

بررسی نتایج درمان در مبتلایان به بیماری سل نقش مقاومت دارویی و سازگاری با رژیم درمانی در پاسخ به درمان در استان مازندران

دکتر محترم نصرت‌اله‌یی^۱، دکتر علیرضا خلیلیان^۲

چکیده

پیش زمینه و هدف: مقاومت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نسبت به داروهای ضد سل در حال افزایش است. این تحقیق نتایج درمان در مبتلایان به بیماری سل و نقش مقاومت دارویی و میزان سازگاری بیماران با رژیم درمانی را در پاسخ به درمان در استان مازندران مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روش: در این مطالعه توصیفی آینده‌نگر در طی سه سال (۱۳۷۹-۱۳۸۲) تمامی بیماران مشکوک به بیماری سل (۱۰۷ بیمار) که براساس کشت مثبت خلط پایابدون داشتن اسمیر مثبت که در مرکز بهداشت استان انجام می‌شد مبتلا به سل شناخته می‌شدند. با نمونه‌گیری به‌روش سرشماری مورد مطالعه قرار گرفتند.

بیماران پس از پایان دوره درمان براساس علائم بالینی، نشانه‌های بهبودی یا پیشرفت ضایعه در یافته‌های رادیوگرافی قفسه سینه و آزمایش خلط، از نظر پاسخ به درمان به دو دسته دارای پاسخ مثبت و منفی تقسیم می‌شدند. براساس چگونگی سازگاری با رژیم درمانی، بیماران به سه گروه تقسیم شدند. در صورتی که بیمار به‌طور کامل و بدون وقفه دوره رژیم درمانی را به‌تمام می‌رساند سازگاری کامل با رژیم درمانی توسط بیمار تلقی می‌گردید و بیمارانی که مصرف داروها را برای مدت بیش از دو هفته متوقف می‌نمودند در گروه عدم سازگاری با رژیم درمانی قرار می‌گرفتند. بیمارانی که از نظر سازگاری با رژیم درمانی بین این دو گروه قرار داشتند بیماران دارای سازگاری ضعیف با رژیم درمانی محسوب می‌شدند. مقاومت سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده در مقابل داروهای ایزونیاژید، ریفامپیسین، اتامبوتول و استرپتومایسین با روش Agar Dilution بررسی شد و مقاومت در مقابل حداقل دو داروی ایزونیاژید و ریفامپیسین مقاومت چند دارویی در نظر گرفته شد. جهت آنالیز آماری داده‌ها از آزمون کای دو و در صورت کوچک بودن اندازه داده‌ها (کمتر از ۵) از آزمون دقیق فیشر و نرم‌افزار SPSS 11 استفاده شد و $p < 0/05$ معنی دار قلمداد گردید.

نتایج ۹۵ بیمار (۵ مرد و ۴۴ زن با گروه سنی ۱۸-۸۵ سال) پس از پایان دوره درمان از نظر نتایج درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد ۶۹ بیمار (۷۲/۶ درصد) دارای پاسخ مثبت و ۲۶ بیمار (۲۱/۴ درصد) دارای پاسخ منفی بودند. با اضافه نمودن تعداد بیمارانی که به دلیل عدم دسترسی و پی‌گیری درمان از مطالعه خارج شدند (۱۲ نفر) به تعداد بیمارانی که دارای پاسخ منفی نسبت به درمان بودند میزان موارد پاسخ مثبت به ۶۴/۵ درصد کاهش یافته (۶۹/۱۰۷) و موارد پاسخ منفی به درمان به ۳۵/۵ درصد (۳۸/۱۰۷) افزایش می‌یابد. در این مطالعه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو تنها در بیماران دارای پاسخ منفی نسبت به درمان مشاهده گردید. موارد سازگاری ضعیف با رژیم درمانی در میان بیماران دارای پاسخ منفی نسبت به درمان به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران دارای پاسخ مثبت بوده است ($p < 0/0001$) در گروه‌های سنی مختلف اختلاف آماری معنی‌داری در نوع پاسخ به درمان مشاهده نشد. میزان موارد پاسخ منفی به درمان در مردان بیشتر (۲۰ نفر، ۳۹ درصد) از زنان بوده است ($p > 0/02$). در این تحقیق میزان سازگاری ضعیف با رژیم درمانی در مردان بیشتر (۱۹ نفر، ۳۷/۲ درصد) از زنان (۵ نفر، ۱۱/۴ درصد) بوده است ($p > 0/03$).

