

نوپدیدى و بازچیدى بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار سیزدهم / دکتر سیدداود منصوری

نوپدیدى توبرکولوز مقاوم به چند دارو (MDR-TB)

فهرست مطالب

۳۴۹	مقدمه
۳۵۱	وضعیت در ایران
۳۵۲	تعریف
۳۵۲	مکانیسم‌های مقاومت داروئی
۳۵۳	بیماران در خطر سل مقاوم به دارو
۳۵۵	اشتباهات درمانی
۳۵۵	پیش‌آگهی سل مقاوم به چند دارو
۳۵۵	درمان و اداره بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارو
۳۵۷	طراحی رژیم درمانی برای مبتلایان به سل مقاوم به چند دارو
۳۵۹	رژیم‌های درمانی پیشنهادی
۳۶۰	داروهای مصرفی در سل مقاوم به چند دارو
۳۶۰	فلوروکینولون‌ها
۳۶۱	ریفابوتین
۳۶۱	ایزونیازید با دوز بالا
۳۶۲	داروها و روش‌های جدید درمانی
۳۶۴	بررسی و کنترل عوارض داروئی در درمان بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارو
۳۶۵	ارزیابی بیماران در جریان درمان
۳۶۶	جراحی در بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارو
۳۶۸	کنترل عفونت‌زائی سل مقاوم به چند دارو
۳۶۸	کنترل عفونت در افراد در تماس با مبتلایان به سل مقاوم به چند دارو

نوپدیدی توبرکولوز مقاوم به چند دارو (MDR-TB)

دکتر سید داود منصوری

مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

سل مقاوم به چند دارو (MDR) توسط انواعی از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس ایجاد می‌شود که حداقل به دو داروی اصلی ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم هستند و این عوامل میکروبی، مشکل کنترل سل را در دنیا جدی‌تر و آن را به صورت یک معضل بهداشتی درآورده است.

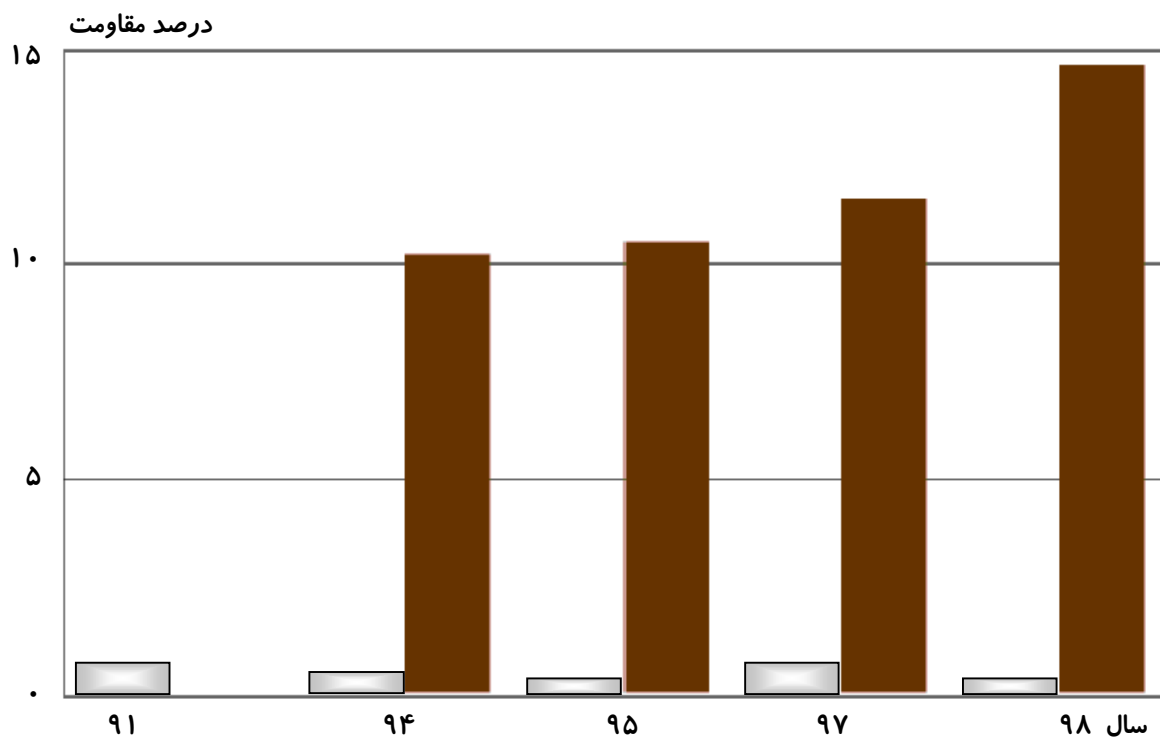
درمان سل مقاوم به چند دارو مشکل و نیازمند داروهای گرانبه با عوارض جانبی زیاد و میزان تأثیر کمتر است. بیماران مبتلا حاملین مزمن باسیل‌های مقاوم هستند و این میکروارگانیسم‌ها را در بین اعضاء خانواده و اجتماع، منتشر نموده و باعث گرفتاری افراد بیشتری می‌گردند.

سازمان جهانی بهداشت و کمیته بین‌المللی ضد سل و بیماری‌های ریوی (IUATLD) وجود سل مقاوم به چند دارو را در پنج قاره دنیا و در چهل کشور از چهل و چهار کشور مورد بررسی، تأیید نموده است. با اینحال وسعت گرفتاری دقیق جهانی سل MDR به طور دقیق مشخص نشده است.

انتشار سل MDR با شروع اپیدمی HIV مخصوصاً در کشورهایی که سل در آن‌ها شایع بوده است وضعیت بغرنج‌تری به خود گرفته است. انتقال داخل بیمارستانی (Nosocomial) سل MDR در آمریکا و کشورهای دیگر گزارش شده است و تأثیر مهمی بر کنترل جهانی سل گذاشته است.

شعار اصلی سازمان جهانی بهداشت، استراتژی DOTS یعنی درمان تحت نظر کوتاه مدت بیماری سل می‌باشد که یک روش ارزان و مؤثر، قلمداد می‌گردد. هدف اصلی در برخورد با مسئله سل MDR، پیشگیری از این فاجعه بهداشتی است و بقول معروف "شما نمی‌توانید سل مقاوم به چند دارو را به راحتی ایجاد و خلق آن درمان نمائید". استنباط از این جمله، پیشگیری را هدف اصلی قرار می‌دهد و وظیفه جوامع پزشکی و مراکز بهداشتی را به راحتی مشخص می‌نماید که مراقب باشیم تا سل به نوع مقاوم تبدیل نگردد و گرنه درمان، امری مشکل و تقریباً غیرممکن خواهد بود. شاید سل مقاوم به درمان جزو معدود مواردی از طب عفونی است که در اواخر قرن گذشته و شروع قرن جدید اهمیت پیشگیری را مجدداً به ما می‌آموزد و اعلام خطر جدی به منظور جلوگیری از آن می‌نماید. بهترین راه پیشگیری سل مقاوم به چند دارو درمان مناسب سل تازه تشخیص داده شده است و در واقع درمان صحیح مخصوصاً با استفاده از روش DOTS تنها سلاح ما در جلوگیری از این معضل است.

(نمودار ۱) در کشورهای با میزان بروز کمتر سل MDR راهکارهای درمانی ارائه شده از طرف سازمان جهانی بهداشت برای سل، روش‌های مؤثر و قابل اجرا می‌باشد ولی متأسفانه در ممالک با میزان شیوع بالای سل MDR این راهکارهای کلیشه‌ای، راه افزایش و توسعه سل مقاوم را هموارتر می‌نماید و موفقیتی را بدنبال ندارد. سوش‌های مقاوم مایکوباکتریوم توپرکولوزیس بدنبال درمان با روش‌های استاندارد حتی با استراتژی DOTS منجر به پیش‌آگهی وخیمی می‌گردند و در واقع چنین رژیم‌های درمانی باعث افزایش میزان مقاومت می‌گردند. هیچ برنامه و روش مشخصی برای درمان سل مقاوم در مناطق وسیعی از دنیا وجود ندارد و متأسفانه هنوز در خیلی از کشورها حتی موارد سل حساس به دارو به خوبی درمان نمی‌شوند.



شیللی : تحت تاثیر اجرای استراتژی DOTS بیماری سل کنترل شده و MDR-TB بروز نکرده است

استونی : عدم استفاده از استراتژی DOTS و بروز MDR-TB

نمودار ۱ - مقایسه روند بروز MDR-TB در کشورهای شیلی و استونی

به طور کلی حدود پنجاه درصد از مبتلایان به سل MDR در عرض پنج سال جان خود را از دست می‌دهند. این بیماران و بازماندگان از عوارض مرگبار عفونت که به ظاهر سالم هستند به صورت حاملین مزمن درآمده و باعث انتقال مستمر عفونت در جامعه می‌گردند.

در وضعیت فعلی سل MDR در دنیا، هیچ کشوری نمی‌تواند بدون مطالعه و براحتی وجود این نوع عفونت را انکار نموده و در کنترل آن سهل انگاری نماید. موفقیت به دست آمده در درمان و مراقبت بیماران مبتلا به سل MDR در کشور پرو، ضد اخلاقی و ضد انسانی بودن شعاری که بعضی‌ها در مورد سل MDR سر می‌دهند و در آن عدم درمان و در واقع اجازه مرگ این افراد را بدون حمایت درمانی صادر می‌نمایند، قدرت انتقال سل MDR در بین جوامع، شناخت این واقعیت که حد و مرزی در بین ممالک برای جلوگیری از سل MDR وجود ندارد همه تأکیدی است بر مراکز بهداشتی و سازمان‌های جهانی و سیاستمداران که در این زمینه سرمایه گذاری کافی و مؤثر انجام دهند و به این مقوله مهم بپردازند و در واقع می‌توان گفت که زمان، بسرعت می‌گذرد و بایستی سریعتر در پیشگیری و درمان سل MDR تعجیل کرد تا اینکه موارد زیادتری از جوامع و افراد بشری گرفتار نشوند.

در سال ۱۹۹۷، سازمان جهانی بهداشت اهمیت سل MDR را بیشتر مورد تأکید قرار داد و استراتژی DOTS+ را پیشنهاد کرد. البته این استراتژی در کشورهایی که برنامه مبارزه ملی سل در آن‌ها منظم و با پشتوانه قوی اجراء می‌گردد قابل انجام است.

وضعیت سل مقاوم به چند دارو در ایران

متأسفانه آمار دقیقی از میزان موارد سل MDR در ایران در دست نیست ولی واقعیت مسلم این است که این موارد از سال‌ها پیش در ایران وجود داشته و مرتب در حال افزایش هستند. در مطالعه بر روی ۱۰۲۰ مورد مسلول بستری در سال‌های ۷۴ و ۷۵ در بیمارستان مسیح دانشوری ۳/۶ درصد از این موارد، مبتلا به سل MDR بوده‌اند.

