

مجله میکروب شناسی پزشکی ایران

سال ۳ شماره ۱ بهار ۱۳۸۸، صفحات ۲۴-۱۸

## حساسیت دارویی سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نسبت به داروهای رده اول و جایگزین در شهرستان تبریز

مهدی رشدی ملکی<sup>۱\*</sup>، سید رضا مؤدب<sup>۲</sup>

(۱) گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان

(۲) دانشکده پیراپزشکی، و مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

نویسنده رابط: مهدی رشدی ملکی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، بلوار شمس تبریزی، ملکان، آذربایجان شرقی

Me2\_roshdi@hotmail.com

تلفن: ۰۴۲۲-۸۲۲۰۵۸۴

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۲۰

### چکیده:

**زمینه و اهداف:** از زمان شروع شیمی درمانی بر علیه بیماری سل، شمار سویه‌های مقاوم به دارو افزایش چشمگیری داشته است. میزان بروز سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB : Multi Drug Resistant tuberculosis) در کشورهای همجوار از جمله آذربایجان بسیار بالا گزارش شده است. مراجعه این بیماران به مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز باعث افزایش نگرانی مسئولین و اهالی منطقه از خطر انتقال سل مقاوم به دارو شده است. هدف از این مطالعه، تعیین حساسیت دارویی سویه‌های ایزوله شده مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (MTB) از بیماران بومی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز نسبت به داروهای ضد سل رده اول و بعضی از داروهای جایگزین (رده دوم) بود.

**روش بررسی:** ابتدا ۱۰۳ سویه MTB با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی از نمونه بیماران بومی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز جدا گردید. پس از تهیه سوسپانسیون، بر روی محیط کشت لوانشتاین-جانسون حاوی آنتی بیوتیک‌های ضد سل رده اول و رده دوم کشت داده شد. نتایج به روش نسبی (proportional) بررسی شد. از سویه استاندارد H37Rv مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که حساس به تمامی داروهاست، به عنوان شاهد کیفی استفاده شد. داروهای رده اول شامل ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول، استرپتومایسین و داروهای رده دوم شامل آمیکاسین، کانامایسین، افلوکساسین، سیپروفلوکساسین بودند.

**یافته‌ها:** از مجموع ۱۰۳ سویه، ۱۳ سویه (۱۲/۶٪) نسبت به کانامایسین، ۲ سویه (۱/۹٪) نسبت به افلوکساسین، ۱ سویه (۱٪) نسبت به آمیکاسین و ۱ سویه (۱٪) نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. از میان داروهای رده اول، استرپتومایسین به میزان ۷/۸٪ (۸ سویه) و از میان داروهای رده دوم کانامایسین به میزان ۱۲/۶٪ (۱۳ سویه) بیشترین مقاومت دارویی را داشتند. میزان مقاومت MDR-TB ۲/۹٪ (۳ سویه) بود.

**نتیجه گیری:** اکثریت زیادی از سویه‌ها به تمام داروهای ضد سل رده اول حساسیت دارند و میزان MDR-TB اندک است. از میان داروهای ضد سل اصلی و جایگزین، به ترتیب استرپتومایسین و کانامایسین بیشترین مقاومت دارویی را نشان دادند.

**کلید واژه‌ها:** مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، داروهای جایگزین، مقاومت دارویی

## مقدمه:

از میان بیماری‌های عفونی که انسان را مبتلا می‌سازد، بیماری سل همچنان یکی از مهلک‌ترین آنها باقی مانده است (۱). در حال حاضر بر آورد اپیدمیولوژیست‌ها نشان می‌دهد، حدود یک سوم جمعیت جهان با باسیل سل آلوده‌اند. همچنین سالانه ۳ میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۱). از زمان شروع شیمی درمانی بر علیه بیماری سل، شمار سویه‌های مقاوم به دارو افزایش چشمگیری داشته است (۲). میزان بروز سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB : Multi Drug Resistant tuberculosis) در کشورهای همجوار از جمله آذربایجان بسیار بالا گزارش شده است (۳). مراجعه این بیماران به مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز باعث افزایش نگرانی اهالی منطقه از خطر انتقال سل مقاوم به دارو شده است.

