DOI: 10.48305/jims.v40.i685.0654

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهلم/شماره‌ی ۶۸۵/هفته‌ی اول آبان ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۹ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۱۶ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۸/۷

# مقاومت به داروهای خط اول درمان در ایزوله‌های بالینی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* در اصفهان

شیماسادات فرزانه[۱]، فاطمه نوروزی[۲]، حسین فاضلی[۳]، شراره مقیم[۳]، بهرام نصر اصفهانی[۳]

مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** سل (Tuberculosis) TB، همچنان به عنوان یک مشکل جدی بهداشت عمومی در سراسر جهان است و سالانه میلیون‌ها مرگ و میر ایجاد می‌کند. تخمین زده می‌شود که یک سوم جمعیت جهان به سل نهفته آلوده باشند. سل مقاوم در برابر دارو یک تهدید بزرگ و در حال رشد جهانی تلقی می‌شود. هدف از این مطالعه، تعیین حساسیت دارویی جدایه‌های *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* از بیماران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رفرانس سل منطقه‌ای استان اصفهان (ملاهادی سبزواری) نسبت به داروهای خط اول ضد سل بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه، تعداد ۴۳۸ جدایه‌ی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی و تأییدیه به واسطه‌ی تست مولکولی از بیماران مبتلا به سل ریوی مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رفرانس منطقه‌ای سل استان اصفهان در طول سال‌های ۱۳۹۶–۹۸ جدا گردید، تعداد ۳۳ ایزوله‌ی مقاوم به دارو بررسی شد. تست حساسیت دارویی نسبت به داروهای خط اول درمان به روش پروپورشن انجام گرفت و از سویه‌ی استاندارد H37Rv مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که حساس به تمامی داروها می‌باشد، به عنوان کنترل استفاده شد.

**یافته‌ها:** از تعداد ۴۳۸ جدایه، ۲۰ جدایه (۳۷/۷ درصد) حساس و ۳۳ جدایه (۶۲/۳ درصد) مقاوم به خط اول درمان به روش فنوتیپی بودند که به ترتیب ایزونیازید ۲۲ جدایه (۶۶/۷ درصد)، ریفامپیسین ۱۸ جدایه (۵۴/۵ درصد)، اتامبوتول ۴ جدایه (۱۲/۱ درصد) و پیرازین‌آمید ۵ جدایه (۱۵/۲ درصد) بود، همچنین ۱۰ جدایه (۳۰/۳ درصد) سل مقاوم به چند دارو بودند.

**نتیجه‌گیری:** الگوی مقاومت دارویی در سل در هر منطقه‌ی جغرافیایی متفاوت است و در منطقه‌ی اصفهان به دلیل مقاومت رو به افزایش سل، تحقیقات بیشتری برای تعیین مقاومت *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* نیاز است.

**واژگان کلیدی:** *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*؛ مقاومت دارویی؛ ایزونیازید؛ ریفامپین؛ اتامبوتول و پیرازین آمید

**ارجاع:** فرزانه شیماسادات، نوروزی فاطمه، فاضلی حسین، مقیم شراره، نصر اصفهانی بهرام. **مقاومت به داروهای خط اول درمان در ایزوله‌های بالینی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* در اصفهان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۸۵): ۶۵۸-۶۵۴

## مقدمه

بیماری سل به عنوان یکی از کشنده‌ترین بیماری‌های عفونی در نظر گرفته می‌شود، که هر ساله باعث مرگ ۱/۵–۲ میلیون نفر می‌گردد. با گسترش عفونت ایدز بازگشت مجدد این باکتری از سال ۱۹۸۰ آغاز شد و همچنین افزایش مقاومت دارویی و مهاجرت به مناطق اندمیک، منجر به تداوم آن گردیده است (۱، ۲).