مسئله مهاجرین افغانی و عدم دریافت درمان منظم توسط این افراد برای موارد سل حساس، عدم بکارگیری کامل و در سطح ملی روش درمان DOTS، مسئله شیوع سل در زندان‌ها و مراکز بازپروری معتادین به مواد مخدر و مهمتر از همه افزایش روزافزون عفونت HIV در کشور، احتمال گسترش روزافزون موارد سل MDR را بیشتر می‌نماید. در یک مطالعه توسط نگارنده و همکاران، میزان باسیل مقاوم به یک دارو به صورت اولیه یعنی در آن‌هاییکه سابقه درمان سل نداشته‌اند در مورد ایزونیازید ۱۵ درصد، ریفامپین ۶/۵ درصد، استرپتومايسين ۱۳ درصد و اتامبوتول ۱۰ درصد بوده است و میزان بروز مقاومت تک‌دارویی ثانویه یعنی در افراد با سابقه درمان قبلی بیشتر از این موارد و به ترتیب بین ۳۶/۵-۷۶ درصد در مورد ایزونیازید، ۲۵-۶۴ درصد در مورد ریفامپین، ۲۲/۵-۳۸ درصد در مورد استرپتومايسين و ۱۱/۵-۳۱ درصد در مورد اتامبوتول. بر اساس تعداد دفعات درمان در گذشته (حداقل یکبار و بیشتر) می‌باشد. وقتی به سل مقاوم به چند دارو پرداختیم میزان مقاومت اولیه در بین ۱۸۸ بیمار به ایزونیازید و ریفامپین به صورت توأم یعنی MDR واقعی ۳ درصد ولی در بیماران با سابقه یکبار درمان ۲۲/۵ درصد و با سابقه بیش از یکبار درمان به ۶۲ درصد رسید. این آمار فقط در مورد بیماران بستری از مهر ۱۳۷۵ تا اسفند ۱۳۷۹ و فقط در یک گروه از بیماران تحت بررسی به صورت اتفاقی بدست آمده است و نشان می‌دهد که اولاً میزان مقاومت اولیه به درمان‌های ضد سلی اصلی به صورت مقاومت تک‌دارویی و

حتی MDR قابل توجه است. که هشدار بزرگی به سازمان‌های کشوری مسئول در درمان و مبارزه با سل می‌باشد و ثانیاً نشاندهنده این واقعیت است که سابقه درمان ناکافی و خارج از چهار چوب DOTS و تعداد دفعات درمان به چه میزان وسیعی موارد مقاومت ثانویه را چه به صورت تک دارویی و چه MDR افزایش می‌دهد و واقعاً به این باور می‌رسیم که مورد مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت در ایران با سابقه درمان حتی یکبار در گذشته در صورت مراجعه بایستی سل MDR تلقی گردد و روش‌های درمانی پیچیده لازم بکار گرفته شود مگر اینکه یافته‌های *in vitro* یعنی آنتی‌بیوگرام خلاف آنرا در آینده نشان دهد. برخورد و رویکرد بالینی با چنین افرادی بایستی خیلی جدی و سیستم ارجاع صحیح به مراکز ذیربط صورت گیرد. در حالیکه آمار به دست آمده در سطح محدود و در بیمارستان ارجاعی دیده شده است ولی بایستی به این واقعیت نیز اشاره کرد که موارد فوق، همه افراد HIV منفی بوده‌اند و متأسفانه در سال‌های اخیر، افزایش سل و HIV توأم در ایران مقوله مهمی شده است و بالطبع موارد MDR در این گروه خاص بمراتب بیشتر از سال‌های گذشته بر آمار کل جامعه تأثیر خواهند گذاشت.

تعریف

سل MDR توسط انواعی از باسیل ایجاد می‌شود که به ایزونیازید و ریفامپین یعنی دو داروی اصلی در رژیم‌های درمانی رایج مقاوم می‌باشند. مقاومت اکتسابی در مقابل درمان‌های ضد سلی در طول مدت درمان ایجاد می‌شود که به دلیل رشد و تقسیم مایکوباکتریوم‌های مقاوم خود به خودی یا ذاتی در اثر درمان ناقص حاصل می‌گردد.

در گذشته بیمارانی که بدنال درمان ناموفق سل دچار مقاومت دارویی می‌شدند به عنوان مقاومت دارویی اکتسابی بحساب می‌آمدند و آن‌هاییکه دارای مقاومت دارویی بدون سابقه درمان بودند به عنوان مقاومت اولیه دارویی قلمداد می‌شدند. مسئله مهم این است که نمی‌توان شرح حال دقیقی از سابقه مصرف دارو گرفت و بیماری که دچار عود بیماری در حین یا بعد از درمان شده است شاید از همان اول دچار مقاومت اولیه بوده و بررسی نشده است. لذا تعاریف فوق، همیشه صحیح و گویا نمی‌باشند. تعریف جدید که مورد توافق سازمان جهانی بهداشت نیز می‌باشد عبارتست از:

(۱) مقاومت در بیماران تازه تشخیص داده شده

(۲) مقاومت در بیماران با سابقه درمان

اصطلاح بیماران جدید یا تازه تشخیص داده شده به بیماران مسلولی اطلاق می‌گردد که هرگز درمان ضد سل دریافت نکرده‌اند و یا مدت درمان آن‌ها کمتر از یک ماه بوده است. بیماران با سابقه درمان، آن‌هایی هستند که حداقل در گذشته یک‌ماه یا بیشتر درمان ضد سل دریافت کرده‌اند.

مکانیسم‌های مقاومت دارویی

مقاومت به استرپتومایسین در همان سال‌های اول کشف دارو مشخص گردید. مطالعات *In vitro* نشان

داده که سوش‌های موتان (جهش یافته) مقاوم به صورت خود به خودی بسته به نوع داروی مصرفی از $\frac{1}{10^3}$ تا $\frac{1}{10^8}$ وجود دارد.

سوش‌های جهش یافته در مقابل داروهای ضعیف‌تر بیشتر دیده می‌شود از قبیل تیوستازون، اتیونامید، کارپرومایسین و سیکلوسرین که این میزان حدود $\frac{1}{10^3}$ می‌باشد. در مورد داروهایی از قبیل ایزونیاژید، استرپتومایسین، اتامبوتول، کانامایسین و PAS میزان متوسط از سوش‌های جهش یافته در حدود $\frac{1}{10^4}$ وجود دارد و کمترین سوش‌های مقاوم خودبه خودی را در مقابل ریفامپین با میزان $\frac{1}{10^6}$ تا $\frac{1}{10^7}$ داریم. بیشترین موارد مقاومت را در حرفه‌های ریوی سل می‌بینیم که بیشترین تعداد باسیل را دارا می‌باشند (حدود 10^8 تا 10^9 باسیل).

احتمال مقاومت خودبه خودی به چند دارو در واقع محصول حاصل ضرب احتمال مقاومت به تک تک داروها می‌باشد. احتمال وجود مقاومت بر علیه ایزونیاژید و ریفامپین به صورت توأم یا سوش MDR حاصل ضرب مقاومت به دو داروی فوق 10^{14} می‌باشد. لذا چنین احتمالی حتی در حرفه‌های سلی پر از باسیل نیز خیلی بعید و در ضایعات بدون حفره از قبیل گرانولوم و یا ارتشاح ریوی که فقط 10^2 تا 10^4 باسیل دارند غیرممکن به نظر می‌رسد. بروز مقاومت در واقع بدلیل تماس جمعیتی از باسیل سل با یک دارو به صورت مونوتراپی می‌باشد که اجازه می‌دهد تعداد اندکی از ارگانیسیم‌های مقاوم به صورت انتخابی رشد و تکثیر پیدا کنند در حالیکه سوش‌های حساس از بین می‌روند و در نتیجه باسیل‌های حساس، ریشه‌کن می‌شوند ولی تعداد باسیل‌های مقاوم، افزایش می‌یابد و رفته رفته کل جمعیت باسیل موجود در ضایعه را سوش‌های مقاوم، تشکیل می‌دهند.

مونوتراپی یا درمان با یک دارو زمانی اتفاق می‌افتد که پزشک به طور غلط برای درمان سل، فقط یک دارو تجویز می‌نماید و یا اینکه بیمار، تنها یکی از داروهای تجویزی را مصرف می‌کند. همچنین ممکن است در یک رژیم دارویی که حاوی چند دارو می‌باشد و بیمار نیز مصرف دقیق و منظم دارد فقط یکی از داروها بر علیه باسیل فعال باشد که این حالت نیز مونوتراپی به حساب می‌آید.

حالت ذکر شده بیشتر زمانی اتفاق می‌افتد که تست آنتی‌بیوگرام و تعیین حساسیت باسیل به داروها در شروع درمان صورت نگیرد و یا نتایج آزمون، دیر حاضر گردد و یا اینکه درمان استاندارد چهار دارویی از اول تجویز نشود. تماس باسیل با دارو به صورت تک و اضافه کردن یک دارو به رژیم و ادامه این روند باعث بروز مقاومت به چند دارو خواهد شد.

در جریان درمان ممکن است بیمار از نظر بالینی بهبودی نشان دهد و حتی اسمیر و یا کشت خلط وی نیز منفی گردد ولی بعداً با افزایش تعداد باسیل مقاوم، عود بیماری با شروع مجدد علائم بالینی و مثبت شدن کشت خلط پیش آید. این پدیده در قدیم توسط سل شناسان بنام پدیده "افت و خیز" سل خوانده می‌شد. آن‌ها می‌دانستند که بدون یک رژیم درمانی قوی و مؤثر، پاسخ بالینی اولیه چندان نخواهد پایید و پیش‌آگهی خوبی در انتظار بیمار، نخواهد بود. تجربیات فوق، باعث شد که امروزه به رژیم‌های استاندارد حاوی حداقل سه داروی مؤثر بر روی ارگانیسیم موجود برسیم و رژیم درمانی ناکافی را علیرغم بهبودی موقت تعویض نمائیم.

بیماران در خطر سل مقاوم به دارو

هر بیماری با علائم سل که سابقه شکست درمانی و یا عود با داروهای ضد سل دارد خطر مقاومت

داروئی در وی بالا می‌باشد. خطر مزبور، مخصوصاً در بیماریانی که تحت درمان با استراتژی DOTS و یا رژیم چند داروئی نبوده‌اند بیشتر می‌باشد. بیماریانی که قادر به بیان جزئیات درمان از قبیل اسم دارو، طول مدت درمان و یا حتی رنگ و تعداد داروهای مصرفی نمی‌باشند بایستی در آن‌ها به عدم تمکین صحیح درمانی فکر کرد و به عنوان احتمال مقاومت بررسی نمود. بیماران درمان شده در مناطق بدون حمایت داروئی قوی و برنامه‌های منظم کنترل سل نیز بایستی از نظر وجود مقاومت، مورد شک قرار گیرند.

شک بالینی به مقاومت بایستی زمانی ایجاد شود که در بررسی پرونده بیماران متوجه رژیم مصرفی ناکافی داروئی، اشتباهات فاحش در تجویز انواع داروها، عدم تمکین صحیح به مصرف دارو و یا مصرف متناوب دارو وجود داشته باشد.

عدم پاسخ بالینی بیمار به درمان، حتی به صورت نسبی و ادامه تب بعد از چند هفته از شروع درمان چهار داروئی استاندارد بایستی ما را به فکر مقاومت داروئی بیاندازد. عدم منفی شدن کشت خلط بعد از دو ماه شروع درمان و نیز بدتر شدن یافته‌های رادیولوژیک بعد از چند هفته از شروع درمان نیز مواردی هستند که احتمال وجود مقاومت داروئی را قویاً مطرح می‌نمایند.

وجود مقاومت داروئی بدون سابقه مصرف داروهای ضد سل، اغلب نشانگر حضور موارد زیاد مقاومت داروئی در جامعه‌ای است که بیمار در آن زندگی می‌کند و در واقع بیمار، باسیل‌های مقاومی را از دیگران کسب کرده است. منشأ باسیل در این موارد افراد نزدیک و فامیل بیمار و همچنین همکاران و همکلاسی‌ها و حتی افراد غریبه می‌باشند که بنحوی در تماس تنفسی با بیمار بوده و باسیل را پخش کرده و باعث آلودگی وی شده‌اند.

احتمال مقاومت داروئی در افراد ساکن در مکان‌های با کنترل ضعیف عفونت بیشتر است. این اماکن شامل بیماران مبتلا به نقص ایمنی بستری در بخش‌های بیمارستانی دارای بیماران مبتلا به سل MDR می‌باشند که در واقع مسئله انتقال Nosocomial (بیمارستانی) سل MDR را مطرح می‌نماید و اپیدمی‌هائی از این طریق گزارش شده است. همچنین انتقال باسیل MDR در زندان‌ها و مراکز بازپروری و سرای سالمندان و عقب افتادگان ذهنی و افراد بی‌خانمان، گزارش شده است.

کارکنان بهداشتی و افراد مسئول در این مراکز نیز در معرض عفونت باسیل MDR قرار دارند و گزارش‌های زیادی از گرفتاری این افراد وجود دارد. همچنین افراد آلوده شده در این مراکز منبع خطر بالقوه‌ای برای افراد فامیل و جامعه از نظر انتقال باسیل مقاوم می‌باشند.

انتقال باسیل MDR در جامعه به خوبی نشان داده شده است. در یک مطالعه بر روی شش مورد فرد بالغ مبتلا به سل MDR و در تماس با کودکانشان پنج کودک، عفونت را از والدین خود کسب کرده‌اند و با روش انگشت‌نگاری DNA باسیل (RFLP) مشخص گردیده که باسیل‌های کسب شده همان نوع بوده‌اند که در والدین وجود داشته است. مقاومت به ریفامپین در کودکان در دهه ۱۹۸۰ در شهر نیویورک گزارش گردید و مشخص شد که انتقال باسیل‌های مقاوم به صورت اولیه در آن‌ها صورت گرفته است و این کودکان سابقه درمان نداشته‌اند.

