

بررسی مقاومت دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی نسبت به افلوکساسین و سیپروفلوکساسین در سویه های جدا شده از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز

عبدالناصر رفیع^{۱*}، سیدرضا مودب^۱، رحمان رادمهر^۲

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی و مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، ^۲ آزمایشگاه مرکزی استان آذربایجان شرقی،

تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۳۰، تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۱۵

Drug resistance study of *Mycobacterium tuberculosis* strains and mycobacteria other than tubercle bacilli strains to ofloxacin and ciprofloxacin isolated from patients admitted to research center for TB and pulmonary diseases of Tabriz

Rafi A.*¹, Moaddab S.R.¹, Radmehr R.²

¹Medical Laboratory Sciences Department and Research Center for TB and Pulmonary Diseases, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, ² East Azarbaijan Central Laboratory, Tabriz, Iran

Received: 19 Jan. 2009, Accepted: 5 May 2009

Objectives: Study and evaluation of effectiveness of second line drugs against mycobacterial strains has become more important in the past few years, particularly due to the outbreak caused by multi-drug resistant (MDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis* (MT). The aim of this study was to evaluate the *in-vitro* susceptibility of *M. tuberculosis* (MT) and mycobacteria other than tubercle bacilli (MOTT) strains to the two main second line anti-mycobacterial agents (ciprofloxacin and ofloxacin). **Methods:** In this study, *in-vitro* activities of ofloxacin and ciprofloxacin against totally 100 mycobacterial strains including 90 *Mycobacterium tuberculosis* strains (40 strains resistant and 50 strains sensitive to the first line drugs) and 10 mycobacteria other than tubercle bacilli strains (all strains resistant to the first line drugs) were investigated by proportional method on Lowenstein-Jensen (LJ) medium. **Results:** Out of 90 *M. tuberculosis* strains, 50 strains that were sensitive to the first line drugs were diagnosed as susceptible to ofloxacin and ciprofloxacin. Of other 40 strains which were resistant to the first line drugs, only one strain was resistant to ofloxacin and 2 strains were found to be resistant to ciprofloxacin. Of 10 mycobacteria other than tubercle bacilli strains, 4 strains were resistant to ofloxacin and 3 strains were found to be resistant to ciprofloxacin. **Conclusion:** The findings of this study showed that ofloxacin and ciprofloxacin could be effectively used against *Mycobacterium tuberculosis* strains and mycobacteria other than tubercle bacilli strains.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, mycobacteria other than tubercle bacilli, drug resistant, ofloxacin, ciprofloxacin.

زمینه و هدف: ارزیابی و بررسی تأثیر داروهای رده دوم بر روی سویه های مایکوباکتریایی، بعلا شیع مقاومت دارویی بخصوص مقاومت چند دارویی در بین سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در سالهای اخیر، بسیار حائز اهمیت شده است. هدف از این تحقیق، بررسی حساسیت دارویی سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی نسبت به دو داروی رده دوم اصلی یعنی افلوکساسین و سیپروفلوکساسین بود. **روش ها:** در این مطالعه تأثیر دو داروی افلوکساسین و سیپروفلوکساسین ضمن در نظر گرفتن اثرات داروهای رده اول (ایزونیازید، ریفامپین، استرپتومايسین و اتاموتول) بر روی تعداد ۱۰۰ سویه مایکوباکتریوم شامل ۹۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ۱۰ سویه مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی جدا شده از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز، به روش نسبی بر روی محیط لوانشتاین - جانسون مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها:** از تعداد ۹۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ۵۰ سویه ضمن حساس بودن به داروهای رده اول، نسبت به افلوکساسین و سیپروفلوکساسین نیز حساسیت نشان دادند. از تعداد ۴۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس همگی مقاوم به داروهای رده اول، فقط یک سویه نسبت به افلوکساسین و ۲ سویه نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بود. از تعداد ۱۰ سویه مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزی که همگی مقاوم به داروهای رده اول بودند، تعداد ۴ سویه نسبت به افلوکساسین و ۳ سویه نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم تشخیص داده شدند. **نتیجه گیری:** یافته های بدست آمده نشان دهنده آن است که افلوکساسین و سیپروفلوکساسین می توانند بعنوان دو داروی موثر بر علیه سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی مورد استفاده قرار گیرند. **واژه های کلیدی:** مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی، مقاومت دارویی، افلوکساسین، سیپروفلوکساسین.

