

مقاومت دارویی در سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران مبتلا به سل در مشهد

دکتر محمد حسن نمایی^۱، دکتر محمد ناظم^۲، دکتر علی صادقیان^۳، دکتر محبوبه نادری نسب^۴

چکیده

زمینه و هدف: سل همچنان به عنوان یک بیماری تهدیدکننده جدی سلامت افراد جامعه رو به گسترش است و در این میان پیدایش سویه های مقاوم به دارو بر شدت مشکل افزوده است. از آنجا که در حال حاضر از وضعیت مقاومت دارویی ضد سلی در میان بیماران مسلول در مشهد اطلاعاتی موجود نمی باشد این مطالعه جهت تعیین میزان شیوع مقاومت دارویی ضد سل در مشهد به انجام رسید.

روش کار: حساسیت ۷۵ ایزوله مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران مبتلا به سل ریوی و خارج ریوی در دوره زمانی اسفند سال ۱۳۸۰ لغایت شهریور ۱۳۸۱ نسبت به چهار آنتی‌بیوتیک ریفامپین، ایزونیاژید، اتامبوتول و استرپتومایسین با استفاده از Indirect Proportion Method ارزیابی شد. سوابق پزشکی بیماران مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که سابقه مصرف داروی ضد سل نداشتند و یا کمتر از یک ماه دارو دریافت نموده بودند به عنوان موارد جدید و آنهایی که سابقه مصرف داروی ضد سل برای مدت بیش از یک ماه داشتند به عنوان بیماران درمان شده قبلی در نظر گرفته شدند.

یافته ها: از ۷۵ ایزوله مایکوباکتریوم، ۷۰ ایزوله (۹۳/۳٪) از بیماران جدید و ۵ ایزوله (۶/۶٪) از بیماران دارای سابقه درمان جدا شده اند. ۶۸ بیمار (۹۰/۶٪) به سل ریوی و ۷ بیمار (۹/۳٪) به سل خارج ریوی مبتلا بودند. ۲۳ ایزوله از ۷۵ مورد حداقل به یک دارو مقاوم بودند. بیشترین میزان مقاومت نسبت به استرپتومایسین دیده شد. سه مورد از ۷۵ ایزوله به هر چهار داروی مورد آزمایش مقاوم بودند. مقاومت چند دارویی در ۱/۴۳٪ از بیماران بدون سابقه قبلی مصرف داروی ضد سل و در ۴۰٪ از بیماران با سابقه قبلی مصرف داروی ضد سل مشاهده شد.

نتیجه گیری: مقاومت چند دارویی در بیماران جدید در مطالعه حاضر نسبت به سایر مطالعات کمتر است. بیشتر موارد مقاومت دارویی با سابقه درمان قبلی در ارتباط می باشد. بنابراین لازم است ضمن اجرای طرح DOTS، بطور مداوم شیوع مقاومت دارویی نیز ارزیابی شود.

واژه های کلیدی: سل، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، سل مقاوم به درمان، مقاومت دارویی اولیه

۱- مؤلف مسئول: استادیار میکروب شناسی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

۲- استاد میکروب شناسی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- دانشیار میکروب شناسی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴- استادیار میکروب شناسی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

در دهه گذشته سل به عنوان یک عامل مهم مرگ و میر در جهان بطور گسترده ای مورد توجه قرار گرفته است [۱]. طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی سالانه ۸/۸ میلیون بیمار مبتلا به سل جدید گزارش می گردد. در هر هفته ۵۲۰۰۰ مرگ معادل حدود ۷۰۰۰ مرگ در روز بر اثر ابتلای به سل در جهان رخ می دهد [۳ و ۲]. البته این آمار مرگ و میر جزء کوچکی از مشکلات ناشی از سل را بازگو می کند. اهمیت موضوع زمانی مشخص می شود که بدانیم بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به سل در سن فعالیت مفید (۵۴-۱۵ سال) هستند [۴].

پیدایش ایدز و کاهش استانداردهای اجتماعی سبب بازپیدی بیماری در کشورهای صنعتی شده است [۵]. در اغلب کشورهای در حال توسعه نیز گرچه این بیماری بصورت آندمیک وجود داشته است اما شدت آن بخاطر جهانگیری ایدز و آسیب های اجتماعی شدید ناشی از صنعتی شدن سریع افزایش یافته است. سل اکنون به عنوان یکی از علل اساسی ایجاد مشکلات بهداشتی به یک اورژانس جهانی بدل گشته است [۴].