عدم وجود برنامه‌های صحیح کنترل سل و انتشار اپیدمی HIV منجر به افزایش انتقال موارد سل MDR در جوامع گشته است. انتقال سل MDR با روش RFLP در ۶۴٪ بیماران در دو جامعه همسایه شهر کیپ‌تاون آفریقای جنوبی نشان داده شده است هیچکدام از بیماران مورد مطالعه مبتلا به HIV نبودند. تعداد قابل

توجهی از افراد مبتلا سابقه درمان سل نداشتند و لذا این مطالعه اهمیت انتقال باسیل سل مقاوم به چند دارو را به افراد جامعه نشان می‌دهد که منجر به موارد سل جدید می‌گردد.

اشتباهات درمانی

اشتباهات درمانی، عواقب و تأثیرات جدی بر روی بیماران دارد. عدم درمان کافی بیماران مبتلا به سل حساس، منجر به خلق موارد مقاوم به چند دارو می‌گردد. در یک مطالعه در ۳۵ بیمار مبتلا به سل MDR، ۲۸ بیمار (۸۰٪) سابقه درمان اشتباه قبل از تبدیل به مقاومت داشته‌اند. تعداد اشتباهات در درمان به ازای هر بیمار ۳/۹۳ بوده است. شایعترین اشتباهات شامل: اضافه کردن یک دارو به رژیم درمانی در حال شکست، رژیم‌های درمانی اولیه ناکافی، عدم شناخت مقاومت در شروع درمان اولیه، عدم وجود شناخت و اطمینان از تمکین بیماران در مصرف دارو و مصرف بی‌رویه ایزونیازید در پیشگیری دارویی بوده است و بیشترین موارد اشتباه درمانی در بیمارانی مشاهده شده است که در بخش‌های خصوصی تحت درمان قرار گرفته بودند. اخیراً مطالعه‌ای در نیوجرسی نشان‌دهنده افزایش اشتباهات درمانی در بخش‌های خصوصی حتی توسط متخصصین ریه می‌باشد. در ۵۰٪ بیماران تحت درمان در خارج از قالب استانداردهای درمانی ارائه شده توسط CDC و ATS، انواع اشتباهات درمانی مشاهده شده است. به عنوان مثال اغلب این بیماران کمتر از چهار دارو در رژیم دارویی ضد سل تجویزی داشته‌اند در حالیکه میزان مقاومت به ایزونیازید در آن منطقه بیش از ۴ درصد بوده است.

پیش‌آگهی سل MDR

موفقیت درمان در بیماران مبتلا به سل MDR متغیر و در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. پاسخ به درمانی به میزان گرفتاری ریوی، میزان فیبروز و تخریب ریه، تعداد داروهای باکتری‌سیدال ضد سللی که هنوز باسیل به آن‌ها حساس باقی مانده است و بالاخره حمایت و پشتیبانی نظام بهداشتی از درمان این بیماران و قدرت بیمار در تحمل و تمکین به درمان طولانی مدت، بستگی دارد. مطالعات اولیه میزان موفقیت درمانی را کمتر از ۶۰ درصد نشان داده است.

در مطالعه‌ای که نگارنده و همکاران بر روی بیماران مبتلا به سل MDR ریوی در مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی انجام دادیم با توجه به محدود بودن داروهای جدید در رژیم این بیماران و عدم بکارگیری روش‌های جراحی با پیگیری یکساله میزان موفقیت درمانی ۴۴٪ به دست آمد. اخیراً در مطالعاتی با بهره‌گیری از درمان‌های قوی و استفاده از روش‌های جراحی، میزان بهبودی تا ۹۵٪ نیز افزایش یافته است که البته مستلزم هزینه فراوان و بیشتر در بیماران انتخاب شده مناسب برای جراحی بوده است.

درمان و اداره بیماران مبتلا به سل MDR

وقتی سل MDR مشخص می‌شود و یا از نظر بالینی شک به وجود آن مطرح است بایستی بیماران و باسیل ایجاد کننده بیماری، تحت بررسی کامل قرار گیرند. این بررسی در بستری اولیه و در بیمارستان صورت

می‌گیرد و مراکز بهداشتی مسئول در این امر نیز بایستی در جریان کار باشند و همکاری لازم را ارائه دهند. چنین بررسی‌هایی سخت، وقت‌گیر و نیازمند مصاحبه‌های تکراری با بیماران و مطالعه پرونده‌های قبلی آن‌ها می‌باشد که وضعیت بالینی، رادیولوژیک و مخصوصاً باکتریولوژیک این بیماران بررسی کامل می‌گردد. تمام درمان‌های مصرفی قبلی و تماس با بیماران مبتلا به سل که ممکن است منبعی برای انتقال به بیمار مورد بررسی باشند بایستی مطالعه و ارزیابی گردند.

نتایج کشت‌های باکتریولوژیک و تست‌های حساسیت دارویی بایستی مرور و با یافته‌ها و نتایج درمانی و وضعیت بالینی بیمار مطابقت داده شوند و مشورت و هماهنگی با آزمایشگاه مرجع سل صورت گیرد. آزمایش‌های اولیه شامل شمارش سلول‌های خونی، آزمون‌های عملکرد کبدی، کلیترانس ادرار ۲۴ ساعته، رادیوگرافی و CT اسکن ریه بایستی صورت گیرد و با نتایج قبلی مقایسه گردد. بررسی قدرت بینائی و شنوایی بیمار قبل از شروع درمان نیز ضروری می‌باشد.

بررسی عوامل زمینه‌ای بیماران، استفاده از مواد مخدر و وجود مسائل طبی و اجتماعی همراه با سل مخصوصاً عواملی که در مصرف صحیح و تمکین بیماران به درمان تأثیر منفی دارند حائز اهمیت فراوان می‌باشد. آموزش بیماران در مورد بیماری موجود، نحوه انتقال عفونت، تأکید بر شناسایی و معرفی افراد در تماس، بحث در مورد مدت درمان و عوارض دارویی احتمالی امری لازم می‌باشد. قبل از شروع درمان بایستی تمایل بیماران برای شروع و ادامه و تکمیل دوره درمان، مشخص گردد و اهمیت عدم تمکین به درمان و عوارض ناشی از آن روشن شود.

یکی از مهمترین مسائل در درمان بیماران مبتلا به سل MDR انجام تست‌های حساسیت دارویی و طرح رژیم درمانی بر اساس نتایج آن می‌باشد. تهیه خلط در سه روز متوالی و انجام کشت و آنتی‌بیوگرام، روش اصولی و منطقی است. بدیهی است که زمانیکه وجود مقاومت به داروهای معمول مشخص شد، بایستی تست حساسیت برای تمام داروهای موجود انجام گیرد به دلیل اینکه تعدادی از این داروها در رژیم آینده مورد مصرف قرار خواهند گرفت. در واقع با دریافت اولین گزارش از وجود مقاومت به ایزونیازید و ریفامپین، اقدام ذکر شده باید صورت گیرد. در صورت عدم انجام این امر، اتلاف وقت، تماس بیماران با داروهائی که باسبیل از قبل به آن‌ها مقاوم است و در واقع شروع درمان مجدد ناکافی، پیش خواهد آمد که منجر به مقاومت بیشتر و افزایش هزینه خواهد شد.

شایان ذکر است که گاهی نتایج آنتی‌بیوگرام، گول زنده و متفاوت بوده که ناشی از نمونه‌گیری‌های اشتباه، تفاوت در تکنیک‌های بکار گرفته شده و یا اشتباه در انجام تست حساسیت می‌باشد لذا یک آزمایشگاه مرجع و با تجربه در این امر بایستی نتایج قطعی را مشخص نماید.

درمان سل MDR اصولاً بایستی در بیمارستان و تحت نظر فرد مجرب و دارای سابقه کار در این زمینه صورت گیرد. این امر باعث می‌گردد که ارزیابی بیماران، آسانتر و بیمار، قابل دسترس باشد. همچنین بیمار مبتلا به سل MDR با توجه به قدرت آلوده‌کنندگی اجتماع، در محیط بسته تر و قابل کنترل از نظر انتقال عفونت قرار می‌گیرد. بستری نمودن بیماران باعث افزایش قدرت پزشکان در شناخت سریعتر عوارض دارویی و اداره عوارض ناشی از خود بیماری و تسهیل پیگیری نتایج آزمایشگاهی و پاسخ به درمان می‌گردد.

برای کاهش عوارض، داروهائی که باعث ناراحتی‌های گوارشی می‌گردند بهتر است قبل از خواب مصرف

شوند. تغییرات در دوزهای داروها و مصرف داروهای ضد تهوع هر چه سریع‌تر صورت گیرد تا عوارض روانی ناشی از عدم تحمل دارو نیز کاهش یابد. بستری نمودن در موارد زیادی منجر به بهبود وضعیت تغذیه بیماران نیز می‌گردد و به پزشک قدرت دخالت و استفاده از داروها و امکانات کمکی دیگر را در درمان می‌دهد.

در صورتی که بستری بیمار امکانپذیر نباشد بایستی یک فرد مجرب از پرسنل بهداشتی، مسئولیت تمام موارد اداره بیمار، شامل ارزیابی درمانی و پیشگیری و مسائل دیگر را خارج از بیمارستان به عهده بگیرد. بهتر است چنین فردی یک پرستار کار آزموده باشد.

درمان با نظارت مستقیم (DOT) برای تمام بیماران مبتلا به سل MDR امری اساسی است. درمان، طولانی مدت و مشکل است و لذا خیلی از بیماران تحصیلکرده و آگاه نیز تمکین کامل به مصرف و ادامه درمان ندارند. تعداد زیادی از این بیماران مقاومت موجود را بدلیل عدم تمکین صحیح به درمان اولیه کسب کرده‌اند و لذا این بار درمان برای سل MDR آخرین شانس آن‌ها برای بهبود می‌باشد که بایستی با دقت و نظارت کامل صورت گیرد. مسائل مهم همراه با بیماری از قبیل اعتیاد به مواد مخدر و مسائل روانی با استراتژی DOT بیشتر قابل کنترل است.

بهتر است جهت تحمل مناسب درمان، داروها در دو وعده در شبانه‌روز به بیماران داده شود. گاهی می‌توان پنج روز در هفته را به روش DOT به بیماران سرپایی مبتلا به سل MDR تجویز کرد و در دو روز آخر هفته یا تعطیلات خود بیمار را به مصرف دارو ترغیب نمود. *قابل ذکر است که به هیچ‌وجه در درمان سل MDR جانی برای درمان متناوب (Intermittent therapy) وجود ندارد.*

طراحی رژیم درمانی برای مبتلایان به سل MDR

به جز برای مبتلایان به عفونت HIV و افراد مبتلا به نقص ایمنی بدلیل دیگر، بهتر است در شروع درمان، شتابزده رفتار نکنیم و منتظر پاسخ حساسیت آنتی‌بیوتیکی باشیم. معمولاً این بیماران دارای بیماری مزمن هستند و سال‌ها با بیماری موجود زندگی کرده‌اند. شناخت از آنتی‌میکروبیال‌های مؤثر بر علیه ارگانسیم موجود قبل از شروع درمان، مطمئناً در کسب نتیجه بهبودی، عامل مؤثری خواهد بود. با اینحال خطر انتقال باسیل مقاوم را نیز در این مدت بایستی در نظر داشت که این مسئله با بستری نمودن و ایزولاسیون بیماران قابل حل است ولی مسائل اقتصادی در اغلب موارد چنین اجازه‌ای را نمی‌دهد مگر اینکه بیمارستان‌های تخصصی برای موارد سل MDR با اطاق‌های ایزوله و امکانات پیشگیری از انتقال عفونت موجود باشد.

اگر در خانه بیمار مبتلا به سل MDR، کودکانی زندگی نمی‌کنند و یا فردی با نقص ایمنی ساکن نیست می‌توان در صورت ثبات وضعیت بالینی بیمار، او را در منزل نگهداشت و شرایط ایزولاسیون را برقرار نمود تا پاسخ حساسیت آنتی‌بیوتیکی حاضر و درمان وی شروع گردد.

سئوالی که همیشه مطرح است این است که آیا تا حاضر شدن جواب آنتی‌بیوگرام درمان‌های قبلی ادامه یابد یا نه؟ به نظر می‌رسد که ادامه چنین درمان غیر مؤثری جز افزایش میزان باسیل‌های مقاوم و عوارض دارویی، کمکی به بیمار نخواهد کرد.

تمام بیماران مبتلا به HIV/AIDS همراه با سل MDR بایستی سریعاً شناسائی و با یک ارزیابی سریع

حساسیت دارویی بر اساس احتمالات و امکانات موجود تحت درمان با رژیم‌های قوی و چند دارویی قرار گیرند. در بیماران مبتلا به عفونت HIV میزان مرگ بدنبال تأخیر در درمان سل MDR به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. این بیماران اگر سریعاً شناسائی و تحت درمان مناسب قرار گیرند پاسخ خوبی به درمان خواهند داد و طول عمر بیشتری خواهند داشت.