امروزه با گذشت بیش از شصت سال از کشف اولین آنتی‌بیوتیک ضد سل (استرپتومایسین در سال ۱۹۴۳) و دیگر داروهای جدید، بیماری سل هنوز هم یک مشکل جدی بوده و یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در دنیا محسوب می‌شود. این امر نگرانی زیادی را برای انسان‌ها فراهم می‌کند. به طوری که در سال ۱۹۹۳، بیماری سل توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO)، یک فوریت جهانی اعلام شد (۴، ۱).

در حال حاضر شیوع مقاومت دارویی در باسیل سل، به ویژه به صورت مقاومت چند دارویی (MDR-TB)، همچنین بروز سل با مقاومت دارویی بسیار گسترده (XDR-TB: Extensively Drug Resistance)، تهدیدهای جدی برای کنترل و مهار جهانی سل می‌باشند. از طرفی به علت شیوع مقاومت در بیماران مبتلا به ایدز (AIDS)، توجه به بیماری سل و مطالعات وسیع در مورد اپیدمیولوژی مقاومت دارویی سل، توجه خاصی را می‌طلبد (۵، ۴).

مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم‌ها شامل چند نوع و به قرار ذیل است:

مقاومت اولیه (Primary Resistance): مقاومتی است که بیمار سابقه‌ی مصرف داروی ضد سل را نداشته، بلکه توسط یک سویه مقاوم به دارو آلوده شده است (۶).

مقاومت اکتسابی یا ثانویه (Acquired Resistance): مقاومتی است که در طول درمان اتفاق می‌افتد. مسبب آن پزشک معالج

و یا خود بیمار می‌باشد. پزشک معالج با تجویز نامناسب یا دوز نامناسب دارو و یا اینکه بیمار با مصرف نامرتب داروی تجویز شده یا مصرف کم دارو باعث بروز چنین مقاومتی می‌شوند (۶).

مقاومت چند دارویی (MDR: Multi Drug -Resistance): مقاومتی است که در آن سویه جدا شده، حداقل به دو داروی اصلی و مهم ضد سل یعنی ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم باشد (۶).

مقاومت بسیار گسترده (XDR-TB: Extensively Drug Resistance):

مقاومتی است که در آن سویه جدا شده مایکوباکتریوم، علاوه بر MDR بودن، حداقل به یک فلوروکوئینولون و دست کم به یکی از سه داروی تزریقی آمیکاسین، کانامایسین و کاپرئوماکسین مقاوم باشد (۵).

از عواملی که باعث افزایش مقاومت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به داروها می‌شوند، می‌توان به عدم درمان صحیح (تجویز نایجای دارو، عدم استفاده از درمان چند دارویی و بکارگیری رژیم تک دارویی، قطع مصرف دارو)، نبود برنامه‌های کنترل بیماری سل در برخی از کشورها، کاهش اثر داروهای ضد سل و بالاخره شیوع بیماری ایدز (AIDS) اشاره کرد (۷).

به طور کلی داروهای ضد سل به دو گروه رده اول و جایگزین (رده دوم) تقسیم می‌شوند.

از داروهای رده اول ضد سل می‌توان به ایزونیاژید، ریفامپین، استرپتومایسین، پیرازینامید و اتاموتول اشاره کرد که داروهای اصلی در درمان سل محسوب می‌شوند (۸، ۹).

در مواقعی، رژیم‌های درمانی رایج و متداول (داروهای ضد سل رده اول) برای درمان بیمارانی که با سویه‌های مقاوم به دارو به ویژه مقاوم به چند دارو (MDR-TB) آلوده شده‌اند پاسخگو نیست. لذا برای درمان چنین بیمارانی، سازمان بهداشت جهانی و IUATLD (اتحادیه بین‌المللی مبارزه با سل و بیماری‌های ریوی : International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) داروهای را تحت عنوان داروهای جایگزین (رده دوم) معرفی نموده است (۷). برخی از این داروها که در این مطالعه بررسی شدند، عبارتند از: افلوکسازین، سپیروفلوکسازین آمیکاسین و کانامایسین.

