دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۵، صفحه ۱۰۲۵ – ۱۰۱۶ (آذر و دی ۱۳۹۴)

ISMJ 2015;18(5): 1016-1025

بررسی سل مقاوم به درمان در استان بوشهر بین سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۹۲

محمدجواد حائری‌نژاد [۱]، نغمه هنرمند [۲]، سعید تاج‌بخش [۳]، مرضیه شاهین [۴]، امید غریبی [۵]، کتایون وحدت [۶*]

[۱] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۲] گروه بیماری‌های واگیر، مرکز بهداشت استان، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۳] گروه میکروب‌شناسی و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۴] دانش آموخته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۵] آزمایشگاه مرکزی سل، مرکز بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۶] مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۴/۵/۱۲– پذیرش مقاله: ۹۴/۶/۶)

چکیده

زمینه: در سال‌های اخیر سل مقاوم به درمان یک تهدید در حال گسترش شناخته شده است. هزینه‌های درمان سل مقاوم بیش از ۱۰۰ برابر درمان سل حساس به دارو است، عوارض درمانی بیشتری دارد و نیازمند مدیریت طولانی مدت است.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های خلط از کلیه‌ی بیماران مبتلا به سل مواجه شده با شکست درمان یا عدم پاسخ به درمان در بین سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۹۲ در استان بوشهر جمع‌آوری و به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری جهت بررسی حساسیت دارویی ارسال گردید، در این مطالعه از روش **RFLP** جهت جداسازی **DNA** و از روش **PCR multiplex** برای بررسی حساسیت دارویی استفاده شد.

یافته‌ها: در مجموع در سه سال انجام مطالعه ۳۹۸ بیمار جدید مبتلا به سل در استان بوشهر شناسایی شدند که از این بین ۳۹ نفر با شکست درمان مواجه شدند و در نهایت ۶ مورد از آن‌ها به عنوان سل مقاوم به درمان (**MDRTB**) گزارش شدند (۱/۵ درصد).

نتیجه‌گیری: آمار به‌دست آمده مشابه آمار ارائه شده‌ی کشوری است و نزدیک به استان‌های فارس و خوزستان می‌باشد، ولی با این وجود باید از بروز بیشتر **MDRTB** با درمان صحیح و کامل پیشگیری شود.

واژگان کلیدی: سل، مقاومت داروئی، شکست درمان

* بوشهر، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
Email: vahdatpg@bpums.ac.ir, vahdatk@gmail.com

مقدمه

سل یکی از کهن‌ترین بیماری‌های شناخته شده و از عوامل مهم مرگ ومیر در سراسر دنیاست. عامل بیماری، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است که اغلب ریه‌ها را درگیر می‌کند.گرچه تا یک سوم موارد، دیگر اعضای بدن نیز درگیر می‌شوند. چنانچه درمان مناسب صورت گیرد تقریباً تمامی عفونت‌های ناشی از سویه‌های حساس به دارو بهبود می‌یابند. اگر درمان انجام نشود، بیش از نیمی از موارد در طی پنج سال فوت خواهند کرد. از میان گونه‌های بیماری‌زا در انسان، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شایع‌ترین و مهم‌ترین عامل می‌باشد (۱).

در سال ۲۰۰۵ بیش از ۵ میلیون مورد جدید سل (از تمام اشکال بیماری: هم ریوی و هم خارج ریوی) به سازمان بهداشت جهانی (WHO) گزارش شده که بیش از ۹۰ درصد موارد آن از کشورهای در حال توسعه بوده است. با این وجود، به علت سطح پایین بیماریابی و گزارش‌دهی ناکامل، موارد گزارش شده فقط حدود ۶۰ درصد از کل بیماران را تشکیل می‌دهد (۱).

بروز مقاومت دارویی با معرفی اولین داروی ضد سل در دنیا در سال ۱۹۴۳ معنا یافته و شروع به افزایش کرد. اما متأسفانه در ادامه و به دنبال استفاده‌ی وسیع از ریفامپین (که از دهه‌ی ۷۰ در قرن بیستم مصرف آن شروع شد)، سل مقاوم به چند دارو در جهان ظهور کرد و به سرعت به معضلی اساسی و تهدید کننده برای برنامه‌ی کنترل سل بسیاری از کشورها و در نتیجه جهان مبدل شد.