سایر افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی با هر دلیلی و همچنین بیماران با علائم تنفسی شدید و حال عمومی بد و هموپتیزی نیز بایستی سریعاً تحت درمان مناسب قرار گیرند. برای درمان چنین افرادی که جنبه اورژانس و حیاتی دارد معمولاً استفاده از رژیم دارویی شامل شش الی هفت دارو پیشنهاد می‌گردد. رژیم دارویی مصرفی در این مرحله بایستی طوری باشد که احتمال بروز مقاومت بیشتر و اضافی را به حداقل برساند. در واقع تمام یا اغلب داروهای موجود ضد سلی که بیمار قبلاً مصرف نکرده است و هنوز احتمال مقاوم نبودن باسیل در مقابل آن‌ها وجود دارد بایستی شروع گردد.

رژیم اولیه این باران بایستی حاوی تعداد قابل ملاحظه‌ای از داروها باشد که در صورت اجبار برای قطع بعضی از آن‌ها در آینده، داروهای باقیمانده پوشش مناسبی را داشته باشند. زمانیکه پاسخ حساسیت باسیل به انواع داروهای ضد سلی مشخص گشت می‌توان تعدادی از داروها را که باسیل نسبت به آن‌ها مقاوم و یا حساسیت کمتر و یا عوارض بیشتری دارند حذف و رژیم درمانی را تعدیل نمود.

یکی از مسائل مهم که در ایران با آن مواجه هستیم عدم وجود امکانات لازم برای انجام آنتی بیوگرام داروهای ضد سلی رده دوم و یا جدید می‌باشد. تنها مواردی که حتی آزمایشگاه‌های مرجع ما قادر به انجام تست حساسیت هستند ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومایسین می‌باشد و لذا در صورت وجود مقاومت به این داروها، رژیم انتخابی را صرفاً به صورت تجربی (Empiric) و بدون شناسایی حساسیت باسیل به آن‌ها شروع می‌کنیم چه بسا باسیل موجود به تعدادی از این داروهای جدید نیز مقاوم باشد. علاوه بر این، داروهای موجود رده دوم در کشور نیز کم و لذا اغلب مجبور هستیم که در کنار اضافه نمودن چند داروی جدید و موجود در کشور علیرغم شناخت قبلی از مقاومت به داروهای قبلی آن‌ها را نیز در رژیم جدید ادامه دهیم که مشکلات فراوانی از قبیل افزایش مقاومت بیشتر و عوارض جانبی و عدم تحمل بیماران را بدنبال دارد. بدیهی است که حتی‌الامکان در اغلب مراکز علمی که بیماران مبتلا به سل MDR مورد درمان قرار می‌گیرند از داروهای موجود در رژیم‌های شکست خورده قبلی استفاده نمی‌کنند.

حتی مواردی وجود دارد که داروی خاصی در رژیم شکست خورده قبلی کماکان در آزمایشگاه بر روی باسیل، مؤثر نشان داده شده است ولی باز آن دارو را در رژیم جدید بکار نمی‌برند. البته در صورتیکه تعداد داروهای مصرف نشده و مؤثر بر روی باسیل کم باشد می‌توان از چنین داروئی به همراه تعداد محدود داروهای جدید استفاده نمود. ولی اگر تعداد داروهای جدید و مصرف نشده مؤثر کافی است نیازی به مصرف داروی ذکر شده فوق نمی‌باشد. یکی از این داروها پیرازینامید می‌باشد که اغلب علیرغم مصرف در رژیم شکست خورده قبلی کماکان باسیل MDR در *in vitro* نسبت به آن حساس باقی می‌ماند. بعضی افراد در رژیم جدید، پیرازینامید را کماکان ادامه می‌دهند ولی آنرا جزو تعداد داروهای رژیم فعلی بحساب نمی‌آورند. مثلاً در رژیم شش دارویی علیرغم اضافه کردن پیرازینامید با اینکه تعداد به هفت دارو می‌رسد کماکان آنرا شش دارویی فرض می‌کنند. در ایران تنها

داروهای موجود رده دوم و احتمالاً مؤثر شامل آمیکاسین، کینولون‌ها و اخیراً سیکلوسرین می‌باشد. احتمال وجود مقاومت به آمیکاسین با توجه به مصرف داروهای آمینوگلیکوزیدی فراوان در کشور و استرپتومایسین در درمان سل، زیاد است لذا نمی‌توان خیلی روی این دارو در ایران حساب کرد. سیکلوسرین نیز عوارض عصبی فراوانی دارد و اغلب بیماران آنرا تحمل نمی‌کنند و در واقع تنها داروی احتمالی مؤثر، سیپروفلوکساسین یا اوفلوکساسین خواهد بود که به رژیم‌های قبلی غیر مؤثر اضافه می‌گردد و عملاً به تنهایی تأثیر چندانی نخواهد داشت و احتمال مقاومت به آن نیز در کشور افزایش خواهد یافت.

رژیم‌های درمانی پیشنهادی

حتی‌الامکان درمان بایستی با شش دارو که باسیل به آن‌ها حساس می‌باشد شروع گردد. در این نوع رژیم درمانی حداقل بایستی سه داروی جدید موجود بوده که دو نوع آن باکتریسیدال باشد. رژیم‌های درمانی برای سل MDR معمولاً دارای آمیکاسین یا کاپرئومایسین به صورت تزریق روزانه یا پنج بار در هفته به مدت چهار الی شش ماه می‌باشد. بعضی از پزشکان ترجیح می‌دهند که بعد از آن هفته‌ای سه بار تزریق یکی از این فرآورده‌ها را تا تکمیل شدن دوازده ماه درمان بعد از منفی شدن کشت خلط، ادامه دهند. این عقیده از آنجا منشأ گرفته است که در رژیم‌های مصرفی، قطع زودهنگام آمینوگلیکوزیدها باعث عود بیماری و مثبت شدن مجدد کشت خلط گشته است.

زمانیکه محدودیت در تعداد داروهای مصرفی داریم و یا بیماری شدید است می‌توان کاپرئومایسین را به همراه آمیکاسین یا آمینوگلیکوزید دیگری مصرف نمود. بعضی از بیماران این رژیم را حتی تا یکسال بدون عارضه جانبی تحمل می‌کنند البته توجه به تست‌های عملکرد کلیوی شدیداً توصیه می‌گردد.

چهار یا پنج داروی خوراکی بایستی به آمیکاسین و یا کاپرئومایسین اضافه گردد و این داروها تا بیست و چهار ماه بعد از منفی شدن کشت خلط ادامه یابند. *داروی اصلی در درمان‌های خوراکی، کینولون می‌باشد که بایستی در رژیم درمانی گنجانده شود و از اول تا پایان طول درمان ادامه یابد.*

مقاومت در مقابل کینولون‌ها شایع نیست ولی گزارش شده است و حتی می‌تواند در عرض یکماه بعد از شروع درمان اتفاق بیفتد. اگر حساسیت به داروهای خط اول ضد سلی به طور کامل هنوز وجود دارد می‌توان از آن‌ها در رژیم درمانی جدید استفاده کرد. بیست درصد سوش‌های مقاوم به ریفامپین در مقابل ریفابوتین حساس باقی می‌مانند. این دارو به اندازه ریفامپین اثر ضد سلی دارد ولی تأثیر آن در موارد سل MDR مورد بحث و محدود است. وقتی حساسیت به اتامبوتول و پیرازینامید وجود دارد می‌توان از این داروها در رژیم جدید استفاده نمود به شرطی که جزو رژیم شکست خورده قبلی نباشند که اغلب هستند و یا اینکه تعداد داروهای مصرفی در رژیم جدید مثل وضعیت موجود در ایران محدود باشد.

دوز مصرفی اتامبوتول ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا منفی شدن کشت خلط و بعد از آن در مرحله ادامه درمان ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن خواهد بود.

اتیونامید و کلوفازیمین داروهای نسبتاً باکتریسیدال محسوب می‌شوند و کلاً به سیکلوسرین و PAS (پاراآمینوسالسیلیک اسید) ترجیح داده می‌شوند.

انتخاب دارو بر اساس شرایط زمینه‌ای و قدرت تحمل بیمار در مصرف آن صورت می‌گیرد. به عنوان مثال فردی با سابقه دپرسیون یا مانیاک، سیکلوسرین را تحمل نخواهد کرد و حتماً داروی دیگری بجای آن بایستی در نظر گرفته شود.

همچنین بایستی در زمان انتخاب رژیم دارویی به عملکرد کلیوی و کبدی بیماران توجه خاصی صورت گیرد چون تعداد زیادی از داروهای مورد نظر، عوارض کلیوی یا کبدی دارند و وجود بیماری‌های زمینه‌ای فوق قدرت انتخاب را محدودتر خواهد نمود. تمام داروها بایستی روزانه مصرف گردند و هیچ مطالعه‌ای در جهت تأیید اثربخشی رژیم‌های متناوب در سل MDR وجود ندارد. یک رژیم درمانی که شامل حداقل پنج دارو می‌باشد و یک کینولون و آمیکاسین در آن وجود دارد بایستی انتخاب و به مدت کافی تجویز گردد. چنین رژیمی قدرت موفقیت درمانی بالائی را دارا است. Iseman و همکارانش اغلب جراحی را نیز جزوی از رژیم درمانی بحساب آورده و آنرا در بیماران با روش‌های مختلف به همراه درمان طبّی به کار می‌برند و نتایج خوبی نیز کسب کرده‌اند.

داروهای مصرفی در سل MDR

فلوروکینولون‌ها (Fluoroquinolones)

تجربیات متعددی در مورد تأثیر طولانی و عوارض درمان ضد سلی با فلوروکینولون‌ها شامل سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین و لووفلوکساسین وجود دارد. این داروها بر علیه باکتری‌های در حال تقسیم سریع خارج سلولی و باکتری‌های داخل سلولی بدون تقسیم، مؤثرند. فلوروکینولون‌ها نفوذ خوبی در داخل بافت‌ها دارند و غلظت آن‌ها در بافت‌ها و مایعات بدن بیشتر یا حداقل مساوی غلظت خونی می‌باشد.

این داروها در بافت‌های مجاری تنفسی، مایعات و ماکروفاژهای آلوئولی تجمع می‌یابند و به میزان غلظت بیش از پنج برابر غلظت سرمی دست می‌یابند. زمان رسیدن به حداکثر فعالیت، حدود دو ساعت و نیمه عمر آن‌ها طولانی (۵ تا ۸ ساعت برای لووفلوکساسین) می‌باشد و این خصوصیات باعث گشته که بتوانیم از این داروها مخصوصاً لووفلوکساسین، یکبار در شبانه روز، برای سل MDR استفاده نمائیم.

تجربیات اولیه در استفاده از فلوروکینولون‌ها برای درمان سل MDR با سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین بوده است. هر دوی این داروها تأثیرات خوبی در درمان سل حساس و همچنین مقاوم به درمان داشته‌اند. لووفلوکساسین یک L-enantiomer خالص از اوفلوکساسین است و این خصوصیت به طور مؤثری قدرت ضد باکتریائی اوفلوکساسین را افزایش داده و به حدود دو برابر می‌رساند برای اینکه فقط جزء L-enantiomer حالت ضد باکتریائی دارد. لووفلوکساسین داروی باکتریسیدال قوی با MIC کمتر از سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین می‌باشد. با توجه به عدم وجود عوارض و فعالیت بیشتر این دارو لووفلوکساسین تقریباً درمان انتخابی از گروه فلوروکینولونها بحساب می‌آید و این در حالتی است که حتی تجربیات کافی درمان ضد سلی با این دارو وجود ندارد. کینولون‌های جدیدتر از قبیل moxifloxacin نیز اثرات ضد باکتریال بیشتری دارند و ممکن است نتایج درمانی مناسبتری داشته باشند.

اثرات درمانی فلوروکینولون‌ها به سطح سرمی ماکزیمم و MDR آن‌ها بستگی دارد. یک مطالعه از

اوفلوکساسین با دوز پائین یعنی ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه در رژیم درمانی سل MDR تأثیر کمتری در مقایسه با دوز بیشتر یعنی ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه داشته (۶۴٪ در مقابل ۷۸٪) و هیچ موردی از عود در دوز بالا دیده نشده است در حالیکه در گروه با دوز پایین ۱۱٪ عود دیده شده است. تمام موارد عود در مراحل اولیه بعد از قطع درمان و در بیمارانی دیده شده که سوش‌های مایکوباکتری آن‌ها قبل از درمان، مقاومت به اوفلوکساسین یا MIC بیشتر از ۱/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر داشته‌اند. مقاومت به صورت پدیده دو مرحله‌ای اتفاق می‌افتد و سطح سرمی بالاتر از بروز سوش‌های مقاوم جهش‌یافته جلوگیری می‌نماید. مقاومت بر علیه کینولون‌ها در صورتی که به صورت تک درمانی مصرف شوند سرعت اتفاق می‌افتد. این داروها بایستی همیشه به همراه سایر داروهای ضد سل فعال دیگر مصرف شوند.

