Archive of SID

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره یازدهم/ بهار ۱۳۸۵/ ۵۹-۵۰

تعیین ژنوتیپ سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران مسلول با استفاده از تکنیک اسپولیگوتایپینگ

دکتر رشید رمضانزاده[۱]، دکتر نور امیرمظفری[۲]، دکتر پریسا فرنیا[۳]، دکتر فریده قاضی[۴]

۱- استادیار گروه میکروبشناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کردستان (مؤلف مسئول) atrop_t@yahoo.com

۲- دانشیار گروه میکروبشناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران- تهران

۳- استادیار گروه میکروبشناسی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی- تهران

۴- استادیار گروه میکروبشناسی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران- تهران

خلاصه

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی فراوانی سویه‌های مختلف مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران مسلول با تکنیک اسپولیگوتایپینگ و ارزیابی ریسک فاکتورهای مربوطه می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی- تحلیلی، ۴۳۹ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان مسیح دانشوری، مرکز آزمایشگاه رفرانس سل کشوری، طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفت. سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بعد از شناسایی و انجام آزمونهای آنتی‌بیوگرام با روش اسپولیگوتایپینگ تیپ‌بندی شدند و در نهایت با استفاده از تستهای t و chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: اسپولیگوتایپینگ منتج به ایجاد ۱۴۰ طرح گردید که در ۹ فامیل طبقه‌بندی شدند. اکثریت الگوهای اسپولیگوتایپ بدست آمده ۸۷/۱٪ منحصر بفرد بوده و برای اولین بار در ایران گزارش می‌شود، در حالیکه مابقی ۱۲/۸٪ آنها مطابق با طرحهای موجود در بانک جهانی اسپولیگوتایپینگ بودند که از سایر نقاط دنیا نیز گزارش شده‌اند. همچنین غالبترین فامیل در این مطالعه متعلق به فامیل Haarlem می‌باشد. فقط ۶/۳٪ از سویه‌ها به فامیل بیجینگ تعلق داشتند و اکثریت سویه‌ها مربوط به زیر گروه غیربیجینگ بود. سویه‌های مقاوم به چند دارو بیشتر در گروه تکاملی ۱ دیده شد. در حالت کلی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالایی در سویه‌های جدا شده از بیماران افغانی دیده شد ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که سویه های مقاوم به چند دارو در باکتریهای جدا شده از بیماران افغانی ساکن در ایران خیلی بالا بود. بعلاوه، وجود فامیل بیجینگ در میان سویه‌های جدا شده از بیماران ایرانی بایستی جدی در نظر گرفته شود. همچنین مطالعات بیشتری برای روشن شدن اهمیت سایر فاکتورها ی مهم در کنترل سل نیاز است.

کلید واژه‌ها: سل، مقاومت، آنتی‌بیوتیک، اسپولیگوتایپینگ، بیجینگ

وصول مقاله: ۸۴/۹/۲۱ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۱/۵ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۱/۸

مقدمه

سل یکی از معضلات اصلی جهان بوده و هر سال ۳ میلیون نفر جان خود را به علت این بیماری از دست می‌دهند. تخمین زده می‌شود که یک سوم از جمعیت دنیا به باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده باشند.

علی‌رغم اینکه از پنجاه سال گذشته داروهای ضد سلی قابل دسترس می‌باشند، هرسال ۱۰ میلیون مورد جدید به تعداد افراد آلوده اضافه می‌گردد (۲و۱). برای فهم بهتر فاکتورهایی که انتقال سل را در جامعه

www.SID.ir

Archive of SID

تحت تأثیر قرار می‌دهند و همچنین برای ارزیابی برنامه‌های کنترل منطقه‌ایی، شناسایی سویه‌ها می‌تواند به عنوان یک ابزار اساسی و مفید در تحقیقات اپیدمیولوژی مولکولی بکار رود. شناسایی سویه‌ها توسط تکنیکهای استاندارد مولکولی انجام می‌شود که برای مقایسه سویه‌ها بین آزمایشگاهها، مناطق، کشورها و قاره‌ها بکار می‌رود (۳). بعلاوه شناسایی سویه‌ها می‌تواند برای تعیین سویه‌های شایع و تمایز آنها از سویه‌های نامربوط اپیدمیولوژیکی مفید باشد. به نظر می‌رسد تمام سویه‌های درگیر در شیوع یک عفونت بصورت کلونال باشند (۴). فامیلهای کلونال مربوط به هم از M. tuberculosis توسط روشهای تیپ بندی مولکولی تعیین می‌گردند که ممکن است به ناحیه خاصی محدود شود یا در کل جهان منتشر شوند (۵). از نظر ژنتیکی این سویه‌ها شدیداً بهم مربوط بوده که تمایز آنها با تکنیکهای مورد استفاده مشکل می‌باشد (۶). لذا برای تعیین این سویه‌ها به تکنیکهای بسیار دقیق نیاز است. با ظهور تکنیکهای مولکولی، تحقیقات مربوط به سل ابزارهای جدید و قدرتمندی برای فهم بهتر خصوصیات فیلوژنتیک و انتقال M. tuberculosis پیدا کرد.