مقاومت دارویی به دلیل موتاسیون/ جهش ژنتیکی در باسیل اتفاق می‌افتد؛ این درمان ناقص یا اشتباه است که باعث جهش باسیل‌های مقاوم به دارو می‌شود لذا در این بیماران درمان کوتاه مدت و تحت نظر نیز مؤثر نبوده و حتی باعث ایجاد مقاومت به تعداد بیشتری از داروها می‌شود (۲).

علل بروز مقاومت دارویی در سل در کشورها شامل: عوامل مرتبط با ارائه کنندگان خدمات درمانی (عدم وجود دستورالعمل مناسب و جامع کشوری و عدم تبعیت پزشکان از آن، آموزش ناکافی پزشکان و کارمندان بهداشتی درمانی مرتبط، بیماران و خانواده‌های آنان و همچنین عدم پایش صحیح درمان بیماران، ضعف ساختاری یا اعتباری برنامه‌ی کنترل سل)، عوامل مرتبط با دارو (کیفیت نامناسب و شرایط ذخیره‌سازی دارو، نامنظمی در تأمین برخی داروهای ضد سل و تجویز دوز غلط یا ترکیب نامناسب دارویی)، عوامل مرتبط با بیمار (ناآگاهی و تمکین ضعیف بیماران به درمان، عدم دسترسی و عدم اطلاع از وجود درمان ضد سل رایگان، مشکلات موجود برای ایاب و ذهاب بیماران به مرکز بهداشتی درمانی، نگرش منفی جامعه نسبت به بیماری، اعتیاد/ سوء مصرف مواد و ابتلا به سوء جذب می‌باشد (۲).

سل مقاوم به درمان (MDRTB) که توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیسی که به دو داروی (RMP)ریفامپین و (INH) ایزونیازید مقاوم است ایجاد می‌شود، یک معضل فراگیر است که موجب بروز مشکلات درمانی جدی را در مقابل برنامه‌های کنترل سل به وجود آورده است (۳).

WHO سل کاملاً مقاوم به دارو (TDRTB) را به صورت سلی که توسط گونه‌ای از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که به همه‌ی درمان‌های شناخته شده مقاوم است تعریف کرده است.

در مطالعه‌ای در هندوستان عوامل مؤثر در ایجاد TDRTB به صورت عدم دسترسی به داروها، پایبندی ضعیف به دوره‌ی کوتاه درمان دارویی، دانش ضعیف، انجام مطالعات و بررسی کیفیت داروهای سل در بخش خصوصی، شیوع بالای مقاومت در مقابل برخی داروهای نسل دوم در هندوستان و استفاده از خدمات تشخیصی ارائه شدند (۴). شیوع MDRTB پس از درمان ناموفق موارد جدید سل دو برابر افزایش یافته است. بنابراین مهم‌ترین اولویت در مقابله با مقاومت دارویی سل به ویژه MDRTB، پیشگیری از آن با درمان مناسب است. در مناطق با شیوع بالا، تحقق تست مقاومت جهت مدیریت صحیح و نظارت بر سطوح مقاومت بسیار مهم است. با وجود اینکه ظهور زنجیره‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که به عوامل ضد سل مقاوم هستند یک مشکل جدید نیست، به علت طغیان‌های MDRTB در بیماران آلوده به HIV اخیراً مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (۵).

بر اساس گزارش WHO، حدود ۴۸۰/۰۰۰ مورد MDRTB و حدود ۲۱۰/۰۰۰ مرگ ناشی از آن در سال ۲۰۱۳ در سراسر جهان گزارش شده است (۶). بیماران آلوده به HIV در خطر بیشتری از مقاومت دارویی پیشرونده‌ی سل و MDRTB می‌باشند. در مطالعات اخیر سطوح MDRTB کمتر از ۳ درصد از موارد جدید و ۱۲ درصد از موارد تحت درمان می‌باشد (۵). اطلاعات نظارتی نشان می‌دهند که شیوع سل مقاوم به درمان به بیشترین میزان ثبت شده در تاریخ رسیده است (۷). بررسی‌های انجام شده در مطالعات مختلف نشان دهنده‌ی نتایج متناقضی از احتمال بروز سل در تماس با سل مقاوم به درمان در مقابل سل حساس به دارو می‌باشند. برخی مطالعات ریسک قابل ملاحظه‌ای از انتقال را در بین این دو دسته نشان داده‌اند، ولی برخی دیگر از مطالعات این مسئله را تأیید نکرده‌اند (۳).