ریفابوتین (Rifabutin)

تعداد کمی از سوش‌های MDR در بررسی‌های انجام شده نسبت به ریفابوتین حساس هستند. ریفابوتین داروی باکتریسیدال است و MIC کمتر یا مساوی ۲ میکروگرم از آن نشان‌دهنده حساس بودن باسیل مورد نظر است. علیرغم اینکه میزان غلظت سرمی کمتر از ۱ میکروگرم می‌باشد ولی دارو نفوذ داخل بافتی و فعالیت عالی دارد و غلظت بافتی به طور قابل توجهی بیشتر از سطح سرمی است. این دارو به خوبی در ریه‌ها تجمع می‌یابد و میزان غلظت داخل ریه آن ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر از سطح سرمی می‌باشد.

امروزه ریفابوتین بجای ریفامپین در رژیم‌های داروئی برای افراد مبتلا به HIV/AIDS و سل جهت جلوگیری از تداخل داروئی با مهارکننده‌های پروتئاز بکار می‌رود. پیش‌آگهی درمان با ریفابوتین در این بیماران مشابه ریفامپین می‌باشد. پاسخ به درمان ریفابوتین در بیماران مبتلا به سل MDR مشخص نیست. مطالعات مختلف قادر به انتخاب گروه بیماران خاص برای مقایسه نبوده‌اند. در یک مطالعه بر روی ۱۱ بیمار مبتلا به سل MDR تحت درمان با ریفابوتین به همراه سایر داروها، دو بیمار که از اول دارای سوش حساس به ریفابوتین بودند بهترین پاسخ را به رژیم درمانی در مقایسه با سایر بیماران داشتند. دوز مصرفی ریفابوتین در صورت حساس بودن باسیل نسبت به آن روزانه ۴۵۰ میلی‌گرم می‌باشد و سعی بر این است که غلظت بیشتری از دارو در سرم و بافت‌ها فراهم شود.

ایزونیازید با دوز بالا

استفاده از دوزهای بیشتر ایزونیازید به میزان ۱۵۰۰-۱۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در هفته و یا ۱۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه توسط بعضی از پزشکان در درمان سل MDR پیشنهاد شده است. در یک مطالعه ۵۰ بیمار تحت درمان ایزونیازید به میزان ۱۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در هفته و ۵۰ بیمار ۹۰۰ میلی‌گرم سه بار در هفته یعنی دوز استاندارد قرار گرفتند. میزان عوارض جانبی خفیف در هر دو گروه یکسان و در هیچ گروهی عارضه جدی مشاهده نشد. گرچه تعداد بیماران در این مطالعه کم بود ولی بیماران تحت درمان با دوز بیشتر افزایش وزن قابل توجهی داشتند و در تعداد بیشتری از آن‌ها کشت خلط منفی گردید. پیش‌آگهی درمان MDR با دوز بیشتر (۱۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم) ایزونیازید به همراه اتیونامید و پیرازینامید به مراتب بهتر از همان رژیم بدون ایزونیازید بود.

پیشنهاد شده است ایزونیازید با دوز بالا بهتر است بیشتر در درمان بیمارانی که سل آن‌ها میزان مقاومت کمتری به دارو دارد و یا زیر جمعیت‌هایی از باسیل حساس دارند بکار رود. مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه با توجه به قیمت ارزان ایزونیازید، بیماران نفع بیشتری از این رژیم می‌برند.

مطالعه در مدل موشی، نشان داده است که ایزونیازید با دوز بالا در رژیم ترکیبی در بیماران با میزان مقاومت کم یعنی ۰/۲ تا ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر مؤثر است در حالیکه بیماران با میزان مقاومت بالا و یا سابقه شکست‌های درمانی متعدد با رژیم‌های حاوی ایزونیازید از این دارو حتی با دوزهای بالاتر سودی نمی‌برند.

داروها و روش‌های جدید درمانی

هیچ گروه جدیدی از داروهای ضد سلی بعد از تولید و عرضه ریفامپین به بازار از دهه ۱۹۷۰ به بعد تولید نشده است. **ریفاپنتین (Rifapentine)** یک ترکیب وابسته به گروه ریفامپین با همان طیف اثر و فعالیت طولانی مدت در سال ۱۹۹۸ برای درمان سل، مورد تأیید قرار گرفت. بیشتر داروهائی که در درمان سل MDR مصرف می‌شوند تأییدیه FDA را ندارند.

مجموعه **آموکسی‌سیلین / کلاولانات** در گزارش‌های متعددی در درمان سل MDR مصرف شده است. با این حال نتایج قطعی از تأثیر آن بدست نیامده است. این دارو به صورت *in vivo* بر علیه سل MDR مؤثر است. اخیراً در یک مطالعه تأثیر این دارو بر روی کشت خلط مثبت به صورت کمی مشابه داروهای خط اول ضد سل به جز ایزونیازید بوده است ولی اثر ایزونیازید بیشتر می‌باشد. بیشترین تأثیر دارو در ۳ روز اول درمان بوده و در عرض یک هفته کاهش یافته است و تأثیر دارو ارتباط مستقیمی با دوز مصرفی آن داشته است. دوز ۱۰۰۰/۱۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز تأثیر خوبی داشته در حالیکه دوز ۵۰۰/۱۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز بی‌تأثیر بوده است. مسئله مهم دیگر در مورد این دارو عدم نفوذ آن به داخل ماکروفاژها می‌باشد که نمی‌تواند منجر به تخریب باسیل‌های داخل سلولی گردد و این پدیده توجیه کننده تأثیر خوب چند روزه اول درمان بواسطه تخریب باسیل‌های خارج سلولی توسط دارو می‌باشد. با تمام این اوصاف کماکان نقش کوآموکسی‌کلاو در درمان سل MDR مشخص نیست.

آمینوگلیکوزیدهای استنشاقی در درمان موارد سل MDR بدون پاسخ به درمان‌های رایج، امیدبخش بوده و انتشار مستقیم دارو به ریه باعث افزایش غلظت موضعی دارو گشته و میزان سمیت عمومی آن نیز کمتر می‌باشد. در یک مطالعه در ۷ بیمار از ۱۲ مورد تحت بررسی که به درمان‌های رایج پاسخی نداده بودند به دنبال استفاده از آمینوگلیکوزید استنشاقی، اسمیر خلط منفی گشت و لذا این روش می‌تواند به عنوان روش کمکی درمان مد نظر باشد. ضمناً تنها عارضه دارو تحریک‌پذیری مجاری تنفسی می‌باشد.

کلاس جدیدی از داروها بنام گروه **Oxazolidinone** که اولین فرآورده آن بنام **Linezolid** می‌باشد برای درمان عفونت ناشی از باکتری‌های گرم مثبت، عرضه شده است. مطالعه بالینی از این گروه در مورد مایکوباکتریوم توپرکولوزیس وجود ندارد ولی مطالعات آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی، اثرات امید بخشی را نشان داده‌اند.

داروهای گروه **Nitroimidazole** از نظر ساختمانی شباهت زیادی به مترونیدازول دارند و داروی جدیدی در این گروه ساخته شده است که فعالیت ضد سلی قوی و قابل توجهی دارد. مطالعات آزمایشگاهی و

مدل‌های موشی نشان داده است که این دارو اثر باکتری‌سیدال قوی بر علیه مایکوباکتریوم توبرکولوزیس هم در فاز رشد و تکثیر و هم در مرحله سکون دارد. مطالعات در موش و خوکچه هندی میزان فعالیت این دارو را در حدود تأثیر ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از ایزونیازید نشان داده است. گرچه مترونیدازول از سال‌ها پیش مورد استفاده قرار گرفته است ولی نتایج مطالعات بالینی و انسانی بر روی این دارو و عوارض جانبی احتمالی بایستی مشخص گردد تا بتواند در درمان سل، مخصوصاً موارد MDR مورد استفاده قرار گیرد. شاید در آینده استفاده از مجموعه دو داروی فوق یعنی داروئی از گروه Oxazolidinone و فرآورده‌ای از گروه نیتروایمیدازول، به همراه یک کینولون جدید ترکیبی، ایده‌آل برای درمان سل MDR باشد.

استفاده از گاماانترفرون سیستمیک باعث بهبود بالینی در ۷ بیمار مبتلا به عفونت منتشر با مایکوباکتریوم غیر سلی نوع آویوم شده است. مکانیسم فعالیت انترفرون بیشتر به تحریک ماکروفاژها در جهت مهار رشد مایکوباکتری داخل سلولی ارتباط دارد به طوریکه ماکروفاژهای آلوئولی بدنال تحریک با انترفرون گاما افزایش واسطه‌های نیتروژن فعال بر علیه مایکوباکتری پیدا می‌کنند.

در یک مطالعه محدود، پنج بیمار مبتلا به سل MDR تحت درمان گاماانترفرون استنشاقی سه بار در هفته قرار گرفتند. این بیماران پاسخ مناسبی به درمان‌های رایج MDR نداده بودند. انترفرون استنشاقی در این بیماران به خوبی تحمل شد و اسمیر خلط در همه آن‌ها منفی گشت و زمان لازم برای مثبت شدن کشت خلط افزایش یافت و اندازه حفره‌های سلی کاهش پیدا کرد گرچه کشت خلط در هیچکدام از بیماران منفی نشد و اسمیر خلط بیماران بعد از قطع انترفرون گاما مجدداً مثبت گردید.

در یک مطالعه توسط نگارنده و همکاران، دوازده بیمار مبتلا به سل MDR که سابقه حداقل درمان بمدت شش ماه با داروهای موجود در ایران را داشتند و کماکان اسمیر و کشت خلط آن‌ها مثبت بود به دو گروه تقسیم شدند. در گروه مورد مطالعه، داروهای مصرفی ضد سلی به همراه انترفرون آلفا بمیزان سه میلیون واحد زیر جلدی سه بار در هفته به مدت دو ماه و در گروه شاهد فقط داروهای قبلی بدون اضافه نمودن انترفرون آلفا ادامه یافت. یک بیمار به دلیل نکروز پوستی ناشی از تزریق انترفرون آلفا از همان هفته اول از مطالعه حذف گردید و در پنج بیمار تحت درمان با انترفرون آلفا در پایان دو ماه تمام اسمیرها و کشت‌های خلط منفی گردید در حالیکه شش مورد شاهد همگی کماکان اسمیر و کشت خلط مثبت داشتند. جالب توجه است که در پایان ماه ششم یعنی چهار ماه بعد از قطع انترفرون آلفا اسمیر خلط در ۲ مورد و کشت خلط در یک مورد از بیماران تحت درمان انترفرون آلفا کماکان منفی ماند در حالیکه در گروه شاهد همگی به منوال گذشته مثبت بودند و جالب‌ترین نتیجه اینکه بیمار با کشت منفی خلط در پایان شش ماه بعد از دو سال از قطع کل داروها کماکان اسمیر خلط منفی دارد. نتیجه‌ای که از این مطالعه و مطالعات مشابه می‌توان گرفت این است که گرچه مطالعات محدود و حجم بیماران کم بوده است ولی سیتوکین‌ها مخصوصاً سیتوکین‌های محرک ماکروفاژها می‌توانند به عنوان درمان کمکی به همراه داروهای ضد سلی قوی و جدید در موارد مقاوم به درمان‌های رایج، مورد استفاده قرار گیرند و اثرات مفید هرچند موقت داشته باشند. استفاده از سایر تنظیم‌کننده‌های سیستم ایمنی (Immuno modulators) و واکسیناسیون با مایکوباکتریوم *Vaccae* نیز اثرات مورد بحث و در مواردی امیدبخش داشته است.