*Corresponding Author :Dr. Abdolnasser Rafi, Professor of Medical Laboratory Sciences and Research Center for TB and Pulmonary Diseases, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran , Tel: +98-411-3345352; Fax: +98-411-3371971; E-mail: rafi_dr@yahoo.com

*نویسنده مسئول: دکتر عبدالناصر رفیع، استاد، گروه علوم آزمایشگاهی و مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۴۵۳۵۲، شماره: ۰۴۱۱-۳۳۷۱۹۷۱

۱- مقدمه

با کشف میکروب سل در سال ۱۸۸۲ توسط رابرت کخ (Robert Koch)، بشر امیدوار شد که بیماری سل کنترل و در نهایت ریشه کن خواهد شد. اما امروزه با گذشت بیش از ۵۰ سال از کشف اولین داروی ضد سل و بکارگیری انواع تجهیزات تشخیصی پیشرفته و دسترسی به انواع داروهای ضد سل جدید، بیماری سل همچنان یک مشکل جدی بوده و نگرانی عمده ای برای سلامتی انسانها محسوب می شود. در حال حاضر بیماری سل یکی از عوامل مهم مرگ و میر انسانها بوده و مردم را بیش از سایر بیماریهای عفونی به هلاکت می رساند. در حدود یک سوم جمعیت جهان آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mycobacterium tuberculosis: MT*) بوده و سالانه تعداد ۱۰-۸ میلیون مورد جدید بیماری تشخیص داده می شود. همچنین سالانه ۳-۲ میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می دهند. در حال حاضر برنامه کنترل و مهار جهانی سل با دو تهدید جدی مواجه است؛ یکی همه گیری ویروس نقص ایمنی انسان یا بیماری ایدز (AIDS) و دیگری شیوع مقاومت دارویی بویژه سل مقاوم به چند دارو (multi-drug resistant tuberculosis: MDR-TB) می باشد (۱-۳).

سل مقاوم به چند دارو، نوع خاصی از بیماری سل است که در آن سویه ایزوله شده، حداقل به دو داروی اصلی و مهم ضد سل یعنی ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم می باشد (۱-۳). مقاومت روز افزون دارویی سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی (*Mycobacteria other than tubercle bacilli: MOTT*) در برابر داروهای اصلی ضد سل، موجب گردیده است که داروهای دیگری همانند فلوروکوئینولون ها و انواع آمینوگلیکوزیدها بعنوان داروهای رده دوم سل جزء درمان پیشنهادی در درمان سل مقاوم باشند. سل مقاوم به چند دارو، یک تهدید و مشکل اساسی برای کنترل و مبارزه با بیماری سل در جهان محسوب می شود. سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۰۰ میلادی، آلوده شدن بیش از ۵۰ میلیون انسان با میکروب سل مقاوم به چند دارو را در سراسر جهان گزارش کرده است. همچنین سازمان بهداشت جهانی در یک بررسی از وضعیت سل مقاوم به دارو طی سالهای ۱۹۹۹-۱۹۹۶ در برخی از کشورهای جهان، میزان شیوع سل مقاوم به چند دارو در تعدادی از کشورهای مورد مطالعه از جمله ایران را بالا گزارش نموده است. درمان سل مقاوم به چند دارو، یک ضرورت اساسی محسوب می شود که از جمله آنها، درمان مطمئن بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارویی باشد. این تحقیق جهت بررسی تأثیر دو داروی مهم فلوروکوئینولونی یعنی افلوکساسین (ofloxacin: OFX) و سپیروفلوکساسین