اخیراً از روش مولکولی اسپولیگوتایپینگ (Spoligotyping) برای تمایز سویه‌های مختلف استفاده می‌شود. اسپولیگوتایپینگ بر پایه PCR یک روش سریع و نسبتاً ارزان می‌باشد که به راحتی در آزمایشگاههای تشخیص طبی مجهز قابل انجام است. یک ناحیه اختصاصی (DR=Direct Repeat) در داخل ژنوم M. tuberculosis مرکب ازتعدادی از تکرارهای مستقیم می‌باشد. لوکوس DR در ژنوم کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شامل چندین DR ۳۶ جفت بازی محافظت شده است. این تکرارها توسط توالی فاصله انداز ۳۵ تا ۴۱ بازی جدا می‌شوند که متغیر می‌باشند و بررسی این لوکوس توسط اسپولیگوتایپینگ بر اساس این حقیقت است که توالی فاصله انداز مجزا منحصر بفرد می‌باشد و می‌تواند با الیگونوکلئوتید فاصله انداز سنتتیک هیبرید گردد که به غشاء متصل می‌شود. طرح هیبریداسیون نشان می‌دهد که کدام الیگو نوکلئوتید فاصله انداز در کدام سویه وجود دارد. این روش را اصطلاحاً اسپولیگوتایپینگ (Spacer Oligotypig) می‌نامند. از این پلی‌مورفیسم برای تمایز سویه‌های کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس برای مطالعات اپیدمیولوژیکی و تمایز رده‌ها در بین کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (شامل M. tuberculosis, M. bovis, M.microtti, M. canettii) استفاده می‌گردد. با این روش همچنین قادر به بررسی نحوه انتشار سویه‌های مختلف مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در جامعه، تشخیص عود یا عفونت مجدد، آلودگی آزمایشگاهی و شناسایی باکتری از روی نمونه بالینی بدون کشت خواهیم بود (۴و۲). از این مطالعه برای شناسایی فامیلهای مختلف از جمله فامیل بیجینگ در سویه‌های بالینی جدا شده از بیماران مسلول در تهران و بررسی فاکتورهای دخیل در انتقال آنها انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۴۳۹ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان مسیح دانشوری، مرکز آزمایشگاه رفرانس سل کشوری، طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفتند. روشهای آزمایشگاهی تشخیص و تعیین حساسیت شامل مراحل زیر بود. از محیط Lowenstein Jensen (LJ) به عنوان محیط انتخابی برای جدا سازی اولیه سویه‌های

www.SID.ir

Archive of SID

مایکوباکتریوم استفاده می‌گردید و برای شناسایی سویه‌ها از تستهای نیاسین، کاتالاز و احیاء نیترات استفاده گردید. تستهای حساسیت دارویی بوسیله روش نسبی غیرمستقیم (The proportion method) انجام شد که این روش توسط National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS 2002) به عنوان روش استاندارد پذیرفته شده است و دارای حساسیت و ویژگی بالایی می‌باشد (۸ و۷). برای تعیین حساسیت از داروهای ایزونیازید، ریفامپین، استرپتومایسین و اتامبوتول به ترتیب با غلظتهای 0.2 μg/ml LJ، 30 μg/ml LJ، 5μg/ml LJ و 15μg/ml LJ استفاده گردید. حساسیت هر سویه با تعیین نسبت رشد باسیلهای مقاوم به یک دارو در مقایسه با رشد در محیط کنترل بدون آنتی‌بیوتیک با استفاده از معیارهای بین‌المللی تعیین شد. مقاومت هر سویه معادل رشد ۱٪ یا بیشتر سویه‌ها تعریف شد. نتایج بدست آمده با استفاده از تستهای t و chi-square مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت و نرم افزار آماری SPSS win جهت آنالیز داده ها مورد استفاده قرار گرفت.