بحث در این مطالعه میزان پاسخ مثبت به درمان در مبتلایان به توبرکلوزیس بیشتر از میزان ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی می‌باشد که به دلیل مقاومت دارویی باکتری و سازگاری ضعیف بیماران با رژیم درمانی بوده است. این نتایج لزوم انجام حساسیت دارویی و نظارت دقیق بر روند عملکرد به رژیم درمانی بیماران مبتلا به توبرکلوز را بویژه در این استان به دلیل مساعد بودن شرایط اقلیمی جهت بقاء باکتری نشان می‌دهد.

گل واژگان: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مقاومت دارویی، سازگاری با رژیم درمانی

مجله پزشکی ارومیه، سال چهاردهم، شماره چهارم، ص ۳۰۳-۲۹۵، زمستان ۱۳۸۲

آدرس مکاتبه: ساری - بلوار خزر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه میکروبیولوژی - ایمونولوژی، دکتر محترم نصراله‌یی

۱- دانشیار گروه میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- دانشیار گروه آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

علیرغم توسعه استانداردهای زیستی، در دسترس بودن داروهای ضد توبرکلوز و تزریق واکسن BCG در دوران کودکی، بیماری توبرکلوز همچنان سلامت بشر را تهدید می‌نماید (۱، ۳)، به‌طوریکه سالانه میزان موارد جدید توبرکلوز ۸ میلیون نفر گزارش شده که ۲-۳ میلیون آن به مرگ منتهی می‌شود (۴، ۷) و بیش از ۹۵ درصد آن به کشورهای در حال توسعه تعلق دارد (۸). مطالعات اپیدمیولوژی نشان داد که توبرکلوز در ممالک دارای پذیرش مهاجر از کشورهای با شیوع زیاد توبرکلوز و فاقد استراتژی استاندارد درمان در حال افزایش است (۵، ۶).

در مطالعه‌ای که توسط آلتیریر و همکاران در سال ۱۹۹۴ بر روی زائوران مبتلا به پنومونی که در دو بیمارستان در مکه بستری شده بودند انجام شد نشان داد که عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شایعترین عامل پنومونی در بین بیماران بوده است (۹). در سالهای اخیر افزایش شیوع توبرکلوزیس مهمترین عامل مرگ و میر بخصوص در افراد مبتلا به ایدز بوده و بروز سوشهای مقاوم به دارو، مشکل جدیدی را در کنترل توبرکلوز در اغلب ممالک دنیا بویژه در کشورهای در حال توسعه تولید نموده است (۱۰). اگرچه از میزان واقعی شیوع مقاومت دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در دنیا اطلاع دقیقی در دست نیست اما مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف افزایش مقاومت دارویی را در سالهای اخیر نشان می‌دهد (۱۱، ۱۷). در مطالعات انجام شده در ۱۳۷۴-۱۳۷۵ در مرکز آموزشی مسیح دانشوری از ۲۸ مورد بیماران با سابقه توبرکلوز، دو مورد مقاومت همزمان به دو داروی ایزونیاژید و ریفامپیسین مشاهده گردید (۱۸) و همچنین در مطالعه انجام شده در استان فارس از ۶۳ مورد، ۷ مورد مقاوم به ایزونیاژید، ۲ مورد مقاوم به ریفامپیسین و یک مورد مقاوم به دو داروی ایزونیاژید و ریفامپیسین گزارش گردید (۱۸). در مطالعه‌ای که توسط خان و همکاران در عربستان بر روی