ایران در گروه ۲۷ کشور با شیوع بالای سل مقاوم قرار ندارد ولی با توجه به همسایگی بسیاری از این کشورها با کشور ما نظیر هندوستان، پاکستان، روسیه، آذربایجان و غیره. لزوم بررسی شیوع و ارائه‌ی راهکارهایی برای کنترل آن آشکار می‌شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی اخیر یک مطالعه‌ی توصیفی مقطعی بر روی جامعه‌ی انسانی است که در میان بیماران جدید مبتلا به سل در دوره‌ی پنج ساله‌ی ۱۳۹۲-۱۳۸۸ در استان بوشهر انجام گرفت. این بیماران طبق پروتکل کشوری به محض تأیید تشخیص سل تحت درمان چند دارویی قرار گرفتند. در پایان ماه دوم و پنجم پس از شروع درمان نمونه‌های خلط توسط مرکز بهداشت استان بوشهر از بیماران تهیه شد. بیمارانی که در پایان ماه دوم اسمیر خلط مثبت داشته یا در پایان ماه دوم اسمیر منفی ولی در پایان ماه پنجم اسمیر خلط مثبت داشتند به عنوان شکست درمان وارد مطالعه شدند. از بیماران مواجه شده با شکست درمان نمونه‌ی خلط جهت تأیید وجود مایکوباکتریوم و بررسی حساسیت دارویی،با هماهنگی‌های مرکز بهداشت استان به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری ارسال شد.

با استفاده از روش RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ابتدا مولکول DNA از نمونه‌ی بیمار خارج گردیده، سپس توسط آنزیم‌های محدود کننده زنجیره‌ی DNA شکسته و سپس این

اجزاء توسط الکتروفرز از هم جدا گردیده و به یک غشاء منتقل گردیدند (Southern Blott).

پس از آن غشاء شست و شو داده شده و به یک فیلم x-ray متصل گردید. در نهایت الگوی به‌دست آمده از نمونه‌ی بیمار با الگوهای شناخته شده مقایسه شد. در این مطالعه با استفاده از این روش وجود DNA مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در نمونه‌های ارسال شده تأیید شد. پس از تأیید وجود مایکوباکتریوم، تست حساسیت دارویی روی نمونه‌ها با استفاده از روش PCR multiplex انجام شد.

روش PCR multiplex یک روش گسترده‌ی بیولوژی مولکولی برای بسط اهداف متعدد در یک عملیات منفرد PCR است. در این روش از چندین جفت پرایمر در یک واکنش مخلوط جهت شناسایی توالی‌های متعدد استفاده می‌شود که از لحاظ زمان و نیرو به صرفه است. به عنوان مثال در مطالعه‌ی اخیر مقاومت به چند آنتی‌بیوتیک همزمان در یک واکنش PCR بررسی شد. در صورتی که در نمونه‌ی ارسال شده مقاومت به داروهای خط اول گزارش می‌شد. نمونه جهت مقاومت نسبت به داروهای خط دوم نیز مجدداً بررسی می‌شد.

یافته‌ها

در مجموع در طول پنج سال انجام این مطالعه، تعداد ۳۹۸ بیمار جدید مبتلا به سل در استان بوشهر شناسایی شدند که شامل ۲۴۴ مرد و ۱۵۴ زن بود. از این تعداد ۳۹ نفر طبق تعریف گفته شده در پایان ماه‌های دوم و پنجم به عنوان شکست درمان جدا شدند که ۲۸ نفر مرد و ۱۱ نفر زن بودند.