شیمی درمانی کوتاه مدت، پایه درمان سل را تشکیل می دهد. تجویز صحیح و مصرف درست دارو توسط بیمار تقریباً همیشه سبب درمان می گردد [۶]. براین اساس شیوع سل در کشورهای صنعتی بطور ممتد در حال کاهش بود، تا آنکه مسیر بیماری معکوس شد [۷]. عامل برگشت مسیر کاهش بیماری و افزایش میزان مرگ و میر ناشی از سل در جهان بخصوص در کشورهای صنعتی پیدایش سویه های جدید باسیل سل که به یک یا چند دارو مقاوم بودند می باشد. سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) با میزان مرگ و میر بالا (۸۰-۵۰ درصد) در مدت کوتاه (۴ تا ۶ هفته) از تشخیص تا مرگ) همراه است [۸].

پیدایش مقاومت در درجه اول مربوط به تجویز نادرست داروها و همچنین مصرف ناصحیح دارو توسط بیمار می باشد [۹-۱۱]. تأخیر در شناخت مقاومت دارویی که با تأخیر در شروع درمان مناسب همراه می باشد عامل مهمی است که سبب انتشار بیش از پیش سل مقاوم به درمان می گردد [۱۲ و ۱۳]. در اغلب کشورهای شیوع سل مقاوم به درمان افزایش یافته و در برنامه های کنترل سل اختلال ایجاد نموده است. بخصوص در کشورهای در حال توسعه که در برخی مناطق آن شیوع بیماری تا ۴۸٪ نیز می رسد [۱۴ و ۱۵]. با توجه به اینکه آمار مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم های جدا شده از بیماران در ایران بصورت جامع ارایه نشده و مراکز پراکنده در سطح کشور آمارهای مربوط به مراجعین خود را بعضاً اعلام نموده اند و از طرفی در بررسی های بعمل آمده محققین در محدوده استان خراسان تا کنون مطالعه ای در زمینه مقاومت دارویی انجام نشده است. این تحقیق به عنوان اولین گزارشات از بررسی مقاومت اولیه دارویی در میان مایکوباکتریوم های جدا شده از بیماران در استان خراسان اهمیت می یابد.

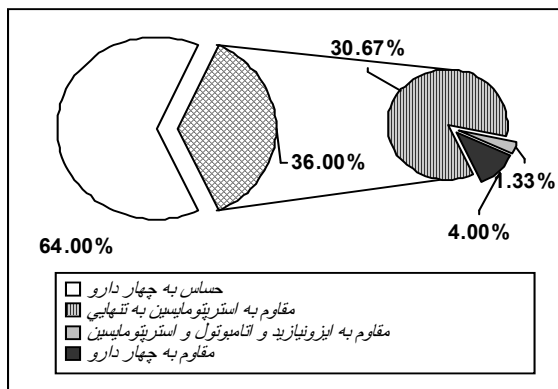
مواد و روش ها

این مطالعه در طی ۷ ماه از اسفند سال ۱۳۸۰ لغایت شهریور سال ۱۳۸۱ در بخش میکروب شناسی بیمارستان قائم (عج) شهر مشهد صورت پذیرفته است. در این مدت ۱۷۰۰ نمونه که عمده آنها خلط و برونکوآلوتولار لواژ بوده از بیماران مشکوک به سل فعال جمع آوری شده است. تمامی نمونه ها در همان روز جمع آوری و در مدت کمتر از ۴ ساعت به روش پتروف [۱۶] هموژنیزه و آلودگی زدایی شده و از تمامی نمونه ها اسمیر بعمل آمد. در مواردی که درخواست کشت از طرف پزشک معالج وجود داشت کشت نمونه نیز انجام شد. اسمیر نمونه ها به روش

یافته ها

از ۷۵ بیمار مورد ارزیابی تعداد ۷۲ نفر آنها ایرانی و ۳ نفر آنها غیر ایرانی بوده اند. ۳۶ نفر از بیماران مرد و ۳۹ نفر زن می باشند. از کل بیماران ۶۸ نفر مبتلا به سل ریوی و ۷ نفر مبتلا به سل خارج ریوی (سل غدد لنفاوی ۱ نفر، سل مفصلی ۲ نفر و سل پلورال ۴ نفر) بوده اند.