با شیوع ناگهانی سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) در اوایل دهه ۱۹۹۰ میلادی، مقاومت دارویی به عنوان یک مشکل جهانی مطرح گردید و بحث‌های جدی درباره تحقیقات و استفاده

عنوان کنترل کیفی استفاده شد. روشی که برای تعیین حساسیت دارویی سویه‌های جدا شده استفاده شد، روش نسبی (Proportional method) بود. این روش، استاندارد و مرجع است و مورد تأیید سازمان جهانی بهداشت (WHO) و (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute) می‌باشد. این روش حداقل به ۳-۴ هفته انکوباسیون نیاز دارد (۱۲۹).

برای این منظور، ابتدا از سوسپانسیون باکتری رقتی برابر نیم مک فارلند تهیه گردید. بدین ترتیب که مقداری از کلنی باکتری توسط اسپاتول پلاستیکی استریل از محیط کشت اولیه برداشت شده و به داخل لوله مک کارتنی (Mc Carteny) که حاوی ۳۰-۲۰ عدد پرل شیشه‌ای استریل است، منتقل گردید. سپس در لوله محکم بسته شد و به مدت ۱۵ ثانیه ورتکس شد. توسط پیپت پاستور مقداری آب مقطر استریل به آن اضافه شد و بعد از این که در آن محکم بسته شد، دوباره به مدت ۱۵ ثانیه ورتکس گردید. از سوسپانسیون بدست آمده، نیم مک فارلند تهیه شد و از آن، رقت  $10^{-2}$  یا  $10^{-1}$  تهیه گردید. برای این کار، مقدار  $0.1$  میلی لیتر از نیم مک فارلند به  $9/9$  میلی لیتر آب مقطر استریل اضافه گردید. مقدار  $0.2$  میلی لیتر از سوسپانسیون رقیق شده باکتری با غلظت  $0.1$  را به هر یک از محیط‌های کشت LJ حاوی آنتی‌بیوتیک و محیط کشت بدون آنتی‌بیوتیک (محیط کشت شاهد) تلقیح شد. با توجه به اینکه در هر میلی لیتر از نیم مک فارلند حدود ۱۵۰ میلیون باکتری وجود دارد لذا به هر محیط کشت حدود ۳۰۰ هزار باسیل تلقیح شد. محیط‌ها به مدت ۴۲-۲۸ روز در گرمخانه ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد (۱۳۰ و ۱۳۱). با توجه به استانداردها، غلظت نهایی هر یک از داروها در محیط کشت LJ باید به ترتیب زیر می‌بود:

ایزونیازید ( $0.2 \mu\text{g/ml}$ )، ریفامپین ( $40 \mu\text{g/ml}$ )، اتامبوتول ( $2 \mu\text{g/ml}$ )، استرپتومایسین ( $4 \mu\text{g/ml}$ )، سیپروفلوکساسین ( $4 \mu\text{g/ml}$ )، افلوکساسین ( $4 \mu\text{g/ml}$ )، آمیکاسین ( $20 \mu\text{g/ml}$ )، کانامایسین ( $20 \mu\text{g/ml}$ ) (۱۳۰ و ۱۳۱).

پس از انکوباسیون، تعداد کلنی‌های رشد کرده در محیط شاهد با محیط‌های حاوی آنتی‌بیوتیک مقایسه شد. در صورتیکه میزان رشد باکتری (تعداد کلنی‌ها) در محیط کشت حاوی آنتی‌بیوتیک کمتر از یک درصد ( $< 1\%$ ) تعداد کلنی‌ها در محیط کشت بدون آنتی‌بیوتیک (محیط کشت شاهد) باشد، سویه فوق حساس محسوب می‌شد. اما چنانچه میزان رشد باکتری مساوی یا بیشتر