از میان بیماران شکست درمان ۷ نفر از زندان ارجاع شده بودند، ۲ نفر مورد عود بیماری و ۴ نفر آن‌ها نیز HIV مثبت بودند. در نهایت از ۳۹ نفر مواجه شده با شکست درمان، تعداد ۶ مورد (۱/۵ درصد) پس از بررسی‌های بیشتر در بیمارستان دکتر دانشوری به عنوان سل مقاوم به درمان (MDRTB) گزارش شدند که متشکل از ۳ زن و ۳ مرد بودند (جدول ۱). در این میان یک مورد مقاوم به هر دو خط درمان گزارش شد که پس از بررسی‌های بیشتر بیمار فاقد M.Tuberclosis بوده و آلوده به نوعی از مایکوباکتریوم‌های آتیپیک به نام M.simiae بود.

جدول ۱) تعداد موارد شکست درمان و مقاومت دارویی بین سال‌های ۹۲-۱۳۸۸

سال	تعداد کل زن/مرد	تعداد موارد شکست درمان زن/مرد	تعداد موارد مقاوم زن/مرد	تعداد HIV+ حساس/مقاوم
۱۳۸۸	۶۸ (۴۰/۲۸)	۳ (۳/-)	۳ (۱/۲)	- (-/-)
۱۳۸۹	۷۶ (۴۵/۳۱)	۶ (۵/۱)	۲ (۱/۱)	- (-/-)
۱۳۹۰	۷۹ (۴۵/۳۴)	۷ (۷/-)	۱ (۱/-)	- (-/-)
۱۳۹۱	۸۲ (۵۲/۳۰)	۱۴ (۱۲/۲)	۴ (۴/-)	۷ (۱/۶)
۱۳۹۲	۹۳ (۶۲/۳۱)	۹ (۱/۸)	۱ (۱/-)	۲ (۲/-)

بحث

اگرچه سل یک بیماری شناخته شده با اپیدمیولوژی مشخص است و اصول درمان آن نیز از حدود ۶۰ سال پیش شناخته شده و بیش از یک ربع قرن است که رژیم درمان کوتاه مدت برای آن به کار می‌رود ولی بخشی از بیماران مبتلا به سل هنوز در بسیاری از نقاط جهان و از جمله کشور ما تشخیص داده نشده و یا تحت درمان مناسب قرار نمی‌گیرند و متأسفانه در نتیجه‌ی همین کاستی‌ها و افزایش موارد ایدز، زمینه‌ی پیدایش و انتشار باسیل‌های سل مقاوم به چند دارو (MDRTB) فراهم آمده است.

هدف از انجام این مطالعه تعیین تعداد موارد سل مقاوم به درمان در استان بوشهر در محدوده‌ی زمانی ۱۳۹۲-۱۳۸۸ بوده است. با توجه به هزینه‌های بالای درمانی MDRTB و افزایش روزافزون موارد آن بدیهی است که به‌دست آوردن آمار استانی و کشوری برای کنترل دقیق‌تر بیماری و درمان هرچه سریع‌تر بیماران مبتلا به MDRTB با هدف پیشگیری از گسترش آن و دستیابی به اهداف درمانی بهتر لازم است. مطالعات متعددی که در نقاط مختلف جهان با همین هدف انجام شده‌اند که نتایج مختلفی داشته‌اند:

در سال ۲۰۰۸ نتایج بررسی مقاومت دارویی افزایش یابنده‌ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در یک مرکز درمانی در شمال تایوان بر روی ۶۱۱ زنجیره‌ی مایکوباکتریوم از بیماران مبتلا به سل انجام شد که در نهایت ۲۶ درصد از بیماران به عنوان MDRTB شناسایی شدند (۸).

در سال ۲۰۰۹ در غرب هندوستان مطالعه‌ای در مورد سطوح مقاومت چند دارویی در مقابل سل در بیماران جدید مواجه شده با شکست درمان انجام شد که نشان دهنده‌ی ۲۰ درصد مقاومت در میان بیماران جدید سل بود (۹).

در مطالعه مشابه دیگری در مکزیک که بین سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۲ بر روی ۱۷۳ بیمار انجام شد، ۱/۶ درصد از بیماران جدیدا مبتلا شده به سل MDRTB بودند و ۲۶ درصد نیز مربوط به بیماران قبلاً درمان شده بود (۱۰).

