

## Rifampicin Resistance Pattern in *Mycobacterium Tuberculosis* Isolated from Patients Referred to Tehran TB Center

Amir Hossein Akbari Aghababa<sup>1</sup>, Mohammad Javad Nasiri<sup>2,1\*</sup>, Parviz Pakzad<sup>1</sup>, Elnaz Sadat Mirsamadi<sup>3,1</sup>

1. Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2. Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: November 22, 2022; Accepted: February 25, 2023

### Abstract

**Background and Aim:** Multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) is caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) that was at least resistant to isoniazid (INH) and rifampicin (RIF). World Health Organization reported 399,000-501,000 cases of RIF resistance and they reported this case without knowing about this situation in Tehran. So, it is an important concern.

**Methods:** Descriptive method and research was done on 1000 clinical samples of people suspected of tuberculosis. All the samples were studied in the TB center of the province for microscopic examination and culture. Using the ratio method, the drug sensitivity test to the first-line anti-tuberculosis drug was performed for positive MTB cultures on Löwenstein-Jensen (LJ) culture medium. All isolates resistant and sensitive to RIF were identified by GeneXpert and the prevalence of resistance in the samples was determined and its actual level in the community was estimated. Then, using SPSS software, the level of resistance and factors affecting it were checked.

**Results:** According to the prevalence in these samples in this research, out of 440 positive samples, 3 positive samples, or 0.07% were resistant.

**Conclusion:** It seems that resistance to rifampin is not a big problem and is not a cause for concern. As a result, the prevalence of drug resistance in this study area was relatively low. Our suggestion is to conduct more studies in different regions of this country to evaluate the efficiency of GeneXpert and whether it can be useful and effective in Iran.

**Keywords:** Rifampicin Resistance; *Mycobacterium Tuberculosis*; Multi-Drug Resistance; GeneXpert MTB / RIF assay

**Please cite this article as:** Akbari Aghababa AM, Nasiri MJ, Pakzad P, Elnaz Sadat Mirsamadi ES. Rifampicin Resistance Pattern in *Mycobacterium Tuberculosis* Isolated from Patients Referred to Tehran TB Center. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2023;47(2):98-105.

\* **Corresponding Author:** Mohammad Javad Nasiri; **Email:** mj.nasiri@hotmail.com

Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.



## الگوی مقاومت به ریفامپیسین در ایزوله های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران

## مراجعه کننده به مرکز منطقه ای سل تهران

امیرحسین اکبری آقابابا<sup>۱</sup>، محمد جواد نصیری<sup>۱،۲\*</sup>، پرویز پاکزاد<sup>۱</sup>، الناز سادات میرصمدی<sup>۱،۳</sup>

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۶

## چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به اهمیت نگرانی از میزان مقاوم بودن RIF و با توجه به آمار سازمان جهانی بهداشت ۳۹۹۰۰۰-۵۰۱۰۰۰ گزارش کردند و با اطلاع نداشتن از این وضعیت در تهران این مورد گزارش شد. هدف از این مطالعه استفاده از روش GeneXpert MTB / RIF برای ارزیابی الگوهای مقاومت RIF در موارد سل ریوی خلط مثبت و تست مقاومت RIF در سویه های MTB موارد مشکوک بالینی MDR- TB در تهران بود.

**روش کار:** تحقیق روش توصیفی انجام شده از اول فروردین ۱۴۰۰ تا ۳۰ اسفند ۱۴۰۰ انجام شد. روش و تحقیق توصیفی روی ۱۰۰۰ نمونه بالینی افراد مشکوک به سل انجام شد. همه نمونه ها در مرکز سل استان مورد مطالعه برای آزمایش میکروسکوپی و کشت قرار گرفتند. آزمایش حساسیت دارویی به داروی خط اول ضد سل برای کشت MTB مثبت روی محیط کشت Löwenstein- Jensen (LJ) به روش نسبت انجام شد. تمام ایزوله های مقاوم و حساس به RIF توسط GeneXpert شناسایی شدند و شیوع میزان مقاومت در نمونه ها تعیین و میزان واقعی آن در جامعه برآورد شده است. سپس با استفاده از نرم افزار SPSS میزان مقاومت و عوامل مؤثر بر آن بررسی شدند.

**یافته ها:** با توجه به این شیوع در این نمونه ها در این تحقیق از ۴۴۰ نمونه مثبت تعداد سه نمونه مثبت یا ۰/۷ درصد مقاوم بوده است.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد مقاومت به ریفامپین مسئله خیلی بزرگی نیست و جای نگرانی نیست. در نتیجه، شیوع مقاومت دارویی در این منطقه مطالعه شده نسبتاً پایین بود. پیشنهاد ما این است که مطالعه های بیشتری در مناطق مختلف این کشور انجام شود تا کارایی GeneXpert و اینکه آیا می تواند در ایران مفید و مؤثر باشد، ارزیابی شود.

**واژگان کلیدی:** مقاوم به ریفامپیسین؛ مایکوباکتریوم توبرکلوزیس؛ مقاوم به چند دارو؛ سنجش مایکو باکتریوم توبرکلوزیس / ریفامپیسین ژن اکسپرت

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Akbari Aghababa AM, Nasiri MJ, Pakzad P, Elnaz Sadat Mirsamadi ES. Rifampicin Resistance Pattern in *Mycobacterium Tuberculosis* Isolated from Patients Referred to Tehran TB Center. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2023;47(2):98-105.

