

## Epidemiology and Patterns of Drug Resistance in Pulmonary Tuberculosis in East Azerbaijan

Khalil Ansarin<sup>1</sup>, Leyla Sahebi<sup>1\*</sup>, Majid Khalili<sup>2</sup>, Maryam Seyyedi<sup>1</sup>, Seyyed Reza Moaddab<sup>3</sup>, Safar Farajnia<sup>4</sup>, Ahad Zarei<sup>1</sup>, Hasan Yekrang<sup>1</sup>, Nahid Shirzad<sup>1</sup>, Rozita Azimi<sup>1</sup>, Shiva Esmaili<sup>5</sup>, Soraya Ahmadi Machinchi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Tuberculosis and Lung Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Medical Philosophy and History Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Tuberculosis and Lung Disease Research Center, School of Parmedical, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup>Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>5</sup>School of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>6</sup>Medical Education Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 19 Nov, 2013      Accepted: 8 Jan, 2014

### Abstract

**Background and Objectives:** Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) has been lead to complexity in succesfull treatment of Tuberculosis (TB). The aim of this study was to determine the pattern of first and second line drug resistance on pulmonary TB pateints and study their demografic and clinical links.

**Materials and Methods:** In a cross-sectional study in 2011-2012, 105 Mycobacterium Tuberculosis (M.TB) pateints were collected randomly from east azerbaijan province of Iran. After full clinical history and physical evaluation, standard proportion method was performed for detection of drug resistance in M.TB pateints.

**Results:** Frequency distribution of the M.TB in various parts of the city was significantly different. The total prevalence of resistance to any drug was 8.57% (6.1% in new cases and 33.3% in previously treated cases). Two (1.9%) patients were MDR-TB and a case was Extensively Drug-Resistant (XDR). In the multiple logistic regrassion analysis, odds of resistance to one or more TB drug was significantly more in retreatment group than newly diagnosed group (OR=7.7). Frequency of resistance to Streptomycin (5.7%) was the highest and resistance to Etambutol was the lowest (0.95%). Sputum (88.3%) and coughing (86.4%) were the most common symptoms.

**Conclusion:** Monitoring of drug resistance status by rapid teqniques is necessary and crucial on patients with previous history of TB. Unexpected distribution of the disease in different parts of the city indicates the need for other studies.

**Keywords:** Tuberculosis, Drug Resistance, Epidemiology

**\*Corresponding author:**

**E-mail:** dr.ansarin@gmail.com

## مقاله پژوهشی

# اپیدمیولوژی و الگوی مقاومت دارویی در بیماران اسمیر مثبت ریوی استان آذربایجان شرقی

خلیل انصارین<sup>۱</sup>، لیلا صاحبی<sup>۱\*</sup>، مجید خلیلی<sup>۲</sup>، مریم سیدی<sup>۱</sup>، سید رضا مودب<sup>۳</sup>، صفر فرج نیا<sup>۴</sup>، احد زارعی<sup>۱</sup>، حسن یکرنگ<sup>۱</sup>،  
ناهید شهرزاد<sup>۱</sup>، رزیتا عظیمی<sup>۵</sup>، شیوا اسماعیلی<sup>۵</sup>، ثریا احمدی ماشین چی<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات فلسفه و تاریخ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۵</sup> دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۶</sup> مرکز تحقیقات آموزش پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۸/۲۸ پذیرش: ۹۲/۱۰/۱۸

## چکیده

**زمینه و اهداف:** با وجود کاهش در بروز سل، سل مقاوم به چند دارو (MDR) و شدیداً مقاوم (XDR TB) منجر به پیچیدگی قابل توجهی از مدیریت درمان سل شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اپیدمیولوژیکی الگوی مقاومت دارویی با استفاده از روش کلاسیک تناسبی در استان آذربایجان شرقی بود.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه عرضی-مقطعی طولی (سالهای ۹۱-۹۰) بر روی ۱۰۵ بیمار اسمیر مثبت ریوی، آزمون حساسیت دارویی خط اول و دوم با استفاده از روش تناسبی انجام شد.

**یافته ها:** تناسب مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل ۸۷٪ (۳۳/۳٪) در بیماران با سابقه قبلی بیماری و ۶۱٪ از بیماران گروه درمانی جدید) بود. دو بیمار (۱/۹٪) MDR و ۱ مورد XDR-TB بودند. در تحلیل چندگانه بیماران با سابقه قبلی بیماری، شانس مقاومت دارویی بالایی داشتند (OR= ۷/۷). مقاومت به استرپتومایسین (۵/۷٪) و اتامبوتول (۰/۹۵٪) به ترتیب بیشترین و کمترین فراوانی را در بین بیماران به خود اختصاص داده بودند و خلط (۸۸/۳٪) و سرفه (۸۶/۴٪) شایع ترین علائم بالینی بیماران را شامل می شدند.

