

## تحقیق درباره حساسیت باسیل سل انسانی نسبت به داروهای ضد سل

مجله نظام پزشکی

سال هشتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۷۲ ، ۱۳۶۰

دکتر منوچهر محمدی - مسعود نوروزی زاده - زهرا آزاد - عذرا پاچناری \*

بحد نگران کننده‌ای افزایش یافته است. بطوری که در جدول شماره ۱ دیده میشود میزان مقاومت اولیه باسیل سل ( موارد مقاوم تازه تشخیص داده شده و بدون سابقه درمان ضد سل ) در بعضی از کشورها بیش از ۴۵٪ بوده و میزان مقاومت ثانویه ( موارد مقاوم دارای سابقه درمان ضد سل ) حتی به بیش از ۸۵٪ بالغ میشود .

بمنظور برآورد میزان مقاومت باسیل سل انسانی در ایران که راهنمای برنامه‌ریزی نحوه درمان سل در آینده خواهد بود ، به تحقیق در تعیین حساسیت باسیل سل نسبت به داروها اقدام گردید. وسائل و روش تحقیق: ۴۶۴۰ نمونه شامل خلط ، مایع نخاع ، مایع پلور ، ادرار ، مایع صفاق ، نسوج مختلف و غیره از بیماران مشکوک به سل در تهران در سال ۱۳۵۷ پس از هموژنیزاسیون (Homogenization) و تغلیظ (Concentration) ، با آزمایش مستقیم (رنگ آمیزی بروش فلوئورسانس وزیل-نلسن (Ziehl - Neelsen) و کشت بر محیط لونشتین-جانسن (Lowenstein - Jensen)) مورد بررسی قرار گرفتند و ۶۲۱ نمونه میکوبا کتری جدا گردید که با توجه به مشخصات پرگنه، نوع رنگدانه و خواص بیوشیمیایی هویت ۴۰۴ سویه باسیل مشخص شد. بدین ترتیب ۳۶۰ سویه باسیل که آزمون نیاسین (Niacin) آنها مثبت بود و قدرت احیاء نترات را داشته و فعالیت آنزیم کاتالاز خود را پس از تحمل ۶۸

مقدمه: سل بیماری میکوبا کتریائی مزمنی است که بعنوان عامل مرگ و ناتوانی در بسیاری از کشورهای جهان حائز اهمیت است (۱). سالیان متعددی درمان مسلولین بر مبنای تقویت قوای دفاعی بیمار بوسیله رژیم غذایی ، استراحت در بیلقات خوش آب و هوا و غیره استوار بود ، ولی با پیشرفت درمان شناسی و پیدایش داروهای جدید ضد سل در چند دهه اخیر ، درمان مسلولین نیز وارد مرحله نوینی گردید ، بطوریکه در اواسط دهه پنجم قرن اخیر ، روش درمان بیماران مبتلا به سل با مصرف اسید پارا-امینوسالیسیلیک ( Para - Aminosalicic Acid , PAS ) ، ایزونیاژید (Isoniazid INH) و استرپتومیسین (Streptomycin SM) بصورت استاندارد درآمد. در سالهای بعد داروهای دیگری نیز وارد درمان شناسی گردید ، بطوریکه امروزه بیش از ده نوع دارو برای درمان مسلولین در دسترس است.

داروهای ضد سل در ابتدای پیدایش بطور خیلی موثری روی باسیل سل اثر داشتند، ولی بزودی باسیلهای مقاوم به آنها پدیدار شد. در اینگونه موارد ، باسیل سل در برابر مقادیر تجویز شده دارو از خود مقاومت نشان میدهد (۲).

