

بررسی مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم‌ها

نویسندگان: دکتر ملیحه السادات محمدی^۱، دکتر گیتی ثمر^۲،
دکتر احمد رضا بهره مند^۳، دکتر عارف امیرخانی^۴

خلاصه

در این مقاله حدود ۲۲۷۲ بیمار که از نقاط مختلف کشور (از تاریخ ۱/۶/۷۲ الی ۲۹/۱۲/۷۲) برای ارزیابی وضعیت بیماری ریوی خود به انستیتو پاستور ایران، بخش تحقیقات بیماریهای ریوی مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد حدود ۳۰ مورد مایکوباکتریوم آتیپیک و ۱۵۶ مورد مایکوباکتریوم توپرکولوزیس بوده است، یعنی در کل ۱۸۶ مورد مثبت و در مورد هر بیمار با کشت مثبت، آنتی بیوگرام به روش تناسب ساده با ۷ داروی اتامبوتول، اتیونامید، تیوفتو ۲ - کریوکسیلیک اسید هیدروژید، کاتامایسین، ریفامپین، استرپتومایسین و ایزونیاژید انجام شد، که ۶ دارو جنبه درمانی و تیوفتو ۲ - کریوکسیلیک اسید هیدروژید جهت افتراق مایکوباکتریوم توپرکولوز از مایکوباکتریوم بوویس به کار رفته است و نتایج آنتی بیوگرام نشان داده که مقاومت دارویی تابعی از جنس، شغل و محل زندگی نبوده ولی در انواع ریوی مقاومت دارویی بیشتری نسبت به انواع خارج ریوی مشاهده شده است و همچنین در سن ۳۰-۲۱ سالگی مقاومت بیشتری نسبت به بقیه گروههای سنی وجود داشته، در ضمن بالاترین درصد مقاومت مربوط به ایزونیاژید و کمترین درصد مقاومت مربوط به کاتامایسین بوده است.

کلید واژه: مقاومت دارویی - مایکوباکتریوم های آتیپیک - مایکوباکتریوم توپرکولوزیس -

درمان.

مقدمه:

بیماری سل یکی از مهمترین بیماریهای عفونی به حساب می آید و با اینکه متجاوز از یکصد سال از کشف عامل ایجاد کننده آن به وسیله روبرت کُخ می گذرد، در هر سال متجاوز از سه میلیون قربانی می گیرد، دلیل اینکه بیماری سل هنوز به طور کامل مقهور اراده بشر

نگریده عبارتند از (۱):

۱- طبیعت مزمن و طولانی بیماری که به آهستگی مبتلایانش را تحلیل می برد و در نتیجه لزوم یک حرکت ضربتی و حساب شده را در مبارزه با آن بر نمی انگیزد.
۲- طولانی بودن دوره درمان که گاه به چند سال نیز ممکن است برسد، که خود باعث

دلسردی و بی توجهی بیماران و اطرافیانشان نسبت به ادامه درمان می شود.
۳- ترس بی مورد و نگرش غلط نسبت به این بیماری و مبتلابان به آن.
مسئله پیدایش بیماران مقاوم در برابر درمان های دارویی ضد سل از ابتدای کشف این داروها مطرح بوده و با توجه به تمام تمهیدات به

(۱) دکتری علوم آزمایشگاهی - انستیتو پاستور ایران
(۲) متخصص بیماریهای عفونی - بیمارستان امام خمینی تهران
(۳) میکروبیولوژیست - سرپرست بخش تحقیقات بیماریهای ریوی
(۴) اپیدمیولوژیست - سرپرست بخش اپیدمیولوژی و آمار انستیتو پاستور ایران

عمل آمده در زمینه مقاومت دارویی، هنوز مشکلاتی در این زمینه مطرح می باشد. بروز مقاومت به داروهای جدید زنگ خطری است که آینده نامطمئن تری را در امر مبارزه با سل اعلام می نماید، زیرا در صورت تکثیر باسیل های مقاوم به چند دارو و انتشار بیماری به وسیله آنها، عدم موفقیت درمانی امری کاملاً قابل پیش بینی است از علل عمده پیدایش مقاومت، انتخاب ناصحیح رژیم دارویی و مهم تر از آن عدم همکاری بیماران در انجام جدی و منظم مراحل درمان است.

