

## بررسی موارد مقاومت میکوباکتریوم توبرکلوزیس به ریفامپین و ایزونیاژید جدا شده از نمونه‌های کلینیکی مرکز بهداشت استان کرمانشاه طی سال‌های 87-1385\*

بابک ایزدی<sup>1</sup>؛ مالک کنانی<sup>1\*</sup>؛ صدیقه خزاعی<sup>1</sup>؛ سیدحمید مدنی<sup>1</sup>

### چکیده

وجود مقاومت دارویی، مشکلاتی را در امر درمان سل پدید آورده است. آگاهی از وجود مقاومت دارویی مبتلایان به سل در کرمانشاه می‌تواند در درمان و اجرای طرح درمان تحت نظارت مستقیم (DOTS) به‌طور مداوم مؤثر باشد. در این مطالعه، آزمایش TB-PCR و مقاومت آنتی‌بیوتیکی بر روی تعدادی از سوش‌های موجود در آزمایشگاه سل مرکز بیماری‌های ریوی کرمانشاه انجام شد. TB-PCR 89/7 درصد از سوش‌ها مثبت بود. 57/1 درصد به ایزونیاژید 1µg/ml و 46/2 درصد به ریفامپین 1µg/ml مقاوم بودند. این مطالعه میزان بالایی از مقاومت دارویی را نشان می‌دهد. به‌همین دلیل پیشنهاد می‌گردد برای همه موارد، توبرکلوزیس آنتی‌بیوگرام انجام شود. **کلیدواژه‌ها:** توبرکلوزیس، مقاومت دارویی

«دریافت: 1389/3/10 پذیرش: 1389/5/12»

1. گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات پاتولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه - بلوار زکریای رازی - م.آ. دامام رضا (ع) - مرکز تحقیقات پاتولوژی مولکولی پاتولوژی، تلفن: 0831-4283392

E-mail: malek\_kan@yahoo.com

\* این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع دستیاری آقای مالک کنانی در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

### مقدمه

سل یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته‌شده انسانی و یکی از شایع‌ترین علل عمده مرگ‌ومیر، خصوصاً در کشورهای در حال توسعه است (1). امروزه علی‌رغم کشف عامل بیماری، واکسن و داروهای بسیار مؤثر برای درمان آن، کماکان یکی از معضله‌های جدی بهداشتی در جهان به‌شمار می‌آید (2). در سال‌های اخیر تغییرات جمعیتی، پوشش نامناسب، کنترل ناموفق بیماری، وجود اپیدمی ایدز، عدم توازن درآمدها و گسترش فقر در کنار بروز فشارهای روانی و فیزیکی در برخی کشورها به‌خصوص کشورهای آسیایی و آفریقایی، موجب شده که توجه جامعه جهانی مجدداً به سل معطوف گردد (3). امروزه مقاومت دارویی به‌عنوان یک مشکل جدی در مقابل برنامه کنترل سل در اغلب کشورها مطرح است (2). خطر سل مقاوم چند دارویی (MDR-TB) که به‌عنوان مقاومت باکتری به حداقل

ایزونیاژید و ریفامپین تعریف می‌گردد مشکل بزرگی در

کنترل سل محسوب می‌گردد (4).

در حال حاضر تعیین میزان MDR و ارزیابی روند گسترش و کنترل آن به‌عنوان یکی از معیارهای اساسی کیفیت و موفقیت برنامه‌های کنترل سل در کشورها به‌شمار می‌رود (4). لذا با توجه به شیوع متفاوت مقاومت در مناطق مختلف جغرافیایی (5) و اهمیت بررسی وضعیت مقاومت دارویی میکوباکتریوم توبرکلوزیس، این مطالعه به بررسی مواردی از مقاومت دارویی ایزوله‌های کلینیکی این باکتری در کرمانشاه می‌پردازد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی، بر روی تعدادی از نمونه‌های موجود در مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی استان کرمانشاه طی سال‌های 87-1385 انجام شد. باکتری‌های

جدول 1- بررسی فراوانی مقاومت موارد کشت میکوباکتریوم توبرکلوزیس به ایزونیاژید و ریفامپین 1µg/ml

جمع	ایزونیاژید 1µg/ml		ریفامپین
	مقاوم	حساس	
6	1	5	مقاوم
(42/8%)	(7/1%)	(35/7%)	
8	5	3	حساس
(57/1%)	(35/7%)	(21/4%)	
14	6	8	جمع
(100)	(42/8%)	(57/1%)	