تجویز توأم چند دارو در درمان بیماران تا حدود زیادی از گسترش مقاومت دارویی جلوگیری کرد ، با وجود این، بررسی نوشته‌های پزشکی نشان میدهد که در غالب کشورها میزان مقاومت

\* انستیتو پاستور ایران - بخش تحقیقات بیماریهای ریوی

جدول شماره ۱- خلاصه بررسی وضع مقاومت باسیل سل در برابر داروها

مرجع	مقاومت ثانویه		مقاومت اولیه		سال	کشور
	تعداد	% مقاومت	تعداد	% مقاومت		
(۳)			۶/۱۸	۱۰۳۶	۱۹۷۲-۷۵	آلمان غربی
(۴)			۱۳	۶۸۵	۱۹۶۶-۷۵	اسپانیا
(۵)			۱۰/۵	۹۸۴	۱۹۷۰-۷۳	کانادا
(۶)			۴۳/۳۴	۹۴		کوبا
(۷)			۱۵/۴	۲۶۷	۱۹۷۱-۷۲	ایالات متحده آمریکا
(۷)			۱۵/۹	۲۴۸	۱۹۷۲-۷۳	
(۸)			۱۱/۵	۶۱		نیجریه
(۹)	۲۱/۴	۴۵۳	۱۲/۹	۷۱۳	۱۹۷۳-۷۵	تونس
(۱۰)	۳۳/۳	۷۸۹	۱۶/۶	۷۷۱	۱۹۷۱-۷۶	لیبی
(۱۱)	۸۶/۸		۴۶		۱۹۶۸-۷۲	پاکستان
(۱۲)			۱۴/۴	۸۰	۱۹۷۱-۷۳	اتحاد شوروی
(۱۳)			۲۳/۷	۱۳۹۱	۱۹۶۲-۶۸	کره

لوله‌های کشت تلقیح شده در ۳۷ درجه حرارت نگهداری گردید و نتایج آزمایش در روز ۲۸ تلقیح قرائت شد. در مواردی که رشد باسیل کافی نبود قرائت بعدی در روز چهارم تلقیح صورت پذیرفت.

تعداد پرگنه‌های موجود در لوله شاهد، تعداد باسیل‌های زنده موجود در Inoculum رقت مربوطه و تعداد پرگنه‌های موجود در لوله‌های حاوی هردارو، تعداد باسیل‌های مقاوم در همان Inoculum نسبت به آن دارو را نشان می‌دهد. هرگاه نسبت بین باسیل‌های مقاوم به تعداد کل باسیل‌های زنده ۱٪ یا بیشتر بود سویه باسیل بعنوان سویه مقاوم به همان دارو تلقی گردید (۱۶) نتایج: از ۳۶۰ سویه باسیل سل انسانی، ۱۳۷ سویه به یک یا چند دارو مقاومت نشان دادند که نتایج بررسی در جدول‌های شماره ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ نشان داده شده است.

درجه حرارت بمدت ۲۰ دقیقه از دست دادند، بعنوان باسیل سل انسانی شناخته شدند (۱۴) و به روش Canetti یا Proportion Method از لحاظ تعیین حساسیت نسبت به داروها مورد بررسی قرار گرفتند (۱۵).

ابتدا از باسیل مورد آزمایش رقت‌های ۱۰، ۱۰، ۱۰، ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر فراهم آمد و به مقدار ۲/۰ میلی‌لیتر از رقت‌های ۱۰، ۱۰، ۱۰ در سه لوله شاهد حاوی محیط کشت لونشتین جانسن و لوله حاوی محیط کشت که به ترتیب دارای ۲/۰ میکروگرم در میلی‌لیتر ایزونیازید، دومیکروگرم در میلی‌لیتر استرپتومیسین، ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر پاس، ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر ریفامپاسین (Rifamycin, RMP) و ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر اتامبوتول (Ethambutol, EMB) میباشند کشت داده شد و از رقت ۱۰ نیز در سه لوله شاهد کشت بعمل آمد.

