

بررسی مقاومت دارویی ضد سل در بیماران اسمیر مثبت

دکتر عبدالله عباسی^۱ - دکتر محمد جعفر گلعلی پور^۲

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مشکلات اساسی در درمان بیماری سل در دنیای امروز، موضوع مقاومت دارویی این بیماری است؛ زیرا علاوه بر پر هزینه بودن درمان و خطر بالای مرگ و میر، تهدیدکننده کنترل این بیماری نیز می‌باشد. تحقیق حاضر با هدف تعیین مقاومت دارویی سویه‌های ایزوله شده از بیماران مبتلا به سل نسبت به داروهای ضد سل (ایزونیازید، ریفامپین، اتاموتول و پیرازینامید) انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، تمام بیماران مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی، درمانی روستایی و شهری گرگان به مدت ۲ سال که نتیجه آزمایش اسمیر خلط آنان با روش ذیل - نلسون مثبت بود، به شرط آن که قبلاً سابقه ابتلا و یا درمان نداشته باشند، جمع‌آوری گردید. ابتدا بیماران با داروهای ضد سل نسل اول طبق برنامه توصیه شده سازمان بهداشت جهانی (WHO) مورد درمان قرار گرفتند. در صورت مثبت بودن اسمیر خلط پس از پایان ماه چهارم اجرای مرحله دوم درمان (Cat II) آغاز می‌شد؛ سپس در صورت مثبت ماندن اسمیر پس از پایان این مرحله، کشت تهیه و آنتی بیوگرام با روش استاندارد Proportional انجام می‌گرفت.

یافته‌ها: از ۲۶۰ بیمار تازه مبتلا شده (New Case) ۳۱ بیمار همچنان پس از پایان ماه چهارم درمان، اسمیر مثبت داشتند که پس از اجرای مرحله دوم درمان (Cat II) فقط ۲ بیمار اسمیر خلط مثبت داشتند که پس از آنتی‌بیوگرام مشخص شد که فقط ۱ بیمار نسبت به ایزونیازید و ریفامپین مقاوم بوده است. **نتیجه‌گیری:** شیوع و میزان مقاومت دارویی سویه‌های مایکو باکتریوم مورد مطالعه نشان داد که مقاومت در اینجا هنوز بسیار جدی نیست؛ به همین دلیل توجه دقیق به منظور جلوگیری از به وجود آمدن سویه‌های مقاوم و انتشار آن را می‌طلبد.

کلید واژه‌ها: مایکوباکتریوم؛ توبرکلوزیس؛ مقاومت دارویی؛ New Case؛ MDR

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۰؛ شماره ۱؛ سال ۱۳۸۳)

^۱ (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

آدرس: گرگان - دانشگاه علوم پزشکی گلستان تلفن: ۰۱۷۱-۴۴۲۱۶۶۱ دورنگار: ۰۱۷۱-۴۴۲۱۶۶۱ پست الکترونیکی: abdolbas@yahoo.com

^۲ دانشیار گروه آموزشی آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

مقدمه

بیماران ابتدا تحت درمان استاندارد چهار دارویی ضد سل یعنی ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازینامید قرار گرفتند و اسمیر خلط مجدد پس از پایان ماه دوم درمان انجام شد و در صورت مثبت بودن، استفاده از چهار دارو یک ماه دیگر ادامه می‌یافت و در صورت منفی بودن اسمیر پایان ماه دوم ادامه درمان محدود به استفاده از دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین می‌شد؛ سپس از هر دو گروه در پایان ماه چهارم اسمیر تهیه و در صورت مثبت بودن اسمیر خلط بیماران مرحله دوم درمان (Cat II) برای آنها اجرا می‌شد؛ چنانچه پس از پایان درمان مرحله دوم، اسمیر خلط مثبت می‌شد، جهت کشت و آنتی‌بیوگرام به بیمارستان مسیح دانشوری مرکز مبارزه با سل و بیماریهای ریوی ارسال می‌شد. روش آنتی‌بیوگرام، روش استاندارد Proportional بود.

یافته‌ها

در این تحقیق، در مجموع ۲۶۰ بیمار اسمیر مثبت مبتلا به سل که سابقه درمان و یا ابتلا به سل را نداشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۸/۵٪ از این افراد مذکر و ۵۱/۵٪ مؤنث بودند. شایعترین گروه سنی مبتلا به سل، سنین ۲۴-۱۵ سال بود (جدول ۱). از ۲۶۰ بیمار مبتلا به سل، ۳۱ بیمار پس از پایان ماه دوم درمان و ۹ بیمار در ابتدای ماه پنجم درمان و ۲ بیمار پس از اجرای مرحله دوم درمان (Cat II) همچنان اسمیر خلط مثبت داشتند که پس از آنتی‌بیوگرام مشخص شد فقط ۱ بیمار نسبت به ایزونیاژید و ریفامپین و بیمار دیگر به تمام داروها مقاوم بوده و مشخص گردید که وی داروها را به صورت منظم و با دوز تعیین شده مصرف نمی‌کرده است.