از مجموع ۷۵ ایزوله میکوباکتریوم مورد بررسی در ۲۷ ایزوله مقاومت به حداقل یک دارو مشاهده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱. فراوانی نسبی مقاومت دارویی در کل نمونه ها

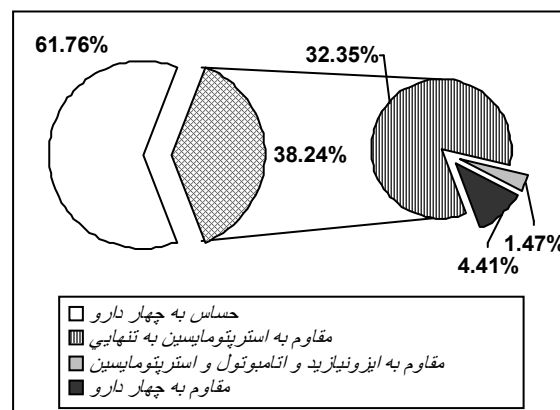
بیشترین مقاومت مشاهده شده در برابر استرپتومایسین (۳۶٪) می باشد. مقاومت همزمان به چهار دارو در ۳ ایزوله (۴٪) و مقاومت به سه داروی ایزونیازید، اتامبوتول و استرپتومایسین در یک (۱/۳۳٪) ایزوله دیده شد.

از ۶۸ بیمار مبتلا به سل ریوی در ۴۲ نفر عفونت آنها ناشی از میکوباکتریوم حساس به تمام داروها بود در حالی که مابقی آنها مبتلا به عفونت مقاوم به حداقل یک دارو بودند (نمودار ۲). در ۷ بیمار مبتلا به سل خارج ریوی نیز این ارقام به ترتیب ۶ و ۱ می باشد. با توجه به سابقه مصرف دارو توسط بیمار، بیماران به دو دسته تقسیم شدند. در بیماران بدون سابقه مصرف دارو و یا مصرف کمتر از ۳۰ روز داروی ضد سل، یک نفر مبتلا به سل مقاوم به چهار دارو بود. میکوباکتریوم

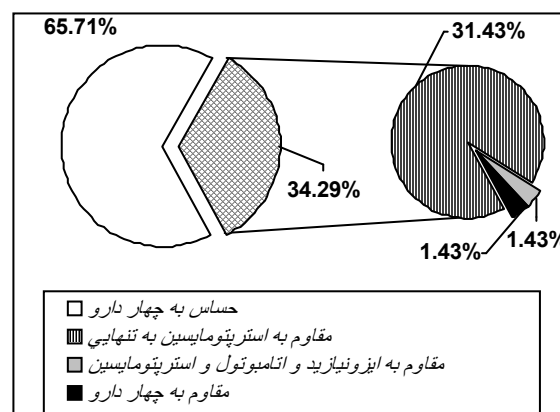
زیل نلسون رنگ آمیزی شده و مورد بررسی قرار گرفتند. در مرحله بعد، از تمامی بیمارانی که اسمیر نمونه آنها مثبت بود ولی کشت انجام نشده بود، نمونه مجدد اخذ و اقدام به کشت آن شد. کشت اولیه نمونه ها در ۲ لوله کشت لوشترین جانسون (Lowenstein-Jensen) صورت گرفته و محیط های کشت در 37°C به مدت حداقل ۸ هفته نگهداری شدند. از کلنی های پدیدار شده روی محیط کشت اسمیر تهیه شده و به روش زیل نلسون رنگ آمیزی شد و از نظر خصوصیات مشخصه میکوباکتریوم ها مورد بررسی قرار گرفت. از مجموع ۱۷۰۰ نمونه مورد بررسی ۹۸ سویه میکوباکتریوم ایزوله گردید. تمامی میکوباکتریوم های جدا شده از کشت نمونه ها از نظر خصوصیات بیوشیمیایی و همچنین حساسیت به ۴ داروی ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومایسین مورد ارزیابی واقع شدند. روش بررسی حساسیت دارویی Indirect Proportion Method و بر روی محیط کشت لوشترین جانسون بوده است. غلظت دارویی مورد استفاده برای ریفامپین، ایزونیازید، اتامبوتول و استرپتومایسین به ترتیب $40 \mu\text{g/ml}$ ، $0.2 \mu\text{g/ml}$ و $2 \mu\text{g/ml}$ و $4 \mu\text{g/ml}$ می باشد [۱۶].