**نتیجه گیری:** این مطالعه اولین بررسی در زمینه بیماران بومی استان آذربایجان شرقی بود. توزیع دور از انتظار بیماری در مناطق مختلف شهر، نیاز به بررسی های دقیق تر و انجام مطالعات کوهورت جهت کشف کم گزارش دهی و عوامل احتمالی دیگر را مطرح می کند. احتمال طغیان و افزایش ناگهانی و غیر قابل کنترل مقاومت به داروی ضد سل به علت شیوع بسیار بالای مقاومت در کشورهای همسایه به عنوان یک هشدار بهداشتی، استراتژیهای جدید بهداشتی توأم با همکاری های فرا مرزی و بین المللی را می طلبد. آزمایش و تشخیص سریع مقاومت دارویی در اولین فرصت با استفاده از روشهای مولکولی در گروه درمانی ۲ (بیماران عفونت یافته مجدد) به علت داشتن احتمال بالای مقاومت دارویی توصیه می گردد.

**کلید واژه ها:** توبرکلوزیس، مقاومت دارویی، اپیدمیولوژی

ایمیل نویسنده رابط: dr.ansarin@gmail.com

## مقدمه

مربوط به سل در سراسر جهان اتفاق افتاده است (۲)، در حالی که به نظر می رسد، شیوع جهانی سل رو به کاهش است. ظهور سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) و سل مقاوم به طور گسترده در برابر داروها (XDR-TB) به طور قابل توجهی منجر به پیچیدگی

سل (TB)، بیماری ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، با عمر تکاملی بیش از ۱۰،۰۰۰ سال (۱) هنوز هم یک معضل مهم بهداشتی محسوب می گردد. بنا به گزارش WHO در سال ۲۰۱۰، ۸/۸ میلیون مورد جدید سل (TB) و ۱/۴ میلیون مرگ و میر

گرفته شد. در طی ۲ سال دوره مطالعه ۱۲۰ بیمار اسهال خونی مثبت ریوی که رضایت به شرکت در مطالعه داشتند مورد آزمایش و ارزیابی قرار گرفتند. بدین ترتیب معیار انتخاب موارد داشتن حداقل ۲ خلط اسهال مثبت از نظر باسیل اسید فاست (AFB) و یا یک تست اسهال مثبت از نظر AFB و ناهنجاری های رادیوگرافی منطبق با سل فعال ریوی و یا یک نمونه اسهال مثبت برای AFB و کشت مثبت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس بود (۱۶). جهت شناسایی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس از P نیترو بنزیم اسید استفاده شد (۱۷-۱۶). دو اسهال با حداکثر مقدار باکتری با استفاده از محیط لونشتاین جانسن کشت داده شد و یکی از آنها جهت انجام حساسیت دارویی انتخاب شد. بدین ترتیب از ۱۲۰ بیمار اسهال مثبت ریوی ۱۰۵ بیمار کشت مثبت، ۱۱ بیمار کشت منفی و ۴ نمونه آلوده بودند. لذا آزمون حساسیت بر روی ۱۰۵ بیمار صورت گرفت. در مرحله آزمون حساسیت دارویی نیز ۱ کشت آلوده شده بود و از مطالعه خارج شد.

آزمون حساسیت دارویی در محیط کشت L<sub>M</sub> بدین ترتیب انجام شد: ایزونیازید (INH): ۰.۲ (mg/l)، ریفامپیسین (RIF): ۰.۴ (mg/l)، اتامبوتول (EMB): ۲ (mg/l)، استرپتومایسین (SM): ۴ (mg/l) و داروهای خط دوم شامل کانامایسین: ۳۰ (mg/l)، کاپرومایسین: ۴۰ (mg/l) سیپروفلوکساسین: ۲ (mg/l) و افلوکساسین: ۲۰ (mg/l) بر اساس روش تناسبی توصیه شده WHO / IUTLD انجام شد (۱۷-۱۸).

جهت جمع آوری اطلاعات مربوط به ویژگیهای فردی، محیطی و بالینی (سابقه بیماری های مزمن و مصرف دارو) از یک پرسشنامه استفاده شده بود. لازم به ذکر است روایی و پایایی (آلفای کرونباخ=۰/۹۸) پرسشنامه نیز قبلا در یک مطالعه پایلوت ارزیابی و تایید شده بود. از آمار توصیفی برای برآورد شیوع و از آزمون های فیشر دقیق و رگرسیون لجستیک تک متغیره برای مقایسه عوامل مختلف استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده های آماری، از نرم افزار SPSS 18 استفاده شد.

## یافته ها

از بین ۱۰۵ موردی که تحت آزمون حساسیت قرار گرفته بودند، ۵۰ مورد زن (۴۷/۶٪) بودند. میانگین سنی بیماران مسلول، بین ۴ ماه تا ۹۰ سال (انحراف معیار ۲۳/۳) بود و ۴۷٪ (۴۸ مورد) بیماران در گروه سنی بالای ۶۰ سال قرار داشتند. متوسط وزن بیماران بالای ۱۸ سال ۵۸ کیلوگرم (حدود اطمینان ۶۰/۳۴-۵۵/۶) بود. در طی انجام مطالعه، تعداد ۸۲ نفر (۷۹/۶٪) از بیماران درمان یافته بودند، ۸ نفر (۷/۸٪) در حال درمان بوده، ۱۲ نفر (۱۱/۷٪) بنا به دلایل مختلف، فوت کرده بودند (۵ نفر به علت کانسر، یک نفر بیماری کبدی، یک نفر بیماری کلیوی، یک نفر اسپوندیلوزیس و ۳ نفر به دلایل نامعلوم) و یک نفر وضعیت نامشخص داشته است. با مقایسه مدت زمان آغاز علائم تا تشخیص بیماری ۸۰/۴٪ بیماران (۸۲ بیمار) کمتر از ۲ هفته، ۹/۶٪ (۷ بیمار) بین دو هفته تا یکماه، ۷/۸٪ از بیماران (۸ بیمار) بین ۲ تا ۳ ماه و ۴/۹٪ (۵ بیمار) بالای ۳ ماه بین شروع علائم تا