بررسی و کنترل عوارض داروئی در درمان بیماران مبتلا به سل MDR

رژیم‌های درمانی مصرفی در درمان سل MDR شامل داروهائی با عوارض جانبی فراوان می‌باشد. و تمام بیماران تحت درمان با این رژیم‌ها در معرض سمیت داروئی می‌باشند. در واقع بایستی در شروع درمان به این بیماران گوشزد کرد که درمان بیماری مشکل‌تر از خود بیماری است و به آن‌ها اطمینان داد که در صورت تحمل داروها و تمکین به مصرف آن‌ها بعد از درمان به احتمال زیاد بیماری از بین خواهد رفت و با ادامه درمان عوارض داروئی نیز کمتر بروز خواهد کرد و می‌توان عوارض ناشی از داروها را کنترل و درمان کرد. مهمترین عارضه در این بیماری **عوارض گوشه** به صورت کاهش شنوائی یا سرگیجه ناشی از مصرف آمینوگلیکوزیدها و یا کاپرئومایسین است که متأسفانه با ادامه درمان تشدید می‌یابد و غیرقابل برگشت است و ارتباط با میزان دوز مصرفی دارو دارد که بایستی بیماران را از این نظر تحت نظر گرفت و با احتمال بروز اولین علائم، درمان را قطع کرد. تجویز این داروها به صورت متناوب، به طور مثال هفته‌ای ۲ یا ۳ بار خطر عوارض گوشه را کاهش می‌دهد. بهترین کار این است که بیماران قبل از شروع درمان بررسی کامل از نظر میزان شنوائی و وضعیت عصب و استیولر قرار گیرند که در تخمین عوارض بعدی ناشی از دارو می‌تواند کمک کننده باشد و همچنین در صورت وجود بیماری زمینه‌ای گوشه مصرف داروئی عارضه‌دار صورت نگیرد. البته بایستی مدّ نظر داشت که ندرتاً جز آمینوگلیکوزیدها و کاپرئومایسین داروهائی از قبیل سیکلوسرین و فلورکینولون‌ها نیز می‌توانند منجر به عوارض گوشه گردند. عوارض دیگر از جمله **عوارض کبدی** ناشی از مصرف ایزونیاژید، داروهای گروه ریفامپین و یا پیرازینامید، **عوارض چشمی** ناشی از اتامبوتول، **عوارض مفصلی** ناشی از کینولون‌ها و **عوارض عصبی - روانی** ناشی از مصرف سیکلوسرین نیز بایستی به طور دقیقی در بیماران ارزیابی و کنترل شوند.

با توجه به محدود بودن تعداد داروها در درمان سل MDR بیشتر سعی بر این است که علی‌رغم وجود عوارض، دارو ادامه یابد ولی در صورت موجود بودن داروهای جایگزینی که باسبیل به آن‌ها حساس است بایستی حتماً تعویض درمانی صورت گیرد. دستکاری در دوزهای داروئی به صورت کاهش آن شاید بتواند بعضی عوارض را تخفیف دهد، با اینحال عوارضی نظیر **هیپاتیت واضح داروئی، نارسایی حاد کلیه، اختلال دید، اووئیت، تاندونیت حاد یا پارگی تاندون، تشنج، پسیکوز و دیپرسیون شدید، مواردی هستند که در صورت بروز بایستی دارو یا داروهای ایجاد کننده آن‌ها به کلی قطع گردد و درمان دیگری جایگزین شود.**

ارزیابی مسمومیت داروئی شامل بررسی کراتینین خون دو بار در ماه و در صورت افزایش آن اندازه‌گیری کلیرانس کراتینین ادرار می‌باشد. بررسی آزمون‌های عملکرد کبدی (آنزیم‌های کبدی) و شمارش سلول‌های خونی یک‌بار در ماه صورت می‌گیرد. تعداد قابل توجهی از بیماران تحت درمان با اتیونامید و یا PAS دچار هیپوتیروئیدی می‌گردند لذا اندازه‌گیری تست‌های عملکرد تیروئید چند ماه بعد از شروع درمان لازم می‌باشد و بعداً به صورت متناوب تکرار می‌گردد و در صورت بروز هیپوتیروئیدی درمان جایگزینی با هورمون تیروئید توجیه می‌گردد که اغلب بعد از اتمام درمان سل MDR و قطع داروها میزان هورمون‌های تیروئید به حد طبیعی برمی‌گردد و می‌توان درمان جایگزین را قطع نمود. انجام تست‌های وستیبولر و اودیومتری برای بیماران تحت درمان با آمینوگلیکوزیدها و یا کاپرئومایسین به صورت ماهانه توصیه می‌شود و لازم به ذکر است که معمولاً تغییرات اودیوگرام پیش از علائم بالینی کاهش شنوائی ظاهر می‌گردد. بررسی چشمی و توجه به احتمال اووئیت

برای تمام بیماران تحت درمان با اتامبوتول و یا ریفامپین، الزامی است. ندرتاً عوارض چشمی بدنال مصرف کلوفازیمین نیز گزارش شده است.

ارزیابی بیماران در جریان درمان

بررسی پاسخ به درمان

- اسمیر و کشت‌های خلط بایستی حداقل ماهانه یک‌بار در جریان درمان بررسی گردند. ممکن است در جریان درمان سل MDR خلط به صورت متناوب منفی و مثبت گزارش شود و یا اینکه چندین نوبت منفی و بعداً مثبت گردد لذا بهتر است تمام نمونه‌های خلط در آزمایشگاه نگهداری و مقایسه صورت گیرد.
- تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی بر روی نمونه‌های خلط که ۳-۲ ماه بعد از شروع درمان کماکان مثبت مانده است صورت گیرد تا احتمال وجود مقاومت به داروهای جدید مصرفی ارزیابی گردد.
- اغلب بیماران بعد از سه ماه از شروع درمان مؤثر و قوی برای سل MDR خلط منفی خواهند داشت ولی مواردی نیز وجود دارد که خلط آن‌ها خیلی دیر منفی می‌گردد لذا تعویض درمان بایستی عجولانه و بدون داشتن آنتی‌بیوگرام جدید صورت گیرد بدلیل اینکه محدودیت در تعداد دارو وجود دارد و عوارض نیز افزایش می‌یابد.
- رادیوگرافی قفسه سینه هر سه الی شش ماه بایستی انجام گیرد تا تغییرات جدید چه به صورت بهبود یا افزایش ضایعات با رادیوگرافی قبل از درمان مقایسه گردد. همچنین در پایان دوره درمان نیز یک رادیوگرافی ریه انجام شود که از نظر پی‌گیری بیماران اهمیت دارد و در صورت عود بیماری کمک کننده خواهد بود.
- معمولاً اغلب موارد عود بیماری در دو سال اول بعد از قطع درمان است و لذا بهتر است بیماران در این مدت علیرغم نداشتن علائم بیماری تحت نظر و پی‌گیری از نظر اسمیر، کشت خلط و رادیوگرافی ریه و معاینه هر ۳-۶ ماه قرار گیرند و بعد از دو سال فقط در صورت بروز علائم تحت بررسی قرار خواهند گرفت.
- افزایش وزن، منفی شدن خلط، کاهش و یا قطع علائم تنفسی و سیستمیک، نشانه‌های بهبود بیماری و پاسخ به درمان می‌باشند. مخصوصاً بهبود علائم بالینی سریع‌تر از منفی شدن کشت‌های خلط اتفاق می‌افتد که برای بیمار نشانه امیدواری و تقویت روحی در جهت ادامه مصرف دارو می‌باشد.

بررسی سطح سرمی داروها

در درمان سل MDR بر خلاف درمان معمول سل، اندازه‌گیری سطح سرمی دارو بایستی برای تمام

بیماران در نظر گرفته شود. بهتر است میزان حداکثر سطح سرمی دارو و مقایسه آن با MDR لازم برای تک تک داروها در این بیماران صورت گیرد و همچنین در مواردی میزان سرمی دارو با حد عارضه‌زای دارو نیز قیاس گردد. در مورد فلوروکینولون‌ها اندازه‌گیری سطح سرمی و تعدیل دوز دارو منجر به پاسخ مناسب به درمان و پیشگیری از بروز مقاومت گشته است.

با اندازه‌گیری سطح سرمی دارو می‌توان حتی قبل از بروز عوارض دارو به صورت بالینی با تعدیل و کاهش میزان دارو مصرفی از آن جلوگیری کرد. این امر مخصوصاً در مورد آمینوگلیکوزیدها صادق است که می‌توان با کاهش دوز و یا افزایش فاصله‌های تزریق دارو عوارض گوشی و یا کلیوی آن‌ها را کاهش داد. بررسی سطح سرمی سیکلوسرین برای کاهش عوارض عصبی ناشی از این دارو امری اساسی است و مخصوصاً از بروز تشنج جلوگیری می‌نماید. معمولاً تا حصول جواب، سطح سرمی سیکلوسرین دوز این دارو نبایستی از ۲۵۰ میلی‌گرم دوبار در روز تجاوز نماید. اندازه‌گیری سطح سرمی دارو علاوه بر ایجاد آگاهی در پزشک از نظر رسیدن به سطح درمانی لازم و جلوگیری از عوارض دارو در صورت بالا بودن سطح سرمی، باعث افزایش اطلاعات ما از وضعیت جذب دارو، تمکین بیماران به دارو و تداخلات داروئی مخصوصاً در بیماران مبتلا به سل و HIV می‌گردد لذا بهتر است این امر مورد توجه قرار گیرد و در مورد بیماران مبتلا به سل MDR سطوح سرمی داروها به صورت منظم ارزیابی گردد مخصوصاً اگر بیمار مبتلا به عفونت HIV و یا زمینه‌های سوء جذب باشد.

متأسفانه در ایران بررسی سطح سرمی داروهای ضد سل انجام نمی‌گیرد و واقعاً هیچ‌گونه اطلاعی از میزان داروهای مصرفی در سرم بیماران مبتلا به سل MDR نداریم و لذا عوارض جانبی ناشی از داروها را نیز بیشتر می‌بینیم مخصوصاً اینکه بیشترین داروهای مصرفی ما برای موارد سل MDR در ایران آمینوگلیکوزیدها می‌باشند که فاصله میزان سرمی درمانی با سطح توکسیک دارو خیلی کم می‌باشد و عوارض آن غیرقابل برگشت است و همچنین اخیراً سیکلوسرین در مراکز درمان کننده MDR پخش شده است و مصرف می‌گردد که عوارض عصبی زیادی دارد و همانطوریکه اشاره شد نیاز به بررسی سطح سرمی و تعدیل دوز برای جلوگیری از عوارض شدید عصبی دارد.

جراحی در بیماران مبتلا به سل MDR

در مطالعات مختلفی که Iseman و همکارانش انجام داده‌اند نشان داده شده که انجام جراحی به همراه مصرف داروهای مناسب باعث افزایش بهبود موارد سل MDR می‌گردد. به طوری که در فاصله بین ۱۹۹۳-۱۹۸۲ میزان بهبودی یعنی منفی شدن کشت خلط با درمان طبی به تنهایی در این بیماران ۶۲٪ بوده است در حالیکه در بیماران تحت درمان طبی و جراحی توأم این میزان به ۹۵٪ رسیده است. معمولاً جراحی را در بیماران با تخریب یک لوب و یا یک ریه به صورت کامل و یا آن‌هایی که کاویته‌های بزرگ بدون پاسخ به درمان طبی دارند توصیه می‌نمایند. هم‌پیتیزی غیرقابل کنترل با درمان طبی نیز از موارد بکارگیری جراحی می‌باشد.

وجود باسیل‌های فراوان سل در مناطقی از بافت تخریب شده ریوی که درمان طبی نیز نفوذ خوبی در این نسوج بدلیل مشکلات عروقی منطقه ندارد منجر به عودهای مکرر، علیرغم درمان‌های طبی قوی و طولانی می‌گردد. همچنین این مناطق تخریب یافته و ضایعات کاورنی قدیمی محلی برای عفونت‌های باکتریال راجعه و

ضایعات قارچی از جمله اسپرژیلوم هستند. بهترین زمان برای جراحی سه الی چهار ماه بعد از شروع درمان و منفی شدن خلط می‌باشد.

البته در بیمارانی که خلط آن‌ها علیرغم درمان منفی نمی‌شود نیز جراحی روش مناسبی برای برداشتن مناطق تخریب یافته و کاورن‌های حاوی باسیل‌های فراوان می‌باشد که اصولاً در افراد با زمینه مناسب بدنی برای جراحی و اشکال لوکانیزه سل MDR بعد از شش ماه درمان می‌تواند کمک شایانی بنماید. بیمارانی که تحت درمان جراحی قرار می‌گیرند و خلطشان منفی می‌گردد بایستی مشابه بیماران غیرجراحی تا ۲۴-۱۸ ماه دیگر درمان مناسب ضد سلی MDR را دریافت نمایند بدلیل اینکه کانون‌های کوچک حاوی باسیل و غیرقابل دسترس جراحی کماکان می‌تواند منبعی برای عود مجدد بیماری باشد. عوارض جانبی ناشی از جراحی در بیماران مبتلا به سل MDR شایع نیست با این حال شایع‌ترین آن‌ها فیستول برونکوپلورال می‌باشد که در کمتر از ۲٪ بیماران جراحی شده دیده می‌شود. البته در مطالعه Iseman و همکارانش چهار مورد مرگ بدنبال جراحی دیده شده است که بدلیل ادم ریوی غیرقلبی بدنبال پنومونکتومی است که البته این عارضه می‌تواند در هر پنومونکتومی به دلایل زمینه‌ای دیگر نیز اتفاق بیافتد.

