

## طغیان تیفوئید مقاوم به طیف وسیعی از داروها (XDR) در پاکستان

در طی دو سال اخیر موارد تیفوئید مقاوم به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها در پاکستان به تدریج افزایش یافته و طغیان بزرگی از این بیماری عفونی ایجاد نموده است که دیگر محدود به استان سند و شهر کراچی نمانده و در حال گسترش است.

در سال جاری موارد ابتلا از کشورهای انگلستان و آمریکا از مسافرینی که به پاکستان سفر نموده بودند گزارش شده است و لذا تمام مسافرینی که به پاکستان به ویژه شهرهای نام برده شده در گزارشات سفر می نمایند در معرض ابتلا به این بیماری قرار دارند و توصیه های بهداشتی بخصوص نوشیدن و خوردن مواد غذایی و مایعات را جدی بگیرند.

از پاییز سال ۲۰۱۶ میلادی گزارشاتی از تیفوئید XDR از حیدرآباد پاکستان منتشر گردید. پاسخ درمانی در اثر بسیاری از داروهای تجویزی ایجاد نمی شد و به تدریج بیماری از حیدرآباد به کراچی و شهرهای دیگر گسترش یافت. بند بزرگ کراچی بسیار پر جمعیت بوده و وضعیت بهداشتی شهر آن را مستعد ماندگاری و گسترش بیشتر این طغیان نمود و به تدریج صدها نفر به این بیماری مبتلا شدند. پس از گزارش موارد بیماری تیفوئید در مسافران آمریکایی بازگشتی از کراچی، مرکز کنترل بیماری های آمریکا به بیماران توصیه نمود که از واکسن تیفوئید قبل از سفر استفاده نمایند به این صورت که مصرف شکل خوراکی واکسن تیفوئید یک هفته قبل از سفر، به تمام مسافران بالای ۶ سالی که به پاکستان سفر می نمایند، توصیه شده است. برای فرم تزریقی آن باید مسافر سن بالای ۲ سالگی داشته باشد و دو هفته قبل از سفر به پاکستان به تزریق واکسن تیفوئید اقدام نماید.

تیفوئید XDR به اغلب داروهایی که برای درمان آن تجویز می شوند (آمپی سیلین، کلرآمفنیکل، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون) مقاوم است. لذا از پزشکان خواسته می شود در برخورد با بیماران مشکوک به بیماری تیفوئید سابقه سفر به کشورهای جنوب آسیا به ویژه پاکستان را از بیمار پرسش نمایند. سالمونلا تیفی عامل بیماری در این طغیان در حال حاضر به آزیترومایسین به عنوان داروی خوراکی در موارد خفیف و مروپنم به عنوان داروی تزریقی در موارد شدید حساس باقی مانده است.

آزیترومایسین برای موارد بدون عارضه تیفوئید (اسهال یا باکتری می بدون عارضه) موثر بوده است و به بیمارانی که مشکوک به تیفوئید بوده و سابقه سفر در دو هفته اخیر به پاکستان را ذکر می نمایند قابل استفاده به شکل خوراکی می باشد. بعد از آماده شدن جواب آنتی بیوگرام می توان داروی مناسب را جایگزین آزیترومایسین نمود. برای بالغین دوز اول ۱۰۰۰ میلی گرم و سپس روزانه ۵۰۰ میلی گرم (یا تا پایان دوره روزانه ۱۰۰۰ میلیگرم) به مدت ۵ تا ۷ روز تجویز می شود. در اطفال دوز آزیترومایسین ۲۰ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن یکبار در دوز اول، و سپس روزانه ۱۰ تا ۲۰ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵ تا ۷ روز تجویز می شود (ماکزیمم ۱۰۰۰ میلیگرم در روز). ویال مروپنم در موارد که تیفوئید عارضه دار یا شدید مورد ظن باشد و سابقه سفر به پاکستان در روزهای اخیر ذکر شود تنها درمان مناسبی است که به صورت تزریقی می توان از آن بهره گرفت. از جمله عوارض تیفوئید می توان به عوارض گوارشی آن (مانند خونریزی گوارشی، سوراخ شدن روده ها، پریتونیت، هپاتیت)، عوارض عصبی تیفوئید (انسفالوپاتی تیفوئید، دیلیریوم، تغییر هوشیاری، کنفیوژن)، باکتری می همراه با سپسیس یا شوک اشاره نمود. محدود بودن رژیم آنتی بیوتیکی در برخورد با سالمونلا تیفی مقاوم XDR از یک سو و شدت بیماری و احتمال بیشتر مرگ در انواع مقاوم به دارو از سوی دیگر، باعث شده است که معضل تیفوئید XDR به عنوان یک موضوع بسیار مهم بهداشتی در جهان، نظر ها را به خود معطوف نماید. در بیماری تیفوئید امکان عود وجود دارد و بیماری پس از یک بهبودی بالینی می تواند بعد از ۱ تا ۳ هفته مجدداً عود نماید.