(ciprofloxacin: CP) (از داروهای رده دوم ضد سل) بر روی سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی حساس و مقاوم به داروهای رده اول جدا شده از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز انجام یافت (۷-۴). از آنجائیکه سل مقاوم به دارو بصورت یک مشکل جهانی در مبارزه با بیماری سل مطرح است و رژیم های درمانی رایج و متداول (داروهای ضد سل) برای درمان بیماران سلی آلوده به سویه های مقاوم به دارو بویژه در نوع مقاوم به چند دارو (MDR-TB) پاسخ خوبی نمی دهد، لذا برای درمان این بیماران، داروهای موسوم به داروهای رده دوم (second-line drugs) از طرف بسیاری از مراجع ذیصلاح از جمله سازمان بهداشت جهانی (WHO) و بین المللی مبارزه با سل و بیماریهای ریوی (IUATLD) توصیه گردیده است که از جمله آنها فلوروکوئینولون ها می باشد (۷). فلوروکوئینولون ها، جایگاه خاصی در درمان عفونت های باکتریایی دارند. این دارو ها به خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب شده و در بافت ها بخصوص بافت ریه منتشر می شوند. بطوریکه غلظت آنها در ترشحات تنفسی بسیار بالاتر از حد سرم می باشد. این دارو ها می توانند به داخل ماکروفاژها نفوذ کرده و در آنجا تغلیظ شوند. همچنین قدرت تحمل میزبان، در درمان های طولانی مدت با فلوروکوئینولون ها خوب گزارش شده است. سازمان بهداشت جهانی، فلوروکوئینولون ها را در رده داروهای باکتریسید قرار داده و کاربرد آنها را در درمان بیماران مبتلا به سل که عود بیماری در آنها بدلیل شکست درمان رخ داده است را توصیه می کند. بسیاری از ترکیبات آنها از جمله افلوکساسین و سپیروفلوکساسین بر روی مایکوباکتریوم ها موثر هستند. فلوروکوئینولون ها باعث مهار آنزیمهای توپوایزومراز II یا DNA چیراز و توپوایزومراز IV باکتری می شوند. توپوایزومرازها، آنزیمهایی هستند که برای نسخه برداری، تکثیر، ترمیم DNA باکتری و از همه مهمتر برای نگه داشتن DNA باکتری در حالت پیچیدگی مضاعف (super coiling) بسیار ضروری می باشند (۷-۱۱).

۲- مواد و روش ها

تعداد ۹۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ۱۰ سویه مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزی که جمعاً ۱۰۰ سویه را شامل می شد، در یک مقطع زمانی چهار ساله بصورت تصادفی نامنظم از بین صدها سویه ایزوله شده از بیماران مراجعه کننده به آزمایشگاه مایکوباکتریولوژی مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز برای انجام تحقیق انتخاب و مورد استفاده قرار گرفت. علت کمتر بودن سویه های مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزی ایزولاسیون کمتر این گونه ها می باشد. سویه ها

جدول شماره ۱ مربوط به مرحله اول می باشد که نتایج بدست آمده از آزمایش حساسیت دارویی ۵۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس حساس به همه داروهای رده اول (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومايسين) را نشان می دهد. مطابق جدول شماره ۱ تمامی سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس حساس به داروهای رده اول نسبت به افلوکسازین و سیپروفلوکسازین نیز حساس بودند.