هدف و طرح تحقیق:

طرح تحقیقی گروه ما شامل بررسی مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم توبریکولوزیس و مایکوباکتریوم های آتیپیک است. در این طرح مشخص می کنیم که بالاترین درصد مقاومت مربوط به کدام داروها می باشد. آیا مقاومت دارویی ارتباط معناداری با سن، جنس، نوع نمونه و سایر متغیرها داشته یا خیر. در نتیجه برای کلیه موارد مثبت آنتی بیوگرام گذاشته و وضعیت مقاومت دارویی را در هر بیمار مورد ارزیابی قرار می دهیم.

مواد مورد نیاز شامل:

- ۱- محلول N - استیل NaOH - سیستئین
- ۲- بافر خنثی سازی که همان بافر فسفات 0.675μ می باشد.
- ۳- محیط لوین اشتاین جانسون
- ۴- محیط های آنتی بیوگرام
- ۵- معرف های شیمیایی و محیط های تشخیص افتراقی برای تعیین هویت مایکوباکتریوم ها

روش کار طبق متد CDC:

نحوه عملکرد ما به این ترتیب بوده که ابتدا

برای هر نمونه مراحل هضم، پاکسازی و تغلیظ انجام می شد. به این ترتیب که از محلول N - استیل NaOH ۴٪ استفاده می نمائیم و نحوه آلودگی زدایی در مورد نمونه های مختلف را به ترتیب زیر انجام می دهیم. برای آماده سازی نمونه از لوله سانتریفوژ پلاستیکی ۵۰ میلی لیتری استفاده می نمائیم، N - استیل NaOH را با حجمی برابر با حجم نمونه به آن اضافه می نمائیم. بعد از محکم نمودن در لوله، آن را وارونه کرده، به هم زده و ۲۰-۱۵ دقیقه به حال خود رها می کنیم و به طور متناوب با دست می چرخانیم. باید توجه خاصی به زمان آماده سازی نمونه ها مبذول داشت، به این معنی که زمان نباید از ۲۰ دقیقه بیشتر شود. بعد از انجام مراحل هضم و پاکسازی، بافر فسفات با $pH=6/8$ را به لوله اضافه می نمائیم تا مقداری که بالای خط ml ۵۰ قرار گیرد، سپس به خوبی مخلوط نموده و بعد نمونه را با استفاده از سانتریفوژ ۳۰۰۰-۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه تغلیظ می نمائیم. استفاده از سانتریفوژ یخچال دار و سرعت های بالا برای جداسازی بهتر مایکوباکتریوم ها لازم می باشد.

پس از سانتریفوژ، با احتیاط تمام، مایع قسمت بالایی لوله را خالی می نمائیم، مقدار کمی بافر فسفات با $pH=6/8$ به مقدار $1.2 ml$ به آن اضافه می کنیم و بعد با یک پی پت پاستور مجدداً رسوب را به حالت معلق درمی آوریم و بعد از نمونه تغلیظ شده، برای تهیه اسمیر و تلقیح بر روی محیط کشت استفاده می نمائیم. pH نهایی نمونه به شدت میزان رشد مایکوباکتریوم ها را تحت تأثیر قرار می دهد و به همین دلیل باید حتی الامکان نزدیک به حالت خنثی نگهداری شود. در ضمن از رسوب تهیه شده ۲ عدد لام آماده می کردیم و به روش های زیل - نلسون و فلورسنت رنگ آمیزی و مورد

بررسی قرار می دادیم.

بعد از رشد مایکوباکتریوم ها بر سطح محیط لوین اشتاین جانسون به تعیین هویت مایکوباکتریوم ها پرداخته به این ترتیب که در ابتدا به بررسی دمای متوسط و سرعت رشد در مقابل نور و ایجاد پیگمان و عدم ایجاد آن می پرداختیم و بعد به وسیله ۳ تست نیاسین، نیترات، و کاتالاز، مایکوباکتریوم های آتیپیک را از مایکوباکتریوم توبریکولوز جدا می کردیم.

بعد تعیین هویت نهایی به وسیله تست های اوره آز - آریل سولفاتاز، تست احیاء تلوریت پتاسیم، برداشت آهن، رشد در برابر کلرور سدیم و هیدرولیز توئین ۸۰ انجام می گرفت.