امروزه بیماری سل یک اولویت بهداشت جهانی محسوب می‌شود. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، تقریباً یک سوم جمعیت جهان مبتلا به شکل پنهان سل هستند، این در حالی است که ۱۰ درصد از افراد این بیماری را به صورت فعال نشان می‌دهند (۳، ٤). تجویز نادرست دارو، عدم استفاده از درمان چند دارویی و کاربرد رژیم تک دارویی و قطع مصرف دارو، نبود برنامه‌های کنترل بیماری سل، می‌تواند به کاهش اثر داروهای ضد سل کمک کند. داروهای ضد سل شامل دو گروه خط اول و خط دوم درمان است (۵). درمان‌های معمول در حال حاضر ترکیب ٤ داروی خط اول درمان شامل ایزونیازید INH (Isoniazid)، ریفامپیسین RIF (Rifampin)،

۱- کارشناسی ارشد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۳- استاد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

**نویسنده‌ی مسؤول:** بهرام نصر اصفهانی: استاد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: nasr@hlth.mui.ac.ir

پیرازین‌آمید (pyrazinamide) PZA و اتامبوتول (Ethambutol) EMB می‌باشد، که جز داروهای اصلی در درمان سل است. سویه‌های مقاوم به دارو به ویژه مقاوم به چند دارو (Multidrug-resistant tuberculosis) TB-MDR با رژیم‌های درمانی رایج و متداول (داروهای ضد سل خط اول) قابل درمان نیست و سازمان بهداشت جهانی داروهای خط دوم که عبارتند از افلوکساسین، سیپروفلوکساسین آمیکاسین و کانامایسین معرفی نموده است (٦).

با شیوع ناگهانی سل مقاوم به چند دارو (TB-MDR) در اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ میلادی، مقاومت دارویی به عنوان یک مشکل جهانی مطرح گردید و نگرانی‌های جدی درباره‌ی استفاده‌ی گسترده از داروها و عوارض ناشی از داروهای رده‌ی دوم، حتی رده‌ی سوم مطرح شد (۷، ۸). سویه‌های مقاوم به چند دارو (MDR) حداقل به دو داروی اصلی خط اول درمانی ایزونیازید و ریفامپیسین همزمان مقاوم هستند، همچنین سویه‌هایی که علاوه بر MDR بودن به یک فلوروکوئینولون مانند افلوکساسین (جزء داروهای خط دوم درمان) و یکی دیگر از داروهای تزریقی خط دوم درمان از قبیل آمیکاسین، کانامایسین و یا کاپرئومایسین مقاوم باشند، سویه‌های (Extensively drug resistant) XDR در نظر گرفته می‌شوند. ظهور سل مقاوم در برابر داروهای چندگانه (MDR-TB)، (XDR-TB) و مقاومت کامل به دارو (XXDR-TB) موجب افزایش نگرانی در درمان سل در دهه‌های اخیر شده است (۵). دانش مقاومت دارویی در *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* بطور قابل ملاحظه‌ای در بیست سال گذشته افزایش یافته است، ظهور و توزیع سویه‌های مقاوم به داروی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* یک تهدید جدی برای برنامه‌های کنترل سل است (۹). تکامل پیوسته و شیوع خاص منطقه‌ای از مقاومت دارویی در بین ایزوله‌های بالینی سل وجود دارد (۱۰) با توجه به اهمیت بیماری سل، هدف از این مطالعه، تعیین میزان مقاومت دارویی ایزوله‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از بیماران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رفرانس سل منطقه‌ای استان اصفهان (ملاهادی سبزواری) نسبت به داروهای ضد سل خط اول بود.

## روش‌ها

هدف از انجام این مطالعه‌ی مقطعی، تعیین حساسیت دارویی نسبت به داروهای ضد سل خط اول ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازین آمید بر روی جدایه‌های بالینی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از بیماران سل ریوی مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رفرانس سل منطقه‌ای استان اصفهان (ملاهادی سبزواری) در طی سال‌های ۱۳۹۸-۱۳۹٦ بود.

*کشت، جداسازی و تشخیص آزمایشگاهی نمونه‌ها:* نمونه‌های سل ریوی شامل خلط و تراشه توسط روش پتروف هضم و آلوده‌زدایی گردیدند، سپس برای کشت جدایه‌های بالینی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* از محیط لوین اشتاین جانسون (LJ) استفاده شد و تمام جدایه‌ها بر روی محیط‌های LJ حاوی و فاقد آنتی‌بیوتیک (شاهد) کشت داده شدند (۱۱). پس از رشد باکتری‌ها و ایجاد کلنی بر روی محیط کشت، جدایه‌ها توسط رنگ‌آمیزی اسید فست، سرعت رشد (تند رشد کمتر از ۷ روز، کند رشد بیشتر از ۷ روز)، تولید رنگدانه و تست‌های نیاسین، تست احیای نیترات مورد شناسایی قرار گرفتند (۱۲).