اسپولیگوتایپینگ سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با استفاده از روش استاندارد انجام شد (۹). بطور خلاصه، اینکه نواحی فاصله انداز با استفاده از پرایمرهای DRa (CCG AGA GGG GAC GGA AAC) و DRb (GGT TTT GGG TCTGAC GAC) تکثیر یافتند که DRb در انتهای '۵ با بیوتین نشاندار شده است. DNA تکثیر یافته برای هیبریداسیون با ۴۳ ناحیه فاصله انداز تست می‌شود.

اولیگونوکلئوتیدهای سنتتیک نواحی فاصله انداز به صورت خطوط موازی با پیوند کووالان به غشاء نایلونی متصل شده‌اند. قطعات متصل شده بعد از انکوباسیون با استرپتاویدین نشاندار بصورت درخشان (chemiluminescence) آشکار می‌گردد. سپس غشاء نیتروسلولز در مقابل فیلم حساس قرار داده می‌شود و پس از ظهور فیلم نقاط سیاه نشان دهنده حضور نواحی فاصله انداز می‌باشد که می‌توان به صورت عددی نمایش داد. طرح الگوی هر سویه را می‌توان به صورت Octal Code در آورد و با اطلاعات موجود در بانک جهانی آسپولیگوتایپینگ مقاسیه کرده و فامیلها و گروههای آنها را تعیین کرد (۹). در حالت کلی حساسیت این روش ۹۷٪ و ویژگی آن ۹۵٪ می‌باشد (۱۰).

یافته‌ها

از کل ۴۳۹ بیمار مراجعه کننده، ۳۴۶ (۷۹/۴٪) نفر ملیت ایرانی و (۲۱/۱٪) ۹۳ نفر ملیت افغان داشتند. میانگین سنی برای کل بیماران ۴۸/۳۰ سال بوده که برای بیماران ایرانی ۵۲/۰۳ سال و برای بیماران افغان ۳۵/۰۶ سال بود. مقاومت سویه‌های جدا شده نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مورد استفاده در نمودار ۱ آورده شده است. چنانچه در نمودار ۲ دیده می‌شود مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های جدا شده از بیماران افغانی بیشتر از باکتریهای جدا شده از بیماران ایرانی است. اسمیر مستقیم برای بررسی باسیلهای اسید فست بر روی نمونه‌ها انجام شد که ۷۸/۵٪ از آنها مثبت بودند. بیشترین نمونه بالینی خلط بوده و پس از آن مایع برونش و بیوپسی‌ها در رده دوم و سوم قرار داشت (جدول۱). همچنین رابطه بین ملیت و جنسیت بیماران و وجود فامیل بیجینگ و غیربیجینگ در سویه‌های ایزوله شده در جدول ۱ ارائه شده است.

از کل سویه‌های مورد بررسی، DNA مناسب برای اسپولیگوتایپینگ از ۲۲۰ سویه بدست آمد که پس از

www.SID.ir

Archive of SID

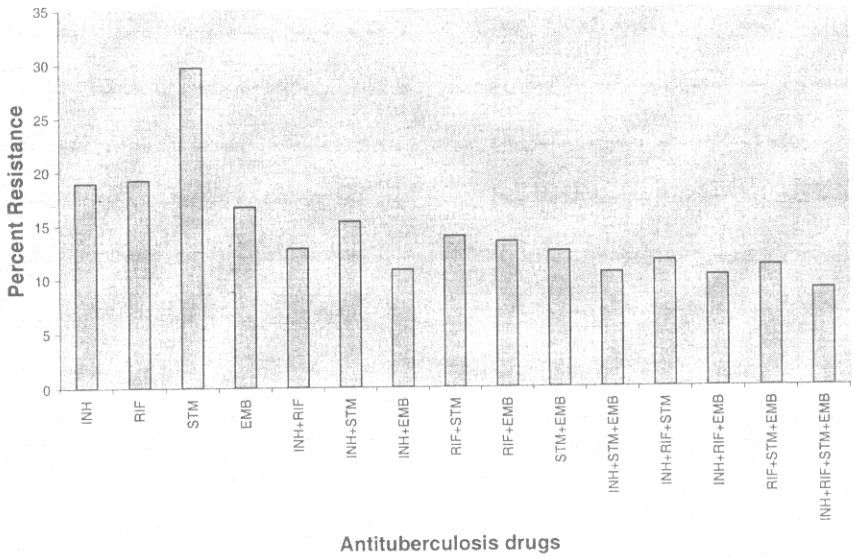
آنالیز ۱۴۰ نوع طرح اسپولیگوتایپ شناسایی شد که به سه گروه ژنتیکی تکاملی اصلی (I, II, and III) تعلق داشتند. اکثریت طرحها (۹۰٪)۸۶ منحصر بفرد بوده و برای اولین بار گزارش شدند در حالیکه مابقی (۱۰٪)۹ آنها مطابق با طرحهای موجود در بانک جهانی اسپولیگوتایپینگ بودند که از سایر نقاط دنیا نیز گزارش گردیده بودند. غالبترین فامیل در این مطالعه متعلق به فامیل Haarlem می‌باشد (جدول۱). زیر گروههای T و EAI با ۳۹ و ۳۱ عضو در رده دوم و سوم قرار دارند (نمودار۴) همچنین ۶/۳٪ از سویه‌ها به فامیل بیجینگ تعلق داشت (جدول۱). تعداد بیماران مربوط با هر طرح در نمودار ۳ نشان داده شده است. با در نظر گرفتن مقاومت نسبت به یک دارو، مقاومت بالا نسبت به استرپتومایسین دیده شد. در حالت ترکیبی نیز مقاومت به ترکیب ریفامپین و استرپتومایسین درصد بالایی نسبت به سایر ترکیبها مشاهده گردید.