بعد از اینکه هویت مایکوباکتریوم ها مشخص شد، شروع به آنتی بیوگرام نمونه ها می کردیم. به این ترتیب که محیط کشت لوین اشتاین جانسون که داروی مورد نیاز با غلظت های معین به آن افزوده شده در لوله های 17×170 میلیمتر تقسیم و در $37^{\circ}C$ منعقد می شود و پس از حصول اطمینان از عدم آلودگی در $4^{\circ}C$ نگهداری می شود و تا ۲ ماه قابل استفاده می باشد. از باسیل های مورد مطالعه سوسپانسیون هایی به غلظت های 10^{-1} ، 10^{-3} ، 10^{-5} تهیه می نمائیم، به این ترتیب که ابتدا سوسپانسیون معادل غلظت ۱ مک فارلند درست می کنیم (mg/ml) و بعد ۳ لوله برداشته، در لوله اول CC ۴/۵ آب مقطر استریل، در لوله دوم و سوم CC ۹/۹ آب مقطر استریل افزوده و بعد از سوسپانسیون که تهیه کردیم، CC ۰/۵ به لوله اول اضافه کرده، خوب مخلوط می نمائیم و بعد CC ۰/۱ کشیده به لوله دوم اضافه می کنیم، خوب مخلوط کرده و CC ۰/۱ از آن را به لوله سوم اضافه می کنیم. به این ترتیب رقت های 10^{-1} ، 10^{-3} ، 10^{-5} بدست می آوریم. از رقت های تهیه شده، در ۲ لوله محیط کشت

جدول شماره ۴ مقاومت دارویی را در گروه‌های سنی مختلف نشان می‌دهد که با $P > 0.05$ اختلاف معنی‌داری از جهت مقاومت دارویی در بین گروه سنی (۲۱-۳۰) نسبت به سایر گروه‌های سنی دیده می‌شود و به همان دلیل ذکر شده در جدول قبل این آزمون فقط در مورد مایکو باکتریوم

دارویی در مایکو باکتریوم توبرکلوزیس به یک دارو و بیشترین نوع مقاومت دارویی در مایکو باکتریوم‌های آتیپیک مربوط به ۴ دارو و بیشتر بوده است.

جدول شماره ۲ مقایسه‌ای است بین مقاومت دارویی نمونه‌های ریوی و خارج ریوی

حاوی هر یک از داروهای موردنظر، به مقدار 0.2 ml ، تلقیح به عمل می‌آید و از غلظت 10^{-6} mg/ml نیز که علاوه بر رقت‌های بالا تهیه کردیم، فقط در لوله شاهد تلقیح می‌شود. نتایج آزمایش در روز ۲۸ تلقیح، قرائت می‌گردد و تعداد پرگنه‌ها در سطح محیط شمارش می‌شوند. تعداد پرگنه‌ها در

محیط شاهد بدون دارو، تعداد باسیل‌های زنده موجود در 0.2 ml ماده تلقیح شده را نشان می‌دهد و تعداد پرگنه‌ها در سطح محیط حاوی دارو، تعداد باسیل‌های مقاوم به آن داروی موجود در همان ماده تلقیح شده را مشخص می‌کند.

نسبت تعداد باسیل‌های مقاوم هر دارو به تعداد باسیل‌های زنده در ماده تلقیح شده اگر از حدی که نسبت بحرانی برای مقاومت نامیده می‌شود کمتر باشد، سویه باسیل نسبت به آن دارو حساس و اگر معادل آن حد یا بیشتر باشد، آن سویه مقاوم تلقی می‌شود.

اگر سویه‌ای بعد از ۲۸ روز مقاوم باشد، قرائت بعدی ضرورتی ندارد ولی اگر سویه حساس باشد، قرائت مجدد در روز ۴۲ تلقیح صورت می‌گیرد و نتیجه نهایی به دست می‌آید.

نتیجه و بررسی:

جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که بیشترین موارد نمونه‌ها با $19/3\%$ به یک دارو مقاومت نشان داده‌اند و کمترین نمونه‌ها با $1/6\%$ به سه دارو مقاومت نشان داده‌اند. از طرفی همانظوری که از جدول برمی‌آید $8/6\%$ موارد مثبت نمونه‌ها، مقاومت به ۴ دارو و بیشتر را نشان داده‌اند که مقایسه بین نوع مایکو باکتریوم‌ها و مقاومت دارویی آنها، این مسئله را نشان می‌دهد که بیشترین نوع مقاومت