گسترده از داروهای رده دوم، حتی رده سوم مطرح شد (۱). یکی از مکانیسم‌هایی که مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (MTB) برای فرار از کشته شدن بکار می‌گیرد، ایجاد موتاسیون در ژن‌هایی است که پروتئین‌های هدف را کد می‌کنند (۷). مثلاً علت بروز مقاومت باسیل سل در برابر استرپتومایسین، جهش‌هایی است که در ژن‌های پروتئین  $s_{12}$  (rpsL) و  $16\text{SrRNA}$  (rrs) رخ می‌دهد و مانع از اتصال استرپتومایسین به زیر واحد کوچک ریبوزوم (30s) می‌شود. همچنین علت بروز مقاومت باسیل سل به ایزونیازید، موتاسیون در ژن‌های  $inhA$ ،  $katG$  و  $kasA$  می‌باشد. موتاسیون در ژن  $katG$  باعث از دست دادن فعالیت کاتالاز باسیل و موتاسیون در دو ژن دیگر که هر دو در سنتز اسید مایکولیک دخالت دارند، باعث مقاومت در برابر ایزونیازید می‌شوند (۷ و ۱۰ و ۱۱). اغلب، پیدایش باسیل‌های مقاوم به دارو در اثر استفاده از درمان تک دارویی می‌باشد. لذا جهت کاهش خطر بروز مقاومت دارویی و همچنین درمان بهتر، از ترکیب چندین دارو استفاده می‌شود. زیرا احتمال بروز مقاومت نسبت به چند دارو به‌طور همزمان بسیار کم است. مقاومت در باسیل سل چندین نوع است. که مهم‌ترین آنها MDR و XDR می‌باشند (۱۰ و ۱۱).

با توجه به محدود بودن مطالعات بر روی بیماری سل در ایران، هدف از این مطالعه تعیین میزان مقاومت دارویی سویه‌های ایزوله شده مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از بیماران بومی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل تبریز نسبت به داروهای ضد سل رده اول و دوم بود.

## مواد و روش‌ها:

چون هدف از انجام این مطالعه تعیین حساسیت دارویی سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (MTB) بود، لذا با انجام برخی آزمایش‌ها، گونه سویه‌ی جدا شده از نمونه بیماران بومی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز تعیین شد. برای تعیین گونه از آزمایش‌های مختلف از جمله: تست نیاسین، تست احیای نترات، کاتالاز مقاوم به حرارت (۶۸ درجه سانتی‌گراد) استفاده شد. تعداد ۱۰۳ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایزوله گردید. سپس تأثیر داروهای ضد سل رده اول و دوم بر روی سویه‌های مورد مطالعه، بررسی شد. تمامی این سویه‌ها بر روی محیط‌های کشت لوانشتاین-جانسون (LJ) حاوی آنتی‌بیوتیک و فاقد آنتی‌بیوتیک (شاهد) کشت داده شدند. از سویه استاندارد H37Rv مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که حساس به تمامی داروهاست، به

سویه مقاوم، آنهم به صورت ترکیبی یعنی یک سویه نسبت به ایزونیازید به همراه اتامبوتول و سویه دیگر نسبت به استرپتومایسین به همراه اتامبوتول مقاوم تشخیص داده شدند.

در مورد مقاومت تک دارویی، از مجموع ۱۰۳ سویه مورد مطالعه، ۱۳ سویه (۱۲/۶٪) نسبت به کانامایسین و یک سویه (۱٪) نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت تک نشان دادند (جدول ۱). سویه‌ای که نسبت به آمیکاسین و افلوکساسین مقاومت تک دارویی داشته باشد، تشخیص داده نشد. در بین داروهای جایگزین، کانامایسین بیشترین مقاومت را از خود نشان داد. از ۱۰۳ سویه مورد بررسی، یک سویه (۰/۹٪) نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت تک دارویی نشان داد. تعداد ۸۸ (۸۵/۴٪) سویه، نسبت به داروهای رده اول حساس بودند. حساسیت این ۸۸ سویه نسبت به داروهای جایگزین (رده دوم) به قرار زیر بود: از ۸۸ سویه مذکور هیچ سویه‌ای به آمیکاسین و افلوکساسین مقاومت تک دارویی نداشت. ۶ سویه (۶/۸٪) به کانامایسین و یک سویه (۱/۱٪) نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت تک دارویی داشتند.

از مجموع ۱۰۳ سویه، ۳ سویه (۲/۹٪) مقاومت چند دارویی داشتند (MDR). از این ۳ سویه، ۲ سویه به کانامایسین مقاوم بود.

از یک درصد ( $\geq 1\%$ ) کلنی‌ها در محیط کشت بدون آنتی‌بیوتیک باشد، باکتری مقاوم محسوب می‌گردد (۱۷-۱۵).