جدول شماره ۲- وضع مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به يك دارو

نوع دارو	INH	SM	PAS	EMB	RMP
موارد مقاوم	۱۹	۴۱	۰	۷	۰
% مقاومت	۵/۲۸	۱۱/۳۸	۰	۱/۹۴	۰

جدول شماره ۳ - نتایج بررسی مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به دو دارو

نوع دارو	INH + SM	INH + PAS	INH + RMP	INH + EMB	SM + PAS	SM + RMP	SM + EMB	PAS + RMP	PAS + EMB	RMP + EMB
موارد مقاوم	۱۳	۲	۷	۱	۶	۰	۴	۱	۰	۰
% مقاومت	۳/۶۱	۰/۵۵	۱/۹۴	۰/۲۸	۱/۶۷	۰	۱/۱۱	۰/۲۸	۰	۰

جدول شماره ۴ - نتایج بررسی مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به سه دارو

نوع دارو	INH + SM + PAS	INH + SM + RMP	INH + SM + EMB	INH + PAS + RMP	INH + PAS + EMB	INH + RMP + EMB	SM + PAS + RMP	SM + PAS + EMB	SM + RMP + EMB	PAS + RMP + EMB
موارد مقاوم	۵	۷	۲	۰	۳	۲	۰	۰	۰	۰
% مقاومت	۱/۴	۱/۹	%۵۵	۰	۰/۸۳	۰/۵۵	۰	۰	۰	۰

جدول شماره ۵ - نتایج بررسی مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به چهار دارو یا بیشتر

نوع دارو	INH + SM + PAS + RMP + EMB	SM + PAS + RMP + EMB	INH + PAS + RMP + EMB	INH + SM + RMP + EMB	INH + SM + PAS + EMB	INH + SM + PAS + RMP
موارد مقاوم	۱	۳	۴	۰	۳	۶
% مقاومت	۰/۲۸	۰/۸۳	۱/۱۱	۰	۰/۸۳	۱/۶۷

جدول شماره ۶ - وضع کلی مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به داروها

نوع دارو	INH	SM	PAS	RMP	EMB
موارد مقاوم	۷۸	۹۲	۳۰	۳۰	۳۵
% مقاومت	۲۱/۶۷	۲۵/۵۶	۸/۳۳	۸/۳۳	۹/۷۲

مشاهده شده است که احتمالاً علت آن کمی موارد تجویز PAS (بعلت شیوع عوارض جانبی و عدم تحمل) و RMP (بعلت گرانی نسبی دارو) بوده است. بیشترین میزان مقاومت نسبت به دو دارو در برابر INH+SM و INH+EMB و بیشترین مقاومت در برابر سه دارو نسبت به INH+SM+RMP دیده شده است.

بدین ترتیب مشاهده میشود، اگر درمان بیماران با سه داروی موثر نسبتاً ارزان که اثرات جانبی کمتری دارند، شروع شود، امکان مقاوم بودن باسیل سل نسبت به هر سه دارو در حدود ۰/۶ درصد است و در ادامه درمان با دو داروی INH+EMB این امکان به حدود ۰/۳ درصد تقلیل می یابد. بطور کلی مقاومت باسیل سل در برابر داروها به ترتیب نزولی نسبت به استرپتومیسین، ایزونیاژید، اتامپوتول، ریفامپسین و پاس کاهش می یابد.

خلاصه: بیماری سل هنوز یکی از علل مهم مرگ و ناتوانی در بسیاری از کشورهاست و بررسی نوشته های پزشکی نشان میدهد که مقاومت باسیل سل نسبت به داروها رو به افزایش است. بمنظور بررسی وضع مقاومت باسیل سل در ایران ۳۶۰ سویه باسیل سل انسانی مورد مطالعه قرار گرفت و حداکثر مقاومت در برابر استرپتومیسین و حداقل مقاومت در برابر ریفامپسین و پاس مشاهده گردید.

بحث: نتایج بررسی نشان میدهد که از ۴۰۴ میکوبا کتری تعیین هویت شده ۴۴ نمونه یعنی ۱۱٪ موارد را میکوبا کتریهای آتیبیک تشکیل میدهند که در مورد نتیجه آزمایش مستقیم نیز مثبت بوده است و توجه بدین ارقام اهمیت میکوبا کتریهای آتیبیک را در تشخیص بیماری سل نشان میدهد.