### بحث

امروزه مقاومت دارویی به‌عنوان یک مشکل جدی در مقابل برنامه کنترل سل در اغلب کشورها مطرح است (2). این مقاومت، پیوسته در حال افزایش است و با توجه به محدود بودن داروهای مؤثر، وجود این مقاومت‌ها به‌عنوان تهدیدی در برنامه کنترل سل محسوب می‌شود. به‌رغم این که ایزونیاژید به‌عنوان مؤثرترین دارو برای از میان بردن باسیل سل مطرح است مقاومت به این دارو به سهولت ایجاد می‌گردد (7). یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد میزان مقاومت کلی تک‌دارویی 64 درصد بوده است که با مطالعات صورت گرفته در کاشان 47/9 درصد (1)، استانبول ترکیه 44 درصد (5)، لبنان 26 درصد (8) و همچنین با میزان مقاومت کلی در فیلیپین 48/5 درصد، موریتانی 46/6 درصد و کره 27-47/8 درصد قابل مقایسه و کمی بیشتر است (2). همچنین مطالعه ما نشان داد که میزان مقاومت به ایزونیاژید 57/1 درصد است. درحالی که این میزان در مطالعات کاشان 18/1 درصد (1) و در مطالعات دیگر در هند 16/9 درصد، هائیتی 12/2 درصد، کنیا 10/2 درصد، آرژانتین 1/6 درصد و در انگلستان 2/1 درصد بوده است (2) که اختلاف چشم‌گیری با مطالعه ما دارد. همچنین مطالعه حاضر مقاومت به ریفامپین را 42/9 درصد نشان داد که مشابه

موجود در این مرکز بر روی محیط کشت Middlebrook 7H10 Agar Base به‌اضافه 5 درصد مکمل غذایی OADC (ALFA CHEM، امریکا) و 0/56 درصد گلیسرول پاساژ مجدد و در دمای 37°C به مدت 1-4 هفته انکوبه شدند. پس از رشد باکتری‌ها با استفاده از کیت DNPTM (High yield DNA purification Kit شرکت CinnaGen-Inc) DNA آن‌ها استخراج شد. برای اطمینان از استخراج DNA، جذب نوری DNA در 260 نانومتر با دستگاه اسپکتوفتومتری خوانده شد و سپس با استفاده از کیت (CinnaGen-Inc) Mycobacterium tuberculosis PCRd detection kit وجود باکتری میکوباکتریوم توبرکلوزیس مورد تأیید قرار گرفت. بر روی باکتری‌هایی که جواب آزمایش PCR آن‌ها مثبت بود، تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش proportion method برای آنتی‌بیوتیک‌های ایزونیاژید 0/2µg/ml و ریفامپین 1µg/ml و ریفامپین 1µg/ml (Sigma) انجام شد (6).

### یافته‌ها

در 29 مورد از سوش‌های نگه‌داری شده در آزمایشگاه سل مرکز بیماری‌های ریوی پس از کشت مجدد، رشد باسیل دیده شد. از این تعداد 16 مورد (55/2%) زن و 13 مورد (44/8%) مرد بودند. طیف سنی بیماران 3-80 سال بود. با انجام تست PCR مشخص شد که 26/29 مورد (89/7%) از نمونه‌ها مربوط به سوش توبرکلوزیس است. برای آن‌ها به روش Proportional آنتی‌بیوگرام انجام شد. تنها برای 14 مورد نتایج به‌دست‌آمده آنتی‌بیوگرام قابل بررسی بود. از این تعداد 8 مورد (57/1%) به ایزونیاژید با غلظت 1µg/ml و 12 مورد (85/7%) به غلظت 0/2µg/ml مقاوم بود. همچنین مشخص گردید که میزان مقاومت به ریفامپین 42/9 درصد (6 مورد) بوده است و پنج مورد از موارد مقاوم به ریفامپین به INH نیز مقاوم بودند (جدول 1).

اطلاعاتی در مورد Attack rate سل در استان، به‌ویژه در افراد HIV<sup>+</sup> و IVDU وجود ندارد. ضمن این که این افراد ممکن است مرتب به زندان رفت و آمد بکنند و این امر می‌تواند بالقوه خطر افزایش مقاومت دارویی را افزایش دهد.