### یافته‌ها:

نتایج انجام تست‌های حساسیت دارویی به قرار زیر بود: در مورد مقاومت تک دارویی، از مجموع ۱۰۳ سویه مورد مطالعه تعداد ۲ سویه (۱/۹٪) نسبت به ایزونیازید و ۸ سویه (۷/۸٪) نسبت به استرپتومایسین مقاومت تک دارویی داشتند. مقاومت تک دارویی نسبت به ریفامپین و اتامبوتول تشخیص داده نشد.

از ۱۰۳ سویه، ۳ سویه (۲/۹٪) MDR بودند. از بین آنها، ۲ سویه به تمام داروهای اصلی ضد سل (یعنی ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومایسین) مقاوم بودند و یک سویه هم نسبت به ۳ داروی اصلی یعنی ایزونیازید، ریفامپین و استرپتومایسین مقاوم بود. استرپتومایسین با ۸ سویه (۷/۸٪) بیشترین میزان مقاومت تک دارویی را به خود اختصاص داد.

ریفامپین و اتامبوتول کمترین میزان مقاومت تک دارویی را به خود اختصاص دادند و مقاومتی نسبت به این دو دارو (در حالت تک دارویی) مشاهده نشد. به عبارتی، تمام سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایزوله شده از بیماران نسبت به ریفامپین و اتامبوتول در حالت تک دارویی حساس بودند. تنها ۲

جدول ۱: سویه‌های جدا شده با مقاومت چندگانه (MDR) نسبت به داروهای

جایگزین، صرفنظر از حساسیت نسبت به داروهای رده اول

نوع مقاومت دارویی	نام داروهای مقاوم	تعداد سویه‌های مقاوم	درصد
مقاومت تک دارویی (SDR)	KA	۱۳	۱۲/۶٪
	AM	صفر	۰٪
	CIP	۱	۰/۹٪
	OFX	صفر	۰٪
مقاومت چندگانه	AM, KA, OFX	۱	۱/۹٪
	KA, OFX	۱	

KA: Kanamycin, AM: Amikacin, CIP: Ciprofloxacin, OFX: Ofloxacin, SDR: Single Drug Resistant

**بحث:**

بیماری سل در اکثریت موارد ناشی از میکوباکتریوم تویرکلوزیس (MTB) است (۲۴و۱). استفاده غیر اصولی و ناکافی از داروها از جمله مهم‌ترین عواملی هستند که باعث مقاومت به داروهای ضد سل می‌شوند و هر روز بر گستردگی این مقاومت افزوده شود (۷ و ۲۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، اکثریت زیادی از سویه‌ها نسبت به تمام داروهای ضد سل رده اول حساسیت دارند. میزان مقاومت چند دارویی (MDR-TB) کم است. این میزان در مقایسه با برخی از کشورهای همجوار از جمله پاکستان، ازبکستان، ترکمنستان و آذربایجان رقم پایینی است. زیرا در مطالعه‌ای که طی سال‌های ۲۰۰۲-۲۰۰۴ در پاکستان صورت گرفته میزان MDR، ۲۸ درصد گزارش شده است (۷). یعنی بیش از یک چهارم افراد مسلول در پاکستان مقاومت دارویی از نوع MDR دارند. همچنین در مطالعه‌ای که اخیراً در مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز انجام گرفته، میزان مقاومت MDR در بین بیماران مراجعه کننده از کشور آذربایجان به این مرکز ۲۷ درصد گزارش شده است. این رقم در کشورهای ازبکستان و ترکمنستان به ترتیب ۱۳ درصد و ۴ درصد اعلام شده است (۱۱، ۱۸، ۱۹).