در تایوان شرقی در سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۴ یک بررسی بر روی ۳۵۴۷ بیمار کشت مثبت مبتلا به سل انجام شد که ۴ درصد از بیماران جدید و ۱۷/۶ درصد نیز از بیماران قبلاً درمان شده دچار MDRTB بودند (۱۰).

بررسی الگوی مقاومت دارویی در مقابل سل ریوی در یک بررسی در هندوستان در سال ۲۰۱۱ بر روی ۳۰۹ بیمار مبتلا به سل انجام گرفت که ۷۲/۴ درصد از آن‌ها MDRTB بود (۴).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ ارائه شد دو گروه از کارگران معادن استخراج طلا در دو کمپانی در جنوب افریقا از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۸ مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه ۱۰/۴ و ۲۵ درصد از بیماران به عنوان MDRTB در دو کمپانی گزارش شدند (۱۱).

در سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۰۷ مطالعه‌ای در کیپ تاون بر روی کودکان مبتلا به سل انجام شد که میزان مقاومت در آن‌ها ۸/۹ درصد در میان ۲۹۴ بیمار به‌دست آمد (۱۲).

در آمارهای ارائه شده توسط WHO دیده می‌شود که کشورهای هند، چین، افریقای جنوبی و اندونزی به ترتیب بیشترین شیوع سل را در جهان دارند و چهار کشور با شیوع بالای MDRTB به ترتیب عبارتند از هند، چین، روسیه و پاکستان (۱۳).

در سال ۲۰۱۰ آمار تخمین زده شده‌ی سل در خاورمیانه ۱/۰۰۰/۰۰۰ نفر (۱۵۰۰/۰۰۰-۶۷۰/۰۰۰) بود. در این سال ۶۵۰/۰۰۰ (۷۳۰/۰۰۰-۵۸۰/۰۰۰)

مورد جدید تخمین زده شده بود که ۷ درصد از بار جهانی سل را شامل می‌شد.

۹۵ درصد از کل موارد سل در خاورمیانه در ۹ کشور پاکستان، افغانستان، سودان، مغرب، سومالی، عراق، مصر، ایران و یمن قرار دارند. پاکستان به تنهایی ۶۱ درصد از کل موارد سل منطقه را در خود جای داده است.

در سال ۲۰۱۰، سل مقاوم در منطقه ۳/۴ درصد در بین بیماران جدیداً مبتلا شده و ۲۱ درصد در بیماران قبلاً درمان شده گزارش شد. تعداد موارد MDRTB تخمین زده شده در منطقه در سال ۲۰۱۰، در مجموع ۱۴۰۰۰ نفر بود که ۸۲۹ مورد آن در همین سال تشخیص داده شده بودند.

پاکستان به تنهایی ۶۹ درصد از MDRTBهای منطقه را با آمار ۹۷۰۰ مورد تخمین زده شده در سال ۲۰۱۰ شامل می‌شود. این کشور در میان ۲۷ کشور با شیوع بالای MDRTB در رتبه‌ی چهارم قرار دارد (۱۴).

در سال ۲۰۱۰ در ایران ۱۰۰۴۲ مورد جدید سل تشخیص داده شده‌اند که از این میان ۵ درصد، MDRTB بودند، در کل در سال ۲۰۱۰، ۴۴۰ مورد سل مقاوم به درمان در ایران شناسایی شدند که شامل ۲۷۱ مورد جدید سل و ۱۶۹ مورد قبلاً درمان شده می‌باشد. طبق گزارش وزارت بهداشت در سال ۲۰۱۲، سالانه ۶۰ تا ۱۰۰ مورد سل مقاوم در کشور بروز می‌کنند که حدود ۲۰ درصد آن‌ها از کشورهای همسایه به ایران وارد می‌شوند (۱۵).

بروز بیماری سل در ایران در سال های اخیر روند نزولی را نشان می دهد و از ۱۴۲ مورد در یکصد هزار نفر جمعیت در سال ۱۳۴۳ به ۱۳/۷۱ در یکصد هزار نفر جمعیت در سال ۱۳۹۲ (بیش از ۲۱ برابر کاهش)(۱۶).