جدول شماره ۲ در مرحله دوم، نتایج حاصل از آزمایش حساسیت دارویی ۴۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به داروهای رده اول (مقاوم حداقل به یکی از داروهای رده اول) را نسبت به افلوکسازین و سیپروفلوکسازین نشان می دهد. مطابق جدول مذکور، در مجموع از ۴۰ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به داروهای رده اول فقط یک سویه (۲/۵٪) نسبت به افلوکسازین و ۲ سویه (۵٪) نسبت به سیپروفلوکسازین مقاوم می باشند. همچنین نتایج این جدول مویده آن است که از تعداد ۱۷ سویه از نوع مقاوم به یک دارو (SDR) (استرپتومايسين) فقط یک سویه نسبت به سیپروفلوکسازین مقاوم نشان می داد. همچنین تعداد یک سویه از نوع مقاوم به چند دارو (MDR) (ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول) نسبت به هر دو داروی مورد مطالعه یعنی افلوکسازین و سیپروفلوکسازین نیز مقاوم بود. جدول شماره ۳ در مرحله سوم، نتایج حاصل از آزمایش حساسیت دارویی ۱۰ سویه مایکوباکتریوم های غیر توبرکلوزی (MOTT) مقاوم به داروهای رده اول را نسبت به افلوکسازین و سیپروفلوکسازین نشان می دهد.

بر طبق جدول شماره ۳ از مجموع ۱۰ سویه مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزی مقاوم به داروهای رده اول، ۴ سویه (۴۰٪) نسبت به افلوکسازین و ۳ سویه (۳۰٪) نسبت به سیپروفلوکسازین مقاوم تشخیص داده شدند که این میزان مقاومت ها فقط در حالت مقاومت دارویی چهارگانه (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومايسين) مشاهده گردید.

از نمونه های خلط، مایع برونش، مایع مغزی نخاعی، آبسه، ادرار و شستشوی معده ایزوله شده بود که مربوط به ۴۷ مورد مرد و ۵۳ مورد زن می شد. نگهداری نمونه ها پس از جمع آوری برای بررسی ها در دمای منهای 20°C انجام پذیرفت. غلظت داروهای مورد استفاده در محیط های لوانشتاین - جانسون برای ایزونیازید $0.2\mu\text{g/ml}$ ، ریفامپین $40\mu\text{g/ml}$ ، اتامبوتول $2\mu\text{g/ml}$ ، استرپتومايسين $4\mu\text{g/ml}$ ، افلوکسازین $4\mu\text{g/ml}$ و سیپروفلوکسازین $4\mu\text{g/ml}$ بود. روش تعیین حساسیت دارویی در این مطالعه، روش استاندارد مرجع یعنی روش نسبی (proportional method) در محیط کشت لوانشتاین - جانسون بود که مورد تأیید سازمان بهداشت جهانی (WHO) و موسسه استاندارد بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute) می باشد. حلال آنتی بیوتیک های مصرفی آب مقطر استریل بوده و داروها در رقتهای اشاره شده در بالا به محیط های کشت اضافه گردید (۱۳، ۱۲، ۷، ۵). روش نسبی، یک روش مقایسه ای است، بدین ترتیب که رقت هایی از سوسپانسیون باکتری را در محیط های کشت حاوی آنتی بیوتیک و بدون آنتی بیوتیک کشت داده و مدت ۲۸-۴۰ روز در دمای 37°C انکوبه می نمایند. سپس میزان رشد باکتری (تعداد کلنی) در محیط های حاوی آنتی بیوتیک را در قبال محیط کشت بدون آنتی بیوتیک (محیط کنترل یا محیط شاهد) بررسی می کنند. اگر میزان رشد باکتری (تعداد کلنی) در محیط حاوی آنتی بیوتیک کمتر از یک درصد میزان رشد باکتری در محیط شاهد (محیط کشت بدون آنتی بیوتیک) باشد، سویه فوق حساس محسوب می شود (۱۳، ۱۲، ۷، ۵، ۱). در این تحقیق از سویه استاندارد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس H37RV حساس به همه داروها، بعنوان سویه کنترل کیفی، در هر سری از آزمایشها استفاده گردید (۷).

۳- نتایج

با توجه به نوع سویه های مورد مطالعه، نتایج آزمایشهای حساسیت دارویی پس از انجام آنها در سه مرحله ثبت گردید.

