی کشت و آنتی بیوگرام در همه جا وجود ندارد (۱۵و۵) از روش کلینیکی و با بهره‌گیری از بررسی باکتریولوژیک خلط به روش مستقیم (رنگ آمیزی خلط) پاسخ به درمان مورد ارزیابی قرار گرفت (۵). هر دو گروه بیماران در پایان ماه دوم، پنجم و ششم مورد بررسی خلط از نظر AFB قرار گرفتند. بیماران بدون سرفه و خلط، خلط منفی تلقی شدند. اگر بیماران گروه ۱ در پایان ماه دوم هنوز خلط مثبت داشتند یک ماه دیگر رژیم دارویی ادامه می‌یافت (۵). در پایان ماه سوم از این بیماران و بیماران گروه ۲ نیز آزمایش خلط انجام می‌شد از کلیه بیماران در پایان ماه ۶، ۹، ۱۲، ۱۵ و ماه ۱۸ در صورت داشتن خلط یا سرفه (در افرادی که سرفه خشک و کم خلط داشتند با روش Induced sputum) نمونه‌گیری می‌شد و مورد آزمایش قرار می‌گرفتند. منفی شدن خلط در پایان ماه دوم و پنجم به عنوان معیار پاسخ مناسب به درمان و مثبت باقی ماندن خلط در پایان ماه پنجم بعد از درمان و در خاتمه درمان به عنوان شکست در درمان تلقی شدند (۵،۱).

هر دو گروه بیماران از نظر عوارض دارویی سل و به خصوص هپاتیت مورد بررسی بالینی دقیق و آزمایشگاهی (انجام تست‌های عملکرد کبدی) قرار گرفتند و هر گونه عارضه‌ای ثبت شد (۵،۲،۱). در صورت ابتلا به عوارض شدید و یا هپاتیت، داروها قطع و در بیمارستان بستری شدند (۵،۱). نتایج حاصل با استفاده از Fisher exact test، با قبول مرز معنی داری روی $P < 0/05$ و با استفاده از نرم افزار SPSS Ver 11.5 تجزیه و تحلیل شد.

جدول ۱- رژیم درمانی طبق استراتژی DOTS (رژیم استاندارد)

مرحله درمانی	بیماران تحت درمان	مرحله حمله‌ای	مرحله نگهدارنده
Cat I	بیماران جدید ریوی با خلط مثبت	دو ماه E,Z,R,H	۴ ماه H,R
Cat II	بیمارانی که بعد از درمان کامل با Cat I هنوز خلط مثبت است	دو ماه S,E,Z,R,H و سپس یک ماه H,Z,R,E	۵ ماه H,R

H=Isoniazid , R=Rifampicin , Z=Pyrazinamide , E=Ethambutol , S=Streptomycin

CatI درمان مرحله اول CatII درمان مرحله دوم

جدول ۲- رژیم پیشنهادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت

گروه درمانی	بیماران تحت درمان	مرحله حمله‌ای	مرحله نگهدارنده
روش پیشنهادی	بیمارانی ریوی خلط مثبت مظنون به MDR-TB	۳ ماه OF,AM, E,Z,R,H	اگر خلط منفی شود ۱۵ ماه H,R,E اگر خلط منفی نشود ۱۵ ماه Z,OF,E,C

R=Rifampicin,Z=Pyrazinamide,E=Ethambutol,H=Isoniazid, AM=Amikacin,OF=Ofloxacin,C=Clofazimine

جدول ۳- وضعیت باکتریولوژیکی خلط از نظر وجود AFB در پایان ماههای درمان

گروه درمانی	تعداد	ماه ۲		ماه ۳		ماه ۵		ماه ۶		ماه ۹		ماه ۱۲		ماه ۱۵		ماه ۱۸	
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
استاندارد	۲۵	۱۵	۱۰	۱۵	۱۰	۱۵	۱۰	۱۵	۱۰	۲۰	۵	۲۰	۵	۲۰	۵	۲۰	۵
پیشنهادی	۱۰	۳	۸	۲	۸	۱	۹	۱	۹	۱	۹	۱	۹	۱	۹	۱	۹