بیشتر پیشگیری، کنترل و ریشه کنی بیماری سل شده است (۳). بنا به تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، سویه های مایکوباکتریوم توبرکولوزیس مقاوم به داروهای خط اول سل، شامل ایزونیازید (INH) و ریفامپین (RIF)، سویه های مقاوم به درمان (MDR) تلقی می گردند و سویه های مقاوم به INH و RIF (یعنی MDR-TB) به همراه هر فلوروکینولون و حداقل یکی از سه داروی ضد سل تزریقی (آمیکاسین (AMK)، کانامایسین (KAN)، کاپرومایسین (CAP)) سویه های مقاوم به طور گسترده به درمان (XDR-TB) تلقی می گردند (۴). به طور تقریبی در سطح جهانی در ۵٪ از موارد سل، MDR-TB بروز می یابد (۴) و موارد XDR-TB در ۵۸ کشور جهان گزارش شده است (۵) و بر اساس اطلاعات آماری در دسترس شیوع سل MDR روند افزایشی در طی چند سال اخیر داشته است (۱۰-۶). به گزارش WHO (۲۰۱۰) شیوع MDR در ایران در بیماران بدون سابقه درمان ۵٪ بیماران مسلول و شیوع MDR در بیماران با سابقه درمان ۴۸٪ برآورد شده است (۱۱). سل مقاوم به دارو اعم از MDR و XDR در ایران نیز به ویژه در استانهای مرزی به یک موضوع بهداشتی ملزم به رسیدگی تبدیل شده است (۱۲). از بین کشور های هم مرز ایران، کشورهای جمهوری آذربایجان (۱۲)، ارمنستان و افغانستان (۱۲) از شیوع قابل توجهی برخوردار بوده اند. بار بهداشتی و اقتصادی MDR به علت کشندگی بالا، مزمن بودن و نیاز به مراقبت و درمان های طولانی مدت، بسیار هنگفت می باشد و به گزارش وزارت بهداشت نیز هزینه درمان سل مقاوم به دارو ۴۵ تا ۱۲۰ میلیون تومان می باشد (۱۳).

در ایجاد موتاسیون و در نتیجه مقاومت دارویی عواملی مهم از جمله نوع سویه های مایکوباکتریوم (به عنوان مثال سویه مستعد به جهش بیجینگ در آسیا (۱۴)) و نوع درمان در مورد MDR های با سابقه مصرف دارو مطرح می باشند (۱۵ و ۱۴) نوع داروهای تجویزی یک عامل بسیار مهم در درمان موفقیت آمیز قلمداد می گردد که این عامل نیز ارتباط مستقیم با تشخیص صحیح نوع مقاومت دارویی دارد. لذا مهمترین استراتژی در کنترل MDR تشخیص درست الگوی مقاومت دارویی و درمان آن است (۱۴). روش های سستی اپیدمیولوژیک و میکروبیولوژی به عنوان روش استاندارد جهت تعیین مقاومت دارویی و عوامل خطر قابل تغییر مطرح هستند، هر چند که زمان بر می باشند. مطالعه حاضر که با هدف تعیین الگوی مقاومت دارویی با استفاده از روش تناسبی و اپیدمیولوژی آن در استان آذربایجان شرقی به عنوان یک استان همجوار (هم مرز با جمهوری آذربایجان) انجام شد، اولین مطالعه در ایرن محسوب می گردد

## مواد و روشها

در یک بررسی مقطعی- طولی که در استان آذربایجان شرقی و در طی سالهای ۹۰ و ۹۱ انجام شده بود، کلیه بیماران اسهال مثبت ریوی ارجاعی به آزمایشگاه رفرنس شمال غرب کشور که بومی استان آذربایجان شرقی بودند، به عنوان گروه هدف در نظر

مطالعه حاضر شهر تبریز به ۸ منطقه جغرافیایی تقسیم بندی شد. منطقه ۱ شامل منطقه شمال شهر از محدوده محله امیرخیز به سمت شمال (ثقه الاسلام، شهرک ارم، رضوان شهر)، منطقه ۲ شامل: مرکز شهر در محدوده چرنداب(طالقانی،ابوریحان، حافظ)منطقه ۳ شامل منطقه شمال شرق ( شامل سیلاب، یوسف آباد، باغمیشه، عباسی، پاسداران) منطقه ۴ مرکز شهر به سمت بازار شامل مناطق آبرسان، چای کنار، امام خمینی، منصور، سرباز شهید). منطقه ۵ شامل منطقه مارالان، منطقه ۶ شامل شرق تبریز( ولیعصر، ائل گلی، میرداماد، زعفرانیه)، منطقه ۷ شامل: غرب تبریز( قره ملک، خطیب، لاله، اندیشه، شهرک طالقانی، حکم آباد و شهرک امام) و منطقه ۸ شامل محدوده چوست دوزان و کوچه باغ بود.. بر این اساس شیوع سل اسمیر مثبت ریوی در سال های ۹۰ و ۹۱ طبق شکل ۱ بود.