نوع آلودگی تعداد دارو	MTB		MOTT		تعداد کل	
	%	N	%	N	%	N
یک دارو	۲۲	۲۰/۵	۴	۱۳/۳	۲۶	۱۹/۳
دو دارو	۳	۱/۹	۶	۲۰	۹	۴/۸
سه دارو	۱	۰/۶	۲	۶/۶	۳	۱/۶
چهار دارو و بیشتر	۲	۱/۲	۱۴	۴۶/۶	۱۶	۸/۶
حساس	۱۱۸	۷۵/۶	۴	۱۳/۳	۱۲۲	۶۵/۵
جمع	۱۵۶	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	۱۸۶	۱۰۰

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مقاومت به چند دارو بر حسب نوع آلودگی در سال ۱۳۷۲

MTB: مایکو باکتریوم توبرکلوزیس، MOTT: مایکو باکتریوم‌های آتیپیک

توبرکلوزیس انجام شده است.

جدول شماره ۵ نشان می‌دهد که بیشترین درصد مقاومت‌های دارویی پس از تیوفنو ۲- کربوکسیلیک اسید هیدروزید مربوط به ایزونیازید با $13/4$ درصد و کمترین آن مربوط به کاناماسین با $3/5$ درصد بوده است و تیوفنو ۲- کربوکسیلیک اسید هیدروزید

به دلیل اینکه جنبه درمانی ندارد و جهت افتراق مایکو باکتریوم توبرکلوزیس از مایکو باکتریوم آتیپیک به کار می‌رود در نتیجه ایزونیازید به عنوان مقاومترین

که دیده شده مقاومت دارویی در نمونه‌های ریوی نسبت به خارج ریوی مقدار بیشتری است و همچنین مقاومت به چند دارو در نمونه‌های ریوی بیشتر از نمونه‌های خارج ریوی می‌باشد.

جدول شماره ۳ مقاومت دارویی را در مردان و زنان مقایسه کرده که با استفاده از آزمون Goodness of fit و $P > 0.05$ دیده

می‌شود که اختلاف معنی‌داری از جهت مقاومت دارویی در بین مردان و زنان دیده نمی‌شود که این در مورد مایکو باکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد. چون در گروه مایکو باکتریوم آتیپیک به علت مقاومت بیشتر از 90% انجام این آزمون بی‌معنی است.

دارو حائز اهمیت است. از ۲۲۷۲ بیمار حدود ۱۸۶ مورد کشت مثبت بدست آمده و تنها ۴ مورد بیمار اسمیر مثبت و کشت منفی داشتیم که آنتی بیوگرام فقط در مورد اول امکان پذیر بود. از این تعداد (موارد کشت مثبت) ۳۰ مورد آتیپیک می‌باشد. نتایج این تحقیق نشان داده که

نوع نمونه تعداد دارو	خارج ریوی		ریوی		تعداد کل	
	%	N	%	N	%	N
یک دارو	۸	۲۱	۲۸	۱۸/۹	۲۶	۱۹/۳
دو دارو	۰	۰	۹	۶/۰۸	۹	۴/۸
سه دارو	۰	۰	۳	۲	۳	۱/۶
چهار دارو و بیشتر	۱	۲/۶	۱۵	۱۰/۱	۱۶	۸/۶
حساس	۲۹	۷۶/۳	۹۲	۶۲/۸	۱۲۲	۶۵/۵
جمع	۳۸	۱۰۰	۱۴۸	۱۰۰	۱۸۶	۱۰۰

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مقاومت به چند دارو در نمونه‌های ریوی و خارج ریوی در سال ۱۳۷۲

R		واکنش به داور جنس
%	N	
۴۷	۱۶	مرد
۵۲/۱	۱۸	زن
۱۰۰	۲۴	جمع

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی مقاومت دارویی بر حسب جنس در سال ۱۳۷۲

خوشبختانه بیماران مقاوم به چند دارو بسیار کم می باشند. به این ترتیب که فقط ۱/۶٪ از نمونه ها مقاومت به چند دارو را در مجموع هر دو گروه تیپیک و آتیپیک نشان داده اند و ۱۹/۲٪ از نمونه ها در مجموع هر دو گروه مقاومت به یک دارو نشان داده اند.

درصد مقاومت در نمونه های ریوی بیشتر بوده و همچنین در گروه سنی ۳۰-۲۱ مقاومت بیشتری نسبت به سایر گروهها دیده شده، بالاترین درصد مقاومت مربوط به داروی ایزونیاژید و کمترین درصد مقاومت مربوط به کانامایسین می باشد.