میزان شیوع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو انجام شد شیوع باکتری مقاوم به چند دارو به‌طور قابل ملاحظه‌ای بالا (۲۰/۷) بوده است (۱۹) که می‌تواند توسط مسافری و زائوران به کشورمان انتقال یابد. مطالعات متعدد میزان موفقیت رژیم درمانی چند دارویی را برای مدت ۶-۱۲ ماه بر اساس اورگان مبتلا ۹۵ درصد گزارش کرده‌اند اما میزان موفقیت رژیم درمانی در اثر عوامل متعدد از جمله ناسازگاری بیمار با رژیم درمانی به‌میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۲۰، ۲۶). بعلاوه اشکال در تجویز صحیح رژیم درمانی و عدم تامین و توزیع به موقع داروها، عدم نظارت دقیق بر مصرف به موقع و صحیح دارو توسط بیمار می‌تواند از عوامل انتشار مقاومت چند دارویی باکتری باشد (۲۷). از آنجاکه تاکنون نتایج درمان و نقش مقاومت دارویی و سایر فاکتورهای تأثیرگذار بر آن در منطقه مورد مطالعه قرار نگرفته است این تحقیق تمامی افراد مشکوک به توبرکلوز را که در طی ۳ سال (۱۳۷۹-۱۳۸۲) به مرکز بهداشت استان ارجاع شده و دارای کشت بوده و تحت درمان با داروهای ضد توبرکلوز قرار می‌گرفتند مورد مطالعه قرار داده و نقش مقاومت دارویی و سازگاری با رژیم درمانی را در نتایج درمان در این بیماران بررسی نمود.

مواد و روش

در یک مطالعه توصیفی آینده‌نگر به مدت ۳ سال (۱۳۷۹-۱۳۸۲)، تعداد ۱۰۷ فرد مشکوک به توبرکلوز که از شهرهای مختلف استان جهت آزمایش به مرکز بهداشت استان مراجعه کرده و کشت خلط آنها با یا بدون داشتن اسمیر مثبت، از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مثبت گزارش می‌گردید با روش سرشماری مورد مطالعه قرار گرفتند. تظاهرات بالینی مهم، محل استقرار عفونت (ریه، خارج ریه یا هر دو) سن و جنس بیماران و بیماریهای زمینه‌ای در صورت وجود، در

برای استرپتومایسین مورد استفاده قرار می‌گرفت. سویه‌هایی که همزمان در مقابل حداقل دو داروی ایزونیازید و ریفامپیسین مقاوم بودند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو^۱ گزارش می‌شدند. نوع پاسخ به درمان در بیماران براساس علائم بالینی، ناپدید شدن ضایعه و یا توسعه آن از طریق بررسی رادیوگرافی قفسه سینه و نتیجه آزمایش خلط پس از اتمام دوره درمان ارزیابی می‌گردید و بیماران به دو گروه دارای پاسخ مثبت و منفی تقسیم می‌شدند. ناپدید شدن ضایعات بافت ریه، عدم وجود علائم بالینی و منفی شدن کشت خلط از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پس از اتمام دوره درمان بهبودی تلقی می‌گردید. در توبرکلوز خارج ریوی، واکنش بیمار نسبت به درمان با بررسی علائم و اندازه‌گیری سرعت رسوب گلبول‌های قرمز^۲ و انجام آزمایشات اختصاصی براساس بافت مبتلا تعیین می‌گردید. بیمارانی که پس از اتمام دوره درمان همچنان دارای کشت مثبت خلط از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بوده و علائم بهبودی یا ناپدید شدن ضایعات ریه در رادیوگرافی قفسه سینه مشاهده نمی‌شد بیماران دارای واکنش منفی نسبت به درمان شناخته می‌شدند. چگونگی سازگاری با رژیم درمانی ضد توبرکلوز در بیماران براساس نظر پزشک معالج تعیین می‌شد و بر این اساس بیماران به سه گروه تقسیم می‌شدند. در صورتیکه بیمار دوره درمان را بطور کامل و بدون وقفه به اتمام می‌رساند ستزگاری کامل با رژیم درمانی توسط بیمار محسوب می‌شد و در صورت قطع رژیم درمانی برای مدت بیش از دو هفته عدم سازگاری با رژیم درمانی ثبت می‌گردید. بیمارانی که از نظر سازگاری با رژیم درمانی در حد واسط بین این دو گروه قرار داشتند به عنوان بیماران دارای سازگاری ضعیف با رژیم درمانی تلقی می‌گردیدند. بیمارانی که به علت عدم پی‌گیری درمان از مطالعه خارج شدند در گروه عدم