تشخیص بیماری فاصله داشتند، ۸ / ۶۰٪ (۶۲ مورد) از بیماران متاهل بوده، ۱۸/۶٪ (۱۹ مورد) مجرد، ۱۶/۷٪ (۱۷ مورد) از بیماران همسرانشان فوت کرده بود و ۳/۹٪ (۴ مورد) از آنها از همسرانشان جدا شده بودند. در مطالعه حاضر حداقل و حداکثر تعداد فرزند مسلولین متاهل به ترتیب ۰ و ۱۰ کودک بود( متوسط ۴ فرزند با انحراف معیار ۲/۴۵). در بررسی عفونت HIV در بیماران ۳ نفر ( ۲/۹٪) از بیماران مشکوک بودند که البته بررسی مجدد در آنها انجام نشده بود. ۳ نفر از بیماران(۵/۴٪) باردار بوده و یا در طی ۱ سال گذشته فارغ شده بودند و ۵/۸٪ (۶ بیمار) جزو بیماران با سابقه قبلی سل ( گروه درمانی ۲) بودند. توزیع فراوانی بیماران مسلول بر حسب متغیرهای مختلف در جدول ۱ قابل مشاهده است.( جدول۱) ۹۵ بیمار (۹۰/۴۷٪) بومی مرکز استان و ۱۰ بیمار(۹/۵۳٪) از روستاها و شهرستانهای اطراف استان بودند. در

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران مسلول بر حسب متغیرهای مختلف دموگرافیکی، محیطی و بالینی