جدول ۱- توزیع سنی بیماران مسلول مورد بررسی در شهرستان گرگان در فاصله زمانی سالهای ۷۷ تا ۷۹

گروه سنی	تعداد	درصد
۰-۱۴	۱۰	۳/۸
۱۵-۲۴	۶۵	۲۵
۲۵-۳۴	۲۵	۹/۶
۳۵-۴۴	۳۷	۱۴/۳

در هر سال ۶/۵ میلیون نفر به بیماری سل مبتلا و بیش از ۲/۴ میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۱). بروز سالیانه و مرگ در اثر این بیماری آن را تبدیل به یک معضل بهداشتی عمده در بیشتر کشورهای جهان نموده است (۲). اهمیت موضوع زمانی بیشتر احساس می‌شود که بروز موارد سل مقاوم به چند دارو (Multiple Drugs Resistance: MDR) مطرح باشد؛ به طوری که در حال حاضر از تمام کشورهای جهان گزارش شده است (۳، ۴).

باسیل مقاوم به چند دارو عبارت است از باسیلی که حداقل به دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم باشد (۸). با توجه به شیوع بالای بیماری سل در ایران بویژه در استان گلستان و ظهور سل مقاوم به درمان بالاخص نوع MDR و امکان گسترش این سویه‌ها به سایر نقاط ایران و با توجه به بالا رفتن احتمال مرگ و میر و شکست درمان بیماران مبتلا به سل مقاوم (۵) و افزایش زمان و هزینه درمان و از همه مهمتر تهدید جدی کنترل بیماری سل در اثر سویه های مقاوم (۷، ۶) بر خلاف مطالعات فراوان در دیگر کشورهای جهان، مطالعات اندکی در ایران صورت گرفته است. با توجه به موقعیت جغرافیایی شهرستان گرگان و همچنین همسایه بودن با کشورهای با شیوع بالای سل و به علت مهاجرپذیر بودن نیاز به انجام این مطالعه کاملاً محسوس بود؛ به همین دلیل مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان مقاومت دارویی ضد سل در بیماران اسمیر مثبت این شهرستان و روستاهای اطراف آن انجام شد تا با شناخت میزان شیوع مقاومت بهترین شیوه درمانی انتخاب و از گسترش مقاومت جلوگیری گردد.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی که از مهر ماه ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ به طول انجامید، به مدت ۲ سال از همه بیماران مشکوک به سل ریوی اسمیر خلط تهیه و سپس به روش ذیل - نلسون رنگ آمیزی گردید و پس از مشاهده باسیل Acid Fast وارد مطالعه شدند.

۱۲/۷	۳۳	۴۵-۵۴
۱۷/۶	۴۶	۵۵-۶۴
۱۷	۴۴	>۶۴
۱۰۰	۲۶۰	جمع کل

بحث و نتیجه گیری

با گسترش ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و بیماری ایدز در جهان و تغییر شرایط زندگی افراد و ازدیاد جمعیت در کشورهای در حال توسعه در حال حاضر این بیماری با توجه به مقاومت دارویی ضد سل به یک معضل بهداشتی جوامع بشری تبدیل شده است (۲).

این مطالعه اولین گزارش موارد MDR از استان گلستان می باشد که در فاصله سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ بر روی ۲۶۰ بیمار مبتلا به سل جدید انجام شد و نشانگر شیوع بسیار پایین مقاومت دارویی (کمتر از ۰/۵٪) می باشد. با توجه به این که پس از اجرای مرحله دوم درمان (Cat II) آنتی بیوگرام انجام شد، به نظر می رسد میزان مقاومت اولیه بسیار بالاتر باشد. نتیجه این مطالعه با تحقیق یاقوت در شیراز که مقاومت دارو در آن صفر گزارش شد (۱۱)، تقریباً مشابه است؛ این امر را می توان به تازه مبتلا شدن بیماران و عدم وجود بیماران ارجاعی در مطالعه حاضر و تحقیق فوق (۱۱) مرتبط دانست.

یافته های این پژوهش با مطالعه قاضی سعید در تهران (۹) با میزان مقاومت ۲۷/۹٪ و مطالعه منصوری (۱۰) در طول سالهای ۷۴ تا ۷۵ در مرکز بیماریهای سل با میزان ۱۰۰٪ مشابهت ندارد؛ این اختلاف را می توان به ماهیت مطالعه نسبت داد؛ چون تمام بیماران مورد بررسی در این مطالعه، موارد تازه مبتلا شده (New Case) بودند و سابقه درمان قبلی نداشتند؛ ولی همه بیماران مورد مطالعه در تحقیقات فوق بیماران ارجاعی از دیگر مناطق کشور بودند که به درمانهای اولیه پاسخ نداده بودند؛ پس انتظار بر این است که میزان مقاومت بالاتر گزارش شود؛

همچنین یافته های یک پژوهش بسیار بزرگ انجام شده در ۳۶ کشور جهان جهت بررسی مقاومت دارویی ضد سل نشان داد که کشورهای آمریکایی مثل جمهوری دومینیکن از میزان بسیار

بالای مقاومت برخوردار بودند؛ علت این شیوع را می توان به ضعف سیستم کنترل سل نسبت داد؛ اگر چه مسأله مهاجرت را نیز می توان به عنوان علت ذکر نمود (۱۲).

