

Assessment of drug resistance in tuberculosis patients and the factors affecting it (2005- 2010)

Farazi A(M.D)¹, Jabbariasl M(GP)², Sofian M(M.D)^{3*}

1-Department of Infectious Diseases, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2-Department of Disease Control, Markazi Province Health Center, Arak, Iran

3- Department of Infectious Diseases, Tuberculosis and Pediatric Infectious Diseases, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 11 Jun 2011 , Accepted: 17 Aug 2011

Abstract

Background: Nowadays, one of the basic problems of tuberculosis treatment is drug resistance. This study was done to determine the drug resistance of mycobacterium strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis to anti-tuberculosis drugs and determine the affecting factors.

Materials and Methods: In a cross-sectional study, all patients with tuberculosis who were covered by Markazi Province Health Center (917 persons) during 2005 to 2010 were included in this study. For all patients with resistant pulmonary tuberculosis, culture and antibiogram by standard method (proportional) were done. Effective factors in drug resistance were identified by logistic regression model using SPSS software.

Results: Overall, the rate of resistance in patients with smear-positive was 7.3% and the rate of MDR-TB was equivalent to 4.3%, and 0.5% of smear positive patients were resistant to all five drugs. The most resistant strains were isoniazid (68.8%), rifampin (62.5%), pyrazinamide (25%), ethambutol (21.9%), and streptomycin (21.9%), respectively. The highest rate of resistance was in the 15-45 years age group. The incidence of resistance was significantly associated with sex, grade of smear positivity, relapse of TB, and HIV infection.

Conclusion: The study of drug resistant mycobacterium strains over six years showed a growing trend. Therefore, close attention to prevent the production and dissemination of resistant strains is very essential.

Keywords: Antibiogram, Anti-tuberculosis drugs, Mycobacterium Tuberculosis, Resistance

*Corresponding author:

Address: Valiasr Hospital, Department of Infectious Diseases, Arak, Iran

Email: ma_sofian@yahoo.com

ارزیابی مقاومت دارویی در بیماران مبتلا به سل ریوی و عوامل موثر بر آن (1384-1389)

علی اصغر فرازی¹، منصوره جباری اصل²، معصومه صوفیان^{3*}

1- استادیار، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- کارشناس سل و جذام، گروه کنترل بیماری ها، مرکز بهداشت استان مرکزی، اراک، ایران

3- دانشیار، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات سل و عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 90/3/21 تاریخ پذیرش: 90/5/26

چکیده

زمینه و هدف: امروزه یکی از مشکلات اساسی درمان بیماری سل موضوع مقاومت دارویی است. مطالعه حاضر با هدف تعیین مقاومت دارویی سویه های مایکوباکتریوم جدا شده از بیماران مبتلا به سل ریوی نسبت به داروهای ضد سل و عوامل موثر در آن طراحی شده است.

مواد و روش ها: طی یک مطالعه مقطعی، تمام بیماران مسلول تحت پوشش مرکز بهداشت استان مرکزی (917 نفر) بین سال های 1384 تا 1389 وارد مطالعه شدند. از تمام بیماران مبتلا به سل ریوی مقاوم به درمان طی این سال ها کشت و آنتی بیوگرام با روش استاندارد (proportional) به عمل آمد. نهایتا با مدل رگرسیون لجستیک و با استفاده از نرم افزار SPSS عوامل موثر بر مقاومت دارویی شناسایی شدند.

یافته ها: در این بررسی میزان مقاومت کلی در بیماران اسمیر مثبت 7/3 درصد بود. میزان سل مقاوم به چند دارو معادل 4/3 درصد بود. 0/5 درصد بیماران اسمیر مثبت به هر پنج دارو مقاوم بودند. مقاومت دارویی در طی این سال ها روند افزایشی داشته است. بیشترین مقاومت مربوط به ایزونیاژید (68/8 درصد) و بعد از آن به ترتیب ریفامپین (62/5 درصد)، پیرازینامید (25 درصد)، اتامبوتول (21/9 درصد) و استرپتومايسين (21/9 درصد) بود. بیشترین میزان مقاومت در گروه سنی 15 تا 45 سال بود. بروز مقاومت با جنس مذکر، درجه مثبت بودن اسمیر، عود سل و ابتلا به HIV مرتبط بود.