توصیه و پیشنهادات:

در مورد عود بیماری، در صورتیکه پس از یک دوره درمان صحیح، عود بیماری ملاحظه شد، حتی تا ۲۴ ماه بعد از قطع درمان، نباید چنین نتیجه گرفت که بهره گیری از داروهای مصرفی در درمان قبلی دیگر صحیح و مجاز نیست، بلکه همانطور که در مطالعات بالینی (پروفسور بروث) و سایر مراکز درمانی مشخص شده، امکان دارد میکروب هایی که موجب عود بیماری شده اند، همچنان نسبت به داروهای مصرف شده حساس بوده و ادامه درمان با آنتی بیوتیک های به کار رفته قبلی موجب بهبود عود بیماری گردد (۲).

معمولاً مقاومت میکروبی نزد مسلولی که

تاکنون درمان نشده فراوان نیست، مگر در مواردیکه سرایت توسط مسلولی که قبلاً تحت معالجه با آنتی بیوتیک ها بوده، صورت گرفته یا ابتلای به بیماری به علت تماس یا اشتغال در درمانگاههای ریوی یا بخش و بیمارستان معلولین انجام شده باشد.

برای جلوگیری از مقاومت میکروبی، روندی که در آزمایشگاههای تشخیص سنل انجام می شود، باید به این صورت باشد که پاسخ آنتی بیوگرام همیشه با تفسیر انجام شود. به این معنی که در جواب آزمایش توضیح داده شود که درصد مقاومت به آنتی بیوتیک مورد نظر به چه اندازه است و در ضمن مقدار غلظت آنتی بیوتیک مصرفی چقدر بوده است، زیرا در یک زمان سوش های میکروبی موجود در ضایعات ریوی یک بیمار از نظر مقاومت در یک طراز نیستند. مثلاً ممکن است میکروب های حفره سلی کاملاً مقاوم و میکروبهای انفیلتراسیون سلی در همان زمان مقاومت کمتری داشته یا هنوز حساسیت خود را حفظ کرده باشند.

روند درمانی پیشنهاد شده در موارد مقاومت دارویی شامل موارد زیر میباشد (۳، ۴، ۵):

داروهایی از دسته Quinolones سبب ممانعت از فعالیت gyrase باکتری می گردد و شامل بر Ofloxacin, Ciprofloxacin, Di-floxacin که MIC=0.2-1mg/lit می باشد و Norfloxacin, pefloxacin و Enoxaccin که MIC=2-8mg/lit می باشد.

مایکوباکتریوم فورتوایتوم و چلونه ای به آمیکاسین و Ciprofloxacin حساس هستند ولی حساسیت متفاوت به اریترومایسین، Cefoxitim, Minocycline و Imipenem نشان داده اند.

اغلب مایکوباکتریوم های آتیپیک که مقاومت نسبت به داروهای معمول سل را نشان می دهند، تحت درمان با Quinolones قرار می گیرند که موارد موفق در درمان با این

ترکیبات در مورد مایکوباکتریوم فورتوایتوم و چلونه ای در چند مقاله به صورت case report گزارش شده است.

برای جلوگیری از ایجاد مقاومت دارویی ترکیب چند دارو در یک کیپسول را پیشنهاد کرده اند که برای راحتی بیشتر بیمار می باشد، مثلاً ادغام ریفامپین + ایزونیاژید (در حال حاضر در ایلات متحده استفاده می شود) و همچنین ترکیب ریفامپین + ایزونیاژید + پیرازین آمید. در یک بررسی ۳ روش درمانی در مورد

R		واکنش به داور گروه های سنی
%	N	
۵/۸	۲	۰-۱۰
۵/۸	۲	۱۱-۲۰
۳۲/۳	۱۱	۲۱-۳۰
۲۰/۵	۷	۳۱-۴۰
۱۱/۷	۴	۴۱-۵۰
۱۴/۷	۵	۵۱-۶۰
۸/۸	۳	۶۱+
۱۵۶	۲۴	جمع

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی مقاومت دارویی بر حسب گروه های سنی در سال ۱۳۷۲ (مقاومت ۱ تا ۴ دارو) R=

افرادی که مقاومت دارویی به داروهای خط اول سل نشان می دهند پیشنهاد شده است و تغییر وضعیت لام آنها و همچنین کشت آنها بعد از ۳ ماه از درمان مورد مقایسه قرار گرفته است.