پرسشنامه‌ای ثبت می‌گردید. طبقه اجتماعی - اقتصادی افراد براساس میزان درآمد و سطح تحصیلات تعیین و به سه طبقه پایین، متوسط و بالا تقسیم می‌شد. در این تحقیق بیماران جدید و بدون سابقه درمان با داروهای ضد توبرکلوز وارد مطالعه شدند. بیماران به مدت دو ماه تحت درمان اولیه با چهار داروی ایزونیازید، ریفامپیسین، اتامبوتول و استرپتومایسین قرار گرفته و سپس درمان به مدت چهار ماه با دو داروی ایزونیازید و ریفامپیسین ادامه می‌یافت. در بیماران مبتلا به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو، رژیم درمانی براساس نتایج آزمایش حساسیت دارویی باکتری و واکنش بیمار تغییر می‌کرد. خلط بیماران در مثبت خلط از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ظروف استریل جمع‌آوری و با استفاده از روش استاندارد هیدروکسید سدیم و ان استیل ال سیستین ضد عفونی و یکنواخت شده و در دور ۳۰۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ می‌گردید (۲۸). ۰/۲ سی سی از ته‌نشین نمونه‌ها در محیط لونشتین جانسون کشت داده می‌شد و اسمیر جهت رنگ آمیزی زیل نلسون تهیه می‌گردید. کشتها در آنکوباتور ۳۶ درجه سانتی‌گراد قرار می‌گرفتند و هر هفته تا مدت ۸ هفته از نظر رشد باکتری بررسی می‌شدند (۲۹). سویه‌های جدا شده براساس رنگ آمیزی زیل نلسون و ویژگی‌های مورفولوژی کلنی جنس مایکوباکتریوم گزارش می‌گردیدند. جهت تشخیص مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و انجام حساسیت باکتری نسبت به داروهای ضد توبرکلوز، کشتها به مرکز آموزشی درمانی مسیح دانشوری در تهران انتقال می‌یافت و براساس روشهای استاندارد تشخیصی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شناسایی می‌گردید. آزمایش حساسیت نسبت به داروها با روش Agar Dilution صورت می‌گرفت. برای انجام آزمایش حساسیت، غلظت ۰/۲ میکروگرم در لیتر برای ایزونیازید، ۴ میکروگرم در لیتر برای ریفامپیسین، ۰/۲ میکروگرم برای اتامبوتول و ۰/۲ میکروگرم