جدول ۱: میزان حساسیت دارویی ۵۰ سویه MT حساس به همه داروهای رده اول، نسبت به OFX و CP

نوع گونه	تعداد سویه هایی مورد مطالعه (مجموع)	تعداد سویه های حساس به تمامی داروهای رده اول	سویه های حساس به OFX	تعداد سویه های حساس به CP
MT	۵۰	۵۰	۵۰ (۱۰۰٪)	۵۰ (۱۰۰٪)

MT: *Mycobacterium tuberculosis*, OFX: Ofloxacin, CP: Ciprofloxacin

جدول ۲: میزان مقاومت دارویی ۴۰ سویه MT مقاوم به داروهای رده اول، نسبت به CP و OFX

نوع گونه	تعداد سویه های مورد مطالعه	نوع مقاومت دارویی نسبت به داروهای رده اول	نام داروهای مقاوم	تعداد سویه های مقاوم به OFX	تعداد سویه های مقاوم به CP
	۶	SDR	H	۰	۰
	۳	SDR	R	۰	۰
	۱۷	SDR	S	۰	۱
	۲	MDR	H, R, E, S	۰	۰
MT	۱	MDR	H, R, E	۱	۱
	۳	MDR	H, R, S	۰	۰
	۲	MDR	H, R	۰	۰
	۶	سایر MDR	غیر از H, R	۰	۰
	مجموع ۴۰			مجموع ۱ (۲/۵٪)	مجموع ۲ (۵٪)

MT: *Mycobacterium tuberculosis*, SDR: Single Drug Resistant, MDR: Multi-Drug Resistant, H: Isoniazid, R: Rifampin, S: Streptomycin, E: Ethambutol, OFX: Ofloxacin, CP: Ciprofloxacin

جدول ۳: میزان مقاومت دارویی ۱۰ سویه MOTT مقاوم به داروهای رده اول، نسبت به CP و OFX

نوع گونه	تعداد سویه های مورد مطالعه	نوع مقاومت دارویی نسبت به داروهای رده اول	نام داروهای مقاوم	تعداد سویه های مقاوم به OFX	تعداد سویه های مقاوم به CP
	۹	MDR	H, R, E, S	۴	۳
MOTT	۱	MDR	H, R, E	۰	۰
	مجموع ۱۰			مجموع ۴ (۴۰٪)	مجموع ۳ (۳۰٪)

MOTT: Mycobacteria other than tubercle bacilli, MDR: Multi-Drug Resistant, H: Isoniazid, R: Rifampin, E: Ethambutol, S: Streptomycin, OFX: Ofloxacin, CP: Ciprofloxacin

۴- بحث

داروهای رده دوم در درمان عفونتهای ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و همچنین عفونت های غیرتوبرکلوزی مطرح است. از جمله این داروها افلوکساسین و سیپروفلوکساسین می باشد که جزء فلوروکوئینولون ها هستند. بطور کلی این آنتی بیوتیک ها با مهار فعالیت DNA-جیراز بر علیه ستر DNA فعالیت می کنند که در قسمت مقدمه شرح کامل آن رفته است (۱۱-۷).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که دو داروی افلوکساسین و سیپروفلوکساسین می تواند بر علیه سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس حساس و مقاوم به داروهای رده اول (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومایسین)، موثر واقع گردد (جداول شماره ۱ و ۲). با توجه به جدول شماره ۲ مشاهده می شود که در مجموع، میزان حساسیت سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (مقاوم به داروهای رده اول) نسبت به افلوکساسین ۹۷/۵٪ و نسبت به سیپروفلوکساسین ۹۵٪ می باشد که می توان آنها را حساسیت ارزشمندی محسوب نمود. میزان مقاومت ۲/۵ درصدی سویه ها نسبت به افلوکساسین در برابر مقاومت ۵ درصدی نسبت به سیپروفلوکساسین را می توان با مصرف بیشتر سیپروفلوکساسین در جامعه در برابر افلوکساسین توجیه نمود. با تامل به جدول شماره ۲ مشاهده می گردد که از تعداد ۱۷ سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس فقط