نتیجه گیری: بررسی مقاومت دارویی سویه های مایکوباکتریوم مورد مطالعه در طی 6 سال نشان گرآن است که روند آن رو به افزایش بوده و به همین دلیل توجه دقیق جهت جلوگیری از به وجود آمدن سویه های مقاوم و انتشار آن ضروری است.

واژگان کلیدی: آنتی بیوگرام، داروهای ضد سل، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، مقاومت دارویی

* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری

مقدمه

حدود یک سوم جمعیت جهان آلوده به باکتری سل بوده و در خطر ابتلا به بیماری سل قرار دارند و حدود 50 میلیون نفر به باسیل مقاوم به درمان آلوده هستند. هر ساله حدود 9 میلیون نفر به سل فعال مبتلا شده و حدود 2 میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (1). در سال 2009 حدود 9/4 میلیون مورد جدید سل در دنیا بروز کرد که 1/1 میلیون مورد آن مبتلا به ویروس نقص سیستم ایمنی (HIV) بوده و 1/7 میلیون مورد مرگ ناشی از سل یعنی معادل 4700 مورد مرگ در هر روز که از این تعداد 380 هزار مورد مرگ در افراد ایدزی مبتلا به سل بوده است. در سال 1388 در ایران 10099 مورد ابتلا به سل گزارش شد که از این تعداد 5100 نفر سل ریوی خلط مثبت داشتند. در تمامی استان‌های کشور موارد سل گزارش شده است اما در استان‌های سیستان و بلوچستان، گلستان، خراسان رضوی، خوزستان، هرمزگان، قم، کرمانشاه و گیلان موارد سل بیشتر گزارش شده است. 80 درصد سل دنیا در 22 کشور گزارش شده است که 2 کشور پاکستان و افغانستان جزو این کشورها هستند. طبق آمارهای 40 سال قبل، از هر 100 هزار نفر جمعیت ایران 140 مورد سل گزارش می‌شد، در حالی که این رقم هم اکنون به کمتر از 14 مورد رسیده است. سل مقاوم به دارو امروزه به یک نگرانی در زمینه کنترل سل تبدیل شده است. بیمار مبتلا به سل مقاوم به دارو به جای 6 ماه باید 2 سال تمام تحت درمان باشد و در شرایطی که نیاز به بستری شدن ندارد، مجبور به بستری در بیمارستان می‌شود و هزینه 450 هزار تومانی داروهای او بالغ بر 30 میلیون تومان می‌شود و با وجود همه این‌ها فقط در 50 درصد موارد فرد بهبود می‌یابد و در 50 درصد موارد بیمار فوت می‌کند (2). بنابراین خط باریکی بین سل معمولی و سل مقاوم به دارو وجود دارد که بی توجهی به مصرف صحیح داروها و ناآگاهی و نگرش ضعیف بیمار آن را از یک