از ۹۸ سویه ایزوله شده، ۸ سویه به دلیل اینکه میکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس بودند و همچنین ۱۵ سویه به دلیل آنکه اطلاعات مربوط به بیمارانی که این سویه ها از آنها جدا شده بودند بطور کامل در دسترس نبود، از مطالعه حذف شدند. سوابق پزشکی ۷۵ بیماری که میکوباکتریوم جدا شده از آنها از نظر مقاومت دارویی مورد ارزیابی قرار گرفته، بررسی شد. بیماران بر اساس سابقه قبلی مصرف دارو به دو دسته بیماران جدید و بیماران دارای سابقه مصرف داروی ضد سل تقسیم شدند. معیار قرارگرفتن بیماران در دسته دوم، مصرف حداقل ۳۰ روز داروی ضد سل در گذشته بود.

جدا شده از یکی دیگر از بیماران نیز به سه داروی ایزونیازید، اتامبوتول و استرپتومايسين مقاوم بود. در ۲۲ مورد نیز مقاومت به استرپتومايسين به تنهایی دیده شد. ما بقی به تمام داروها حساس بودند (نمودار ۳).



نمودار ۳. فراوانی نسبی مقاومت دارویی در نمونه های ریوی



نمودار ۳. فراوانی نسبی مقاومت اولیه دارویی

از ۵ بیمار با سابقه مصرف دارو یک مورد بعنوان شکست درمان به این مرکز ارجاع شده بود که میکوباکتریوم جدا شده از این بیمار به هر چهار آنتی بیوتیک مورد آزمایش حساس بود. دو بیمار نیز بعنوان عود بیماری به این مرکز ارجاع شدند که میکوباکتریوم جدا شده از یکی از این بیماران نسبت به هر چهار آنتی بیوتیک مورد آزمایش مقاوم بود، اما میکوباکتریوم جدا شده از دیگری تنها نسبت به استرپتومايسين مقاومت نشان داد. بیمار چهارم دارای سابقه مصرف برخی داروهای ضد سل بخاطر ابتلا به تب مالت بود و میکوباکتریوم جدا شده از این بیمار به چهار داروی مورد آزمایش مقاومت نشان داد. پنجمین بیمار نیز سابقه مصرف داروی ضد سل به مدت یک سال بخاطر ابتلای به سل استخوانی در پنج سال قبل داشت که ایزوله جدا شده از این بیمار به هر چهار داروی مورد آزمایش حساس بود. در جدول (۱) مقایسه نتایج تست حساسیت دارویی در گروههای مختلف بیماران نشان داده شده است.

بر اساس نتایج این پژوهش مقاومت چند دارویی اولیه (Primary MDR-TB) در ۱/۴۳٪ از بیماران بدون سابقه قبلی مصرف داروی ضد سل وجود داشت و مقاومت چند دارویی اکتسابی نیز در ۱/۴۰٪ از بیماران با سابقه قبلی مصرف داروی ضد سل مشاهده شد. لازم به یادآوری است که تنها بیمار مبتلا به سل اولیه مقاوم به درمان افغانی بوده است.

جدول ۱. مقایسه نتایج تست حساسیت دارویی در گروههای مختلف بیماران

مقاوم به چهار دارو	مقاوم به ایزونیازید و اتامبوتول و استرپتومايسين	مقاوم به استرپتومايسين به تنهایی	حساس به چهار دارو	
۳ (۱/۴)	۱ (۱/۳۳)	۲۳ (۲۰/۶۷)	۴۸ (۶۴)	کل بیماران
۳ (۴/۴۱)	۱ (۱/۴۷)	۲۲ (۳۲/۳۵)	۴۲ (۶۱/۷۶)	افراد مبتلا به سل ریوی
۱ (۱/۴۳)	۱ (۱/۴۳)	۲۲ (۳۱/۴۳)	۴۶ (۶۵/۷۱)	بیماران بدون سابقه درمان قبلی
۲ (۴۰)	۰	۱ (۲۰)	۲ (۴۰)	بیماران دارای سابقه درمان قبلی

جدول ۲. نتایج بررسی مقاومت دارویی ضد سل در ایران بین سالهای ۱۳۷۳ لغایت نیمه اول ۱۳۸۰