نه تنها در پاکستان، بلکه در بسیاری از کشورهای آسیای جنوبی (۹۰٪) سالمونلا تیفی به فلوروکینولون ها از جمله سیپروفلوکساسین مقاوم هستند یا حساسیت بسیار پایینی دارند لذا در بیماران مشکوک به تیفوئید که از این کشورها می آیند نباید به عنوان خط اول درمان تجربی از سیپروفلوکساسین و سایر فلوروکینولون ها استفاده نمود. قبلا که موضوع مقاومت مطرح نبود فلوروکینولون ها به عنوان درمان انتخابی تجربی در برخورد با بیماران تبار مبتلا به اسهال تیفوئیدی استفاده می شدند.



تیفوئید یک بیماری باکتریایی بالقوه کشنده است که روزگاری با میزان کشندگی ۱۵٪ تهدید مهمی برای کشورها محسوب می شد و یکی از تشخیص افتراقی های مهم در بیماران تبار به شمار می رفت. با معرفی کلرامفنیکل در اواسط قرن بیستم و کاهش کشندگی بیمار از ۱۵٪ به کمتر از ۱٪ نگرانی های ناشی از عفونت های سالمونلا تیفی تا حدی کاهش یافت. اما کشف آنتی بیوتیک ها پایان داستان تیفوئید نبود و این بیماری به شکل پنهان از دید اندیشمندان و سیاست گذاران بهداشت جهان و در زیر رادار در کشورهای با درآمد کم و متوسط باقی ماند که از دلایل آن می توان به وضعیت نامناسب بهداشت محیط، بهداشت نامناسب آب، زیر ساخت های بهداشتی ضعیف و پیامد های بهداشتی آن اشاره نمود. بر اساس آمار های سازمان جهانی بهداشت تخمین زده می شود که سالانه ۲۱ میلیون نفر به تیفوئید مبتلا شده و ۲۲۲ هزار نفر از ایشان جان خود را بدنبال ابتلا به تیفوئید از دست می دهند.

پاکستان یکی از کشورهایی است که تیفوئید در آن به شکل بومی وجود دارد. یک مطالعه که اخیرا انجام گرفته است نشان می دهد که از هر چهار واحد تصفیه و پمپ آب در حیدرآباد پاکستان، یک واحد کار خود را به درستی انجام نداده و آب آلوده را به لوله ها پمپ می نماید. علل مختلفی برای مقاوم شدن تیفوئید به آنتی بیوتیک ها مطرح می باشد که

مصرف بی رویه و غیرمنطقی آنتی بیوتیک ها یکی از مهمترین آنها می باشند. مقاومت به داروهای آنتی بیوتیکی را به اشکال MDR (مقاوم به چند دارو)، XDR (مقاوم به طیف وسیعی از داروها) و PDR (مقاوم به همه داروهای موجود) دسته بندی می نمایند.

هرچند موارد XDR تیفوئید به صورت تک گیر در گذشته در پاکستان گزارش شده بود اما این طغیان تیفوئید XDR در پاکستان موضوعی کاملاً جدی است. این طغیان از پاییز ۲۰۱۶ میلادی از استان Sindh پاکستان شروع شد و بر اساس آخرین گزارشات به بیش از ۲۰۰۰ نفر رسیده است اما تخمین میزان واقعی مبتلایان کار آسانی نخواهد بود. بر اساس گزارش دیگری ۸۰٪ مبتلایان کودکان هستند که زیر ۱۰ سال هستند و در همین گروه سنی است که شدیدترین موارد مشاهده شده است. موارد تک گیری که در گذشته از تیفوئید XDR گزارش می شد انتقال فرد به فرد را باعث نشده و تنها ۴ مورد از آن شناسایی و ثبت شده بود.