نام متغیر	نام فاکتور	بیماران سل ریوی (n=۱۰۵٪)		بیماران سل ریوی حساس به داروی ضد سل n=۹۶٪		بیماران سل ریوی مقاوم به حداقل یک داروی ضد سل n=۹٪	
		فراوانی(٪)	حدود اطمینان ۹۵٪	فراوانی(٪)	حدود اطمینان ۹۵٪	فراوانی(٪)	حدود اطمینان ۹۵٪
جنسیت	مذکر	۵۰(۴۷/۶)	۵۷/۲-۳۸/۱	۴۴(۸۸)	۹۷-۷۸/۹۹	۲۱(۱۲)	۲۱-۲/۹۹
	مونث	۵۵(۵۲/۴)	۶۱/۹۵-۴۲/۸۵	۵۲(۹۴/۵)	۱۰۰-۸۷/۵	۳(۵/۵)	۵-۵/۳
سن، میانگین( انحراف معیار)	میانگین( انحراف معیار)	۳۳/۸۹(۲۳/۳)	۵۸/۵-۴۹/۳	۳۳(۲۳/۷)	۵۸-۴۸/۶	۷(۱۸/۱)	۷-۴/۹
فاصله زمانی تشخیص تا درمان	میانگین( انحراف معیار)	۱۸/۹(۶۳/۸)	۳۱-۶۷	۱۸/۹(۷۱/۹)	۳۳-۴/۵۲	۶(۳۹/۱)	۶-۱/۴۵
شغل	گروه کاری اداری	۱۱(۱۱/۳)	۴/۹۶-۱۷/۴	۱۱(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
	کارگر ماهر	۲۰(۲۰/۴)	۲۸/۴-۱۲/۴	۱۸(۹۰)	۱۰۰-۷۶/۹	۲(۱۰)	۲-۳۳/۲
	کارگر غیر ماهر	۱۷(۱۷/۳)	۲۴/۸-۹/۸	۱۶(۹۴/۲)	۱۰۰-۸۳/۱	۱(۵/۸)	۱-۱۶/۹
	خانه دار	۳۸(۳۸/۸)	۴۸/۵-۲۹/۲	۳۶(۸۵/۷)	۱۰۰-۵۷/۶۷	۳(۱۴/۳)	۳-۱۳/۸
	بیکار	۱۷(۷/۱)	۱۲/۲-۲/۰۲	۳۶(۹۴/۷)	۱۰۰-۸۷/۶	۲(۵/۳)	۲-۱۲/۴
	دانشجو-دانش آموز	۵(۵/۱)	۹/۵-۰/۷۴	۵(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
تحصیلات	بالا تر از دیپلم	۱۷(۷/۱)	۲/۰-۱۲/۲	۱۷(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
	دیپلم-دانشجو	۱۴(۱۴/۳)	۲۱/۲-۷/۴	۱۳(۹۲/۹)	۱۰۰-۷۸/۲	۱(۷/۱)	۱-۲۰/۰۶
	راهنمایی و متوسطه	۱۳(۱۳/۳)	۲۰-۶/۶	۱۳(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
	خواندن-نوشتن	۲۳(۲۳/۵)	۳۱/۹-۱۵/۱	۲۲(۹۴/۷)	۱۰۰-۸۷/۴	۱(۴/۲)	۱-۱۲/۴
	بیسواد	۴۱(۴۱/۸)	۵۱/۶-۳۲/۰	۳۵(۸۵/۴)	۱۰۰-۷۴/۶	۶(۱۴/۶)	۶-۲۵/۴
	تعداد افراد خانوار	میانگین( انحراف معیار)	۳/۹(۱/۸)	۴/۲-۳/۶	۴(۱/۹)	۴/۴-۳/۶	۴(۱/۱)
سابقه مهاجرت	بلی	۳۵(۳۳/۱)	۴۲/۵-۲۳/۷	۳۱(۸۸/۶)	۹۹/۱-۷۸/۱	۴(۱۱/۴)	۴-۲۱/۹
	خیر	۶۲(۶۳/۹)	۷۳/۵-۵۴/۳	۶۵(۹۲/۹)	۹۸/۹-۸۶/۹	۵(۷/۱)	۵-۱/۱۳
سابقه استعمال سیگار	بلی	۲۲(۲۱/۶)	۲۶/۱-۱۷/۸	۱۹(۸۷/۴)	۹۸/۳-۷۴/۵	۱۳(۱۳/۶)	۱۳-۲۵/۵
	خیر	۸۰(۷۸/۴)	۸۶/۴-۷۰/۴	۶۶(۹۵/۷)	۹۹/۸-۹۰/۲	۴(۵)	۴-۹/۸
عادت به استعمال قلیان	بلی	۹(۵/۹)	۱/۴-۱/۴	۶(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
	خیر	۹۵(۹۴/۱)	۹۸/۶-۸۹/۶	۸۸(۹۲/۶)	۹۷/۹-۸۷/۴	۷(۷/۴)	۷-۲۴/۵
اعتیاد به مواد مخدر	بلی	۲(۲)	۰-۴/۷	۱(۵۰)	۰-۱۰۰	۱(۵۰)	۱-۱۰۰
	خیر	۹۹(۹۸)	۱۰۰-۹۵/۲۷	۹۳(۹۳/۹)	۹۸/۶-۸۹/۲	۶(۶/۱)	۶-۱۳/۹
سابقه زندان	بلی	۱(۱)	۰/۹۴-۲/۹	۱(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
	خیر	۱۰۰(۹۹)	۱۰۰-۹۷/۶	۹۴(۹۴/۹)	۹۸/۶-۸۹/۶	۶(۶/۱)	۶-۱۰/۶
اعتیاد به الکل	بلی	۴(۴)	۰/۱۸-۷/۸	۴(۱۰۰)	۱۰۰	۰(۰)	۰
	خیر	۹۷(۹۶)	۹۹/۸-۹۲/۲	۹۰(۹۲/۸)	۹۷/۹-۸۷/۷	۷(۷/۲)	۷-۱۲/۳
سابقه بیماری خاص	بلی	۶۷(۶۴/۴)	۷۳/۶-۵۵/۲	۶۱(۹۱)	۹۷/۸-۸۴/۱۵	۶(۹)	۶-۱۵/۸۵
	خیر	۳۷(۳۵/۶)	۴۴/۸-۲۶/۴	۳۵(۹۴/۶)	۱۰۰-۸۷/۳	۲(۵/۴)	۲-۱۲/۷
سابقه واکسیناسیون	ناراد	۶۹(۶۷/۶)	۷۶/۷-۵۸/۵	۶۳(۹۱/۳)	۹۷/۹-۸۴/۷	۶(۸/۷)	۶-۱۵/۴
	دارد	۳۳(۳۲/۴)	۴۱/۵-۲۳/۳	۳۱(۹۲/۹)	۱۰۰-۸۵/۷	۲(۶/۱)	۲-۱۴/۳۷
نتیجه تست توپرکولین (mm)	میانگین( انحراف معیار)	۹/۳(۶/۹)	۱۰/۶-۷/۹۸	۹/۱(۶/۹)	۵۱-۷/۷	۸(۶/۹)	۸-۱۵/۳
سابقه بیمار سل در خانواده	دارد	۲۵(۲۴/۳)	۴۱/۵-۲۳/۳	۲۲(۸۸)	۱۰۰-۷۵/۳	۳(۱۲)	۳-۲۴/۷
	ناراد	۷۸(۷۵/۷)	۸۳/۹-۶۷/۷	۷۲(۹۲/۳)	۹۸/۲-۸۶/۳	۶(۷/۷)	۶-۱۳/۷
گروه درمانی	اول	۹۸(۹۴/۲)	۹۸/۷-۸۹/۷	۹۲(۹۲/۹)	۹۸/۶-۸۹/۲	۶(۶/۱)	۶-۱۰/۹
	دوم	۶(۵/۸)	۳-۱/۳	۴(۶۶/۷)	۱۰۰-۲۸/۹۹	۲(۳۳/۳)	۲-۱/۷