در بیمارستان مسیح دانشوری متأسفانه تعداد کمی از بیماران مبتلا به سل MDR تحت جراحی قرار گرفته‌اند. البته این به معنای عدم همکاری بخش جراحی توراکس نمی‌باشد بلکه عدم پذیرش جراحی از طرف بیماران حتی در اشکال لوکانیزه MDR و بیشتر عدم وجود درمان‌های قوی MDR منفی کننده خلط قبل از جراحی و بالاخره عدم همکاری منظم و نبودن پروتکل مشترک صحیح از طرف پزشکان درمان کننده MDR با همکاران جراح می‌باشد.

با اینحال در سه مورد از بیماران دو مورد باسل MDR و یک مورد عفونت مایکوباکتریائی آتی‌بیک مقاوم به درمان‌های موجود که جراحی انجام شد دو مورد کاملاً بهبود یافته و بعد از سال‌ها پی‌گیری کماکان اسمیر خلط منفی دارند. در یک مورد از سل MDR متأسفانه بعد از درمان جراحی بیماری عود نموده است.

همچنین یک بیمار مبتلا به عفونت سل MDR در زاهدان بدلیل هموپتزی وسیع تحت جراحی قرار و بدلیل عوارض جراحی فوت نموده است. با این حال تعداد موارد اندک و در حد چند مورد می‌باشد و نمی‌توان به نتیجه‌گیری منطقی رسید ولی باور نگارنده بر این است که اگر بیمار مبتلا به سل MDR تحت درمان مناسب طبی قرار گرفته و شش ماه از درمان وی گذشته است و اسمیر کشت خلط وی منفی شده است و کاورن بزرگ یا تخریب ریوی ندارد نیاز به جراحی منتفی است و باید درمان طبی ادامه یابد ولی اگر ضایعات تخریبی و کاورن‌های بزرگ دارد بر اساس نظر جراح، قسمت‌های تخریب یافته و یا کاورن‌های بزرگ برداشته شود تا احتمال عود بیماری کاهش یابد ولی اگر بیمار تحت درمان مناسب طبی کماکان اسمیر و مخصوصاً کشت خلط مثبت دارد در صورتی که منعی از نظر انجام جراحی نداشته باشد و ضایعه لوکانیزه کاورنی و یا تخریبی یک‌طرفه داشته باشد و وضعیت اکسیژناسیون و فیزیولوژیک تنفسی وی اجازه می‌دهد درمان جراحی صورت گیرد و در هر دو حالت درمان طبی بمدت ۱/۵ تا ۲ سال ادامه یابد.

کنترل عفونت زائی سل MDR

بیماران مبتلا به سل MDR قدرت آلوده‌کنندگی به اندازه سایر بیماران مبتلا به سل را دارند. به دلیل اینکه درمان عفونت خفته سلی در این گروه، مشخص نشده است و یا با عوارض جانبی زیادی همراه بوده است لذا تمام سعی و کوشش بایستی در جهت جلوگیری از انتقال این عفونت باشد. بهبود معیارهای کنترل عفونت در مراکزی که این بیماران بستری می‌گردند باعث کاهش میزان سل MDR در جمعیت شهری مبتلا به عفونت HIV شده است. بیماران مبتلا به سل MDR بایستی در اطاق‌های تک تختی بستری و تحت ایزولاسیون تنفسی قرار گیرند. این بیماران به هیچوجه بایستی در اطاق مشترک با مبتلایان به سل حساس به دارو بستری گردند.

زمان خارج نمودن بیمار مبتلا به سل MDR از ایزولاسیون تنفسی اغلب بحث برانگیز و قانون مشخصی ندارد. این بیماران حداقل تا زمانی که سه نوبت کشت خلط آن‌ها در زمان‌های مجزا منفی نشده باشد از ایزولاسیون تنفسی خارج گردند. بایستی در نظر داشت که این بیماران ممکن است ماه‌ها بعد از منفی شدن کشت‌های خلط مجدداً کشت خلط مثبت پیدا کنند.

طبق توصیه CDC بایستی این بیماران در تمام طول بستری، حتی زمانیکه کشت خلطشان نیز منفی شده است در ایزولاسیون تنفسی باقی بمانند. زمان برگشت این بیماران به اجتماع مخصوصاً در جوامع با خطر بالا از قبیل تماس با کودکان و افراد با نقص سیستم ایمنی باز مورد بحث و جدل می‌باشد و هیچ قانون مکتوبی در این ارتباط وجود ندارد و تصمیم بیشتر به صورت موردی گرفته می‌شود و افراد ذیصلاح مراکز بهداشتی منطقه بایستی در جریان کامل قرار گیرند.

این تصمیم بیشتر بر اساس محلی که این بیماران قرار است بعد از ترخیص از بیمارستان بروند و زندگی کنند گرفته می‌شود. قدر مسلم این است که بر خلاف سل معمولی و حساس به درمان، این گروه از بیماران دو هفته بعد از شروع درمان و منفی شدن اسمیر خلط بایستی ترخیص و به اجتماع برگردند.

کنترل عفونت در افراد در تماس با مبتلایان به سل MDR

افرادی که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا هستند خطر کسب عفونت سلی مقاوم را دارند. این افراد بایستی به سرعت شناسایی و ارزیابی گردند البته این حالت در مورد تمام افراد در تماس با بیماران مبتلا به سل بدون توجه به مقاوم بودن آن صادق است. درمان این افراد به طور قطعی مشخص نیست و مورد بحث زیادی می‌باشد. هیچ رژیم دارویی مؤثر ثابت شده‌ای برای این افراد وجود ندارد و بعید به نظر می‌رسد که مطالعه‌ای در آینده بتواند نقش رژیم خاصی را به طور دقیق در درمان آن‌ها نشان دهد زیرا این مطالعه نیازمند زمان طولانی، تعداد قابل توجهی از افراد در تماس و رعایت مسائل اخلاقی و غیره می‌باشد که عملاً مقدور نیست.

به طور کلی افراد در تماس با موارد سل MDR بایستی به مدت دو سال تحت نظر و بررسی قرار گیرند. این بررسی شامل معاینه بالینی و رادیوگرافی هر سه ماه برای افراد مبتلا به عفونت HIV و سایر بیماران با نقص ایمنی و هر شش ماه برای افراد با ریسک کمتر تشخیص جهت عفونت سل فعال می‌باشد.

کسانی که تست PPD مثبت دارند و در تماس با بیماران مبتلا به سل MDR هستند و سابقه تست

جلدی مثبت نداشته‌اند بایستی تحت درمان برای عفونت نهفته یا درمان پیشگیری قرار گیرند. بعد از بحث و گفتگو در مورد زمان و نفع این درمان، بایستی تصمیم قطعی توسط بیمار و پزشک معالج گرفته شود. درمان برای افراد در تماس و با خطر بالا از نظر تبدیل عفونت به سل فعال ولی دارای PPD منفی مخصوصاً کودکان و مبتلایان به عفونت HIV مقوله دیگر است که بایستی مورد نظر قرار گیرد.

تعدادی اعتقاد به شروع هرچه سریع‌تر پیشگیری دارویی، دارند به شرطی که بیماری فعال وجود نداشته باشد و منتظر بررسی‌های بعدی می‌مانند تا درمان را ادامه دهند و یا قطع نمایند. اغلب پزشکان اعتقاد دارند که بایستی درمان برای افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی و در تماس با بیمار و دارای تست PPD مثبت شروع گردد. در مورد نوع درمان بایستی به حساسیت آنتی‌بیوتیکی باسیل ایجاد کننده بیماری در فرد بیمار یا منبع عفونت توجه کرد و رژیم درمانی را بر اساس حساسیت باسیل منتقل شده انتخاب نمود.

یکی از رژیم‌های احتمالی، ترکیبی از پیرازینامید (۲۵-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و اتامبوتول (۱۵-۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه) می‌باشد.

اگر باسیل در فرد مبتلا به فلوروکینولون‌ها حساس باشد رژیم از ترکیب یکی از کینولون‌ها شامل سیپروفلوکساسین (۷۵۰ میلی‌گرم روزانه) یا اوفلوکساسین (۸۰۰ میلی‌گرم روزانه) و یا لووفلوکساسین (۷۵۰ میلی‌گرم روزانه) با پیرازینامید می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. ترکیب یک کینولون با اتامبوتول نیز می‌تواند یکی از گزینه‌ها باشد. بعضی‌ها استفاده از کینولون به تنهایی را توصیه می‌نمایند که منطقی به نظر نمی‌رسد.

حفاظت پرسنل پزشکی

در مبارزه بر علیه بیماری سل، پرسنل بهداشتی، درمانی نقش حیاتی را ایفاء می‌کنند. لذا در جلوگیری از ابتلاء این منبع انسانی، توجه خاص الزامی است. ارائه روش‌های حفاظتی متنوع همواره نسبت به هزینه درمانی پرسنل مسلول شده، ارزاتر و عملی‌تر می‌باشد.

استراتژی‌های کنترل عفونت و حفاظت

سه اقدام مهم در جلوگیری از انتقال عفونت به پرسنل وجود دارد. حفاظت اجرائی (Administrative)، محیطی (Environmental) و حفاظت فردی تنفسی (Respiratory) که حفاظت در سطح اول سبب کاهش تماس پرسنل با بیمار می‌گردد. سطح محیطی سبب کاهش غلظت ذرات عفونی سل در محیط می‌شود و حفاظت تنفسی سبب جلوگیری از ورود ذرات عفونی به ریه پرسنل می‌گردد.

راههای کنترل عفونت با روش (Administrative)

در ساختار کنترل عفونت پرسنل شاغل در بخش‌های سل ایجاد روش‌های مؤثر این بخش بسیار با اهمیت است به طوری که در صورت عدم اجراء این مرحله، مراحل محیطی و حفاظت تنفسی، ارزش محدودی دارند. در یک بیمارستان و یا مرکز بهداشتی شانس ابتلاء پرسنل در مکان‌های مختلف متفاوت می‌باشد، مثلاً در

مطب پزشک که بیماران ریوی با شکایات سرفه و خلط حضور دارند و تشخیص سل داده نشده است شانس بالاتر و این شانس در داروخانه یا بخش بالینی سل شاید کمتر باشد. این شانس انتقال با عوامل زیر، مرتبط است :

- تعداد بیماران سل عفونت‌زای ویزیت شده در سال
 - در محیط‌های بسته بیمارستان
 - در محل‌های اختصاصی بیمارستان
 - در جاهایی که روش‌های خاصی انجام می‌شود (مثل جمع کردن خلط)
- در کنترل عفونت این سطح، اولین اقدام، تعریف مکان‌های فوق، در مرکز درمانی می‌باشد. بعد از آن پرسنل بهداشتی شاغل در آن مرکز از نظر TB باید ارزیابی گردند. شیوع HIV در بیماران آن مرکز باید تعیین گردد (در صورت امکان). آموزش پرسنل بر اساس ارزیابی نیاز آنها بعمل آید، در مناطق آلوده توصیه‌های لازم صورت گیرد. در بعد آموزش پرسنل، حداقل باید سالی یکبار پرسنل در معرض خطر شدید، در خصوص راه‌های انتقال و پاتوژنز مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، علائم و نشانه‌های بیماری سل، شانس فزاینده بروز سل در افراد مبتلا به نقص ایمنی و راه‌های حفاظت، آموزش ببینند.
- مهمترین دستورالعمل در این سطح کنترل عفونت، شناخت زودرس بیماران مسلول است که طبعاً با درمان به موقع، همراه خواهد بود. لذا در بیماران مشکوک به سل ریوی باید هر چه زودتر اقدامات تشخیصی انجام و تماس با پرسنل پزشکی و بهداشتی کمتری داشته باشند. بیمار نیز باید آموزش لازم در جلوگیری از تولید ذرات عفونی را ببیند. وی باید بیاموزد که با ماسک جلوی بینی و دهان، می‌تواند در کنترل عفونت بیمارستانی نقش مهمی داشته باشد. باید بیماران MDR-TB از بیماران مبتلا به HIV کاملاً دور نگهداری شوند. زیرا اپیدمی MDR-TB در بخش بیماران مبتلا به ایدز به سرعت رخ می‌دهد.