بیماری صد در صد قابل کنترل تبدیل به یک بیماری کشنده می‌کند. در بررسی انجام شده توسط سازمان بهداشت جهانی و اتحادیه بین‌المللی مقابله با سل و بیماری‌های ریوی در 36 منطقه جغرافیایی، مشخص شد که مقاومت در برابر داروهای ضد سل در همه جا وجود دارد و شیوع اولیه مقاومت به حداقل یک دارو حدود 10/7 درصد است (3). سل مقاوم به چند دارو (Multiple Drug Resistant-MDR)، به مقاومت مایکوباکتریوم توپرکلوزیس به حداقل دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین گفته می‌شود که تهدید عمده برنامه کنترل سل است (4). مرگ و میر ناشی از سل مقاوم به چند دارو حدود 40 تا 60 درصد می‌باشد (5) و این معادل مرگ و میر ناشی از سل درمان نشده است؛ بنابراین گسترش سویه‌های مقاوم در کشورهای در حال توسعه الگوهای مرگ و میر شبیه دوران قبل از استفاده از داروهای ضد سل را به وجود خواهد آورد. مقاومت ثانویه یا اکتسابی به پیدایش مقاومت به دنبال مصرف داروی ضد سل گفته می‌شود و اگر بیماری با مقاومت ثانویه دیگران را آلوده سازد، افراد اخیر در صورت ابتلا به بیماری به خودی خود و بدون این که سابقه قبلی درمان داشته باشند، گرفتار سل مقاوم می‌شوند که به آن مقاومت اولیه می‌گویند (6). میزان شیوع سل MDR در جهان در سل ریوی اولیه 1/4 درصد و در عود سل 13 درصد می‌باشد (7). سل MDR برای اولین بار در سال 1990 مشاهده شد و به سرعت به معضلی اساسی و تهدیدکننده برای برنامه کنترل سل در بسیاری از کشورها و در نهایت جهان مبدل شد تا جایی که سازمان جهانی بهداشت در سال 1993 سل را به عنوان یک اورژانس جهانی معرفی کرد (8). اهمیت این موضوع زمانی بیشتر احساس شد که بروز موارد سل مقاوم به چند دارو گسترش یافت؛ به طوری که در حال حاضر سل MDR از تمام کشورهای جهان و از سال 2005 سل با مقاومت گسترده (Extensive Drug Resistant -XDR) از برخی

ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید قرار گرفتند و در حین پایش درمان در گروه سل ریوی اسمیر مثبت جدید در صورت مثبت ماندن اسمیر در پایان ماه سوم درمان حمله‌ای و در موارد عود سل ریوی اسمیر مثبت، از همان ابتدای شروع درمان تهیه کشت و آنتی بیوگرام با روش استاندارد (proportional) انجام شد. دادها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد آنالیز قرار گرفتند. از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه جهت تعیین عوامل موثر بر مقاومت دارویی استفاده شد. در این تحقیق متغیرهای سن، جنس، نژاد، محل سکونت و درجه مثبت بودن خلط اولیه مورد تحلیل قرار گرفتند. محققین در کلیه مراحل تحقیق اصول اخلاقی هلسینکی را رعایت نمودند.

یافته‌ها

در این بررسی از 917 بیمار سلی 441 بیمار سل ریوی اسمیر مثبت بودند. هم‌چنین 281 نفر سل ریوی اسمیر منفی و 195 بیمار سل خارج ریوی داشتند. 9/4 درصد بیماران سابقه تماس با فرد مسلول را داشتند، هم‌چنین میزان موفقیت درمان 83 درصد و میزان مرگ و میر 4/3 درصد بود. سایر مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مورد بررسی در جدول 1 آورده شده است.

در طی درمان از 32 بیمار به دلیل عدم پاسخ به درمان آزمایش کشت و آنتی بیوگرام با روش استاندارد به عمل آمد که از این تعداد 15 مورد MDR-TB بود و مقاومت به ریفامپین 20 مورد، ایزونیازید 22 مورد، اتامبوتول 7 مورد، پیرازینامید 8 مورد و استرپتومايسين 7 مورد گزارش گردید. از کل موارد مقاوم 15 مورد (46/9 درصد) مقاومت به یک دارو و 15 مورد (46/9 درصد) مقاومت بیش از یک دارو و 2 مورد (6/3 درصد) مقاومت به پنج دارو وجود داشت (جدول 2).

نقاط دنیا به خصوص مناطقی که با بیماری ایدز درگیر هستند گزارش شده است (8). براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال 2006 از 99/2 میلیون مورد جدید ابتلا به سل، 500 هزار مورد سل مقاوم به دارو بوده است. در سال‌های قبل از پیدایش داروی ضد سل فقدان دارو عامل عمده مرگ بیماران بود و اکنون در شروع قرن 21 مقاومت دارویی یکی از عوامل مهم مرگ و میر بیماران سلی به شمار می‌رود (9). سل مقاوم به دارو اعم از MDR و XDR در کشور ما در حال تبدیل شدن به یک معضل بهداشتی می‌باشد و علاوه بر آن متأسفانه گزارش‌های اخیر نشان‌گر بروز سل‌های مقاوم به تمام داروها (Total Drug Resistant -TDR) در کشور است (10). لذا به منظور آگاهی بیشتر از چگونگی پیدایش سوش‌های مقاوم به دارو در استان این تحقیق صورت گرفت.