*استخراج DNA ژنومی و تأیید مولکولی گونه:* ماده‌ی ژنتیکی (DNA) جدایه‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم با استفاده از روش CTAB استخراج (۱۳) و جهت تست تأیید گونه‌ی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به روش مولکولی واکنش PCR برای قطعه *IS6110* مورد بررسی قرار گرفت (١٤) و محصولات PCR به دست آمده روی ژل آگارز ۱/۵ درصد حاوی رنگ سایبرسیف الکتروفورز شدند. برنامه‌ی دستگاه ترموسایکلر جهت انجام فرایند PCR برای ژن *IS6110* انجام شد و همچنین توالی پرایمر مورد استفاده برای قطعه‌ی الحاقی *IS6110* با اندازه‌ی محصول ٢٤٩bp و توالی قطعات ( Forward: GAACCGTGAGGGCATCGAGG/ Reverse: GCGTAGGCGTCGGTGACAAA) مورد استفاده قرار گرفت (١٤). برنامه‌ی زمانی و دمایی واکنش PCR بدین صورت که مرحله‌ی دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه به تعداد یک سیکل، مرحله‌ی دناتوراسیون ثانویه در دمای درجه‌ی سانتی‌گراد ۹۵ به مدت ۳۰ ثانیه تعداد ۳۰ سیکل، مرحله‌ی اتصال در دمای ٦۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و تعداد ۳۰ سیکل، مرحله‌ی طویل شدن زنجیره در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و تعداد ۳۰ سیکل و در انتها مرحله‌ی طویل شدن نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و تعداد یک سیکل تنظیم و انجام شد.

*تعیین الگوی حساسیت دارویی:* حساسیت دارویی برای تعداد ٤۳۸ جدایه از بیماران سل ریوی مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رفرانس سل منطقه‌ای استان اصفهان (ملاهادی سبزواری) به روش نسبی (Proportional method) که روشی استاندارد، مرجع و مورد تأیید سازمان جهانی بهداشت انجام شد و به عنوان کنترل از سویه‌ی استاندارد H37Rv (حساس به تمامی داروها)، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس استفاده گردید (۱۵).

با توجه به استانداردها، غلظت نهایی هر یک از داروها در محیط کشت LJ باید به ترتیب زیر ایزونیازید ۰/۲ µg/ml، ریفامپین ٤۰ µg/ml، اتامبوتول ۲µg/ml و پیرازین آمید ٤۰۰µg/ml در

pH ٦-٦/٥ بود، پس از انکوباسیون، از طریق مقایسه‌ی تعداد کلنی‌های رشد کرده در محیط شاهد با محیط‌های حاوی آنتی‌بیوتیک، اگر میزان رشد باکتری (تعداد کلنی‌ها) در محیط کشت دارای آنتی‌بیوتیک کمتر از یک درصد (١ درصد >) تعداد کلنی‌ها در محیط کشت فاقد آنتی‌بیوتیک (محیط کشت شاهد) باشد سویه حساس، و اگر میزان رشد باکتری مساوی یا بیشتر از یک درصد (١ درصد ≤ کلنی‌ها) در محیط کشت فاقد آنتی‌بیوتیک باشد، باکتری مقاوم در نظر گرفته می‌شد (١٥). از تعداد ٤٣٨ جدایه‌ی سل ریوی، ٣٣ جدایه‌ی بالینی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به داروهای خط اول درمان سل شامل ایزونیازید، ریفامپیسین، اتامبوتول و پیرازین‌آمید مورد مطالعه قرار گرفتند.

## یافته‌ها

تعداد ٤٣٨ جدایه از بیماران سل ریوی مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رفرانس سل منطقه‌ای استان اصفهان (ملاهادی سبزواری) در طی سال‌های ١٣٩٦ تا ١٣٩٨ جمع آوری شد، که از این تعداد ٣٣ جدایه مقاوم به خط اول درمان به روش فنوتیپی بودند، مورد بررسی قرار گرفته شد. از تعداد ٣٣ جدایه‌ی به دست آمده از بیماران سل ریوی مقاوم به داروهای خط اول، مورد بررسی و تشخیص آزمایشگاهی قرار گرفت که ٢٧ (٨١/٨ درصد) بیمار ایرانی و ٦ (١٨/٢ درصد) بیمار افغانی بود و همچنین ١١ بیمار زن (٣٣/٣ درصد) و ٢٢ بیمار مرد (٦٦/٧ درصد) بودند.