نتایج بررسی همچنین حاکی از آنست که اکثر مراجع کنندگان مبتلا به سل دستگاه تنفسی میباشد و نسبت سل ریوی به سل دیگر اعضا از پنج برابر نیز بیشتر است. پس از سل ریوی بترتیب عده مبتلایان به ادنیت سلی، مننژیت سلی و سل دستگاه ادراری بیشتر بوده است. تذکر این نکته ضرور است که در همه موارد مننژیت سلی، آزمایش مستقیم مایع نخاع با نتیجه منفی همراه بوده است و لذا فقط کشت مایع نخاع ممکن است تشخیص را تأیید کند.

از ۳۶۰ سویه باسیل سل انسانی، ۱۳۷ سویه یعنی ۳۸٪ موارد نسبت به یک یا چند دارو مقاومت نشان داده اند که این رقم در مقایسه با میزان مقاومت در کشورهای همسایه کمتر است.

بیشترین مقاومت باسیل سل چه نسبت به یک دارو به تنهایی (۱۱/۳۸٪) و چه بطور کلی (۲۵/۶٪) در برابر SM دیده شده است که شاید دلیل آن تجویزی رویه این دارو توأم با پنی سیلین در درمان عفونت های غیر سلی نزد مسلولین ناشناخته در سالهای گذشته باشد. کمترین میزان مقاومت چه نسبت به یک دارو و چه بطور کلی در برابر PAS و EMP

## REFERENCES :

- 1- Control of Communicable Diseases in Man, Abrams Benenson, 12th ed. The American Public Health Association, Washington, DC, 340 - 346. 1975.
- 2- Sir Macfarlane Burnet, Natural History of Infectious Diseases, 4th ed. Cambridge University Press, 213 224. 1972.
- 3- Hüssel, H. Frequency and Epidemiology of Primary Drug - Resistance in Tuberculosis in Federal Republic of Germany Including Berlin (west). Scan. J. Res. Dis, 102, 65 - 67. 1977.
- 4- March Ayucla P. Epidemiologic Significance of Primary Resistance in Spain. Chest, 72, 5, 683. 1977.
- 5- Cheung, O.T. Drug - Resistance in Patients with Pulmonary Tuberculosis, Can. Med. Assoc. Journal, 113, 848 - 849. 1975.

- 6- Ochoa, E.G. et al : Results of the Follow-up Study of Tuberculosis Cases Verification Zones. Bol. Hig, Epidem. Havana. 12, 3 , 229 - 40. 1974.
- 7- Hobby, G.L. et al.: Primary Drug Resistance. A Countinuing Study of Drug-Resistance in Tuberculosis in a Veteran Population within the United States. Amer . Rev. Res. Dis, 110, 95 - 97, 1974.
- 8- Fawcett, I.W., et al: Initial Resistance of Mycobacterium Tuberculosis in Northern Nigeria, Tubercle, London, 57/1 , 71 - 73. 1976.
- 9- Najah , S., et al : Etude Analytique de la BK - Resistance dans la Region de Sfax , la Tunisie Medical, 5, 309 - 315, 1977.
- 10- Khalil, A.,et al ,: Impact of Anti - Tuberculosis Legislation in Libya on the Prevalence of Primary and Aquired Resistance to the Three Main Drugs at a Major Tuberculosis Center . Tubercle , 59 , 1-12. 1978 .
- 11- Siddiqi, S.H., et al : Some Bacteriologic Aspects of the Epidemiology of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. Amer. J. Epidem, 10/1, 101 - 111, 1976.
- 12- Yanovskaya, O.M., et al: Primary Drug - Resistance to Antituberculosis Preparations and its Clinical Significance , Probl. Tuberc, 53/11,69 - 71 . 1975.
- 13- Kim, S . C . : Primary Drug - Resistance of Tubercle Bacilli Isolated from Priviously Tuberculous Patients in Korea, Kekkaku, 46 : 165 - 171. 1971.
- 14- Canetti, G., Grosset, J.: Techniques et Indication des Examens Bacteriologiques en Tuberculose, Publiée Sous la Direction de M.R. Dujarric de la Riviere, Saint - Mande , France , 1968.
15. Canetti, G., et al: Laboratory Methods for Testing Drug Sensitivity and Resistance, WHO, Bull. 29, 565 - 578. 1963.
- 16- Meyer L. et David, H.: Mycobacteriologie en Sante Publique, I.P.P, 1977.