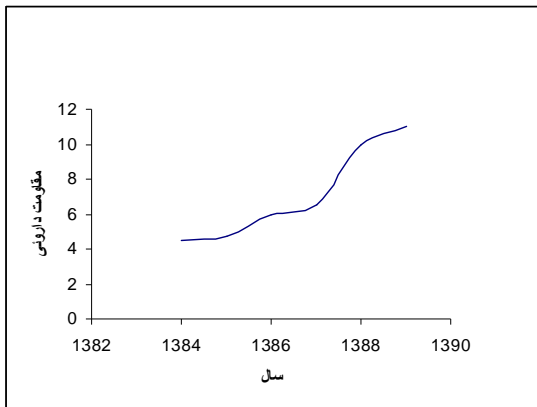
مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی در طی سال‌های 1384 تا 1389 در استان مرکزی انجام پذیرفت. کلیه بیماران شناسائی شده مبتلا به سل اعم از ریوی و خارج ریوی (917 نفر) که به مراکز بهداشتی شهرستان‌های تحت پوشش دانشگاه‌های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها از طریق نرم افزار ثبت سل جمع‌آوری و استخراج گردید و سپس برای جلوگیری از خطای پوشش با توجه به مشخصات بیماران، مورد بازبینی قرار گرفت. در کل اطلاعات بیماران مبتلا به انواع مختلف بیماری سل در 10 شهرستان استان و طی 6 سال جمع‌آوری شد. از همه بیماران مشکوک به سل ریوی اسمیر خلط تهیه و سپس به روش ذیل - نلسون (Ziehl- Neelsen) رنگ آمیزی شده و در صورت مثبت شدن اسمیر وارد مطالعه شدند. بیماران ابتدا تحت درمان استاندارد چهار دارویی ضد سل یعنی

جدول 1. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مسلول استان مرکزی 1384-1389

متغیر	تعداد	نسبت (درصد)
نوع سل	917	
جمع کل		
ریوی اسمیر مثبت	441	48/1
ریوی اسمیر منفی	281	30/6
خارج ریوی	195	21/3
ملیت	697	76
ایرانی		
غیر ایرانی	220	24
جنس	447	48/8
مذکر		
مونث	470	51/2
محل زندگی	357	38/9
روستا		
شهر	560	61/1
سن	24	2/6
<15		
15-45	296	32/3
45-65	189	20/6
>65	408	44/5
اسمیر خلط	441	
جمع کل		
1-9 باسیل	22	5
1+	169	38/3
2+	128	29
3+	122	27/7
سل اسمیر مثبت	416	94/3
عود	25	5/7
جدید		
عود سل اسمیر مثبت		

از بین بیماران 3 مورد مبتلا به ایدز بودند که در 2 مورد سل مقاوم وجود داشت. میزان مرگ و میر در بین بیماران با سل مقاوم 21/8 درصد بود. در بین بیماران مقاوم هیچ مورد کم باسیل دیده نشد. 21/9 درصد اسمیر یک مثبت (1+) و 46/8 درصد اسمیر دو مثبت (2+) و 31/3 درصد اسمیر سه مثبت (3+) داشتند. هم‌چنین میزان بروز مقاومت از سال 84 تا سال 89 روند افزایشی داشته است (نمودار 1).



نمودار 1. روند افزایش بروز سل ریوی مقاوم به درمان در استان مرکزی 1384-1389

جدول 2. مقاومت دارویی ضد سل در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران سل ریوی استان مرکزی 1384-1389

نوع مقاومت	تعداد	نسبت به کل موارد سل اسمیر مثبت (درصد)	نسبت به کل موارد مقاوم (درصد)
ایزونیازید	22	68/8	5
ریفامپین	20	62/5	4/5
اتامپوتول	7	21/9	1/6
استرپتومايسين	7	21/9	1/6
پیرازینامید	8	25	1/8
ایزونیازید + ریفامپین	15	46/9	3/4
مقاومت به یک دارو	16	50	3/6
مقاومت به دو دارو	10	31/2	2/3
مقاومت به سه دارو	1	3/1	0/2
مقاومت به چهار دارو	3	9/4	0/7
مقاومت به پنج دارو	2	6/3	0/5