بر اساس مطالعه انجام شده در سال ۱۹۹۷ میزان شیوع آن به ترتیب در بیماران جدید مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت ایرانی، غیر ایرانی و به‌طور کلی ۳، ۷ و ۵ درصد بوده است. بر اساس گزارشات موجود، تعداد موارد قطعی و مشکوک مبتلا به MDR-TB در طول سال‌های گذشته رو به افزایش بوده که بخش عمده‌ای از این افزایش به‌دلیل فراهم سازی داروهای گرانقیمت خط دوم ضدسل، ایجاد فرایند ارجاع موارد مشکوک از دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور به بیمارستان رفرانس کشوری و بهبود سیستم گزارش‌دهی موارد مقاوم از بیمارستان رفرانس کشوری به مرکز مدیریت بیماری‌ها در طول سال‌های اخیر بوده است (۱۷).

استان‌های مرزی به خصوص سیستان و بلوچستان و خراسان با توجه به مجاور بودن با کشور افغانستان از استان‌هایی به شمار می‌روند که بروز آن‌ها بالاست. استان گلستان نیز در شمال کشور با توجه به موقعیت جغرافیایی و همچنین همسایه بودن با کشورهای با شیوع بالای سل و به علت مهاجرت‌پذیر بودن آن یکی از استان‌های آلوده‌ی کشور به شمار می‌رود. اکثر مطالعات در مورد سل مقاوم به چند دارو و انواع مقاومت دارویی از طریق مرکز تحقیقات سل بیمارستان مسیح دانشوری و انستیتو پاستور ایران گزارش شده است و مطالعات اندکی در این مورد از استان‌ها وجود دارد (۱۵).

مطالعه‌ی عباسی در استان گلستان که بر روی ۲۶۰ بیمار مبتلا به سل جدید انجام شد نشانگر شیوع بسیار پایین مقاومت دارویی (کمتر از ۰/۵ درصد) در این منطقه بود (۱۸).

نمایی و همکاران در سال ۸۲ در استان خراسان (شهر مشهد) از بین ۷۵ مورد جدید سل کشت مثبت، تعداد ۳ مورد (۴ درصد) سل مقاوم (به چهار داروی خط اول درمان) تشخیص دادند. در این بررسی میزان سل MDR در اهواز بین سال‌های ۷۴-۷۳ حدود ۳ درصد و در

شیراز در سال‌های ۷۵-۷۴ حدود ۲ درصد گزارش شده است (۱۹). در بررسی دیگری که توسط حیدری و همکاران در مشهد در سال ۸۷ انجام شده، موارد ابتلا به سل MDR که باعث قطع داروهای خط اول درمان در بیمار شده بود حدود ۴/۶۵ درصد گزارش شد (۲۰). همچنین در مطالعه توانایی ثانی و همکاران که اخیراً در مشهد بر روی ۱۰۰ مورد سل کشت مثبت انجام شده، تعداد ۱۰ مورد (۱۰ درصد) مقاوم به دارو بودند (۲۱).

در مطالعه ناصرپور و همکاران در منطقه استان سیستان و بلوچستان، میزان MDR در سال ۲۰۰۶ را ۱۶ درصد اعلام نمودند (۲۲).

در سال ۲۰۰۹ نیز متانت و همکاران ۸۸ بیمار مبتلا به سل ریوی کشت مثبت را از نظر مقاومت دارویی مورد بررسی قرار دادند که ۱۲ درصد بیماران مراجعه کننده به مرکز بهداشت شهرستان زاهدان مبتلا به سل MDR بودند و هیچ موردی از XDR گزارش نشد (۲۳).

فرازی و همکاران در استان مرکزی، در بین سال‌های ۸۴ تا ۸۹ تعداد ۹۱۷ نفر مبتلا به سل را بررسی نموده و میزان MDRTB را ۴/۳ درصد گزارش کردند (۲۴).