1. (MDR MBT)
2. ESR

داده است (جدول شماره ۱). میزان موارد سازگاری ضعیف با رژیم درمانی در بین بیماران دارای پاسخ منفی به درمان بیشتر از بیماران دارای پاسخ مثبت بوده است (جدول ۱ $p < 0.0001$). با اضافه نمودن بیماران خارج شده از مطالعه به عنوان موارد عدم سازگاری با رژیم درمانی به بیماران دارای پاسخ منفی به درمان، شیوع سازگاری ضعیف با رژیم درمانی افزایش خواهد یافت. (۳۰/۳۸، ۷۸/۹ درصد). بررسی میزان شیوع مقاومت در مقابل هر یک از داروهای ضد توبرکلوز و مقاومت چند دارویی در بیماران مورد مطالعه نشان داد که شیوع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو فقط در بیماران دارای پاسخ منفی به درمان مشاهده گردید (جدول شماره ۲). در این مطالعه میزان موارد پاسخ منفی به درمان در بیماران مبتلا به فرم ریوی توبرکلوز بیشتر (۱۳ نفر، ۵۰ درصد) از بیماران مبتلا به فرم خارج ریوی (۱۱ نفر، ۴۲/۳ درصد) بود اما این تفاوت معنی دار نبوده است. نوع پاسخ به درمان در گروه‌های سنی مختلف تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد. همچنین تظاهرات بالینی، یافته‌های رادیوگرافی قفسه سینه، طبقه اجتماعی اقتصادی، نوع توبرکلوز (ریوی یا خارج ریوی یا هر دو) و میزان شیوع معنی داری نداشته است. موارد پاسخ منفی نسبت به درمان در بین مردان بطور معنی داری بیشتر از زنان بوده است ($p=0.01$).

سازگاری با رژیم درمانی قرار گرفته و در محاسبات آماری به بیماران دارای پاسخ منفی نسبت به درمان اضافه شده و مورد آنالیز قرار گرفتند. جهت آنالیز آماری داده‌ها از آزمون کای دو و در مورد داده‌های با اندازه کوچک (کمتر از ۵) از آزمون دقیق فیشر و نرم افزار SPSS 11.0 استفاده گردید و $P < 0.05$ معنی دار قلمداد گردید.

نتایج

در این تحقیق ۱۰۷ بیمار براساس کشت مثبت خلط با یا بدون داشتن اسمیر مثبت مبتلا به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شناخته شدند. از این تعداد، ۹۵ بیمار از نظر نتایج درمان مورد بررسی قرار گرفتند و ۱۲ بیمار (۷ مرد و ۵ زن) به دلیل عدم پیگیری درمان از مطالعه خارج شدند. ۶۹ بیمار (۷۲/۶ درصد) پس از اتمام دوره درمان دارای پاسخ مثبت و ۲۶ بیمار (۲۷/۴ درصد) دارای پاسخ منفی نسبت به درمان شناخته شدند. با اضافه نمودن بیمارانی که به دلیل عدم پیگیری درمان از مطالعه خارج گردیدند به بیماران دارای پاسخ منفی به درمان، میزان موارد پاسخ مثبت به درمان کاهش یافته (۶۹/۱۰۷، ۶۴/۵ درصد) و موارد پاسخ منفی به درمان افزایش می‌یابد. (۳۵/۵، ۳۸/۱۰۷ درصد). آنالیز آماری رابطه معنی داری را بین چگونگی سازگاری با رژیم درمانی و نوع پاسخ به درمان نشان

جدول شماره ۱: نوع پاسخ به درمان برحسب سازگاری با رژیم درمانی در مبتلایان به توبرکلوز

P	نوع پاسخ به درمان				چگونگی سازگاری با رژیم درمانی
	منفی		مثبت		
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	
۰/۰۰۰۰۱	۸	(۳۰/۸)	۶۳	(۹۱/۳)	سازگاری کامل
۰/۰۰۰۰۱	۱۸	(۶۹/۲)	۶	(۸/۷)	سازگاری ضعیف
	۲۶	(۲۷/۴)	۶۹	(۷۲/۶)	جمع

جدول شماره ۲: نوع پاسخ به درمان بر حسب مقاومت دارویی در مبتلایان به توبرکلوز

P	نوع پاسخ به درمان				مقاومت دارویی
	منفی		مثبت		
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	
۰/۰۰۰۱	۸	(۳۰/۸)	۲	(۲/۹)	ایزونیازید
۰/۰۰۰۱	۸	(۳۰/۸)	۲	(۲/۹)	ریفامپیسین
۰/۰۰۰۱	۰	(۰)	۰	(۰)	اتامپوتول
۰/۰۰۰۱	۲۰	(۷۶/۹)	۱۳	(۱۸/۸)	استرپتومایسین
	۵	(۱۹/۲)	۰	(۰)	مقاومت چند دارویی