جدول ۱: رابطه بین ملیت و بررسی اسمیر مستقیم، جنس، منبع نمونه بالینی و فامیل بیجینگ(P>0.2).

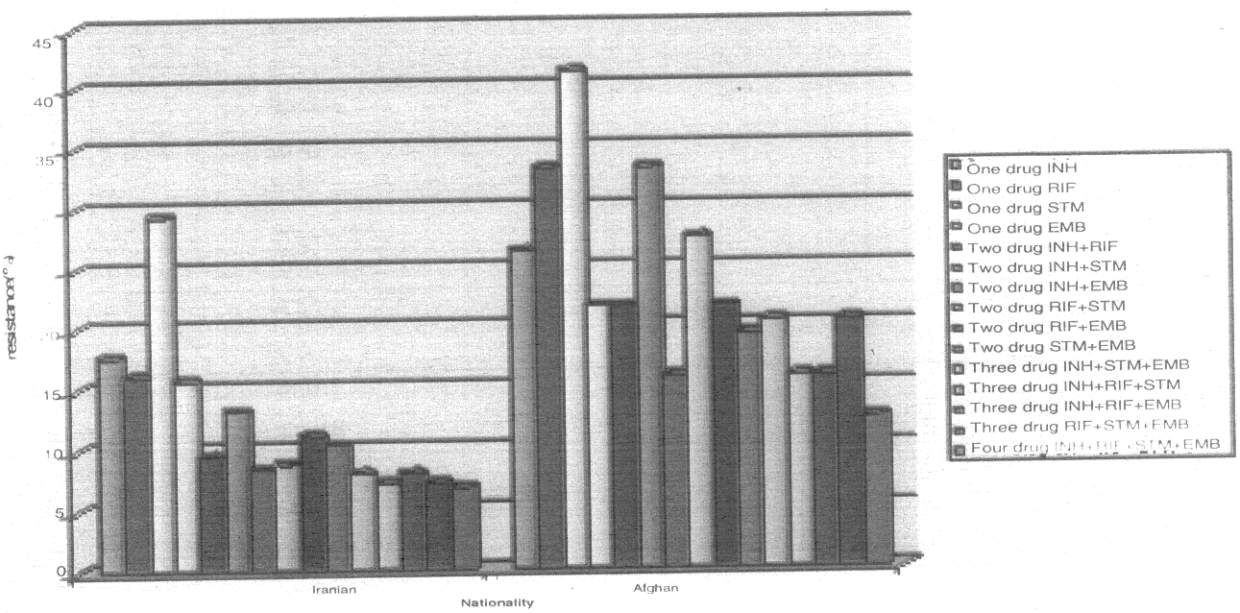
		ملیت			
		ایرانی		افغانی	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
اسمیر	+	۲۷۰	۶۱/۵	۷۵	۱۷
	-	۷۶	۱۷/۳	۲۲	۵
نمونه بالینی	خلط	۲۹۱	۶۶/۲	۷۷	۱۷/۵
	برونش	۲۳	۵/۲	۲	۱/۶
	مایع جنب	۳	۱/۹	۱۰	۲/۲
	ادرار	۲	۰/۶	۲	۰/۶
	گره لنفاوی	۱	۰/۲	۰	۰
	بیوپسی	۱۰	۲/۲	۲	۰/۶
	آبسه	۱	۰/۲	۰	۰
	شستشوی معده	۸	۱/۸	۰	۰
	BAL	۷	۱/۹	۰	۰
جنس	مذکر	۲۲۴	۵۱	۶۹	۱۵/۷
	مونث	۱۲۲	۲۷/۷	۲۴	۵/۴
فامیل	AFRI	۱	۰/۲	۰	۰
	Beijing	۱۲	۴	۵	۲/۳
	CAS1	۷	۱/۶	۱	۰/۲
	EAI	۲۷	۶/۲	۴	۰/۹
	Haarlem	۶۴	۱۴/۶	۲۰	۴/۶
	HaarlemI	۱	۰/۲	۰	۰
	LAM2	۱	۰/۲	۰	۰
	T	۳	۰/۷	۱	۰/۲
	T1	۳۱	۷/۱	۵	۱/۱
	T2	۲	۰/۵	۰	۰
	Undefined	۲۶	۵/۹	۴	۰/۹