در مطالعه‌ی ولایتی و همکاران از بین ۱۴۶ بیمار مبتلا به سل در این مرکز ۵/۴ درصد مبتلا به سل MDR و از میان آن‌ها ۱۰/۶ درصد XDRTB بودند (۲۵). همچنین در مطالعه‌ی مسجدی و همکاران که بر روی ۲۰۳۰ بیمار کشت مثبت انجام گرفت، تعداد ۱۱۳ مورد (۵/۵ درصد) مبتلا به سل MDR بودند که در میان بیماران مبتلا به سل MDR در این بررسی، مجموعاً ۱۲ مورد (۱۰/۶ درصد) مقاوم به هشت داروی خط دوم بودند که به عنوان XDRTB گزارش شد (۲۶). در مطالعه‌ی شمیعی و همکاران روی ۵۴۸ بیمار جدید کشت مثبت ۲/۸ درصد موارد MDRTB اعلام شد (۲۷).

به‌طور خلاصه، شیوع سل مقاوم به چند دارو در استان‌های مختلف کشور از ۰/۵تا ۲۷/۹ درصد گزارش شده است (۱۵).

به نظر می‌رسد در مطالعه‌ی اولیه مقاومت در زنان با توجه به تعداد کمتر آن‌ها، بیشتر است، اما با توجه به محدود بودن تعداد بیماران نمی‌توان نتیجه‌گیری کرد. میزان شکست درمان در میان بیماران زندانی ۷ نفر از ۲۲ نفر مبتلا بوده است که در مقایسه با افراد عادی (۳۲ نفر از ۳۷۶) بسیار بیشتر است که این نکته نشانگر محدودیت‌ها و مشکلات موجود در روند درمان بیماران زندانی است. یکی دیگر از محدودیت‌های طرح وجود سل خارج ریوی است که تشخیص شکست درمان و مقاومت دارویی به علت ناتوانی در جداسازی نمونه‌ها دشوار است. همچنین سل‌های خلط منفی که توسط نمونه برداری و شستشوی برونش شناسایی می‌شوند وارد مطالعه نشده‌اند.

از آنجایی که بیماران مبتلا به سل از ابتدا تحت درمان چند دارویی قرار می‌گیرند ممکن است مقاومت به یک داروی خط اول توسط داروهای دیگر پوشش داده شود. با توجه به این نکته در صورتی که در زمان تشخیص بیماری سل و قبل از شروع درمان، نمونه‌ها برای مطالعه‌ی مقاومت دارویی بررسی شوند، احتمالاً میزان مقاومت دارویی بیش از موارد به دست آمده خواهد بود.

سپاس و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می‌دانند از کلیه پرسنل آزمایشگاه مرکزی استان بوشهر و آزمایشگاه بیمارستان مسیح دانشوری تشکر و قدردانی به عمل آورند.

References:

1.Sinzger C, Grefte A, Plachter B, et al. Fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle cells are major targets of human cytomegalovirus infection in lung and gastrointestinal tissues. J Gen Virol 1995; 76: 741–50.
2.Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M, et al. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 619–23.
3.Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007; 17: 253–76.
4.Wang C, Zhang X, Bialek S, et al. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. Clin Infect Dis 2011; 52: e11–3.
5.Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and screening of cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol 2005; 43: 4713–8.
6.Carstens J, Andersen HK, Spencer E, et al. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Transpl Infect Dis 2006; 8: 203–12.
7.Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. J Am Med Assoc 2003; 289: 1008–11.
8.Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 297e1–8.
9.Hamprecht K, Witzel S, Maschmann J, et al. Transmission of cytomegalovirus infection through breast milk in term and preterm infants. Adv Exp Med Biol 2000; 478: 231–9.
10.Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, et al. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. Clin Infect Dis 2001; 33: 1998–2003.
11.Stagno S, Britt W. Cytomegalovirus Infection. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al editors. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, p:739–81.
12.Griffiths PD, Grundy JE: Molecular biology and immunology of cytomegalovirus. Biochem J 1987; 241: 313–24.
13.Albanna EA, EL-latif RS, Sharaf HA, et al. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in high risk neonates. Mediterr J Hematol Infec Dis 2013; 5: e2013049.
14.Metcalf CJ, Lessler J, Klepac P, et al. Impact of birth rate, seasonality and transmission rate on minimum levels of coverage needed forrubella vaccination. Epidemiol Infect 2012; 140: 2290–301.
15.Rasmuseen SA. Human Terautogans update 2011: can we ensure safety during pregnancy? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94: 123–8.
16.Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. Clin Infect Dis 2009; 49: 522–8.
17.Sung H, Schleiss MR. Update on the current status of cytomegalovirus vaccines. Expert Rev Vaccines 2010; 9: 1303–14.
18.Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccine development. Cur Top Microbiol Lmmunol 2008; 325: 361–82.
19.Neirukh T, Qaisi A, Saleh N, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women and hospitalized children in Palestine. BMC Infect Dis 2013; 13: 528.
20.Vaudry W, Rosychuk RJ, Lee BE, et al. Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: report of a pilot screening study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2010; 21: e12–9
21.Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Coudere S, et al. Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. Clin Infact Dis 2011; 52: 575–81.
22.Lanzieri TM, Bialek SR, Bennett MV, et al. Cytomegalovirus infection among infants in California neonatal intensive care units, 2005-2010. J Perinat Med 2014; 42: 393–9.
23.Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, et al. Newborn screening for congenital cytomegalovirus using real-time Polymerase chain reaction in umbilical cord blood. Isr Med Assoc J 2013; 15: 279–83.
24.Zhang S, Zhou YH, Li L, et al. Monitoring human cytomegalovirus infection with nested PCR: comparison of positive rates in plasma

and leukocytes and with quantitative PCR. Virol J 2010;7: 73.

25.Wen L, Wu S, Lu S. The epidemiological study on human cytomegalovirus infection of pregnant women and the maternal-fetal transmission in three Chinese metropolises. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1996; 31: 714–7. (Chinese)

26.Liesnard C, Donner C, Brancart F, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. Obstet Gynecol 2000; 95: 881–8.

27.Monavari SH, Keyvani H, Abedi Kiasari B, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) antibodies or DNA sequences from ostensibly healthy Iranian mothers and their neonates. Int J Med Med Sci 2012; 4: 155–9.

28.Fahimzad A, Afgeh SA, Eghbali E, et al. Screening of congenital CMV infection in saliva of neonates by PCR screening study in Iran. Clin Lab 2012; 59: 1171–4.

29.Barazesh A, Zandi K, Hadavand F, et al. Seroepidemiology of Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, Varicella zoster virus in college woman of Bushehr. Iran South Med J 2014; 16: 459–66. (Persian)

30.Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, et al. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. Int J Infect Dis 2014; 22: 44–8.

31.Van der Sande MA, Kaye S, Miles DJ, et al. Risk factors for and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection in a peri-urban West-African birth cohort. PLoS One 2007; 2: e492.

ISMJ 2015; 18(5):1016-1025

Original Article

Assessment of MDRTB in bushehr province since 2009-2013

MJ. Haerinejad [1], N. Honarmand [2], S. Tajbakhsh [3], M. Shahin [4], O. Gharibi [5], K. Vahdat [6*]

[1] The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[2] Department of Communicable Diseases, Provincial Health Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[3] Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[4] Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[5] Central Laboratory for tuberculosis, health center
[6] The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 3 Aug, 2015 Accepted 20 Aug, 2015)

Abstract

Background: MDRTB has been identified as a developing threat , in recent years. MDRTB treatment costs 100times more than sensitive TB and requires intensive long time management and it has more health complications.

Materials & Methods: sputum samples were collected from all new cases of TB that faced with treatment failure in bushehr province between 2009 and 2013, and sent to Dr.Masih Daneshvari hospital for drug susceptibility test. In this study RFLP method was used for DNA isolation and PCR multiplex was used to assess drug sensitivity.

Results: we found 398 new cases of TB in three years of study, and 39 patients faced with treatment failure, finally six of them were reported as MDRTB (1.5%).

Conclusion: our data are close to the national statistics, however it is necessary to prevent further spread of resistant TB.

Key words:Tuberculosis, Drug resistant, PCR multiplex

* *Address for correspondence*: The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: vahdatpg@bpums.ac.ir, vahdatk@gmail.com