جدول شماره ۳: نوع پاسخ به درمان و چگونگی سازگاری با رژیم درمانی بر حسب جنس در مبتلایان به توبرکلوز

P	جنس				نوع پاسخ به درمان
	زن		مرد		
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	
۰/۰۱	۳۸	(۸۶/۴)	۳۱	(۶۱)	مثبت
	۶	(۱۳/۶)	۲۰	(۳۹)	منفی
۰/۰۳	۳۹	(۸۸/۶)	۳۲	(۶۶/۶)	چگونگی سازگاری با رژیم درمانی:
	۵	(۱۱/۴)	۱۹	(۳۷/۲)	سازگاری کامل
					سازگاری ضعیف

بحث

در این تحقیق میزان موارد پاسخ مثبت به درمان ۶۴/۵ درصد (۱۰۷ / ۶۹) بود که بسیار کمتر از میزان توصیه شده (۸۵ درصد) توسط سازمان بهداشت جهانی می باشد (۳۰). پایین بودن میزان موارد پاسخ مثبت به درمان در این مطالعه ارتباط زیادی با سازگاری ضعیف با رژیم درمانی از سوی بیماران داشته است ،

مقاومت دارویی در دو جنس زن و مرد تفاوت آماری جدول شماره ۳). در این تحقیق دو مورد مقاومت همزمان نسبت به دو داروی ایزونیازید و ریفامپیسین و سه مورد مقاومت همزمان نسبت به استرپتومایسین و ریفامپیسین مشاهده گردید که هر ۵ بیمار فوق دارای واکنش منفی به درمان بودند که دو بیمار علیرغم تغییر داروها، سازگاری ضعیف با رژیم درمانی را نشان دادند .

یکی از فاکتورهای اساسی در تعیین نتیجه درمان می‌باشد. در این مطالعه اختلاف معنی‌داری در میزان سازگاری ضعیف با رژیم درمانی در مردان نسبت به زنان مشاهده گردید که با نتایج مطالعه جوهانسون و همکاران که چگونگی عملکرد به رژیم درمانی توپرکلوز را در مردان و زنان ویتنامی مورد بررسی قرار داد مشابه است (۳۱). مطالعه‌ای که توسط بورگدورف و همکاران بر روی نقش جنس در انتقال مایکوباکتریوم توپرکلوزیس در هلند و با استفاده از روش DNA Finger Printing سویه‌های جدا شده انجام شد نشان داد که زنان مبتلا به توپرکلوز قادر به آلوده کردن تعداد کمتری از افراد در مقایسه با مردان مبتلا می‌باشند و دلیل آن را فراوانی تعداد مردان دارای اسمیر مثبت اعلام نمود (۳۲).

در این تحقیق بالا بودن موارد سازگاری ضعیف با رژیم درمانی در مردان می‌تواند به دلیل سبک زندگی آنان باشد زیرا به علت داشتن مسئولیت تامین معیشت خانواده و اشتغال در خارج از خانه، وقت و شانس کمتری جهت مراجعه به کلینیک و یا درمانگاه را در مقایسه با زنان دارند اما این موضوع را نمی‌توان به سایر جوامع تعمیم داد. نتایج این مطالعه لزوم توجه بیشتر مسئولین بهداشتی را در رابطه با مبتلایان به باکتری مقاوم به چند دارو و نظارت کامل بر روند عملکرد به رژیم درمانی و مصرف به موقع و کامل داروها در طی دوره درمان توسط بیماران، به‌ویژه در این استان به دلیل مستعد بودن شرایط اقلیمی جهت بقاء باکتری و تراکم جمعیت نشان می‌دهد.