www.SID.ir

Archive of SID



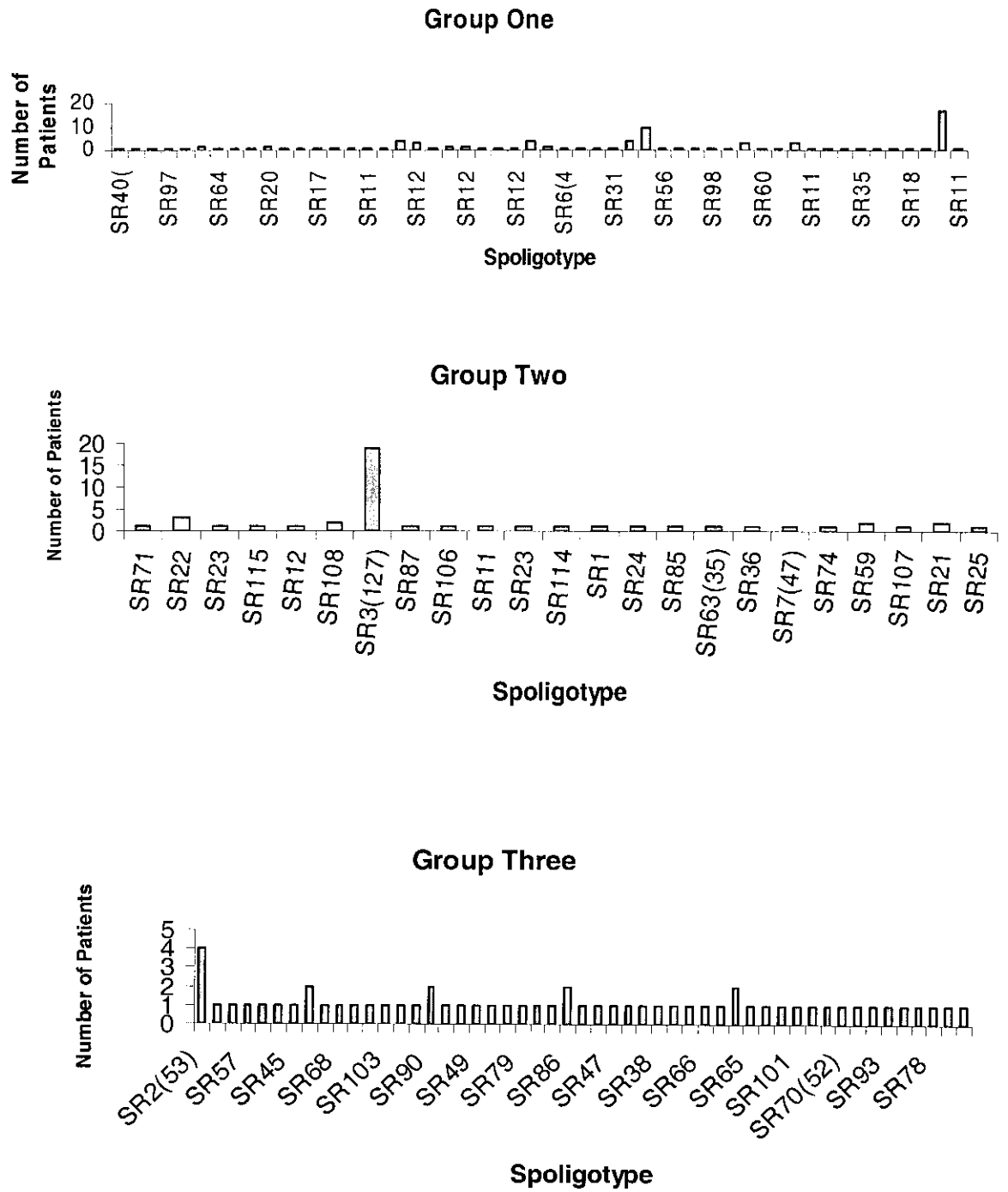
نمودار ۱: الگوی مقاومت دارویی ۴۳۹ سویه *M. tuberculosis* جدا شده از بیماران مسلول