از نظر گروه سنی در زیر 15 سال هیچ مورد مقاومت در مقابل درمان وجود نداشت و بیشترین میزان در گروه سنی 15 تا 45 سال بود. هم‌چنین موارد مقاومت دارویی در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود. به علاوه میزان مقاومت، با درجه مثبت بودن اسمیر ارتباط معنی‌داری داشت. هم‌چنین میزان مرگ و میر در افراد مبتلا به سل مقاوم در مقایسه با سایر بیماران بیشتر بود ولی از نظر محل سکونت و نژاد ارتباط معنی‌داری با مقاومت وجود نداشت (جدول 3).

جدول 3. عوامل مؤثر در ایجاد مقاومت در مبتلایان به سل استان مرکزی 1384-1389 با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه

متغیر	سل ریوی مقاوم (درصد)	سل ریوی غیرمقاوم (درصد)	نسبت شانس خام (95) درصد حدود اطمینان	P	نسبت شانس تطبیق شده (95 درصد حدود اطمینان)	P
ملیت	ایرانی غیر ایرانی	(65/6)21 (34/4)11	(72/9)298 (27/1)111	0/146	1 0/84 (0/67-1/12)	0/174
جنس	مذکر مونث	(81/3)26 (18/7)6	(47/2)193 (52/8)216	0/006	1 1/81 (0/93-2/64)	0/008
محل زندگی	روستا شهر	(25)8 (75)24	(36/7)150 (63/3)259	0/286	1 0/82 (0/58-1/25)	0/248
سن	≤45 >45	(71/9)23 (2/8)9	(25/4)104 (75/6)305	<0/001	1 2/26 (1/74-2/96)	<0/001
اسمیر خلط	≤1+ ≥2+	(21/9)7 (78/1)25	(45)184 (55)225	0/021	1 1/39 (0/68-2/46)	0/015
عود	غیر عود عود	(53/1)17 (64/9)15	(97/6)399 (2/4)10	<0/001	1 4/37 (2/74-6/58)	<0/001
ابتلا به HIV	HIV HIV	(93/7)30 (6/3)2	(99/7)409 (0/3)1	<0/001	1 6/37 (3/12-9/41)	<0/001

بحث

با توجه به نتایج مطالعه اخیر به نظر می‌رسد سن، جنس و شدت مثبت بودن اسمیر با بروز مقاومت دارویی مرتبط باشد و مقاومت دارویی در مردان گروه سنی 15 تا 45 سال بیشتر روی می‌دهد. در سال 2002 میلادی بر اساس بازنگری سازمان جهانی بهداشت میزان مورد انتظار بروز بیماری سل اسمیر مثبت (جدید+عود) در ایران 17 مورد در 100 هزار نفر برآورد شد. در بازنگری سال 2007 این میزان به 13 مورد در 100 هزار نفر کاهش یافت. برآورد سازمان در سال 2009 برای سال 88 میزان بروز 8/3 در 100 هزار برای بیماران اسمیر مثبت جدید در ایران بوده است در حالی که طبق آمار مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت و درمان در سال 1387 بروز بیماری سل اسمیر مثبت (جدید) معادل 6/8 نفر در صد هزار نفر و در سال 88 معادل 7 نفر در صد هزار بوده است و میزان فوق در استان مرکزی به طور متوسط در طی شش سال اخیر معادل 5/1 نفر در صد هزار نفر بوده است. در سال 1387 معادل 5/5 و در سال 88 معادل 6/3 و در سال 89 برابر 5/7 بیمار در یک صد هزار نفر جمعیت بوده است که از مورد انتظار سازمان جهانی

بهداشت و متوسط کشوری پایین تر بوده است. هم چنین نسبت سل ریوی اسمیر مثبت به مجموع سل ریوی اسمیر منفی و خارج ریوی طی شش سال 92/7 می‌باشد که مطلوب آن یک می‌باشد. این شاخص در سال 89 برابر 1/2 می‌باشد. به لحاظ موفقیت درمان میانگین شش ساله آن 83 درصد بوده که مطلوب سازمان بهداشت جهانی 85 درصد می‌باشد. در این بررسی میزان مقاومت کلی در بیماران اسمیر مثبت 7/3 درصد بوده و میزان MDR-TB 3/4 درصد می‌باشد. هم چنین 0/5 درصد بیماران اسمیر مثبت به هر پنج دارو مقاوم بود.