از زمان شروع شیمی درمانی بر علیه بیماری سل، مقاومت به داروهای ضد سل مشاهده شده است. با شیوع سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) شامل ایزونیازید، ریفامپین، استرپتومایسین و اتامبوتول (حداقل ایزونیازید و ریفامپین) در اوایل دهه ۱۹۹۰ میلادی، مقاومت دارویی بعنوان یک مشکل جهانی مطرح گردید و در حال حاضر شیوع سل مقاوم به دارو در کشورهای استقلال یافته شوروی سابق، هند، چین و کشورهای جنوب صحرای آفریقا (که شدیداً آلوده به ایدز هستند) بسیار نگران کننده است. همچنین سازمان بهداشت جهانی (WHO) برآورد نموده است که ۵۰ میلیون نفر از مردم جهان به سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو آلوده می باشند (۱۵، ۱۴، ۳-۵). تحقیقات اخیر نشان می دهد که سل مقاوم به چند دارو در کشورهای همسایه ایران از جمله ترکیه، جمهوری آذربایجان و دیگر کشورهای تازه استقلال یافته شوروی سابق رو به افزایش است. در یک مطالعه که Portaelis و همکارانش در کشورهای آذربایجان و روسیه انجام دادند، میزان سل مقاوم به چند دارو را در ناحیه مارینسک سیبری روسیه و شهر باکو کشور آذربایجان به ترتیب ۲۳/۶٪ و ۲۳/۷٪ گزارش نمودند (۱۶).

با توجه به گزارش های یاد شده که حاکی از افزایش مقاومت دارویی می باشد، بحث های جدی در باره تحقیقات و استفاده از

و بیشتری دارد. توجه دیگری که از نتایج مذکور (جدول شماره ۳) عاید می شود که می تواند در نوع خود جالب توجه باشد این است که در حالت تشدید مقاومت سویه های میکوباکتریوم های غیر توبرکلوزی یعنی مقاومت دارویی چهارگانه، سویه های یاد شده در برابر افلوکسازین و سیپروفلوکسازین نسبتاً مقاومت نشان می دهند (به ترتیب ۴۰ درصد و ۳۰ درصد). در حالیکه در حالت مقاومت دارویی سه گانه (بدون استرپتومایسین) این میزان مقاومت در برابر هر دو دارو می تواند صفر باشد (جدول شماره ۳). بهر حال اگر چنانکه تمامی مقاومت های دارویی چندگانه (MDR) سویه های میکوباکتریوم غیر توبرکلوزی (MOTT)، را چهارگانه محسوب کنیم باز مقاومت ۴۰ درصدی یا عبارت دیگر حساسیت ۶۰ درصدی MOTT در برابر افلوکسازین و همچنین مقاومت ۳۰ درصدی یا عبارتی حساسیت ۷۰ درصدی MOTT در مقابل سیپروفلوکسازین می تواند حساسیت قابل قبولی برای این سویه ها باشد. در مقایسه «مقاومت MOTT به افلوکسازین» با «مقاومت MOTT به سیپروفلوکسازین» تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($p=0.63$) (جدول شماره ۳) که حاکی از هم ارزش بودن این دو دارو در مقابل سویه های میکوباکتریوم غیر توبرکلوزی می باشد.

۵- نتیجه گیری

۱. افلوکسازین و سیپروفلوکسازین می تواند بصورت مطمئن بعنوان دو داروی موثر بر علیه سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس (MT) حساس و مقاوم به داروهای رده اول مورد استفاده قرار گیرد.
۲. مقاومت دارویی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به داروهای رده اول نسبت به سیپروفلوکسازین اندکی بیشتر از افلوکسازین است که احتمالاً به میزان مصرف بیشتر سیپروفلوکسازین در جامعه مربوط می شود.
۳. در مورد سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس، بیشترین مقاومت دارویی (در بین داروهای رده اول) مربوط به استرپتومایسین می باشد که علت آن می تواند مصرف بالای استرپتومایسین بعنوان داروی اصلی رده اول در جامعه باشد.
۴. افلوکسازین و سیپروفلوکسازین می تواند بصورت قابل قبول بعنوان دو آنتی بیوتیک موثر بر علیه سویه های میکوباکتریوم غیر توبرکلوزی (MOTT) مقاوم به داروهای رده اول بکار رود (هر چند که در برخی موارد این تأثیر می تواند بصورت قاطع باشد).
۵. به نظر می رسد که تأثیر هر دو داروی افلوکسازین و سیپروفلوکسازین بر علیه MT و MOTT تقریباً یکسان باشد.