منبع	مقاومت در کل نمونه ها ^۴					مقاومت در بیماران دارای سابقه درمان (اکتسابی)					مقاومت در بیماران جدید (اولیه) ^۱					تعداد نمونه ^۳	زمان انجام مطالعه	منطقه مورد مطالعه
	MDR	S	E	I	R	MDR	S	E	I	R	MDR	S	E	I	R			
۲۰	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	٪۳	٪۱۰/۴	٪۱/۸۵	٪۴/۹	۰۰	۱۷۷	۷۳-۷۴	اهواز ^۲
۲۱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۰	٪۸/۹۳	۰	٪۷/۱	۰	۵۶	۷۴-۷۵	تبریز
۲۲	-	-	-	-	-	٪۳۱/۲۵	٪۷۵	٪۴۳/۷۵	٪۸۷/۵	٪۲۵	٪۲/۱۳	٪۳۴	۲/۱۳	٪۱۴/۹	٪۴/۲۵	۶۳ (۱۶)	۷۴-۷۵	شیراز
۲۳	-	-	-	-	-	٪۲۷/۹	٪۲۷/۹	٪۱۶/۷	٪۴۰/۵	٪۳۱/۵	٪۲/۶	٪۱۰/۸	٪۳	٪۸/۷	٪۳/۲	۸۸۰ (۲۲۲)	۷۳-۷۵	
۲۴	٪۱۴/۲۵	٪۱۰/۲	٪۸/۸	٪۲۱/۳	٪۱۵/۸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۲۱۶(۴)	۷۷	تهران (مسیح)
		٪۸/۲	٪۴	٪۱۲/۵	٪۹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۳۷۷(۴)	۷۸	دانشوری)
		٪۲۴/۶	٪۱۱/۴	٪۲۱	٪۱۹/۶	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۴۳۹(۴)	۷۹	
۲۵	٪۱۶/۶	٪۳۷	٪۵۱	٪۱۹/۷۵	٪۸/۷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۸۱(۴)	نیمه اول ۸۰	
		؟	؟	؟	؟	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۸۴(۴)	۸۰	زاهدان
۲۶	-	-	-	-	-	٪۱۲/۵	٪۲۵	٪۱۲/۵	٪۳۷	٪۵۰	؟	٪۵	٪۰/۷	٪۲/۹	٪۱/۴۵	۱۴۷ (۸)	؟	تبریز
۲۷	؟	٪۷	٪۲/۳	٪۹/۵	٪۳/۴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۴۴۳(۴)	م ۹۳-۹۴	تهران (انستیتو پاستور)
۲۸	؟۰	٪۳۱	٪۲/۲	٪۱۱	٪۴/۴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			ساری

۳- اعداد داخل پرانتز تعداد بیماران با سابقه درمان قبلی است.

۱- R = ریغامپین I = ایزونیازید. E = اتامبو تول. S = استرپتومایسین. MDR = مقاومت چند دارویی .

۴- مواردی که سابقه درمان بیماران ذکر نشده است.

۲- ارقام ذکر شده برای مقاومت به هر یک از داروها مشمول موارد مقاوم به بیش از یک دارو نمی باشد.

بحث

درمان با یک دارو- بخاطر عرضه نامنظم دارو، تجویز غلط دارو و یا عدم تحمل درمان سبب سرکوب رشد سویه های حساس به آن دارو می شود، اما به سویه های مقاوم اجازه می دهد تا به رشد خود ادامه دهند. این پدیده مقاومت اکتسابی نامیده می شود، سرایت بعدی چنین سویه مقاومی از فردی که آلوده به آن است به سایر افراد سبب ایجاد بیماری سلی می شود که از ابتدا مقاوم به دارو است و به این پدیده مقاومت اولیه گفته می شود [۱۵].

سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) به سویه ای از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس گفته می شود که حداقل به دو داروی بسیار مهم ضد سل یعنی ریفامپین و ایزونیاژید مقاوم باشد [۱۵].

از سال ۱۹۹۴ تاکنون دو گزارش از وضعیت مقاومت دارویی در دنیا توسط سازمان بهداشت جهانی و با تکیه بر آزمایشات انجام شده در شبکه SRL منتشر شده است. آخرین گزارش منتشر شده بیانگر شیوع مقاومت دارویی در مناطق مختلف دنیا است که البته این شیوع از شدت و ضعف متفاوتی در نقاط مختلف برخوردار است [۱۷]. بر اساس این گزارش میانه مقاومت چند دارویی در بیماران جدید در سطح جهان ۱٪ است. در این گزارش از برخی نقاط همچون ناحیه اروپای شرقی بخصوص کشورهای لتونی، استونی و همچنین مناطق ایوانو و تومسک روسیه به عنوان مناطق دارای شیوع بالای سل مقاوم به چند دارو نام برده شده است. ایران نیز از جمله سایر نقاط ذکر شده به عنوان منطقه دارای شیوع بالای سل مقاوم به چند دارو می باشد. نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر نشان دهنده آن است که شیوع مقاومت چند دارویی در بیماران جدید در منطقه مورد مطالعه مشابه میانه آن در دنیا است.