توصیه‌های کنترل محیطی (Environmental)

کنترل محیطی، دومین خط دفاع در برابر انتقال عفونت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس به پرسنل بهداشتی است. در صورت عدم بکارگیری روش‌های خط اول (Administrative) روش‌های زیر قدرت کنترل بالایی نخواهند داشت. روش‌های متعدد و ساده‌ای برای کنترل و کاهش ذرات عفونی معلق در محیط کار وجود دارد که شامل:

- ساده‌ترین و ارزان‌ترین آن، به حداکثر رساندن تهویه طبیعی اطاق با باز کردن پنجره‌هاست
 - روش‌های گرانتر شامل استفاده از هواکش‌های مناسب جهت ایجاد تهویه با فشار منفی می‌باشد
 - از آن گرانتر استفاده از فشار منفی جهت جلوگیری از فرار ذرات از مسیرهای غیرمناسب و استفاده از اشعه ماوراء بنفش جهت کشتن عوامل فوق است.
- استفاده از هر کدام از شیوه‌های فوق، بسته به طراحی مرکز، وضعیت آب و هوایی منطقه، منابع مالی موجود و نوع بیمارانی که خدمات می‌گیرند متفاوت است.
- ونتیلاسیون که در واقع حرکت هوا از مناطق آلوده به بیرون و لذا کاهش ذرات عفونی است، می‌تواند در کاهش خطر بیماری، مؤثر باشد. شایعترین روش تهویه، ایجاد ونتیلاسیون با فشار منفی است که با فشار، ذرات

فوق را جمع‌آوری می‌نماید. اما این روش گران می‌باشد. روش آسانتر افزایش تهویه طبیعی است که با باز کردن پنجره‌ها و ایجاد ساختار مناسب جهت جریان هوای دائمی، عملی می‌باشد. این روش در مناطق با هوای معتدل و یا گرمسیری قابل اجراء و عملی است.

روشهای متفاوتی برای ارزیابی میزان تهویه اطاق، ارائه شده است. در کشور لیتوانی از دو جهت برای جریان هوا استفاده می‌شود. و از فلوولومتر (Flowvelometer) در تایلد استفاده می‌گردد.

استفاده از اشعه ماوراء بنفش در بخش های با خطر بالای انتقال توصیه می‌شود. خصوصا در جاهایی که تهویه کافی عملی نیست. خصوصا در اطاق انتظار پزشکان در بخش های سل، این روش مناسب بنظر می‌رسد. در محل‌های قرارگیری ظروف خلط نیز استفاده از این دستگاه‌ها توصیه می‌گردند. راه حل دیگر که گرانتر می‌باشد استفاده از دستگاه‌های U.V در نزدیکی سیستم تهویه مکانیکی می‌باشد. کیفیت لامپ‌های U.V بسیار با اهمیت است. عموما بهترین انواع ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ ساعت (۷-۱۴ ماه) طول عمر دارند. و بعد از آن قدرت ایجاد اشعه آنها از بین می‌رود. در اطاق‌های کوچک با تعداد اندک بیمار شاید استفاده از دستگاه‌های U.V جانسین مناسبی برای ونتیلاسیون مکانیکی باشد و در کاهش ذرات عفونی مؤثر واقع گردد. این دستگاه‌ها کوچک بوده و به آسانی قابل حمل و تغییر مکان، می‌باشند.

حفاظت تنفسی فردی

حفاظت تنفسی فردی، آخرین مرحله دفاع پرسنل در برابر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است. بدون کنترل‌های سطوح اول و دوم، حفاظت تنفسی موجب پیشگیری کافی در برابر عفونت نمی‌شود. اما این سطح در صورت وجود ساختار مناسب، نقش ارزشمندی را ایفاء می‌نماید. در مناطق با خطر بالا نظیر اطاق ایزوله سل یا MDR-TB، در موقع تولید خلط، اطاق‌های برونکوسکوپی، اتوپسی و اسپیرومتری و اطاق عمل، استفاده از ماسک بسیار با اهمیت می‌باشد.

ماسک جراحی معمولی با ماسک رسیپراتور، متفاوت می‌باشد. ماسک جراحی چه کاغذی و چه پارچه‌ای در صورتی که به وسیله بیماران استفاده شود، امکان انتشار میکروارگانیسم از فرد مبتلا به محیط را کاهش می‌دهد اما در صورتی که توسط پرسنل سالم، استفاده شود از ورود عامل عفونی، جلوگیری نمی‌کند.

رسیپراتورها که قدرت گیر انداختن ذرات به اندازه یک میکرون را دارند حفاظت در برابر باسیل سل را دارا می‌باشند. رسیپراتورهایی که توسط کارکنان، بطور معمول استفاده می‌شوند حداقل ۹۵٪ ذرات با قطر تا ۰/۳ میکرون را فیلتره می‌نمایند و لذا توصیه می‌شوند رسیپراتورها یکبار مصرف باشد هرچند می‌توانند برای چندین ماه مصرف مجدد شوند، به شرط اینکه تحت شرایط نگهداری مناسب قرار گیرند.

منابع

1) Adal KA, Anylim AM, Palumbo L, Titus MG, et al. the use of high-efficiency air-filter respiratory

- to protect hospital workers from tuberculosis. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1994; 331: 169-73.
- 2) Alangaden GJ, Lerner SA: The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 25:1213-1221, 1997.
- 3) Ashtekar DR, Costa-Periera R, Nagrajan K, et al: In vitro and in vivo activities of the nitroimidazole CGI 17341 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 37:183-186, 1993 .
- 4) Ashtekar DR, Costa-Periera R, Shrinivasan T, et al: Oxazolidinones, a new class of synthetic antituberculosis agent. In vitro and in vivo activities of DuP-721 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 14:465-471, 1991 .
- 5) Blumberg HM, Watkins DL, Berschling Jo, et al. Preventing Nosocomial Transmission of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1995; 128:658-63.
- 6) Brooks SM, Lassiter NL, young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 799-804.
- 7) Bastian L, Colebunders R: Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 58:633-661, 1999 .
- 8) Berning SE, Madsen L, Iseman MD, et al: Long-term safety of ofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of mycobacterial infections. *Am J Respir Crit Care Med* 151:2006-2009, 1995 .
- 9) Bifani PI, Pikaytis BB, Kapur V, et al: Origin and interstate spread of New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA* 275:452-457, 1996 .
- 10) Brummett RE, Fox KE: Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 33:797-800, 1989 .
- 11) Centers for Disease Control and Prevention: Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42:1-8, 1993 .
- 12) Centers for Disease Control and Prevention: Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:59-71, 1992 .
- 13) Centers for Disease Control and Prevention: Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York, 1988- 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 40:585-591, 1991 .
- 14) Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1359-1374, 1994
15. Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, et al: Activity of amoxicillin/ clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 26:874-877, 1998 .
- 16) Condos R, Rom WN, Schluger NW: Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-via aerosol. *Lancet* 349:1513-1515, 1997 .

- 17) Craythorn]M, Swartz M, Creel DJ: Clofazimine-induced bull's-eye retinopathy. *Retina* 6:50-52, 1986 .
- 18) Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1997. Publication: O WHO/NTB/96.210 .
- 19) Cynamon MH, Klemens SF, Sharpe CA, et al: Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1189-1191,1999 .
- 20) Cynamon MH, Zhang Y, Harpster T, et al: High-dose isoniazid therapy for isoniazid-resistant murine *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2922-2924, 1999
- 21) Enarson DA: Resistance to Antituberculosis medication. Hard lessons to learn.--*Arch Intern Med* 160:581-582, 2000 .
- 22) Farmer P, Yong KJ: Community-based approaches to the control of multidrug-resistant (tuberculosis: Introducing "DOTS-plus." *BMJ* 317:671-674, 1998 .
- 23) Felten MK: Efficacy and safety of rifabutin (Ansamycin LM427) in the treatment of rifampin-resistant chronic pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 137:498, 1988.
- 24) Frieden TR, Sterling T, Pablos Mendez, et al: The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 328:521-526, 1993 .
- 25) Gillespie SH, Kennedy N: Fluoroquinolones: A new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2:265-271, 1998 .
- 26) Guidelines for the prevention of tuberculosis in Health care facilities in resource-limited setting. WHO 1999.
- 27) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 328:527-532, 1993
- 28) Havlir D, Torriani F, Dube M: Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med* 121:510-512, 1994
- 29) Holland SM, Eisenstein E, Kuhus DB, et al: Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacteria infection with interferon gamma. *N Engl J Med*,0330: 1348-1355, 1994
- 30) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin, and rifampicin. *Tuber Lung Dis* 73:59-67, 1992
- 31) Harries AD, Maher D, Nunn P. Practical and affordable measures for the protection of health care Workers from tuberculosis in low-income countries. *Bull world health erg* 1997; 75: 477-89.
- 32) Huang KL, Beutler SM, Wang C: Hypothyroidism in patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Disease* 27:910-911, 1998

- 33) Iseman MD: MDR- TB and the developing world, a problem no longer to be ignored: The WHO announces "DOTS-plus" strategy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:867, 1998
- 34) Iseman MD: TB elimination in the 21st century, a quixotic dream? *Int J Tuberc Lung Dis* 4:S109-S110, 2000
- 35) Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 329:784-791, 1993
- 36) Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al: Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *American Review of Respiratory Disease* 141:623-625, 1990 .
- 37) Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, et al: Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pre-treatment and positive smears post-treatment. *American Review of Respiratory Disease* 129:264-268, 1984
- 38) Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N, et al: Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: Treatment failure and MDR- TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 3:451-453, 1999
- 39) Liu A, Shilkret KL, Finelli L: Initial drug regimens for the treatment of tuberculosis: Evaluation Of physician prescribing practices in New Jersey, 1994-1995. *Chest* 113: 1446-1451, 1998
- 40) Mansoori D, Tavana S, Mir Saeidi M et al. The efficacy of Interferon-a in the treatment of multidrug resistant tuberculosis *Respiration*, 2002; 1(3): 29-34.
- 41) Mansoori D, Jamaati HR, Ghazi Saeed K, et al. Multiple drug resistant tuberculosis. *Iran Jour Inf Dis* 1999; 3(8): 39-46.
- 42) Mansoori D, Arami S, et al. Comparative study of initial and acquired resistance in pulmonary tuberculosis. *Inter. Rev. Arm. Medi. Serv*, 2003; 76(1): 45-49.
- 43) Tahaoglu K, Toron T, Sevim T, et al: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 345:170-174, 2001
- 44) Van Leuven M, De Groot M, Shean KP, et al: Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 63:1368- 1363, 1997
- 45) Mangunegoro H, Hudoy A: Efficacy of low-dose ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. *Chemotherapy* 45(suppl 2):19-25, 1999 .
- 46) Mannheimer SB, Sepkowitz KA, Stoeckle M, et al: Risk factors and outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with sporadic multidrug-resistant / tuberculosis in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 1:319-325, 1997.
- 47) Moulding TS: Should isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance? *American Review of Respiratory Disease* 123:262-264, 1981
- 48) Nader JP, Berger J, Nord JA, et al: Amoxicillin/clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 99:1025-1026, 1991

- 49) Park MM, Davis AL, Schluger NW, et al: Outcome of MDR-TB patients, 1983- 1993-prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 317-324, 1996
- 50) Park SK, Kim CT, Song SD: Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc LungDis* 2:877-884,1998
- 51) Peloquin CA, Berning SE, Madsen L, et al: Ofloxacin and Ciprofloxacin in the treatment of mycobacterial infections: Development of resistance and drug interactions. *Journal of Infectious Disease Pharmacotherapy* 1:45-65, 1995
- 52) Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires, *J infect Dis* 1997; 176: 637-47.
- 53) Rastogi N, Goh SK, Bryskier A, et al: In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-line antituberculosis drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1610-1616, 1996
- 54) Reichman LB, Fanning A: Drug development for tuberculosis: The missing ingredient. *Lancet* 357:9251, 2001
- 55) Sacks LV, Poodle S, Orlovic D, et al: Adjunctive salvage therapy with inhaled amino- glycosides for patients with persistent smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 32:44-49, 2001
- 56) Shuter J, Bellin E: Multidrug-resistant tuberculosis. *Infectious Disease in Clinical Practice* 6:430-437, 1997
- 57) Snider DE Jr, Castro KG: The global threat of drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 338:1689-1690,1998
- 58) Stein GE: The methoxyfluoroquinolones: Gatifloxacin and moxifloxacin. *Infections in Medicine* 17:564-570, 2000
- 59) Stover KC, Warrener P, VanDevanter DR, et al: A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for treatment of tuberculosis. *Nature* 405:22, 2000