در مطالعه حاضر، از میان داروهای ضد سل اصلی، استرپتومایسین و از میان داروهای جایگزین، کانامایسین بیشترین میزان مقاومت دارویی را از خود نشان دادند. میزان تأثیر داروهای رده اول بر روی سویه‌های MTB به ترتیب عبارتند از: استرپتومایسین > ایزونیاژید > اتامبوتول > ریفامپین. یعنی در بین داروهای ضد سل اصلی، ریفامپین بیشترین تأثیر و استرپتومایسین کمترین تأثیر را بر روی سویه‌های MTB دارند. همچنین میزان تأثیر داروهای جایگزین (رده دوم) بر روی سویه‌های MTB به ترتیب عبارتند از: کانامایسین > افلوکساسین > آمیکاسین  $\geq$  سیپروفلوکساسین. یعنی در بین داروهای ضد سل جایگزین (رده دوم)، آمیکاسین و سیپروفلوکساسین بیشترین تأثیر را بر روی سویه‌های MTB دارند. در نتیجه، آمیکاسین و سیپروفلوکساسین مؤثرترین دارو هستند. به نظر می‌رسد مقاومت زیاد باسیل سل در برابر کانامایسین، به‌علت استفاده بیش از اندازه آن در درمان

عفونت‌هایی مانند عفونت‌های استافیلوکوکی و همچنین درمان عفونت‌های مجاری ادراری باشد (۶).

در مطالعه مشابهی که توسط نامی و همکاران (۲۰) در سال ۱۳۸۵ و در شهر مشهد انجام گرفته، همانند مطالعه ما، مقاومت تک دارویی به ریفامپین و اتامبوتول، تشخیص داده نشد. میزان تأثیر داروهای رده اول بر روی سویه‌های MTB به ترتیب عبارت بودند از: استرپتومایسین > ایزونیاژید  $\geq$  اتامبوتول > ریفامپین. در اینجا نیز ریفامپین مؤثرترین دارو بوده است. این نتایج دقیقاً با یافته‌های ما همخوانی دارد. در مطالعه ایشان، از بین داروهای ضد سل اصلی، استرپتومایسین بیش از سایر داروها مقاومت دارویی داشته است که با یافته‌های ما همخوانی دارد.

Surendra و همکاران (۱۳) میزان مقاومت دارویی در جهان را از سال ۲۰۰۲-۱۹۹۴ میلادی، مشخص کرده‌اند. طبق این مطالعه، میزان مقاومت MDR-TB در ایران بین ۳-۶/۴ درصد گزارش شده که با نتایج مطالعه حاضر (۲/۹ درصد) همخوانی دارد. اصغرزاده و همکاران (۳) هم بر روی سویه‌های MTB جدا شده از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل در تبریز مطالعه کرده‌اند. از مجموع ۱۲۰ سویه‌ی مورد بررسی، ۹۶/۷ درصد نسبت به اتامبوتول حساس بودند و ۳/۳ درصد به آن مقاوم بوده‌اند. همچنین ۱۰ درصد نسبت به ریفامپین، ۱۰/۸۳ درصد نسبت به ایزونیاژید و ۲۲/۵ درصد به استرپتومایسین مقاوم بوده‌اند. نتایج این مطالعه که استرپتومایسین مقاوم‌ترین دارو و اتامبوتول و ریفامپین مؤثرترین دارو بوده‌اند، با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد.

سازمان جهانی بهداشت طبق گزارشی در مورد مقاومت دارویی در ۳۵ کشور جهان، بالاترین میزان مقاومت را در بین داروهای ضد سل اصلی، نسبت به استرپتومایسین اعلام کرده است (۲۱). همچنین مطالعه‌ای توسط Ozturk و همکاران (۲۲) در ترکیه و بر روی زندانیان انجام گرفت. بیشترین میزان مقاومت دارویی در بین داروهای رده اول، نسبت به استرپتومایسین گزارش شده است که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

**نتیجه گیری:**

میزان مقاومت دارویی، به‌خصوص مقاومت چند دارویی در استان آذربایجان شرقی، نسبت به میانگین کشوری گزارش شده

آمیگاسین و سیپروفلوکساسین دو داروی مؤثر بر روی سویه‌های MTB می‌باشند. در موارد بروز مقاومت دارویی می‌توان از آن‌ها استفاده نمود.

از طرف سازمان بهداشت جهانی پایین‌تر است. بیشترین میزان مقاومت دارویی در بین داروهای مطالعه شده مربوط به استریتومیسین و کانامایسین است.