همچنین در کشورهای آفریقایی با وجود آلودگی بسیار زیاد عفونت HIV و نیز ضعف سیستم کنترل سل، بر خلاف آنچه انتظار می رفت، مقاومت بسیار پایین بود؛ ممکن است بتوان علت پایین بودن شیوع مقاومت را به درمان تحت نظارت سیستم بهداشتی نسبت داد (۱۳).

در کشورهای اروپای غربی شیوع مقاومت چند دارویی بسیار پایین و حدود ۱٪ گزارش شده است؛ ولی در بعضی از کشورها مثل اسپانیا ۲۸٪ از بیماران مبتلا به سل همزمان عفونت HIV نیز دارند؛ با این وجود، میزان مقاومت دارویی زیر ۰/۵٪ گزارش شده است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۱۴).

در کشورهای آسیایی که سل یک بیماری آندمیک است (۱۳) شیوع مقاومت بسیار متفاوت است؛ در بعضی کشورها مثل کره بسیار پایین است (۱۵) و در بعضی از کشورها مثل هندوستان مقاومت چند دارویی ۱۳/۳٪ گزارش شده است (۱۳).

با وجود مهاجرپذیر بودن استان مورد بررسی، علت پایین بودن میزان مقاومت را می توان به شیوع بسیار پایین عفونت HIV در این منطقه، در دسترس نبودن داروهای ضد سل در خارج از سیستم بهداشتی در زمان مطالعه و قبل از آن بخصوص ریفامپین و نظارت دقیق سیستم های بهداشتی بر روند درمان بیماران نسبت داد؛ همچنین این مطالعه بر روی بیماران تازه مبتلا شده، انجام شد و سنجش مقاومت، پس از درمان با مدت و میزان کافی دارو انجام گردید.

به منظور دستیابی به نتایج بیشتر در مورد مقاومت دارویی سل پیشنهاد می گردد مطالعه ای جامع در سطح استان، قبل و بعد از شروع درمان جهت مشخص کردن مقاومت اولیه و ثانویه انجام شود.

تشکر و قدردانی

بهداشتی بخصوص آقای دکتر داریوش مسلمی اعلام می‌دارند.

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از کارکنان محترم

منابع:

- 1- World Health Organization Global tuberculosis programme in report on the Tuberculosis epidemic. WHO, 1997.
- 2- Centers for disease control and prevention. TB morbidity united states, 1997; NWR Morb Mort Wkiy Rep 1998; 47: 253-57.
- 3- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbeek CS, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med 1998 Jun 4;338(23):1641-49.
- 4- Anderson RM. The pandemic of antibiotic resistance. Nat Med. 1999; 5(2): 147-9.
- 5- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282(7): 677-86.
- 6- Iseman MD. Treatment of multidrug resistant TB. N Eng J Med 1993; 329: 784- 91.
- 7- Spinal MA, Kims J, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard (Dots) for MDR: treatment out come in six countries J Am Med Assoc 2000; 283: 2537- 45.
- 8- Pablos Mendez A, Gowda R, Thomas R. Controlling MDR and access to expensive drug: Bull WHO 2002; (6):.80.
- ۹- قاضی سعید، ک. بررسی وضعیت مقاومت دارویی رویه‌های مایکوباکتریوم سلی در مرکز تحقیقات سل و بیماری ریوی. خلاصه مقالات بیست و دومین کنگره اتحادیه بین‌المللی مبارزه با سل و بیماری‌های ریوی. شیراز سال ۱۳۷۶.
- 10- Manssori D, Jamaati HR, Masjedi MR. Multidrug resistance Iranian. J Inf Dis 1999; 30(8): 39-46.
- ۱۱- یاقوت، م. گزارش وضعیت نمونه‌های مایکوباکتریوم سلی مقاوم به داروهای ضد سل مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی و مرکز تحقیقات سل. خلاصه مقالات بیست و دومین کنگره اتحادیه بین‌المللی مبارزه با سل. شیراز سال ۱۳۷۶.
- 12- Friend TR, Sterling T, Pablos Mendez A. The emergence of MDR in New York city. N Engl J Med 1993; 328: 521-26.
- 13- Raviglione MC, Snider DEJR, Kochi A. Global epidemiology of TB morbidity and Mortolity of a world wide epidemic. J Am Med Assoc 1995; 273: 220-26.
- 14- Lambregts V. Drug resistance TB. Eur Respir Monogr 1997; 2(4): 298- 326.
- 15- Kims J, Bai GH, Hong YP. Drug resistance of mycobacterium TB in Korea 1994. Int J TB Lung Dis 1997; 1: 302-308.