در ایران اطلاعات جامع و منسجم در رابطه با مقاومت دارویی ضد سل وجود ندارد. در حال حاضر چند مرکز محدود سویه های مایکوباکتریوم جدا شده در آزمایشگاه خود را از نظر مقاومت دارویی مورد بررسی قرار می دهند ولی هیچکدام اقدام به انجام طرح مطالعات دقیق برای بررسی وضعیت مقاومت دارویی ضد سل در ایران ننموده اند. دو مرکز مهم در این ارتباط یکی مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی بیمارستان مسیح دانشوری تهران و دیگری انستیتو پاستور می باشند. در شیراز، تبریز، زاهدان، اهواز و ساری نیز مطالعات محدودی در رابطه با سل مقاوم به دارو صورت پذیرفته است. در مشهد در گذشته مقاومت دارویی در بیمارانی که درمان آنها با مشکل مواجه می شده است در بیمارستان طالقانی مورد ارزیابی قرار می گرفته است، اما بررسی مقاومت دارویی در بیماران جدید معمول نبوده است. در حال حاضر هیچ گزارشی از بررسی های این مرکز در دسترس نمی باشد. در جدول شماره (۲) آمار شیوع مقاومت دارویی گزارش شده از مراکز مختلف به طور خلاصه آورده شده است. متأسفانه از آنجا که مقالات مجلات فارسی هنوز در کشور اندیکس نمی شود، دسترسی به مقالات و منابعی که حاوی آمار مقاومت دارویی ضد سل میباشند بسیار مشکل است و منبع مورد استفاده برای تهیه آمار ذکر شده در جدول مذکور غالباً خلاصه مقالات منتشر شده در کنگره های مختلف می باشد. این آمارها از جهات مختلف قابل بحث می باشند. اولاً تعداد بیماران در مطالعات مختلف بسیار متفاوت است. نیمی از مطالعات انجام شده بر روی تعداد حدود ۵۰ بیمار بوده است که نتایج آنها قابل اعتماد نمی باشد. دوم آنکه در بسیاری از گزارشها معیار انتخاب نمونه ها ذکر نشده است. آمار ارایه شده در برخی مقالات نیز مشخص نشده که مربوط به بیماران جدید یا کل بیماران جدید درمان است.

در تنها فردی که درمان وی با شکست مواجه شده بود مقاومت دارویی عامل شکست درمانش نبوده است. با این حال برتری واضح نسبت مقاومت دارویی در گروهی که قبلاً تحت درمان ضدسل قرار گرفته اند نسبت به بیمارانی که دارو دریافت نکرده اند مؤید مطالعات قبلی است که مهم ترین عامل ایجاد مقاومت در مایکوباکتریوم ها درمان ناکافی و غلط می باشد.

تجزیه و تحلیل آمار مقاومت دارویی ضد سلی و برنامه های کنترل سل کشورهای مختلف بیانگر تاثیر عوامل مختلف بر پیدایش مقاومت دارویی است. مقاومت دارویی ارتباط نزدیکی با نسبت بیماران سلی دارای سابقه درمان قبلی، شناسایی شده در هر کشور دارد. این دسته بیماران منبع عمده با سیل سل مقاوم به درمان در یک جامعه می باشند. این بیماران همچنین منبع عمده گسترش بیماری سل در یک جامعه اند چرا که بیماری آنها طولانی تر از سایرین است [۱۷]. رژیم درمانی کوتاه مدت تحت مراقبت مستقیم (DOTS) کلید درمان بیماران جدید است و اجرای صحیح آن سبب کاستن از جمعیت بیماران درمان مجدد می گردد.

مطالعه شیوع مقاومت دارویی در کشورهایی که آمار دقیق و منظم دارند نشاندهنده آنست که مقاومت دارویی ضد سل و بخصوص مقاومت چند دارویی ارتباط بسیار قوی با سابقه درمان قبلی ضد سل دارد. مقاومت چند دارویی بطور بارز ارتباط مستقیم با سابقه درمان قبلی بیش از ۶ ماه در مقایسه با سابقه درمان سه ماه و یا کمتر دارد. تجزیه و تحلیل آمار مقاومت دارویی ضد سل در دنیا نشاندهنده ارتباط معکوس درآمد سرانه ملی با شیوع مقاومت چند دارویی ضد سلی است [۱۷].