نمودار ۲: طرح شماتیک مقاومت آنتی‌بیوتیکی در دو گروه مورد مطالعه بر حسب ملیت

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۳: توزیع فراوانی طرح‌های اسپولیگوتایپینگ جدا شده از بیماران مسلول

www.SID.ir

Archive of SID

No. of patterns	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43	octal code	Clade
1	X . X X X X . . . . . X X X . . X X X X X . . . . . X X . . . X	570071740030400	AFRI
19	X X X . . . . X X X X X X X X X X X X X . . . . . X X X X X X X X X	703777740003771	CAS1
31	X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X . X X . . . . X . . . X X X X X X X	777777775410771	EAI
75	X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X . . . X . . . . X X X X X X X	777777775420771	Haarlem
1	X X . X X X . . . . X X X X X X X X X X X X X . . . . X . X . X X X	670000777760531	LAM2
3	X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X . . . . X X X X X X X X X	777777777423571	Manu
39	X X X . . . X X X X X X X . X X X X . . X X X X X X X X X X X X . . . . X X X X X X X	707757177760771	T
37	X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X . X X . . . X X . . . X X X X X X X	777777777777771	undefined
14	. . . . . X X X X X X X X	3771	W-Beijing

نمودار ٤: طرح شماتیک فامیلهای حاصل از بررسی ۲۲۰ طرح اسپولیگوتایپ جدا شده از سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

بحث

در این مطالعه میزان مقاومت مشاهده شده به یک آنتی‌بیوتیک یا ترکیبی از دو یا سه آنتی‌بیوتیک بالاتر از گزارش قبلی از ایران می‌باشد (۱۱). مقاومت دارویی یک مشکل اساسی در درمان و کنترل سل می‌باشد و اضافه شدن سویه‌های مقاوم به چند دارو باعث تشدید این معظل بهداشتی دنیا شده است. میانگین فرکانس کسب مقاومت چند دارویی(MDR-TB)، ۱۳٪ گزارش شده است (۱۲). این سویه‌ها قادر به انتقال به افراد آلوده به ویروس ایدز در بیمارستانها و زندانها می‌باشد (۱۳). سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران افغانی سطح مقاومت دارویی بالاتری نسبت به سویه‌های جدا شده از بیماران ایرانی نشان دادند (نمودار ۲). اکثر باکتریهای جدا شده از بیماران ایرانی متعلق به گروه تکاملی ۲ بودند در حالیکه اکثریت سویه‌های جدا شده از بیماران افغانی به گروه ۱ تعلق داشتند (نمودار ۳) با در نظر گرفتن همراهی سویه‌های مقاوم به چند دارو با گروه ژنتیکی ۱ (۱۴) می‌توان استنباط کرد که غالب بودن گروه ۱ در ایزوله‌های افغانی مطابق با مقاومت بالای مشاهده شده می‌باشد. بر اساس پلی‌مورفیسم مشاهده شده درنوکلئوتیدهای katG codon 465 و gyrA codon 95 سه گروه ژنتیکی تکاملی از سویه‌های M. tuberculosis شناسایی گردیدند. باکتریهای متعلق به گروههای ۲و۳ قادر به هیبریداسیون با فاصله اندازهای ۳۳ تا ۳۶ نیستند (۱۵). همچنین اخیراً این گروهها به چندین زیر گروه (فامیل) تقسیم شده‌اند (۱۶). لذا فامیلهای W-Beijing، Central Asian (CAS) و East-African-Indian (EAI) به گروه اصلی ژنتیکی ۱ تعلق دارند در حالیکه فامیلهای X (european-low banders)، Haarlem (H) و Latino-American and Mediterranean (LAM) و فامیل T متعلق به گروه اصلی ژنتیکی ۲و۳ می‌باشند. با اقتباس از بانک جهانی اطلاعات اسپولیگوتایپینگ و آنالیز طرح‌های این مطالعه، ۱۴۰ طرح اسپولیگوتایپ متعلق به این سه گروه ژنتیکی مشاهده شد (نمودار۳). شایعترین اسپولیگوتایپهای بررسی شده در این مطالعه SR3 (127) متعلق به گروه اصلی ۲ و SR19 (1) و SR15 (26) متعلق به گروه اصلی ۱ بودند (نمودار ۳). همچنین ۲۲۰ طرح حاصله به زیرگروههای شرح داده شده تقسیم شده‌اند که ۳۴٪