### نتیجه‌گیری

هرچند حجم نمونه و روش نمونه‌گیری در مطالعه حاضر ممکن است برای اظهارنظر و تعمیم دادن نتایج کافی نباشد اما این نتایج ممکن است برای مسئولین زندان‌ها، مسئولین بهداشتی و پزشکی که در این حیطه کار می‌کنند هشداردهنده باشد. پیشنهاد می‌گردد از یک‌سو همه موارد موجود و کشف‌شده در آینده در استان باتوجه به نکات ذکرشده در بحث مقاله جهت کشت و آنتی‌بیوگرام بررسی گردند و از سوی دیگر بر حسن اجرای طرح DOTS نظارت دقیق‌تری اعمال گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از کلیه پرسنل مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی استان کرمانشاه، به‌خصوص سرکارخانم ژیلا هدایتی قدردانی و تشکر می‌نمایند.

مطالعه کاشان (6/43%) (1) است. این مقاومت در پاکستان 24 درصد (9)، لبنان 12/5 درصد (8) و در ترکیه 6/9 درصد (5) گزارش شده است. مطالعه حاضر مقدار مقاومت دودارویی (MDR) را 5 مورد نشان داد. لازم به ذکر است که مردانی در سال 1386 نشان داد 113 مورد سل MDR-TB در ایران وجود دارد (10) که به‌نظر می‌رسد با آمار پنج مورد برای استان کرمانشاه همخوانی داشته باشد.

آمار مقاومت دارویی در مطالعه حاضر بالا بود که ممکن است به‌دلایل متعددی مانند وجود موارد HIV<sup>+</sup> در استان کرمانشاه (طبق اطلاعات منتشرنشده تعداد 360 نفر بیمار HIV<sup>+</sup> به TB مبتلا هستند) و احتمال مقاومت دارویی در آن‌ها باشد. لازم به ذکر است مشخص نشد که چه تعداد از موارد مورد مطالعه HIV<sup>+</sup> بودند. همچنین وجود موارد (IVDU) (Intravenous drug user) و مسایل بیکاری، بی‌خانمانی، طرد شدن، بالا بودن موارد TB در آن‌ها و احتمال عدم مصرف داروها به‌طور کامل می‌تواند منجر به مقاومت شود. اطلاعی در دسترس نیست که چه تعداد از افراد مورد مطالعه ما، IVDU بودند. علاوه بر آن

### References

1. Moniri R, Rasa SH, Mousavi SGH. [A survey on type of mycobacterium and drug resistance rates of mycobacterium tuberculosis strains in Kashan (Persian)]. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services 2001; 9(1): 67-70.
2. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IVATLD global surveillance project. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clin Infect Dis 1997; 24 (suppl 1): S121-30.
3. Bennet S, Lienhardt C, Bah-Sow O, Gustafson P, Manneh K, Del Prete G, et al. Investigation of environmental and host-related risk factors for tuberculosis in Africa. Am J Epidemiol 2002; 155(11): 1074.
4. Liu CE, Chen CH, Hsiao JH, Young TG, Tsay RW, Fung CP. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis complex in central Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37(5): 295-300.
5. Bengisum JS, Karnak D, Palabiyikoglu I, Saygun N. Mycobacterium tuberculosis isolated drug resistance in Turkey 1976-79. Scand J Infect Dis 2000; 32(5): 507-10.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS). Susceptibility Testing of mycobacteria, Nocardiae, and other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard 2003; 23(18): 5-15.
7. Tavakoli A, Mohajeri P, Shojai H, Yazdani R, Moghim Sh, Nasr Isfahani B. [Study of mutations associated with Isoniazid-resistance in clinical mycobacterium tuberculosis strains, Tehran and Isfahan province tuberculosis centers by PCR and RFLP-based technique(2004-5) (Persian)]. Behbood Journal 2007; 11(3): 266-76.
8. Hamez MM, Araj GF. Drug resistance among mycobacterium tuberculosis isolated in Lebanon. Int J Tuber Lung Dis 1997; 1(4): 1314-8.
9. Karamat KA, Rafi S, Abasi SA. Drug resistance in mycobacterium tuberculosis: a four years experience. J Pak Med Assoc 1999; 49(11): 262-5.
10. Mardani M. Drug-resistant tuberculosis: a world-wide problem. Research in Medicine 2007; 31(4): 299-301.