## فهرست مراجع:

- Rodrigo G, Antonio R, Luiz A. The resumption of consumption – A review on tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2006; **101**(7): 697-714.
- Paramasivan CN, Venkataraman P. Drug resistance in tuberculosis in India. *Indian J Med Res*, 2004; **120**: 376-377.
- اصغرزاده م، نهائی م ر، رفیع ع. شناسایی سویه‌های مقاوم به اتامبوتول مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به روش MAS-PCR و مقایسه آن با روش Proportion. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران*، ۱۳۸۶، دوره ۱۷، شماره ۵۷، صص ۵۶-۵۰.
- Sharma SK, Mohan A. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res*, 2005; **121**: 550-567.
- Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, *etal.*. Extensively drug resistance in tuberculosis (XDR-TB): global survey of supranational reference laboratories for *Mycobacterium tuberculosis* with resistance to second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005; **9**: 53-77.
- رفیع ع، مؤدب س ر. ۱۳۸۲، اصول مایکوباکتریولوژی، تیریز، انتشارات ستوده، ۱۳۸۲، ص ۱۴۱
- مؤدب س ر، رفیع ع. حساسیت سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و غیر توبرکلوزی نسبت به آمیگاسین و کانامایسین. *مجله علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تیریز*، ۱۳۸۴، ۴، صص ۴۷-۵۴.
- Saydam C, Cavuosoglu C, Burhanoglu D, Ozkalay N, Badak F, Bilgic A. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Strains to First-Line and Second-Line Anti tuberculosis Drugs in Ege University Hospital. *Turk J Med Sci*, 2001; **31**: 395-400.
- Sethi S, Sharma S, Sharma SK, Meharwal SK, Jindal SK, Sharma M. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to primary antitubercular drugs by nitrate reductase assay. *Indian J Med Res*, 2004; **120** (5): 468-471.
- Leung ET, Ho PL, Yuen KY, Woo WL, Lam TH, Kao RY, *etal.* Molecular Characterization of Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Identification of a Novel Mutation in inhA. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**(3): 1075-1078.
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed, St. Louis, Mosby 2002; 366-377.
- Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology prevention and treatment. *Br Med Bull*, 2005; **74**: 17-24.
- Surendra K, Sharma, Alladi Mohan. Multidrug-Resistant tuberculosis: A menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest*, 2006; **130**:261-272.
- Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2004; **120**: 354-376.
- Bjorn P, Seven H. Drug-Resistant and multidrug-resistant tubercle bacilli. *Int J Antimicrob Agents*, 1999; **13**: 93-97.
- Poojary A, Nataraj G, Kanade S, Mehta P, Baveja S. Rapid antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: Its utility in resource poor settings. *Indian J Med Microbiol*, 2006; **24**(4):268-72.
- Cox HS, Orozco JD, Male R, Ruesch-Gerdes S, Falzon D, Small I *etal.* Multidrug-resistant tuberculosis in central Asia. *Emerg Infect Dis*, 2004; **10**(5): 865-872.
- Butt T, Ahmad RN, Kazm SY, Rak N. Multidrug-resistant tuberculosis in northern Pakistan. *J pak Med Assoc*, 2004; **54**(9): 469-472.
- Walwaikar PP, Morye VK, Gawde AS. Ofloxacin in multidrug-resistant tuberculosis. *JIMA*, 2003; **101**(03): 210-212.
- Namaei M, Sadeghian A, Naderinasab M, Ziaee M. Prevalence of primary drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mashhad, Iran. *Indian J Med Res*, 2006; **124**: 77-80.
- WHO. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs -- Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; **55**(11): 301-305.
- Ozturk C, Balbay O, Kaya D, Ceyhan I, Balt I, Sahhin I. The Resistance to Major Antituberculous Drugs of *Mycobacterium*

*tuberculosis* Strains Isolated from the Respiratory system Specimens of Tuberculosis Patients. *Jap J Infect Dis*, 2005; **58**: 47-49.

- 23 . WHO. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for DOTS-PLUS, WHO CDS TB, Geneva, 2001.
24. Gupta P, Jadaun GP, Das R, Gupta UD, Srivastava K, Chauhan A, Sharma VD, Chauhan DS, Katoch VM. Simultaneous ethambutol & isoniazid resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Med Res*, 2006; **123** (2):125-130.