نتایج حاصل از مطالعه حاضر در مجموع بیانگر آنست که مهمترین عامل خطر برای پیدایش سویه های مقاوم، درمان ناکافی است. با توجه به کم بودن

گر چه با توجه به آنچه در بالا ذکر شد، نمی توان مقایسه دقیقی بین نتایج این مطالعه و سایر مطالعات بعمل آورد در عین حال با نگاهی به جدول شماره (۲) در می یابیم که در محدوده جغرافیایی مورد مطالعه در این طرح مقاومت اولیه چند دارویی ضد سلی از نقاط دیگر کمتر می باشد. تنها استثنا، مطالعه انجام شده در شهر تبریز می باشد که مقاومت اولیه چند دارویی ضد سلی در آن صفر گزارش گردیده است. از طرف دیگر مقاومت به استرپتومایسین در بیماران مورد مطالعه ما از سایر نقاط به استثنای شیراز بیشتر می باشد. دلایل متعددی می تواند در این امر دخیل باشد از جمله اینکه طرح DOTS در خراسان از سال های قبل شروع شده و به خوبی در حال اجرا است. از طرف دیگر کم بودن مقاومت چند دارویی در بیماران جدید در این مطالعه را می توان به کم بودن تعداد بیماران غیر ایرانی در این مطالعه نسبت داد. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی بیش از نیمی از مقاومت دارویی در بیماران جدید در ایران مربوط به بیماران غیر ایرانی می باشد [۱۷]. شیوع بالای مقاومت به استرپتومایسین را می توان به شیوع بالای بیماری تب مالت در گذشته و مصرف این دارو در درمان آن نسبت داد.

نتایج مطالعه حاضر بیانگر شیوع پایین مقاومت دارویی اولیه در میان مایکوباکتریومهای جداشده از بیماران مبتلا به سل در مشهد می باشد. این یافته ها با نتایج حاصل از درمان در بیماران مبتلا به سل در محدوده دانشگاه علوم پزشکی خراسان در سال ۱۳۷۹ همخوانی دارد. در طی سال ۱۳۷۹ از تعداد ۷۴۵ مورد بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت که تحت درمان سل قرار گرفته اند تنها در ۱۷ نفر معادل ۲/۳٪ کل این بیماران، درمان باشکست مواجه شده که البته بررسی دقیق علل شکست درمان در این بیماران نیز صورت نگرفته است [۲۹]. همچنین بر اساس نتایج این مطالعه

10- Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen JM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med.* 1993 Feb; 328(8): 521-6.

11- Nosocomial transmission of multi-drug resistant tuberculosis among human immunodeficiency virus infected patients—Florida and New York, 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40: 585-91.

12- Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992 Jun; 326: 1514-21.

13- Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med.* 1992 Aug; 117(3): 191-6.

14- Iseman MD, Sbarbaro JA. The increasing prevalence of resistance to antituberculosis chemotherapeutic agents: implications for global tuberculosis control. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1992; 12: 188-207.

15- Cohn DL, Flavia B, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. *Clin Infect Dis.* 1997 Jan; 24 (Suppl1): S121-S30.

16- Hans L. Rieder, T. Martin Chonde, Helge Myking, Richard Urbanczik, Adalbert Laszlo, Sang Jae Kim, Armand Van Deun, Arnaud Trebucq. The Public Health Service National Tuberculosis Reference Laboratory and the National Laboratory Network; Minimum Requirements, Role and Operation in a Low-Income Country; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 68, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France

17- World Health Organization, Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Report No. 2 Prevalence and Trends The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis surveillance, Geneva, Switzerland, 2000, WHO/CDS/TB/2000. 278

شیوع مقاومت چنددارویی اولیه (Primary MDRTB) در مطالعه حاضر همچنین با توجه به خطری که گسترش ایدز جامعه ایران را تهدید می نماید به نظر می رسد لازم است متولیان امر بهداشت توجه زیادی صرف گسترش سیستم بیماریابی و درمان صحیح بیماران مسلول نمایند تا این وضعیت مطلوب حفظ شده و از گسترش مقاومت اولیه در جامعه جلوگیری شود. همچنین لازم است بطور مداوم تمامی سویه های جدا شده از بیماران از نظر مقاومت دارویی مورد ارزیابی قرار گیرند تا همواره آگاهی کامل نسبت به شیوع این پدیده وجود داشته باشد.