تقدیر و تشکر:

بدینوسیله از مسئولین محترم مرکز بهداشت استان و کارکنان بیمارستان مسیح دانشوری (تهران) خانم دکتر فرنیبا، آقای دکتر وهرام و آقای کامران که در انجام این طرح ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

اگر چه عواملی از جمله مقاومت دارویی نیز در پایین بودن این میزان تأثیر بسزایی داشت. در این مطالعه شیوع مقاوت دارویی در بین بیماران دارای پاسخ منفی نسبت به درمان به‌طور چشمگیری بیشتر از بیماران دارای پاسخ مثبت بوده است. ۵ بیمار مبتلا به مایکوباکتریوم توپرکلوزیس مقاوم به چند دارو دارای پاسخ منفی نسبت به درمان بودند که ۳ بیمار با تغییر داروها پاسخ مثبت به درمان نشان دادند که در صورت عدم تغییر رژیم درمانی این تعداد نیز به بیماران دارای پاسخ منفی به درمان اضافه می‌شدند. این یافته اهمیت مقاومت چند دارویی و لزوم انجام کشت و تعیین حساسیت دارویی باکتری را برای نمونه‌های مثبت نشان می‌دهد. دو بیمار دیگر دارای سازگاری ضعیف با رژیم درمانی بودند. اثبات این موضوع که مقاومت دارویی در این دو بیمار عامل پاسخ منفی نسبت به درمان بوده و یا علت عدم موفقیت درمان در آن‌ها ناشی از سازگاری ضعیف با رژیم درمانی بوده است امر ساده‌ای نیست اما پرواضح است که دو فاکتور مذکور کاملاً با یکدیگر در ارتباطند زیرا عدم رعایت نظم رژیم درمانی و مصرف نکردن به موقع و کامل داروها توسط بیماران نه تنها پاسخ منفی درمان را به دنبال دارد بلکه موجب انتشار باکتری مقاوم به چند دارو نیز می‌گردد (۱۱). براساس یافته‌های این مطالعه اگر چه مقاومت دارویی نقش مهمی در منفی شدن پاسخ به درمان در مبتلایان به توپرکلوز داشته اما تنها عامل تعیین‌کننده نبوده است. در این تحقیق اختلاف معنی‌داری در میزان موارد پاسخ منفی به درمان در بین مردان در مقایسه با زنان مشاهده گردید اما شیوع مقاوت دارویی در هر دو جنس یکسان بوده است. از سوی دیگر تفاوتی در تظاهرات کلینیکی، یافته‌های رادیوگرافی، طبقه اجتماعی - اقتصادی و نوع توپرکلوز (ریوی، خارج ریوی) در دو جنس مشاهده نشد. اگر چه مقاومت دارویی بر نتایج درمان در هر دو جنس تأثیرگذار است اما چگونگی سازگاری با رژیم درمانی

References

- 1- Andrews RH: WHO assignment report: tuberculosis in Saudi Arabia. WHO/EM TB, 1976: 149.
- 2- Shanks NJ, Khalifa I: Tuberculosis in Saudi Arabia. Saudi Med J, 1983, 4: 151-6.
- 3- Al-haggai MS, Pandya L, Mari AA, Madani A, Al-Sarif N, Almajed S: Pulmonary tuberculosis in Saudi Arabia: a retrospective study of 1566 patients. Ann Saudi Med, 1991, 11: 433-47.
- 4- Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull World Health Organisation, 1994, 72: 213-20.
- 5- Raviglione MR, Snider DE, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a world - wide epidemic. JAMA, 1995, 273: 220-6.
- 6- Drobniewski FA, Pablos MA, Raviglione MC: Epidemiology of tuberculosis in the world. Semin Reps Crit Care Medical, 1997, 18: 419-29.
- 7- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC: Consensus statement: Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country: WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA, 1999, 282: 677-86.
- 8- Murray CJL, Styblo K, Rouillon A: Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis, 1990, 65: 6-24.
- 9- Alzeer A, Mashlah A, Fakim N, et al: Tuberculosis is the commonest cause of pneumonia requiring hospitalization during Hajj (pilgrimage to Makkah). J Infect, 1998, 36: 303-6.
- 10- Farzad E, Helton D, Long R, Fitz Gerald M, Laszlo A, et al: Drug resistance study of mycobacterium tuberculosis in Canada. Can Pub Health, 2000, 91(5): 366-70.
- 11- Pablos MA, Raviglione MC, Laszlo A, et al: Global Surveillance for anti-tuberculosis during resistance. N Engl J Med, 1994-97, 338: 1641-9.
- 12- Espinal MA, Adalbert PH, Laszlo AL, et al: Global trends in resistance to antituberculosis drugs. N Engl J Med, 2001, 344: 1294-303.
- 13- World Health Organisation: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva, Switzerland, WHO, 1997.
- 14- World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report no.

