تحقیق درباره حساسیت باسیل سل انسانی نسبت به داروهای ضد سل

مجله نظام پزشکی
سال هشتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۷۲ ، ۱۳۶۰

دکتر منوچهر محمدی ــ مسعود نوروزی‌زاده ـ زهرا آزاد ـ عذرا پاچناری *

مقدمه : سل بیماری میکوباکتریائی مزمنی است که بعنوان عامل مرگ و ناتوانی در بسیاری از کشورهای جهان حائزاهمیت است (۱). سالیان متمادی درمان‌مسلولین برمبنای تقویت قوای‌دفاعی بیمار بوسیله رژیم غذائی ، استراحت‌دربیلاقات خوش آب‌و هوا و غیره استوار بود ، ولی با پیشرفت درمان شناسی و پیدایش داروهای جدید ضد سل درچند 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 پارا‌ـ امینوسالیسیلیك (Para - Aminosalicylic Acid , PAS) ، ایزونیازید(Isoniazid INH)واستر پتومیسین (Streptomycin SM) بصورت‌استاندارد درآمد. درسالهای بعد داروهای دیگری نیز وارد درمان شناسی گردید ، بطوریکه امروزه بیش‌از ده نوع دارو برای درمان مسلولین در دسترس است.

داروهای ضد سل در ابتدای پیدایش بطور خیلی موثری روی باسیل سل اثر داشتند، ولی‌بزودی باسیلهای مقاوم به‌آنها‌پدیدار شد . دراینگونه موارد ، باسیل‌سل در برابر مقادیر تجویز شده دارو از خود مقاومت نشان میدهد (۲).

تجویز توام چند دارو در درمان بیماران تا حدود زیادی از گسترش مقاومت داروئی جلوگیری کرد ، باوجود این،بررسی نوشته‌های پزشکی‌نشان میدهد که درغالب کشورها میزان‌مقاومت 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 به‌بیش از ۸۵٪ بالغ میشود .

بمنظور برآورد میزان مقاومت باسیل سل انسانی درایران که راهنمای برنامه‌ریزی نحوه درمان سل درآینده خواهد بود ، به تحقیق درتعیین حساسیت‌باسیل 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 بیماران‌مشکوك‌به سل‌درتهران‌درسال۱۳۵۷ پس‌ازهموژنیزاسیون (Homogenization)وتغلیظ(Concentration)، باآزمایش‌مستقیم (رنگ‌آمیزی‌بروش‌فلوئورسانس‌وزیل‌ـنلسن(Ziehl - Neelsen) و کشت برمحیط لونشتین- جانسن (Lowenstein - Jensen)) مورد بررسی‌قرارگرفتند و۶۲۱ نمونه میکوباکتری‌جداگردید که‌باتوجه به‌مشخصات پرگنه، نوع رنگدانه وخواص‌بیوشیمیائی هویت ۴۰۴ سویه باسیل مشخص شد . بدین ترتیب ۳۶۰ سویه باسیل که‌آزمون نیاسین (Niacin) آنها مثبت بود وقدرت احیاء نیترات را داشته و فعالیت‌آنزیم کاتالاز خود را پس ازتحمل۶۸

* انستیتوپاستور ایران ــ بخش تحقیقات بیماریهای ریوی

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

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

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

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 موردبررسی قرارگرفتند (۱۵).

ابتدا از باسیل مورد آزمایش رقت‌های 10^{-1} ، 10^{-3} ، 10^{-5} میلی‌گرم درمیلی‌لیتر فراهم آمد و به‌مقدار ۰/۲ میلی‌لیتر ازهریك ازرقت‌های 10^{-1} ، 10^{-3} درسه لوله شاهد حاوی محیط کشت لونشتین جانسن ولوله‌حاوی‌محیط کشت که‌به‌ترتیب دارای ۰/۲ میکروگرم‌درمیلی لیتر ایزونیازید، دومیکروگرم درمیلی‌لیتر استرپتومیسین، ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیترپاس، ۴۰ میکروگرم درمیلی‌لیتر ریفامیسین (Rifamycin, RMP) و ۲ میکروگرم در میلی لیتر اتامبوتول (Ethambutol , EMB) میباشند کشت‌داده شد واز رقت 10^{-5} نیز درسه لوله شاهد کشت بعمل آمد .

لوله‌های کشت تلقیح شده در۳۷ درجه حرارت نگهداری گردید و نتایج آزمایش درروز ۲۸ تلقیح قرائت شد . در مواردی که رشد باسیل کافی نبود قرائت بعدی در روز چهلم تلقیح صورت پذیرفت .

تعداد پرگنه‌های موجود در لوله شاهد ، تعداد باسیل های زنده موجود در Inoculum رقت مربوطه و تعداد پرگنه‌های‌موجود درلوله‌های حاوی هردارو ، تعداد باسیل‌های مقاوم در همان Inoculum نسبت به‌آن دارو را نشان میدهد . هرگاه نسبت‌بین باسیل‌های مقاوم به تعداد کل باسیل‌های زنده ۱٪ یا بیشتربود سویه باسیل بعنوان سویه‌مقاوم به‌همان دارو تلقی گردید (۱۶)

نتایج : از ۳۶۰ سویه باسیل سل‌انسانی، ۱۳۷ سویه به‌یك یاچند دارو مقاومت نشان دادندکه نتایج بررسی درجدول‌های‌شماره ۲ ، ۳ ، ۴ ، ۵ و ۶ نشان داده شده است .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

جدول شماره ۲- وضع مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به یك 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 ــ 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 ــ 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 ــ نتایج بررسی مقاومت باسیل سل انسانی نسبت به‌چهار دارو یا بیشتر

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

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

جدول شماره ۶ ــ 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

بحث : نتایج بررسی نشان میدهد که از ۴۰۴ میکوباکتری تعیین هویت شده ۴۴ نمونه یعنی ۱۱٪ موارد را میکوباکتریهای آتیپیك تشکیل میدهند که در ۷ مورد نتیجه آزمایش مستقیم نیز مثبت بوده است و توجه بدین ارقام اهمیت میکوباکتریهای آتیپیك را در تشخیص بیماری سل نشان میدهد .

نتایج بررسی همچنین حاکی از آنست که اکثر مراجعه کنندگان مبتلا به سل دستگاه تنفسی میباشند 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 تایید کند.

از ۳۶۰ سویه باسیل سل انسانی ، ۱۳۷ سویه یعنی ۳۸٪ موارد نسبت به یك 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 یك دارو به تنهائی (۱۱/۳۸٪) وچه بطور کلی (۲۵/۶٪) در برابر SM دیده شده است که شاید دلیل آن تجویز بی رویه این دارو توام با پنی سیلین در درمان عفونتهای غیر سلی نزد مسلولین ناشناخته در سالهای گذشته باشد. کمترین میزان مقاومت چه نسبت به یك دارو وچه بطور کلی در برابر PAS و EMP مشاهده شده است که احتمالا 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 ، ایزونیازید ، اتامبوتول ، ریفامیسین و پاس کاهش می یابد.

خلاصه : بیماری سل هنوز یکی از علل مهم مرگ و ناتوانی در بسیاری از کشورها است 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 وحداقل مقاومت در برابر ریفامیسین وپاس مشاهده گردید .

REFERENCES :

1- Control of Communicable Diseases in Man , Abrams Benenson, 12th ed. The American Public Health Association , Washigton , DC, 340 - 346. 1975.

2- Sir Macfarlane Burnet,: Natural History of Infectious Diseases . 4th ed.Cambridge University Press, 213 224. 1972.

3- Hussel, 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.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

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., Crosset, 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.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]