در برخی کشورها مانند کره موارد MDR بسیار پایین و در کشورهایی مثل هندوستان موارد MDR تا حدود 13/5 درصد گزارش شده است (11). در یک مطالعه مقاومت دارویی به سل در ازبکستان و قزاقستان 13 درصد، در چین 10 درصد و در ایران در حدود 5 درصد گزارش شده است. در کشورهای اروپای غربی شیوع موارد حدود یک درصد اعلام شده است و حتی در برخی کشورهای اروپای جنوبی مثل اسپانیا که 28 درصد از بیماران مبتلا به سل هم زمان عفونت HIV هم داشتند میزان مقاومت دارویی 0/5 درصد

بود (12)، در کشورهای اروپای شرقی مقاومت دارویی بالاتر می باشد به طوری که روسیه 13 درصد و لتونی 9 درصد مقاومت دارویی به سل را گزارش نموده اند (13). نمایی و همکاران از بین 75 مورد جدید سل کشت مثبت (68 بیمار سل ریوی و هفت بیمار سل خارج ریوی)، چهار درصد سل MDR تشخیص دادند (14). در مطالعه دیگری که توسط حیدری و همکاران در سال 87 در مشهد انجام شد، موارد ابتلا به سل MDR حدود 4/65 درصد گزارش شد (15). مطالعه‌ای که در سال 82 توسط نصرالهی و همکاران در استان مازندران صورت گرفت نشان داد که شیوع موارد مقاومت چند دارویی در بین بیمارانی که مورد جدید ابتلا به سل بودند 1/5 درصد و در بین بیمارانی که سابقه قبلی درمان داشتند 40 درصد بود (16). در مطالعه پورامیری و همکاران در تهران از تعداد 43 بیمار مبتلا به سل مقاوم 38 بیمار (88 درصد) MDR-TB بود (17). در مطالعه قاضی سعید در تهران میزان موارد MDR را 27/9 درصد گزارش نمودند (18) در مطالعه عباسی در استان گلستان که بر روی بیماران مبتلا به سل جدید انجام شد شیوع مقاومت دارویی 0/5 درصد گزارش شد (19). حاج عبدالباقی و همکاران در مناطق روستایی استان گلستان میزان MDR را 1/1 درصد گزارش نمودند (20). بهرمنند و همکاران از انستیتو پاستور میزان مقاومت به ایزونیاژید و ریفامپین را در بین 443 بیمار، 1/3 درصد اعلام نمودند (21). بررسی میرسعیدی در سال 2003 در مرکز تحقیقات مسیح دانشوری نشان داد که از بین 196 مورد جدید ابتلا به سل 6/2 درصد و از بین 68 بیمار قبلا درمان شده مبتلا به سل، 56 درصد دچار سل MDR بودند (22). در مطالعه شمیعی و همکاران روی 548 بیمار جدید کشت مثبت، 2/8 درصد موارد MDR اعلام شد (23). در مطالعه مسجدی و همکاران در مرکز تحقیقات بیماری‌های ریوی و سل که روی 2030 بیمار کشت مثبت صورت گرفت 5/5 درصد سل MDR گزارش شد، در این بررسی 12 مورد مقاوم به هشت داروی خط دوم بودند که به عنوان سل XDR گزارش شدند (24). در مطالعه‌ای که متانت و همکاران در سال 80 روی 84 سوش مایکوباکتریوم

توبرکولوزیس ایزوله شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی شهرستان زاهدان انجام دادند، میزان مقاومت دارویی نسبت به داروهای ریفامپین، ایزونیاژید، استرپتوماپسین و اتامبوتول را به ترتیب 55/9 و 39/2 و 33/3 و 27/3 درصد گزارش کردند. در این میان میزان سوش‌های MDR 16/6 درصد بود (25). ناصرپور و همکاران در این منطقه در سال 2006 میزان MDR را 16 درصد اعلام نمود (26). در مطالعه ولایتی و همکاران نیز از بین 146 بیمار مبتلا به سل در مرکز مسیح دانشوری، 5/4 درصد مبتلا به سل MDR و از میان سل‌های مقاوم به چند دارو 10/6 درصد مبتلا به سل XDR گزارش شدند (27).