- 2-Prevalence and Trends: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva, Switzerland, WHO, 2000.
- 15- Moore M, Onorato IM, Mc Ray E, Castro KG: Trends in drug resistant tuberculosis in the United States, 1993-96. JAMA, 1997, 278: 833-7.
- 16- Irish C, Herbert J, Bennett D, et al: Database study of antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom, 1994-6. BMJ, 1988, 318: 497-8.
- 17- Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC: Drug resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global surveillance Project. Clin Infect Dis, 1997, 24: S121-30.
- ۱۸- یاقوت م: گزارش ۶۳ نمونه مایکوباکتریوم سلی مقاوم به داروهای ضد سل در مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی استان فارس. بیست و سومین کنگره منطقه‌ای اتحادیه بین‌المللی مبارزه با سل و بیماری‌های ریوی تهران، ۱۳۷۶، ۱۳: ص ۷۴.
- 19- Khan MY, Kinsara AJ, Osoba AO, Wali S, Samman Y, Memish Z: Increasing anti-microbial resistance of M. Tuberculosis in Saudi Arabia Hospital, Int J Antimicrob Agents, 2001, 17: 415-18.
- 20- Medical Research Council: Streptomycin in tuberculous trials committee, streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet, 1948, I: 582-97.
- 21- Medical research Council: Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. Tubercle, 1962, 43: 201-64.
- 22- East African/British Medical Research Councils: Controlled clinical trial of short course (6 months) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet, 1972, 1: 1079-84.
- 23- East African/British Medical Research Council: Controlled trial of four 6 months regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis: Second study: Second report. Am rev Respire Dis, 1976, 114: 471-5.
- 24- East African/British medical Research Council: Controlled clinical trial of 4 short course regimens of chemotherapy (three 6 months and one 8 months) for pulmonayr tuberculosis: Fifth study: First report. Tubercle, 1983, 64: 153-66.
- 25- Crofton J, Mitchinson DA: Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. BMJ, 1948, 2: 1009-15.
- 26- Espinal MA, Kim SJ, Suarez PB, et al: Standard short-course chemotherapy for drug resistant tuberculosis: treatment outcome in six countries. J Am Med Assoc,

- 2000, 283: 2537-45.
- 27- Millat WA, Ali AS, Atif HA, et al: Epidemiology of tuberculosis in Jaddah region. Saudi Med J, 1994, 15: 192-5.
- 28- Kent PT, Kubica GP: Public Health Mycobacteriology: a guide for level iii laboratory. Publication no. (CDC) 86-21654. US Department of Health and Human service, 1995, 6: 57-68.
- 29- Glipin C, Abdelal M, Oni GA, Osoba AO: Comparative study of Amplicor Polymerase Chain Reaction for direct detection of M. tuberculosis in clinical specimens. Saudi Med J, 1999, 20: 79-84.
- 30- World Health Organisation: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva, WHO, 1994.
- 31- Johansson E, Long NH, Diwan VK, Winkvist A: Attitudes to compliance with tuberculosis treatment among women and men in Vietnam. Int J Tuberc Lung Dis, 1999, 3: 862-8.
- 32- Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, de Haas PE, Van Soolingen D: Transmission of Mycobacterium tuberculosis depending on the age and sex of source cases. Am J Epidemiol, 2001, 154: 934-43.