از ٣٣ جدایه‌ی مقاوم به داروهای خط اول درمان سل، ٢٢ (٦٦/٧ درصد) جدایه مقاوم به ایزونیازید، ١٨ (٥٤/٥ درصد) جدایه مقاوم به ریفامپیسین، ٤ (١٢/١ درصد) جدایه مقاوم به اتامبوتول و ٥ (١٥/٢ درصد) جدایه مقاوم به پیرازین‌آمید بودند. از کل ٣٣ جدایه مقاوم ١٠ (٣٠/٣ درصد) جدایه MDR و ٢٠ (٦٠/٦ درصد) جدایه مقاوم به یک دارو که شامل ٩ (٢٧/٣ درصد) جدایه مقاوم به ایزونیازید، ٨ (٢٤/٢ درصد) جدایه مقاوم به ریفامپیسین و ٣ (٩/١ درصد) جدایه مقاوم به اتامبوتول بودند، و همچنین ١ جدایه ١ (٣/١ درصد) مقاوم به ریفامپیسین، ایزونیازید و اتامبوتول و ٢ (٦/١ درصد) جدایه مقاوم به ریفامپیسین، ایزونیازید و پیرازین‌آمید بودند. جدایه‌های مقاوم به هر چهار دارو (ایزونیازید، ریفامپیسین، اتامبوتول و پیرازین‌آمید) مشاهده نشد.

## بحث

ظهور و توزیع سویه‌های مقاوم به داروی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* یک تهدید جدی برای برنامه‌های کنترل سل است. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، در مقایسه با برخی مطالعات از جمله مطالعه‌ی Motavaf و همکاران در سال ٢٠٢١ در تهران نشان داد که از بین ٤٤ ایزوله، ١٢ مورد (٢٧/٣ درصد) مقاوم به ایزونیازید، ١٠ مورد (٢٢/٧ درصد) مقاوم به ریفامپیسین و ١٠ ایزوله MDR بودند (١٦)، که مطالعه‌ی حاضر متفاوت با آن‌ها بود.

همچنین Sirous و همکاران در سال ٢٠١٩، از بین ٣٢ ایزوله‌ی مقاوم، ١٢ مورد (٥٠ درصد) مقاوم به ایزونیازید که با مطالعه‌ی حاضر متفاوت و اما ١٨ مورد (٥٦ درصد) مقاوم به ریفامپیسین بودند (١٧) که مشابه با مطالعه‌ی حاضر بود. در مطالعات مشابهی که توسط Safari و همکاران در سال ٢٠٢٠ انجام شد، ٧١/٨ درصد ایزوله‌ها مقاوم به ایزونیازید، ٤٠/٦ درصد مقاوم به ریفامپیسین، ٩/٣ درصد به اتامبوتول و ١٣ ایزوله MDR بودند (١٨)، که با وجود مشابه بودن نتایج اما تعداد کمتری جدایه MDR در مطالعه‌ی حاضر نسبت به مطالعه‌ی قبلی شناسایی شد، بنابراین شاید بتوان با استمرار انجام این نوع مطالعات در آینده‌ای نزدیک، نتایج برنامه‌ی کنترل و نظارت در این منطقه را به خوبی پایش کرد. همچنین در مطالعه‌ی Mohammadi و همکاران در سال ٢٠١٨ از ٥٠ ایزوله‌ی مقاوم، ٧ ایزوله (١٤ درصد) مقاوم به اتامبوتول بودند (١٩) که مطالعه‌ی حاضر مشابه با مطالعه‌ی آن‌ها بود.

بنابراین احتمالاً یکی از علت‌های تشابه و اختلاف نتایج حاصل از مطالعات می‌تواند نقاط متفاوت جغرافیایی و الگوی حساسیت دارویی متفاوت در هر منطقه باشد. همچنین مطالعه‌ی Sirous و همکاران در سال ٢٠١٩، نشان داد از بین ٣٢ ایزوله‌ی مقاوم، ١٢ مورد (٥٠ درصد) مقاوم به ایزونیازید که مطالعه‌ی ما با آن‌ها متفاوت بود و ١٨ مورد (٥٦ درصد) مقاوم به ریفامپیسین بودند (١٧)، که مشابه با مطالعه‌ی حاضر بود.