بحث

مطالعه ما شانس مزمن شدن بیماری در پایان درمان DOTS ۲۰٪ بود در حالیکه بیمارانی که از همان ابتدا تحت درمان با رژیم پیشنهادی در این مطالعه قرار گرفتند شانس مزمن شدن در آنها ۱۰٪ بود. میزان مرگ و میر در گروهی که باروش DOTS تحت درمان قرار گرفتند بالا بود. علت این امر شاید به علت از دست رفتن زمان زیاد ناشی از اجرای Cat I و سپس Cat II در آنها باشد. میزان مرگ ناشی از بیماری سل در گروه ۱ حدود ۱۲٪ بود در حالی که در گروه ۲ مرگ و میری مشاهده نشد. در روش پیشنهادی گرچه از داروهای بیشتری نیز استفاده شده است ولی با عوارض بیشتری در مقایسه با روش استاندارد همراه نبود. نتایج این مطالعه نشان داد اگر افرادی که تحت عنوان سل ریوی خلط مثبت شناخته شده‌اند و شدت بیماری در آنها از نظر درگیری ریه‌ها وسعت بیشتری دارد (درگیری هر دو ریه) و یا دارای کاویته درشت هستند و از نظر اپیدمیولوژی در گروه پرخطر (سابقه زندانی شدن یا اعتیاد تزریقی یا آلودگی به HIV و یا تحت تماس نزدیک با مورد شناخته شده (MDR-TB) قرار دارند (۱۵ و ۲۰، ۱۵ و ۲۰)، از همان ابتدا تحت درمان با رژیم پیشنهادی (ایزونیازید + ریفامپین + اتابوتول + پیرازین آمید + امیکاسین + افلوگزاسین) قرار گیرند و بعد از سه ماه دوره حمله‌ای در صورتی که در پایان ماه سوم خلط آنها منفی شده باشد به مدت ۱۵ ماه، تحت درمان نگهدارنده با (اتامبوتول + ریفامپین + ایزونیازید) و یا چنانچه در پایان ماه سوم خلط آنها هنوز مثبت

سل مقاوم به درمان به سلی گفته می‌شود که به دارو یا داروهای ضد سل پاسخ ندهد. در حقیقت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس چه به صورت اولیه و چه به صورت ثانویه ممکن است به داروهای اصلی سل مقاوم شود (۲، ۱). اگر باسیل سل حداقل به دو داروی ریفامپین و ایزونیازید مقاوم باشد به آن MDR-TB گفته می‌شود (۱، ۲، ۵، ۱۳، ۱۴ و ۱۵). از نظر کلینیکی به بیماری که علیرغم ۵ ماه درمان با داروهای ضد سل (رژیم استاندارد) هنوز در خلط او AFB دیده شود MDR-TB گفته می‌شود (۱، ۵ و ۱۵) از نظر آزمایشگاهی اگر در آنتی بیوگرام انجام شده خلط بیمار مسلول باسیل سل حداقل به دو داروی ریفامپین INH در محیط کشت اختصاصی مقاوم باشد MDR-TB گفته می‌شود (۱، ۲، ۵، ۱۵، ۱۶، ۱۷ و ۱۸). طبق این مطالعه افرادی که از نظر بروز MDR-TB در گروه پرخطر هستند (۲، ۱) اگر از همان ابتدا تحت درمان با داروهای اصلی ضد سل (خط اول) به همراه حداقل دو داروی خط دوم سل (امیکاسین و افلوگزاسین) قرار گیرند گرچه شانس پاسخ به درمان و منفی شدن خلط آنها در ماه پنجم بیشتر از افرادی است که طبق طرح DOTS تحت درمان قرار می‌گیرند (۹۰٪ در مقابل ۶۰٪) ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست. بیمارانی که طبق طرح DOTS درمان شدند و در پایان درمان ۱۵ ماهه (Cat I, Cat II) هنوز خلط مثبت داشتند و سپس تحت درمان با داروهای خط اول و خط دوم قرار گرفتند، شانس تغییر نتیجه خلط از مثبت به منفی خیلی کم بود. در

ریوی مزنون MDR-TB این روش به عنوان الگوومبنائی برای مطالعات بالینی بعدی در مقیاس وسیع تر و با تعداد نمونه بیشتر قرار گیرد.

تشر و قدر دانی

نگارندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از ریاست محترم، پزشکان و پرسنل سخت کوش اداره مبارزه با بیماریها و کارشناسان آزمایشگاه رفرانس مرکز بهداشت استان خوزستان و آقای دکتر مرادزادگان مسئول آزمایشگاه پاستورهم چنین آقای مهندس تابش عضو هیات علمی گروه آمار دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که نهایت همکاری را در اجرای هر چه بهتر این طرح داشته‌اند، اعلام مینمایند.