مقاوم به استرپتومایسین، یک سویه در برابر سیپروفلوکسازین مقاوم است. این موضوع را می توان چنین توجیه نمود که چون استرپتومایسین بعنوان داروی رده اول، مصرف بیشتری دارد لذا بیشترین مقاومت ها مربوط به استرپتومایسین می شود و نتیجتاً در بین ۱۷ مورد سویه مقاوم به داروهای رده اول که بیشترین موارد را شامل می گردد، یک مورد مقاومت در برابر سیپروفلوکسازین مشاهده شده است که می تواند منطقی تلقی شود.

نتایج پژوهش های انجام یافته در سایر نقاط جهان نیز مانند مطالعه Yu Mc و همکارانش در مورد تأثیر افلوکسازین بر روی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران تایوانی (۱۷)، تحقیق Geertligns و همکارانش در ارتباط با تأثیر افلوکسازین و سیپروفلوکسازین بر روی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس ایزوله شده از بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارو در کشور هلند (۱۸)، مطالعه Prammananan و همکاران وی در خصوص موثر بودن افلوکسازین و سیپروفلوکسازین بر روی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو جدا شده از بیماران تایلندی (۱۹)، مطالعه Jain و همکاران او در رابطه با تأثیر افلوکسازین و سیپروفلوکسازین بر روی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس ایزوله شده از بیماران هندی (۹) و همچنین تحقیق Casal و همکارانش در مورد تأثیر افلوکسازین بر روی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس حساس و مقاوم به داروهای رده اول جدا شده از بیماران ۱۴ ناحیه مختلف اسپانیا (۲۰) همگی کم و بیش با مطالعه ما همخوانی داشته و موید موثر بودن افلوکسازین و سیپروفلوکسازین بر روی سویه های میکوباکتریوم توبرکلوزیس حساس و مقاوم به دارو می باشند.

در ارتباط با میزان مقاومت دارویی سویه های میکوباکتریوم غیر توبرکلوزی، نتایج حاصله بیانگر آن بود که در مجموع، ۴۰٪ سویه های میکوباکتریوم غیر توبرکلوزی مقاوم به داروهای رده اول، نسبت به افلوکسازین و ۳۰٪ سویه های مذکور نسبت به سیپروفلوکسازین مقاوم بودند (جدول شماره ۳). نکته جالب توجه در این قسمت (جدول شماره ۳) آن بود که این میزان مقاومت فلوروکوئینولون ها فقط در حالت مقاومت دارویی چهارگانه (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومایسین) و هنگامی که استرپتومایسین جز یکی از چهار دارو بود، مشاهده می شد. این موضوع را باز می توان چنین تفسیر کرد که بعلاوه پرمصرف بودن استرپتومایسین بعنوان داروی اصلی رده اول و الزاماً بروز مقاومت در باکتری، هر جا استرپتومایسین باشد مقاومت باکتری در آنجا نسبت به داروها بیشتر خواهد بود که شاید احتمال ارتباطی نه چندان آشکار و ساده بین این دو دارو و داروهای دیگر وجود داشته باشد که نیاز به بررسی های دقیق تر

۶- تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کمک های مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز در فراهم نمودن امکانات و هزینه تحقیق قدردانی می گردد. همچنین از همکاریهای صمیمانه آقایان سیروس امینی و احمد جباری تقدیر و تشکر می شود.