مهم‌ترین محدودیت در این بررسی گذشته‌نگر بودن آن می‌باشد که مانع بررسی عوامل موثر بیشتری در زمینه ایجاد مقاومت دارویی در این مطالعه شد و لازم است در بررسی‌های بعدی روی عوامل خطر بیشتری مطالعه شود. از دیگر محدودیت‌های مطالعه فوق عدم انجام آنتی بیوگرام برای تمام بیماران می‌باشد. انجام آنتی بیوگرام محدود به موارد عود و نیز موارد اسمیر مثبت در انتهای ماه سوم درمان بود. از دیگر محدودیت‌های مطالعه بررسی در موارد سل خارج ریوی بود که در اغلب موارد تشخیص بر اساس پاتولوژی بوده و امکان آنتی بیوگرام وجود نداشت.

اگرچه درمان سل در کشور ما رایگان انجام می‌شود اما هزینه درمان هر بیمار مبتلا به سل مقاوم بالغ بر 25 میلیون تومان برآورد شده است، پس مقرون به صرفه خواهد بود تا با اجرای کامل و اجرای صحیح این روش مانع از بروز موارد سل مقاوم در جامعه شویم. با نگاهی به نتایج بررسی انجام شده در می‌یابیم که سل مقاوم به دارو در کشور ما نیز در حال تبدیل شدن به یک معضل بهداشتی مهم می‌باشد. اساسی‌ترین و مهم‌ترین راه جلوگیری از پیدایش سوش‌های مقاوم در جامعه اجرای کامل و اصولی استراتژی DOTS II می‌باشد. اجرای صحیح این روش بهترین راه پیش‌گیری از بروز موارد MDR، XDR، TDR بوده و سبب جلوگیری از گسترش سوش‌های مقاوم در جامعه می‌شود. به عبارت دیگر، بهترین راه پیش‌گیری از

6. Mardani M. [Drug resistant tuberculosis :A world problem]. J Medl Edu 2008; 31(2): 299-301.[Persian]
7. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. New England Journal of Medicine. 1998;338(23):1641-9.
8. Organization WH. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:430-2.
9. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. Lancet. 2006;367(9514):952-5.
10. Velayati A, Farnia P, Masjedi M, Ibrahim T, Tabarsi P, Haroun R, et al. Totally drug-resistant tuberculosis strains: evidence of adaptation at the cellular level. European Respiratory Journal. 2009;34(5):1202-3.
11. WHO. Global tuberculosis database. 2006. Available from: <http://www.who.int/globalatlas/dataquery/default.asp>; accessed 7 August 2008.
12. Zamanloo S, Faraj-Nia S, Okhy M. [Fast diagnosis of resistant to INH on mycobacterium tuberculosis isolated from patients in East-Azarbayejan By PCR]. Oloum-e-Darouei 2008; 15(263): 263-8. [Persian]
13. Doustdar F, Khosravi A, Farnia P, et al. [Diagnosis of mutation on MoB Gene in the Rifampin-resistant mycobacterium tuberculosis among Iranian patients]. Iran Microbiol 2008; 1(1): 17-22. [Persian]
14. Namayee M, Nazem M, Sadeghian A, Naderi-Nasab M. [Drug resistant in mycobacterium tuberculosis isolated from tuberculous patients in Mashhad]. Ardabil Univ Med Sci J (AUMSJ) 2004; 3(1): 47-55. [Persian]
15. Heydari A, Salim B, Mojtavavi M, et al. [Etiology of disruption of treatment in Tuberculous patients]. Med J Mashhad Univ 2007; 52(1): 25-8.[Persian]
16. Nosratollahi M, Khalilian A. [Tuberculosis drug resistant]. Orumiyeh Univ Med Sci J 2002; 4: 295-303.[Persian]
17. Pooramiri V, Mirsaedi M, Mohajer SM, et al. [Tuberculosis drug resistant among hospitalized patients]. Tanaffos 2002; 2(7): 47-51.[Persian]