www.SID.ir

Archive of SID

متعلق به فامیل Haarlem، ۱۷/۱٪ متعلق به فامیل T، ۱۴٪ متعلق به فامیل EAI، ۸/۶٪ متعلق به فامیل CASI، ۶/۳٪ متعلق به فامیل W-Beijing و ۱/۳٪ متعلق به فامیل Manu بودند.تفاوت معنی داری در ملیتهای مختلف مشاهده نشد (جدول۱). فردیناند و همکارانش (۱۷) گزارش کردند که ۲۳/۵٪ از ایزوله‌ها به فامیل EAI، ۹/۱٪ به فامیل CAS، ۴٪ به فامیلBeijing و ۲/۷٪ به فامیل Manu متعلق بودند. در یک مطالعه دیگر ۱۱/۷٪ به فامیلT، ۷/۳٪ به فامیل Haarlem و ۳/۲٪ به فامیل Beijing تعلق داشتند (۱۸). در مقایسه با دو مطالعه مذکور که اکثریت سویه‌ها به فامیلهای EAI و T تعلق داشتند. در این مطالعه اکثریت مشاهده شده متعلق به فامیل Haarlem بود که در گروه اصلی ۲و۳ قرار دارد. لذا چنین استنباط می‌شود که انتشار سویه‌های مختلف مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به صورت کلونال می‌باشد و برای هر منطقه اختصاصی بوده و احتمالاً انتشار آنها تحت تأثیر شرایط دیگر مانند شرایط جغرافیایی و سایر فاکتورها تغییر می‌یابد.