منابع

- 1- Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis. Commentary on a reemergent killer. *Science.* 1992 Aug; 257(5073): 1055-64.
- 2- World Health Organization. Bridging the gaps: the world health report. Geneva: The Organization; 1995.
- 3- World Health Organization report on TB epidemic. Global TB programme. Geneva: The Organization; 1997.
- 4- Ashok R, Awdhesh K, Nishat A. Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis: Molecular Perspectives Emerging Infectious Diseases 1998 Vol. 4, No. 2.
- 5- Barnes P, Blotch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991 Jun; 324(23): 1644-50.
- 6- Kochi A, Varelzdis B, Styblo K. Multidrug-resistant tuberculosis and control. *Res Microbiol.* 1993 Feb; 144(2): 104-10.
- 7- Bell RT. Tuberculosis of the 1990s: the quiet public health threat. *Pa Med.* 1992 Mar; 95(3): 24-5.
- 8- Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1992 Aug; 117(3): 257-8.
- 9- Snider DE Jr, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med.* 1992 Mar; 326(10): 703-5.

۲۵- ناصرپور تقی، نادری محمد، کوهپایه حمید رضا. تعیین الگوی مقاومت دارویی مایکوباکتریوم های توپرکلوزیس ایزوله شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی شهر زاهدان در سال ۱۳۸۰، خلاصه مقالات شانزدهمین کنگره سل کشوری، ۲۳-۲۵ مهر ۱۳۸۱، صفحات ۵۰ تا ۵۱.

۲۶- حیدرنژاد حسن، رفیع عبدالناصر، حبیب زاده داود، امینی سیروس. مقاومت دارویی اولیه و ثانویه در تبریز با بکارگیری روش Economic Proportion. خلاصه مقالات شانزدهمین کنگره سل کشوری، ۲۳-۲۵ مهر ۱۳۸۱، صفحات ۴۰ تا ۴۱.

27- Bahrmand AR, Siadati A, Samar G, Sanami A. Report of drug resistance in strains of Mycobacterium tuberculosis isolated from patients in Iran. Rev Cubana Med Trop. 1996; 48(2): 92-7.

28- Mohammad A, Nasrollahie M, Vahedi M. Determination of Mycobacterium tuberculosis drug sensitivity in mazandaran province health center in 2002. available at: <http://www.ansorp.org>.

۲۹- گزارش آمار سالیانه سل در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی خراسان، مرکز بهداشت استان خراسان، واحد مبارزه با بیماری ها، ۱۳۸۰.

18- Gonzalez E, Armas L, Alonso A. Tuberculosis in the Republic of Cuba: its possible elimination. Tuberc Lung Dis. 1994 Jun; 75(3): 188-94.

19- Farga V, 1999, The origins of DOTS, Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Feb; 3(2): 175-6.

۲۰- رعایایی محمد، لیلوی هادی، قاضی سعیدی کیومرث. بررسی مقاومت دارویی مایکوباکتریوم توپرکلوزیس در اهواز. خلاصه مقالات دوازدهمین کنگره سراسری سل کشور، ۲۳-۲۱ مهر ۱۳۷۵، صفحه ۴۲.

۲۱- حیدر نژاد حسن، نقیلی بهروز، حبیب زاده داود، امینی سیروس. مطالعه وضعیت مقاومت اولیه مایکوباکتریوم توپرکلوزیس به ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتوماکسین در تبریز ۷۴-۱۳۷۵ نتایج اولیه، خلاصه مقالات دوازدهمین کنگره سراسری سل کشور، ۲۳-۲۱ مهر ۱۳۷۵، صفحه ۴۹.

۲۲- کریمی عبدالله، یاقوت مهرزاد، البرزی عبدالوهاب. گزارش وضعیت مقاومت ۶۳ نمونه مایکوباکتریوم توپرکلوزیس نسبت به داروهای ضد سل، خلاصه مقالات دوازدهمین کنگره سراسری سل کشور، ۲۳-۲۱ مهر ۱۳۷۵، صفحه ۴۹.

۲۳- قاضی سعیدی کیومرث، خوش رضا مریم، قدیری فرهاد، محمدی فروزان، مسجدی محمد رضا، ولایتی علی اکبر. بررسی وضعیت مقاومت دارویی سویه های مایکوباکتریوم سلی در مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی، سیزدهمین کنگره سراسری سل کشور، ۴-۱ اردیبهشت ۱۳۷۶.

۲۴- باستار شهلا، فرنیا پریسا، محمدی فروزان، قاضی سعیدی کیومرث، قدیری فرهاد، مسجدی محمد رضا و همکاران. بررسی روند مقاومت دارویی از سال های ۷۷ تا ۸۰ در مرکز آموزشی، پژوهشی درمانی سل و بیماری های ریوی، خلاصه مقالات پانزدهمین کنگره سراسری سل کشور، ۲۳-۲۱ مهر ۱۳۸۰، صفحه ۵.