ایجاد مقاومت دارویی، پیروی از دستورالعمل کشوری مبارزه با سل یعنی تجویز صحیح، مناسب و کامل رژیم درمانی تحت نظارت مسقیم یک ناظر دلسوز، علاقمند و آموزش دیده برای درمان موثر سل حساس به دارو است.

نتیجه گیری

موارد مقاومت به داروهای ضد سل در استان مرکزی در 6 سال اخیر روند رو به رشد داشته است به همین دلیل توجه دقیق جهت جلوگیری از به وجود آمدن سویه‌های مقاوم و انتشار آن ضروری بوده و در این راستا اجرای استراتژی درمان تحت نظارت مستقیم بهترین راهکار می باشد.

تشکر و قدر دانی

با سپاس از معاونت محترم بهداشتی و مدیر و کارشناسان گروه مدیریت بیماری‌های مرکز بهداشت استان و کلیه کارشناسان بیماری‌های مراکز بهداشت شهرستان‌ها که با همکاری آنها انجام این پژوهش میسر شد.

منابع

1. Organization WH. WHO Report 2009: Global Tuberculosis Control: Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva. WHO/HTM/TB/2009: 411; 2009.
2. Communicable Disease Management Center. Tuberculosis Statistics of Iran. Ministry of Health and Medical Education; 2011.
3. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. New England Journal of Medicine. 2001; 344(17): 1294-303.
4. Patel D, Madan I. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Multidrug Resistant Tuberculosis: Part 2. Occupational Medicine. 2000;50(6):395-7.
5. Demissie M, Gebeyehu M, Berhane Y. Primary resistance to anti-tuberculosis drugs in Addis Ababa, Ethiopia. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1997; 1(1):64-7.

18. Qazi-saeed K. [Survey on the drug resistant in mycobacterium tuberculosis at research center for pulmonary diseases and tuberculosis]. Abstract book of 22th Congress of international union of control of tuberculosis, 1988, Shiraz, Iran.
19. Abbasi A, Golalipour MJ. [Tuberculosis drug resistant in smear positive pulmonary tuberculosis]. *Ofoogh* 2005; 10(3): 38-41. [Persian]
20. Hajabdolbaghi M, Abbasi A, Moslemi D. [DOTS Strategy and its effect on relapse and failure rate and drug resistanat among patients with tuberculosis in Gorgan from 1998 t0 1999]. *Infect Dis Trop Med J* 2004; 9: 20-22. [Persian]
21. Bahrmand AR, Siadat A, Samar G, Sanami A. [Report of drug resistant of mycobacterium tuberculosis isolated from patients in Iran]. *Rev Cubana Med Trop* 1996; 48(2): 92-7.
22. Mirsaeidi MS, Tabarsi P, Farnia P, Ebrahimi G, Morris MW, Masjedi MR, et al. Trends of drug resistant Mycobacterium tuberculosis in a tertiary tuberculosis center in Iran. *Saudi medical journal*. 2007;28(4):544-50.
23. Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, Kazempour M, Esmaeili M, Farnia P, et al. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the national TB referral center in Iran--eight years of surveillance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(5):e236-e40.
24. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansoori SD, Zarifi AZ, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(7):841-7.
25. Metanat M, Shahreki SH, Sharifi-Mood B, et al. Prevalence multi drug resistance among pulmonary tuberculosis patients who referred to Boo-Ali hospital. 18th congress of infectious diseases and tropical medicine; 2009; Zahedan, Iran.
26. Naserpour-Farivar T, Naderi M, Mohagheghfard A, et al. [Drug Resistance of mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in south eastern of Iran]. *J Med Sci* 2006; 6(2): 321-4. [Persian]
27. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, ZiaZarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli. *Chest*. 2009; 136(2): 420-5.