۶. جهت پیشگیری از افزایش بروز مقاومت های دارویی و در نتیجه بکارگیری درمان موثر در عفونت های ناشی از مایکوباکتریوم توپرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی، انجام آزمایش های تعیین حساسیت دارویی با افلوکسازین و سیپروفلوکسازین و سایر آنتی بیوتیک ها بصورت دوره ای پیشنهاد می شود.

References:

1. Sharma S.K., Mohan A.: Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2004, 120: 354-379.
2. Saydam C.C., Cavuosoglu C., Burhanoglu D., Ozkalay N., Badak F.Z., Bilgic A.: Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* strains to first-line and second-line antituberculosis drugs in Ege university hospital. *Turk J Med Sci*, 2001, 31: 395-400.
3. Loddenkemper R., Sagebiel D., Brendel A.: Strategies against multi-drug resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2002, 20: 66S-77S.
4. Nachega J.B., Chaisson R.E.: Tuberculosis drug resistance a global threat. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 24S-30S.
5. Mendez A.P., Raviglione M.C., Laszlo A., Binkin N., Rieder H.L., Bustreo F., et al.: Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1641-1649.
6. Espinal M.A., Simonsen L., Laszlo A., Boulahbal F., Kim S.L., Reniero A., et al.: Anti-tuberculosis drug resistance in the world report No. 2 prevalence and trends, 2000. WHO, Geneva.
7. World Health Organization: Guidelines for drug susceptibility testing for second-line antituberculosis drugs for DOTS-PLUS, 2001. WHO CDS TB, Geneva.
8. Ruiz-Serrano M.J., Alcalá L., Martínez L., Díaz M., Marin M., González-Abad M.J., et al.: *In vitro* activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* susceptible or resistant to first-line antituberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 2567-2568.
9. Jain N.K., Surpal B.B., Khanna S.P., Fatima T.: *In vitro* activity of ofloxacin against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Ind J Tub*, 1996, 43: 183-186.
10. Walwaikar P.P., Morye V.K., Gawde A.S.: Current report ofloxacin in multidrug resistant tuberculosis. *JIMA*, 2003, 101: 1-4.
11. Venkataraman P., Paramasivan C.N., Prabhakar R.: *In vitro* activity of ciprofloxacin and ofloxacin against south Indian isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Tub*, 1994, 41: 87-90.
12. Sethi S., Sharma S., Sharma S.K., Meharwal S.K., Jindal S.K., Sharma M.: Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to antitubercular drugs by nitrate reductase assay. *Indian J Med Res*, 2004, 120: 468-471.
13. Schwoebel V., Weezenbeek L.V., Moro M.L., Drobniewski F., Hoffner S.E., Raviglione M.C., et al.: Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. *Eur Respir J*, 2000, 16: 364-371.
14. Almeida P.E., Osorio M., Reinhardt M.C., Fonseca L.S., Dellagostin O.A.: Drug resistant of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Brazil. *Microbes Infect*, 2001, 3: 1111-1113.
15. Cox H.S., Orozco J.D., Male R., Gerdes S.R., Falzon D., Small I., Doshetov D., Kebede Y., Aziz M.: Multi-drug resistant tuberculosis in central Asia. *Emerg Infect Dis J*, 2004, 10: 865-872.
16. Portaels F., Rigouts L., Bastian I.: Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3: 582-588.
17. Yu M.c., Suo J., Lin T.P., Luh K.T.: *In vitro* activity ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Formos Med Assoc*, 1997, 96: 13-16.
18. Geerligs W.A., Altena R.V., Lange W.C.M., Soolinogen D.V., Werf T.S.: Multidrug-resistant tuberculosis long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4: 758-764.
19. Prammananan T., Arjratanakool W., Chaiprasert A., Leechawengwong M., Tingtoy N., Asawapokee N., et al.: Second-line drug susceptibilities of Thai multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9: 216-219.
20. Casal M., Riuz P., Herreras A.: Study of the *in vitro* susceptibility of *M. tuberculosis* to ofloxacin in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4: 588-591.