بر اساس اطلاعات موجود مناطق مختلف شهر تبریز، بر اساس تراکم بالا به ترتیب شامل شمال، جنوب و سپس جنوب غرب و شمال غرب می باشد. در توضیح، شمال و جنوب شهر به علت شرایط توپوگرافی و نامناسب بودن محیط و در نتیجه ارزان بودن قیمت، برای سکونت مهاجرین روستایی جذب بوده است (۲۰). بر اساس تحقیقات موجود در این زمینه از ویژگیهای دموگرافیکی ساکنین حواشی شمال و جنوب شهر می توان به جوان بودن جمعیت (تراکم بالای جمعیت ۱۴-۰ سال)، سطح تحصیلات پایین تر، نرخ بالای بیکاری و تسهیلات محدود زندگی اشاره نمود. در مطالعه حاضر انتظار بر این بود که با توجه به تراکم بالای جمعیت و همچنین پایین بودن سطح اقتصادی و اجتماعی در شمال و جنوب شهر، توزیع بیماران مسلولین در حواشی شمال و جنوب شهر بالا باشد این در حالیست که بیشترین فراوانی بیماران مسلولین در منطقه چوست دوزان - کوچه باغ (۱۲ بیمار) (شکل شماره ۱) و شرق تبریز (۱۲ بیمار) مشاهده شد. بر اساس گزارشات مربوطه، بیش تر ساکنان چوست دوزان از روستاهای مختلف آذربایجان و به خصوص منطقه ارسباران به این محله مهاجرت کرده اند. (۲۱)، اما در مورد منطقه پرشیوع شرق تبریز که ساکنان آن به نسبت از وضعیت اقتصادی اجتماعی بالاتری برخوردار هستند به تنها علت فرضی آن میتوان بالا بودن وسعت منطقه شرق تبریز اشاره نمود و به جرات می توان گفت نیاز به بررسی های بیشتر از نظر طغیان بیماری در منطقه (احتمال بسیار ناچیز اما بسیار مهم) می باشد. اما مناطق حواشی شمال و شمال شرق تبریز دومین مناطق پرشیوع سل را شامل می شدند که با توجه به وضعیت دموگرافیکی این مناطق، شیوع بالا در این مناطق دور از انتظار نیست. در توزیع بیماری در سطح شهر مسئله قابل تامل این بوده است که منطقه ۷ با تراکم بسیار بالای جمعیتی و وضعیت اقتصادی اجتماعی متوسط به پایین شیوع کمی در مقایسه با مناطق دیگر داشته است که نیاز به بررسی های دقیق تر و انجام مطالعات کوهورت در زمینه کم گزارش دهی و عوامل احتمالی دیگر را مطرح می کند.

در مطالعه حاضر شیوع مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل تقریباً ۹٪ بود (۶٪ در بیماران گروه درمانی ۱ و ۳۳٪ در بیماران گروه درمانی ۲). میانه شیوع مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل، در برآورد جهانی سال ۲۰۰۷ به ترتیب در گروههای درمانی ۱ و ۲، ۱۱ و ۲۵٪ بود (۲۲). با مقایسه این نتایج با برآورد های مطالعه حاضر، مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل در گروه درمانی جدید، نزدیک به ۵۰٪ میانه شیوع جهانی بود و این در حالیست که شیوع مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل در گروه درمانی ۲ نزدیک به ۱/۵ برابر برآورد جهانی بود. شیوع مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل در کشور جمهوری آذربایجان به عنوان کشور همسایه و هم مرز یا استان آذربایجان شرقی در گروههای درمانی ۱ و ۲ به ترتیب ۵۶ و ۸۴٪ بود. این آمار در مقایسه با شیوع برآورد جهانی و مطالعه حاضر بسیار متفاوت بوده و به عنوان یک منبع خطر بالقوه در منطقه محسوب می گردد لذا احتمال طغیان و افزایش ناگهانی و غیر قابل کنترل

در مطالعه حاضر ۸/۵۷٪ بیماران (۹ نفر) حداقل به یک داروی ضد سل مقاومت داشتند. بدین ترتیب ۳۳/۳٪ (۲ مورد) از بیماران مقاوم به دارو مربوط به گروه درمانی ۲ (بیماران با سابقه قبلی عفونت) و ۶/۷۱٪ بیماران (۶ مورد) جزو بیماران گروه درمانی ۱ (بیماران عفونی جدید) بودند. بیشترین فراوانی مقاومت دارویی مربوط به داروی استرپتومایسن (۵/۷٪) و کمترین فراوانی مربوط به اتامبوتول (۰/۹۵) بود. (جدول ۲) شیوع سل MDR در بیماران ۱/۹٪ (۲ مورد) برآورد شد و نکته قابل توجه این بود که یک مورد XDR در بین بیماران مشاهده شد که هر دو مورد مربوط به بیماران گروه درمانی ۱ بودند. الگوی مقاومت دارویی بر اساس گروه درمانی ۱ و ۲ در جدول ۲ مشاهده میگردد.

توزیع علائم بالینی بیماران مسلول بدین ترتیب بود: سرفه ۸۹ مورد (۸۷/۴)، درد سینه ۴۵ مورد (۴۳/۷٪) تنگی نفس ۵۶ مورد (۵۴/۴٪)، خلط ۹۱ مورد (۸۸/۳)، تب ۳۳ مورد (۳۲٪)، خلط خونی ۶۲ مورد (۶۰/۲٪) کاهش وزن ۲۳ مورد (۲۲/۳٪)، بی اشتهایی ۵۷ مورد (۵۵/۹٪) خس خس سینه ۵۴ مورد (۵۲/۴) ، ضعف ۳۳ مورد (۳۲٪) و خستگی ۴۵ مورد (۴۳/۷٪). در تحلیل رابطه علائم بالینی با مقاومت به حداقل یک داروی ضد سل هیچ کدام از علائم، رابطه معنی داری با مقاومت دارویی نشان ندادند. (جدول ۳)