از دیگر مطالعات مشابه، در سال ٢٠١٨ نتایج کیخا و همکاران، مقاومت به پیرازین‌آمید ١٠/٥ درصد در جدایه‌های بالینی اصفهان بود (٢٠). بنابراین در هر منطقه الگوی مقاومت دارویی متفاوت وجود دارد که بر اساس برنامه‌ی نظارت، پیشگیری و کنترل بیماری سل بایستی حتماً این پایش‌ها و تعیین الگوی مقاومت دارویی جهت ارزیابی و جلوگیری از گسترش سویه‌های مقاوم صورت گیرد.

## نتیجه‌گیری

جهت مؤثر بودن شیوه‌های تشخیص و کنترل سل، بررسی و تغییرات الگوی مقاومت دارویی در نواحی مختلف جغرافیایی در مبتلایان به عفونت *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* الزامی است. بنابراین مطالعات بیشتری در مقیاس بزرگ مورد نیاز است. تشخیص زودهنگام مقاومت می‌تواند باعث انتخاب درمان مناسب‌تر شود و در نتیجه احتمال شکست درمان و مقاومت به دارو را کاهش دهد با توجه به اینکه جدایه‌های MDR در این مطالعه گزارش شدند، بنابراین ارزیابی جامع علت مقاومت دارویی می‌تواند مؤثر بودن شیوه‌های تشخیص و

کنترل سل را بهبود بخشد.

## تشکر و قدردانی

ایـن مقالـه منـتج از پایـان‌نامـه‌ی مقطـع کارشناسـی ارشـد رشـته‌ی میکروب‌شناسی پزشکی که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد اخـلاق IR.MUI.MED.REC1398.430 و کـد علمـی ۳۹۸۵۵٤ و بـا حمایـت مالی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشـکی اصـفهان انجـام شـده است. بدین‌وسیله از زحمات آن معاونت تقدیر و تشکر می‌شود.

## References

1. Lee H, Bang HE, Bai GH, Cho SN. Novel polymorphic region of the rpoB gene containing Mycobacterium species-specific sequences and its use in identification of mycobacteria. J Clin Microbiol 2003; 41(5): 2213-8.
2. Laws M, Jin P, Rahman KM. Efflux pumps in Mycobacterium tuberculosis and their inhibition to tackle antimicrobial resistance. Trends Microbiol 2022; 30(1): 57-68.
3. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Nat Rev Immunol 2012; 12(5): 352-66.
4. Berrocal-Almanza LC, Harris RJ, Collin SM, Muzyamba MC, Conroy OD, Mirza A, et al. Effectiveness of nationwide programmatic testing and treatment for latent tuberculosis infection in migrants in England: a retrospective, population-based cohort study. Lancet Public Health 2022; 7(4): e305-15.
5. Almeida Da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. J Antimicrob Chemother 2011; 66(7): 1417-30.
6. Kaniga K, Hasan R, Jou R, Vasiliauskienė E, Chuchottaworn C, Ismail N, et al. Bedaquiline drug resistance emergence assessment in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a 5-year prospective in vitro surveillance study of bedaquiline and other second-line drug susceptibility testing in MDR-TB isolates. J Clin Microbiol 2022; 60(1): e02919-20.
7. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. Respir Res 2001; 2(3): 164-8.
8. Deelder W, Napier G, Campino S, Palla L, Phelan J, Clark TG. A modified decision tree approach to improve the prediction and mutation discovery for drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. BMC Genomics 2022; 23(1): 46.
9. Schmalstieg AM, Srivastava S, Belkaya S, Deshpande D, Meek C, Leff R, et al. The antibiotic resistance arrow of time: efflux pump induction is a general first step in the evolution of mycobacterial drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(9): 4806-15.
10. Norouzi F, Moghim S, Farzaneh S, Fazeli H, Salehi M, Nasr Esfahani B. Significance of the coexistence of non-codon 315 katG, inhA, and oxyR-ahpC intergenic gene mutations among isoniazid-resistant and multidrug-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis: a report of novel mutations. Pathog Glob Health 2022; 116(1): 22-9.
11. Ghosh HK, Cobb M, Pacey DP, Conklin S. Experience with a simplification of the petroff method for laboratory diagnosis of mycobacteria in sputum. Pathology 1978; 10(3): 257-61.
12. Cook VJ, Turenne CY, Wolfe J, Pauls R, Kabani A. Conventional methods versus 16S ribosomal DNA sequencing for identification of nontuberculous mycobacteria: cost analysis. J Clin Microbiol 2003; 41(3): 1010-5.
13. Riyahi Zaniani F, Moghim S, Mirhendi H, Ghasemian Safaei H, Fazeli H, Salehi M, et al. Genetic lineages of mycobacterium tuberculosis isolates in Isfahan, Iran. Curr Microbiol 2017; 74(1): 14-21.
14. Mulcahy GM, Kaminski ZC, Albanese EA, Sood R, Pierce M. IS6110-based PCR methods for detection of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1996; 34(5): 1348-9.
15. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson MC, Salfinger M, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2018; 31(2): e00038-17.
16. Motavaf B, Keshavarz N, Ghorbanian F, Firuzabadi S, Hosseini F, Bostanabad SZ. Detection of genomic mutations in katG and rpoB genes among multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Tehran, Iran. New Microbes New Infect 2021; 41: 100879.
17. Sirous M, Khosravi AD, Tabandeh MR, Salmanzadeh S, Ahmadkhosravi N, Amini S. Molecular detection of rifampin, isoniazid, and ofloxacin resistance in Iranian isolates of Mycobacterium tuberculosis by high-resolution melting analysis. Infect Drug Resist 2018; 11: 1819-29.
18. Safari M, Moghim S, Salehi M, Jafari R, Nasr Esfahani B. Sequence-based detection of first-line and second-line drugs resistance-associated mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates in Isfahan, Iran. Infect Genet Evol 2020; 85: 104468.
19. Mohammadi B, Mohajeri P, Rouhi S, Ramazanzadeh R. The relationship between embb306 and embb406 mutations and ethambutol resistant in Mycobacterium tuberculosis isolated from patiens in west of Iran. Med J Islam Repub Iran 2018; 32: 117.
20. Keikha M. The genetic diversity of pncA & rpsA gene in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in Isfahan Province [in Persian]. [Thesis]. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences; 2018.