باشد، ۱۵ ماه تحت درمان با (اتامبوتول و اوفلوگزاسین و پیرازین آمید و کلوفازیمین) قرار گیرند، شانس بهبودی Cure rate حداکثر و شانس بروز MDR-TB حداقل و میزان مرگ و میر نیز نزدیک به صفر خواهد بود. نظر به اینکه مطالعه در تعداد محدودی از بیماران مسلول ریوی خلط مثبت انجام شده است (به سبب رعایت اخلاق پزشکی و کسب رضایت بیماران برای درمان با روش پیشنهادی) برای ارزیابی روش پیشنهادی در گروه پر خطر از نظر سل مقاوم به درمان نیاز به بررسی با حجم نمونه بیشتر می باشد لذا با توجه به شرایط کنونی و اپیدمیولوژیک منطقه و جمعیت قابل توجه افراد معتاد تزریقی (که اکثریت بیماران ما را تشکیل می دادند) و میزان نسبتا بالای MDR-TB در کشور ما (۱۱) پیشنهاد می‌کنیم جهت دستیابی به یک روش درمانی موثر و مفید برای بیماران سل

REFERENCES

- 1-Fitzgerald D, Haas DW, Mycobacterium tuberculosis In: Mandell, Douglas, and Bennetts. Principles and Practice of Infectious Diseases. sixth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 248;2852-2886.
- 2- Ravigione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis .In :Kasper, Braunwald, Hauser, Lango, and Jameson Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGrawHill; 2005. 150;953-966.
- 3-Cegielsk JP: The global Tuberculosis situation; Progress and Problems in the 20th century, prospects for the 21st century . Infect Dis Clin Norrth Am, 2002; 16:1-8.
- ۴- عزیزی فریدون، حاتمی حسین، محسنی، اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای شایع در ایران - ویراست دوم تهران نشر اشتیاق ۱۳۷۹ / صفحه ۴۵-۶۰۳.
- ۵- میرحقانی سعید، ناصحی فهیمه، راهنمای کشوری مبارزه با سل. تهران: مرکز نشر صدا. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مرکز مدیریت بیماریها؛ ۱۳۸۱. ۱۳-۱۴.
- ۶- ولایتی علی اکبر، مالک مالک، مسجدی محمد رضا، طباطبائی سید جواد، راهنمای مبارزه با سل چاپ دوم. تهران: مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی. ۱۳۷۶. ۳-۱۰.
- 7-Young DB: Ten years of research progress and whats to come. Tuberculosis. 2003;83:77-81
- 8- Who report on TB epidemic. WHO. 2000.

- 9-World Health Organization, Anti tuberculosis Drug resistant in the World. WHO Report.WHO, Geneva, Switzerland , WHO/CDC/TB/97.229.
- 10- Weis SE, Soleum PC, Blais FX. The effect of Directely Observed Therapy on the rates of Drug resistance and relapse in tuberculosis. N. Engl J Med .1994;330: 79-84.
- 11-Espinol MA, Laszlo A,Simonsen L. Global trend in resistance to antituberculosis drugs World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Diseases Working Group on antituberculosis drugs Resistance Surveillance.N Engl J Med.2001;344:1294-1303.
- 12- Centrs for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventig. The transmission of Mycobacterium tuberculosis in health – care facilities. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994; 43:1-32.
- 13-Infectious Disease Society of America,Center for Disease Control and Prevention :Treatment of Tuberculosis.Am J Respir Crit Care Med.2003; 167:603-610.
- 14-American Thoracic Society/ Center for Disease Control and Prevention/ Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med.2003(special issue); 167:603-622.
- 15-World Health Organization : Treatment of Tuberculosis,Guidelines for National rogrammes, Geneva, World Health Organization,2003 .
- 16-World Health Organization, Tuberculosis Hand book , WHO ,Geneva Switzer land : Who/TB/ 98.253.
- 17-Center for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society. CDC and Infectious Disease Society of America ; MMWR.Morb Mort wkly Rep. 2003; 52: 1-88.
- 18- Iseman MD. Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis.N Engl J Med .1993; 329: 784-791.