با مقایسه بیماران گروه درمانی ۱ با گروه ۲ از نظر فراوانی مقاومت دارویی، رابطه آماری معنی داری بین گروه درمانی ۲ و مقاومت دارویی مشاهده شد (نسبت شانس = ۷/۷ و حدود اطمینان ۹۵٪ = ۱/۲-۳۰/۶). بیماران زن و مرد از نظر شانس مقاومت دارویی تفاوت معنی داری با هم نداشتند (نسبت شانس = ۰/۸۹ و حدود اطمینان ۹۵٪ = ۰/۲۷-۳/۱). همچنین بین سن بیماران و احتمال مقاومت دارویی ضد سل هیچ ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد ( $\beta = ۰/۰۴$  و  $SE(\beta) = ۰/۰۴$ )، قطر Purified protein (PPD derivative) در بیماران نیز هیچ ارتباطی با مقاومت دارویی نشان نداد ( $\beta = ۰/۱۱$  و  $SE(\beta) = ۰/۰۲$ ).

## بحث

در مطالعه حاضر ۸/۵۷٪ (۹ نفر) از بیماران مسلول از روستاها و شهرستانهای اطراف تبریز بودند. بر اساس گزارش مرکز آمار ایران ۶۰٪ جمعیت استان آذربایجان شرقی مربوط به شهرستانها و روستاهای اطراف استان می باشد (۱۹). بنابراین با توجه به نسبت پایین بیماران مسلول شهرستانها و روستاها در مقایسه با مسلولین شهر تبریز این طور تصور می شود که کم برآوردی و کم گزارش دهی از شهرستانها و روستاها وجود داشته باشد و به دنبال آن درصد قابل توجهی مسلولین پنهان در سطح استان، به عنوان مخزن سرایت بیماری که نیاز فوری به بیماریابی و کنترل بیماری دارند وجود داشته باشد.

تقسیمات جغرافیایی سطح شهر تبریز نشان می دهد، مرکز شهر به لحاظ تمرکز فعالیت خدماتی - تجاری از تراکم پایین تری برخوردار است. لذا بنظر می رسد با فاصله گرفتن از مرکز و کاهش سهم فضاهای مذکور بر تراکم جمعیت افزوده می شود.

مربوط به اتامبوتول بود که با مقایسه ی الگوی مقاومت دارویی بر اساس داروهای مختلف همخوانی با نتایج مشابه وجود داشته است (۲۶-۲۴).

با بررسی رابطه ی بین علایم بالینی با مقاومت دارویی ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد. در مطالعه ی انجام یافته توسط Massi (۲۰۱۱) و همکاران در اندونزی بین علامت خلط خونی و مقاومت دارویی ارتباط آماری معنی داری وجود داشت (P=۰/۰۰۳) هر چند با کنترل عوامل مخدوش کننده ی احتمالی این رابطه ی معنی دار حفظ نشد (۳۰) همچنین هر چند در بیماران MDR شناسن داشتن سرفه ی مزمن بالا بود ولی این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود (۳۰)

### نتیجه گیری

به نظر می رسد، بیماریابی و غربالگیری افراد در معرض خطر در شهرستانها و روستا های استان جهت کشف بیماران مسلول پنهان و احتمالا مقاوم به دارو ضروری است. آزمایش و تشخیص سریع مقاومت دارویی در اولین فرصت با استفاده از روشهای مولکولی در گروه درمانی ۲ (بیماران با سابقه عفونت قبلی) به علت داشتن احتمال بالای مقاومت دارویی توصیه می گردد. انجام یک مطالعه کوهورت و تحلیل علت تفاوت های چشمگیر در توزیع بیماری در سطح شهر پیشنهاد می گردد. از محدودیت مطالعه حاضر، تعداد محدود حجم نمونه بود که تحلیل عوامل مختلف بر مقاومت دارویی را با مشکل مواجه نمود.

مقاومت به داروی ضد سل وظیفه کنترل دقیق و مداوم مقاومت به داروی ضد سل را خطیر کرده است. شیوع بیماران MDR در مطالعه ی حاضر ۱/۹٪ بر آورد شد. به گزارش WHO، متوسط شیوع بیماران MDR در گروه درمانی ۱ و ۲، در منطقه ی خاورمیانه به ترتیب ۳/۴٪ و ۲۱٪ بود (۲۳) اما این بر آوردها در کشور جمهوری آذربایجان به ترتیب ۲۲/۳ و ۵۵/۸٪ بود (۲۲). در این مطالعه در گروه درمانی ۲ هیچ مورد MDR پیدا نشد که البته به طور قطع علت آن مربوط به کم بودن حجم نمونه در بیماران گروه درمانی ۲ بوده است. با مقایسه ی نتایج مطالعات مختلف در مرکز کشور، متوسط شیوع MDR در تهران ۱۸/۳٪ بر آورد شد (۲۶-۲۴) در تمامی مطالعات سابق انجام یافته بیماران ملیت ها و کشورهای مختلف از جمله افغانستان و عراق نیز در مطالعه شرکت داشتند علاوه بر آن در صد قابل توجهی از بیماران سایر استانها نیز بوده اند که به علت مشکل در درمان و احتمال بالای مقاومت دارویی به مرکز سل کشور ارجاع داده شده بودند. بی شک این دو امر بسیار مهم، نقش بسیار بر جسته ای در افزایش کاذب مقاومت دارویی داشته است، این در حالیکه در مطالعه ی ما تنها بیماران بومی استان آذربایجان شرقی حضور داشتند.