DOI: *10.48305/jims.v40.i685.0654*

**Journal of Isfahan Medical School** **Vol. 40, No. 685, 1st Week, November 2022**

Received: 01.08.2022 Accepted: 08.08.2022 Published: 29.10.2022

# Resistance to First-line Drugs in Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Isfahan

ShimaSadat Farzaneh[1], Fatemeh Norouzi[2], Hossein Fazeli[3], Sharareh Moghim[3], Bahram Nasr Esfahani[3]

**Original Article**

## Abstract

**Background:** Tuberculosis (TB) remains a serious public health problem worldwide, causing millions of deaths annually. It is estimated that one-third of the world population is infected with latent TB. Drug-resistant TB is considered a major and growing global threat. In this study, we aimed to indicate the drug-susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients, presented to Mollahadi Sabzevari Tuberculosis Center in Isfahan, Iran to the first-line drugs.

**Methods:** In this study, Mycobacterium tuberculosis was isolated from 438 patients with pulmonary tuberculosis referred to the Regional Reference Laboratory of tuberculosis in Isfahan province during 2017-2019, 33 resistant isolates were studied. Drug susceptibility testing to first-line drugs was performed by proportion method, and the H37Rv reference strain sensitive to all drugs was used for quality control.

**Findings:** Out of 438 isolates, 20 isolates (37.7%) were drug-sensitive and 33 isolates (62.3%) were resistant to the first-line drug by phenotypic method, which was isoniazid (INH) 22 isolates (66.7%), rifampin (RIF) 18 isolates (54.5%), ethambutol (EMB) 4 isolates (12.1%) and pyrazinamide (PZA) 5 isolates (15.2%) respectively. Also, 10 isolates (30.3%) were multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

**Conclusion:** The pattern of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is different in each region and in the Isfahan region due to the increasing drug resistance of tuberculosis. Further research is needed to determine the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*; Drug resistance; Isoniazid; Rifampin; Ethambutol and Pyrazinamide

**Citation:** Farzaneh SS, Norouzi F, Fazeli H, Moghim S, Nasr Esfahani B. **Resistance to First-line Drugs in Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Isfahan.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(685): 654-8.

1- MSc, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
3- Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
**Corresponding Author:** Bahram Nasr Esfahani, Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: nasr@hlth.mui.ac.ir