در پاییز ۲۰۱۶ میلادی پزشکان پاکستانی متوجه افزایش مقاومت سالمونلا تیفی به سفتریاکسون شدند که داروی رایجی در درمان موارد مقاوم به درمان (MDR) تیفوئید مورد استفاده قرار می دادند. مقاومت به سفتریاکسون باعث شد که بررسی های بیشتری انجام دهند و مشخص گردید که سالمونلا تیفی عامل طغیان به ۵ رده دارویی مقاوم شده است. تنها داروی خوراکی باقی مانده که می تواند در درمان این همه گیری به عنوان داروی خوراکی موثر استفاده شود آزیترومایسین است و سایر انتخاب های درمانی همگی داروهای تزریقی هستند که در شرایط طغیان استفاده از آنها و تجویزشان کار نسبتاً سخت و گرانی خواهد بود. مطالعه ژنتیکی بر روی نمونه های بدست آمده از بیماران نشان داد که سالمونلا تیفی های عامل طغیان از نوع H58 بوده و تقریباً تنوع ژنتیکی نداشته و به شکل کلونال هستند و احتمالاً همگی از یک منبع واحد در خود پاکستان نشأت گرفته اند. بررسی این محققین نشان می دهد که پلاسمید حامل ژن های مقاومت دارویی مشاهده شده در سالمونلا تیفی پاکستانی مشابه آن پلاسمیدی است که قبلاً از باکتری E.coli در نیجریه شناخته بودند و احتمال می رود که E.coli های مقاوم پلاسمیدهای حامل ژن ، مقاومت خود را با سالمونلاهای MDR پاکستانی داده و سالمونلا تیفی XDR ایجاد نموده اند که این طغیان به تدریج در اثر سامونلاهای XDR حاصل از آن آغاز شده است.

در پاسخ به این طغیان دولت پاکستان استفاده از واکسن تیفوئید را به عنوان بهترین گزینه دارویی موجود برای کنترل این طغیان مقاوم به داروها انتخاب نموده است و منتظر حمایت های GAVI در تامین واکسن کونژوگه جدید تیفوئید (TCV) است. واکسن کونژوگه تیفوئید قابل استفاده در افراد بالای ۶ ماه است در حالیکه انواع قبلی واکسن تیفوئید در سنین بالای ۲ سال قابل استفاده بودند. عدم موفقیت در درمان بیماران مبتلا به تقوئید می تواند باعث گسترش بیشتر باکتری در جامعه شود و استفاده از برنامه ایمنسازی راهی جایگزین برای پیشگیری از پیدایش مبتلایان بعدی و قطع زنجیره ی انتقال می تواند باشد. واکسن TCV ایمنی زایی طولانی دارد و تا کنون بیش از ۲۵۰ هزار کودک در پاکستان این واکسن جدید را جهت کنترل طغیان فعلی دریافت نموده اند. هرچند این واکسن بطور ۱۰۰٪ از ابتلا به حصبه جلوگیری نمی کند اما از ابتلا به انواع شدید و کشنده بیماری پیشگیری کننده است و همچنین چرخش باکتری در جامعه را نیز محدودتر می نماید.

تعریف مورد مشکوک حصبه در پاکستان در ماه های اخیر بعد از جلسات متعدد علمی تغییر نمود. در این تعریف هر فردی که با بیماری تبار حاد (بالای ۳۸ درجه سانتیگراد و بیش از ۳ روز) با بدحالی و علائم گوارشی و شکمی تیفوئید شامل اسهال، یبوست، ناراحتی/درد شکم مراجعه نماید مورد مشکوک در نظر گرفته خواهد شد. مورد محتمل نیز مورد مشکوکی است که دارای سرولوژی مثبت سالمونلا تیفی باشد و یا دارای ارتباط اپیدمیولوژیک با مورد قطعی تایید شده در طی یک طغیان باشد. مورد قطعی نیز مورد مشکوکی است که سالمونلا تیفی از نمونه مدفوع، ادرار (جداسازی از مدفوع و ادرار در هفته دوم بیماری) یا خون (در هفته اول بیماری) وی جداسازی شده باشد. هرچند دوره کمون تیفوئید بین ۸ تا ۱۴ و بطور میانگین حدود ۱۰ روز است اما از ۳ روز تا ۶۰ روز می تواند گسترده باشد. علاوه بر مسافران به پاکستان، پزشکان و پرستاران و کارکنان درمانی که با بیماران در تماس نزدیک قرار بگیرند در معرض خطر اکتساب بیماری خواهند بود. تست ویدال و تیفیدات بدلیل حساسیت و ویژگی نامناسب خود ارزش تشخیصی کمی دارند.

طغیان تیفوئید XDR پاکستان هشدار جدی برای کارشناسان جهان است که آینده ی پیش رو آینده ی نگران کننده ای خواهد بود

اگر برای عوامل بیماری زای مقاوم به دارو تدبیری اندیشیده نشود و برنامه مناسبی نداشته باشیم.