در بررسی رابطه ی بین گروه درمانی و مقاومت به دارو ارتباط آماری قوی بین بیماران با سابقه ی قبلی سل و مقاومت به دارو مشاهده شد که این نتیجه توسط تعدادی از مطالعات تایید شده است (۲۹-۲۷)

از نظر فراوانی مقاومت دارویی بر اساس داروهای مختلف بیشترین فراوانی مقاومت مربوط به استرپتوماسین و کمترین آن

## References

1. Tripathi RP, Tewari N, Dwivedi N, Tiwari VK. Fighting Tuberculosis: An Old Disease with New Challenges. *Medicinal Research Reviews* 2005; **25**(1): 93-131.
2. Organization WHO. *Global Tuberculosis Control*. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Organization WHO *Tuberculosis MDR-TB & XDR-TB 2011 progress report*. [http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet\\_mdr\\_progress\\_march\\_2011.pdf](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet_mdr_progress_march_2011.pdf).
4. Gay Ducati R, Ruffino-Netto A, Augusto Basso A, Santiago Santos D, Oswaldo Cruz M, de Janeiro R. The resumption of consumption in a review on tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; **101**(7): 697-714.
5. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis—implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; **356**: 656-659.
6. Organization WHO. *Global Tuberculosis Control*. Geneva: World Health Organization; 2010.
7. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; **194**: 479-785.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Acquired multidrug-resistant tuberculosis Buenaventura, Colombia, 1998. *MMWR Morb Morta Wkly Rep* 1998; **47**: 759-761.
9. Espinal MA, Baez J, Soriano G, Garcia V, Laszlo A, Reingold AL. Drug-resistant tuberculosis in the Dominican Republic: results of a nationwide survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; **2**: 490-498.
10. Garcia-Garcia ML, Jimenez-Corona ME, Ponce-de-Leon A, Jimenez Corona A, Palacios-Martinez M, Balandrano-Campos S. Mycobacterium tuberculosis drug resistance in a suburban community in southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; **4**(12): S168-170.
11. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
12. Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M. Tuberculosis and drug resistance in Iran. *Zahedan Medical Science Research Journal* 2010; **12**(3): 2-6.
13. <http://www.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=1&pageid=127&newsview=17631>.
14. Yew WW, Leung Ch. Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007. *China Spirology* 2008; **13**: 21-46.
15. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the

- Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype Mycobacterium tuberculosis and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 736-743.
16. Sharma S, Kaushik G, Jha B, George N, Arora SK. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among newly diagnosed cases of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2011; **133**(3): 308-311.
  17. World Health Organization: *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. In Report no. 4. WHO/HTM/TB/2008. 394 Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
  18. World Health Organization: *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. In WHO/TB/96.216 Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
  19. www.amar.org.ir
  20. Ghorbani R, Analysis of Population Density Distribution Tabriz using Statistical Package of 1 Geographical Studies, *Geographical Research Quarterly* 2006; **54**: 123-136.
  21. Zoghi F, Niknam L. *Tabriz In Over Time*. Yaran publication, Tehran, 1374. PP: 115-136.
  22. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et.al. Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of anti tuberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; **373**(9678): 1861-1873.
  23. WHO. Regional office for the eastern Mediterranean. Stop tuberculosis. Epidemiological situation. DOI: <http://www.emro.who.int/tuberculosis/epidemiological-situation/epidemiological-situation.html>.
  24. Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, Khazampour M, Velayati AA. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB center in Iran: a retrospective analysis. *J Infect Dev Ctries* 2011; **5**: 511-519.
  25. Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, Kazempour M, Esmaeili M, Farnia P. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the national TB referral center in Iran-eight years of surveillance. *Int J Infect Dis* 2009; **13**: 236-240.
  26. Bahrmand AR, Velayati AA, Bakayev VV. Treatment monitoring and prevalence of drug resistance in tuberculosis patients in Tehran. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; **4**: 544-549.
  27. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; **194**: 479-485.
  28. Lukoye D, Adatu F, Musisi K, William Kasule G, Were W, Namonyo Kalamya J, et.al. Anti-Tuberculosis Drug Resistance Among New And Previously Treated Sputum Smear-Positive Tuberculosis Patients In Uganda: Results Of The First National Survey. *PLOS ONE* 2013; **8**(8): 9-1.
  29. Meskel DW, Abate G, Lakew M, Goshu S, Aseffa A. Anti-tuberculosis drug resistance among retreatment patients seen at St Peter Tuberculosis Specialized Hospital. *E thiop Med J* 2008; **46**(3): 219-225.
  30. Massi MN, Wahyuni S, Halik H, Yusuf I, Leong F.J. Source Drug resistance among tuberculosis patients attending diagnostic and treatment centers in Makassar, Indonesia author(s): *Int J Tuberc Lung Dis*; **15**(2011): 4.