رژیم A: کانامایسین، اتامبوتول، ایزونیاژید و PAS

رژیم B: کانامایسین، اتامبوتول، ایزونیاژید و سیکلوسرین

رژیم C: کانامایسین، اتامبوتول، ایزونیاژید و آفلوکساسین

با رژیم A لام مستقیم ۷۲٪ از بیماران و کشت ۶۷٪ از بیماران بعد از ۳ ماه منفی شده است.

Total		M.O.T.T				MTB complex				وضعیت آلودگی	
R	S	R	S	R	S	R	S	R	S		
%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	نوع دارو	
۱۳/۴	۴۵	۱۴/۵	۱۴۱	۱۸/۷	۲۵	۶/۴	۵	۹/۹	۲۰		۱۵/۲
۷/۱	۲۴	۱۶/۷	۱۶۲	۱۱/۲	۱۵	۱۹/۳	۱۵	۲/۴	۹	۱۶/۵	۱۴۷
۶/۸	۲۲	۱۶/۸	۱۶۳	۱۳/۵	۱۸	۱۵/۵	۱۲	۲/۴	۵	۱۶/۹	۱۵۱
۶/۲	۲۱	۱۷	۱۶۵	۱۴/۲	۱۹	۱۴/۲	۱۱	۰/۹	۲	۱۷/۳	۱۵۳
۵۵/۵	۱۸۶	۰	۰	۲۲/۵	۳۰	۰	۰	۷۷/۲	۱۵۶	۰	۰
۷/۱	۲۴	۱۶/۷	۱۶۲	۱۱/۲	۱۵	۱۹/۴	۱۵	۴/۴	۹	۱۶/۵	۱۴۷
۳/۵	۱۲	۱۷/۹	۱۷۴	۸/۲	۱۱	۲۴/۶	۱۹	۰/۴۹	۱	۱۷۴	۱۵۵
۱۰۰	۳۳۵	۱۰۰	۹۶۷	۱۰۰	۱۳۳	۱۰۰	۷۷	۱۰۰	۲۰۲	۱۰۰	۸۴۰
				مقاوم				مقاوم			

جدول شماره ۵: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مقاومتهای دارویی بر حسب وضعیت آلودگی در سال ۱۳۷۲

INH: ایزونیاژید، SM: استرپتومایسین، RMP: ریفامپین، EMB: اتامپوتول، TCH: تیوفلوآز-کربوکسیلیک اسید هیدروژید، ETH: انتیونامید، KM: کانامایسین

یافت. امید است این مطالعه بتواند راهنمایی برای آزمایشگاههای تشخیص سل و دست اندرکاران درمان باشد.

کوتاه مدت تری را فراهم سازد. اگر این پیشرفت ها میسر گردد، امید به تسریع در امر کنترل و درمان سل در جهان در حال توسعه به نحوی اساسی افزایش خواهد

است. بهترین است برای با رژیم B لام مستقیم ۶۹٪ از بیماران و کشت ۶۱٪ از بیماران بعد از ۳ ماه منفی شده است. با رژیم C لام مستقیم ۸۲٪ از بیماران و کشت ۷۲٪ از بیماران بعد از ۳ ماه منفی شده است. انشا... تحقیقاتی در ضمن در این مقاله عنوان شده که علت مقاومت دارویی در ۷۰٪ بیماران به علت درمان نامنظم می باشد. در انتها باید گفت، طبق گزارشاتی که در بیشتر مقالات مربوط به مقاومت دارویی وجود دارد و در این بررسی نیز نشان داده شده که مصرف منظم دارو برای توفیق در درمان اهمیت اساسی دارد و در صورت امکان بهترین روش، اجرای رژیم هایی است که کاملاً تحت نظارت باشند.

منابع:

berculosis caused by MDR tubercle bacilli among patient with HIV infection, *Ann. Int. Med.*, 1992, 117:177-83.

44(3): 757.

4- Popkin B., *Bulletin WHO*, Global Tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000, 1988; 38(4):352.

5- Fischima A., & et al., An out break of tu-

۱- طباطبایی- جواد، ولایتی- علی اکبر- منابع سل شناسی، ۱۳۷۱، ۵-۳.

۲- سمپوزیوم سالانه سل کشور، ۱۳۶۶، ۱۶۶-۱۶۵.

3- Kenyon S., *British Med. Bulletin*, 1988;