چنانچه ذکر شد فامیل بیجینگ در گروه ژنتیکی اصلی ۱ قرار دارد و همراهی این سویه‌ها با مقاومت دارویی از بسیاری از کشورهای دنیا گزارش شده است (۱۹). برای اولین بار سویه‌های مربوط به فامیل بیجینگ از چین گزارش گردید و هم اکنون در ۱۷ ناحیه اطراف پکن شایع می‌باشند. این سویه‌ها همچنین به کشورهای مجاور مانند مغولستان، تایلند، کره جنوبی و ویتنام منتشر شدند (۲۰). حتی مکانهای خیلی دور با این سویه‌ها آلوده شدند. از مکانهای آلوده به فامیل بیجینگ می‌توان از آفریقای جنوبی، کلمبیا و جزایر قناری نیز نام برد (۲۱و۱۴و۷). بنظر می‌رسد تکنیک اسپولیگوتایپینگ یک روش حساس و اختصاصی برای تعیین فامیل بیجینگ است که نتایج حاصله براحتی قابل مقایسه با نتایج مطالعات مختلف می‌باشد. همچنین از روش انگشت نگاری IS6110 برای بررسی این فامیل استفاده می‌شود که نتایج آن همخوانی نزدیکی با تکنیک اسپولیگوتایپینگ دارد (۲۲). چنانچه قبلاً ذکر شد در این مطالعه ۶/۳٪ از سویه‌ها در زیر گروه بیجینگ قرار داشتند (نمودار ۳). میزان جدا سازی این فامیل در بسیاری از کشورهای آسیایی بیش از ۵۰٪ گزارش شده است (۱۵). این نتایج نشان می‌دهد که فامیل بیجینگ بومی ایران نبوده و از مرزهای شرقی بخصوص از طریق مهاجران افغانی وارد کشورمان شده است. معهذا، فاکتورهای مختلفی در انتشار فامیل بیجینگ دخالت دارند و بسیاری از این فاکتورها از ناحیه‌ای به ناحیه دیگری متفاوت می‌باشند. لذا، مطالعات بیشتری نیاز است که نقش تک تک این فاکتورها را بررسی نماید تا بتوان برنامه کنترل و درمان دقیقی برای ریشه‌کن کردن این بیماری ارائه داد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران و مرکز رفرانس سل کشوری واقع در بیمارستان مسیح دانشوری جهت فراهم‌آوری منابع مالی و همچنین از دکتر Kamerbeek J. بخاطر فرستادن پروتوکل استاندارد اسپولیگوتایپینگ و کارکنان آزمایشگاه رفرانس سل کشوری بخاطر کمکهای آزمایشگاهی روتین در تشخیص این سویه‌ها، تشکر و قدردانی می‌گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Burgos MV, Pym AS. Molecular epidemiology of tuberculosis. Eur Respir J Suppl 2002; 36: 54s-65s.
2. Mazars E, Lesjean S, Banuls AL, Gilbert M, Vincent V, Gicquel B and et al. High-resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of Mycobacterium tuberculosis molecular epidemiology. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(4): 1901-6.
3. Kanduma E, McHugh TD, Gillespie SH. Molecular methods for Mycobacterium tuberculosis strain typing: a users guide. J Appl Microbiol 2003; 94(5): 781-91.
4. Supply P, Warren RM, Banuls AL, Lesjean S, Van Der Spuy GD, Lewis LA, et al. Linkage disequilibrium between minisatellite loci supports clonal evolution of Mycobacterium tuberculosis in a high tuberculosis incidence area. Mol Microbiol 2003; 47(2): 529-38.
5. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of Mycobacterium tuberculosis based on mycobacterial interspersed repetitive units. J Clin Microbiol 2001; 39(10): 3563-71.
6. Mokrousov I, Narvskaya O, Limeschenko E, Vyazovaya A, Otten T, Vyshnevskiy B. Analysis of the allelic diversity of the mycobacterial interspersed repetitive units in Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing family: practical implications and evolutionary considerations. J Clin Microbiol 2004; 42(6): 2438-44.
7. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. Arch Dis Child 2003; 88(12): 1106-11.
8. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CS, Moro ML, Drobniewski F, Hoffner SE, Raviglione MC. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. Eur Respir J 2000;16(2):364-71.
9. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas WH, Hermans PW, Martin C and et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. J Clin Microbiol 1999; 37(8): 2607-18.
10. Gori A, Bandera A, Marchetti G, Degli Esposti A, Catozzi L, Nardi GP and et al. Spoligotyping and Mycobacterium tuberculosis. Emerg Infect Dis 2005; 11(8): 1242-8.
11. Mansoori SD AS, Mirabolhasani Z, Farnia P, Velayati A. The pattern of drug resistance among newly diagnosed and old cases of pulmonary tuberculosis in NRITLD. Arch Iranian Med 2003; 6(4): 255-260.
12. Youngchaiyud P, Iseman MD. Update treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Introduction, discussion and summary. Chemotherapy 1999; 45 Suppl 2: 1-2, 41-5.
13. Iseman MD. Management of multidrug-resistant tuberculosis. Chemotherapy 1999; 45 Suppl 2: 3-11.
14. Toungoussova OS, Sandven P, Mariandyshev AO, Nizovtseva NI, Bjune G, Caugant DA. Spread of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. J Clin Microbiol 2002; 40(6): 1930-7.
15. Soini H, Pan X, Amin A, Graviss EA, Siddiqui A, Musser JM. Characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in Houston, Texas, by spoligotyping. J Clin Microbiol 2000; 38(2): 669-76.
16. Sebban M, Mokrousov I, Rastogi N, Sola C. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of Mycobacterium tuberculosis. Bioinformatics 2002; 18(2): 235-43.
17. Ferdinand S, Sola C, Chanteau S, Ramarokoto H, Rasolonavalona T, Rasolofo-Razanamparany V and et al. A study of spoligotyping-defined Mycobacterium tuberculosis clades in relation to the origin of peopling and the demographic history in Madagascar. Infect Genet Evol 2005; 5(4): 340-8.
18. Lari N, Rindi L, Sola C, Bonanni D, Rastogi N, Tortoli E, et al. Genetic diversity, determined on the basis of katG463 and gyrA95 polymorphisms, Spoligotyping, and IS6110 typing, of mycobacterium tuberculosis complex isolates from Italy. J Clin Microbiol 2005; 43(4): 1617-24.

www.SID.ir

Archive of SID

19. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of Mycobacterium tuberculosis: a systematic review. Emerg Infect Dis 2002; 8(8): 843-9.
20. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, et al. Predominance of a single genotype of Mycobacterium tuberculosis in countries of east Asia. J Clin Microbiol 1995; 33(12): 3234-8.
21. Palittapongarnpim P, Luangsook P, Tansuphaswadikul S, Chuchottaworn C, Prachaktam R, Sathapatayavongs B. Restriction fragment length polymorphism study of Mycobacterium tuberculosis in Thailand using IS6110 as probe. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1(4): 370-6.
22. Dale JW, Al-Ghusein H, Al-Hashmi S, Butcher P, Dickens AL, Drobniewski F, et al. Evolutionary relationships among strains of mycobacterium tuberculosis with few copies of IS6110. J Bacteriol 2003; 185(8): 2555-62.

www.SID.ir