\* نویسنده مسئول مکاتبات: محمد جواد نصیری؛ آدرس پست الکترونیکی: mj.nasiri@hotmail.com

گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

## مقدمه

سل مقاومت به چند دارو (MDR) به عنوان بیماری سل ناشی از سویه‌ای از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که حداقل به ایزونیازید و ریفامپیسین (RIF) مقاوم بود، تعریف می‌شود (۱). اگرچه مقاومت RIF و INH بیشتر به طور همزمان اتفاق می‌افتد. همانند سویه‌های MDR-TB، مقاومت در برابر هر یک از این عوامل به طور مستقل از یکدیگر ایجاد می‌شود و مقاومت در برابر یک عامل بدون مقاومت به دیگری رخ داده است.

گسترش آزمایش‌های تشخیصی که تشخیص سریع مقاومت RIF را امکان‌پذیر می‌کند، آگاهی از وجود بیماران مبتلا به سل تک مقاوم به ریفامپیسین (RR-TB) را افزایش داده است، که قبلاً غیرمعمول در نظر گرفته می‌شد. در سال ۲۰۱۴، اعتقاد بر این بود که تنها ۱/۱ درصد از بیماران سل در سراسر جهان دارای مقاومت RIF بدون مقاومت همزمان INH هستند (۲). در بسیاری از کشورهای با درآمد کم و متوسط، به دلیل ظرفیت آزمایشگاهی ناکافی، بیشتر بیماران مبتلا به MDR-TB تشخیص داده نمی‌شوند. درمان در این موارد اکثراً ناموفق بوده و هزینه قابل توجهی از منابع بهداشتی مورد نیاز است. تشخیص MDR-TB مستلزم آن است که بیماران سل از نظر حساسیت به داروهای ضد سل آزمایش شوند (۳). از حدود ۵۵۸۰۰۰ بیمار مبتلا به MDR / RR-TB در سال ۲۰۱۷، کمی بیش از ۱۰۰۰۰۰ نفر مبتلا به RR-TB بودند (۱). شواهد محدود نشان می‌دهد که شیوع RR-TB در حال افزایش است و با افزایش عوارض و پیامدهای ضعیف‌تر در مقایسه با سل حساس به دارو همراه شده است (۴، ۵، ۶).

تست حساسیت دارویی به طور گسترده استفاده می‌شود و به نظر می‌رسد کارآمدترین روش باشد. با این حال، هزینه‌های بالا مانع از کاربرد گسترده آن می‌شود (۷) روش تناسبی، روش استاندارد مرجعی است که به طور گسترده در ایران برای تشخیص مایکوباکتریوم توبرکلوزیس استفاده شده است. با این حال، این روش دو تا چهار هفته طول می‌کشد تا نتایج را نشان دهد و باید توسط یک متخصص آزمایشگاه انجام شود (۸)

تشخیص سریع *MTB* در افراد آلوده برای مدیریت بیماری ضروری است (۹). سنجش (*GeneXpert MTB / RIF M. tuberculosis / rifampicin*) یک سیستم خودکار، بسته و PCR real-time است که علاوه بر اسمیر Ziehl-Neelsen و کشت مایکوباکتریال هم استفاده شده است (۱۰) سیستم *GeneXpert* توسط WHO به عنوان یک پلت‌فرم تشخیص مولکولی پرکاربرد برای تشخیص سریع سل در چندین کشور تأیید شده است (۱۱، ۱۲). *GeneXpert* قادر به تشخیص مقاومت ریفامپیسین در نمونه‌های ریوی و خارج ریوی از موارد بالینی سل است و می‌تواند جهش در ژن *rpob* را تشخیص دهد و نتایج را در کمتر از دو ساعت نشان دهد (۱۳، ۱۴).

از این رو، تشخیص زود هنگام بیماری و آزمایش حساسیت دارویی موارد سل از اولویت‌های ضروری برای مراقبت و کنترل سل است (۳). هدف از این مطالعه استفاده از روش *GeneXpert MTB / RIF* برای ارزیابی الگوهای مقاومت RIF در موارد سل ریوی خلط مثبت و تست مقاومت RIF در سویه‌های *MTB* موارد مشکوک بالینی MDR-TB در تهران بود.

## روش کار

### تنظیمات و نمونه‌ها:

تحقیق روش توصیفی انجام شده در آزمایشگاه سل مرجع منطقه‌ای تهران (TRTB-RL) از اول فروردین ۱۴۰۰ تا ۳۰ اسفند ۱۴۰۰ انجام شد. TRTB-RL به تجهیزات ایمنی زیستی سطح III برای آزمایش حساسیت دارو مجهز است. TRTB-RL به عنوان مرکز منطقه‌ای آزمایشگاه‌های سل عمل می‌کند و نمونه‌های بالینی از استان‌های مختلف ایران نمونه‌های خود را برای شناسایی بیشتر و تست حساسیت دارویی به این آزمایشگاه منتقل می‌شود. در مجموع ۱۰۰۰ نمونه بالینی متوالی از افراد مشکوک به سل که از استان‌های مختلف ایران به TRTB-RL مراجعه کرده بودند، جمع‌آوری شد. این افراد علائم و نشانه‌های بالینی سل را داشتند و تحت معاینه برای سل فعال احتمالی بودند (۱۵). این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد

اسلامی- واحد تهران شمال با کد اخلاق (IR.IAU.TNB.REC.1401.001) تأیید شده است.

### جامعه و نمونه‌های مورد مطالعه:

بیماران علایم و نشانه‌های بالینی سل را داشتند و برای سل فعال احتمالی تحت معاینه بودند. سن بیماران بین ۱۱ تا ۶۰ سال و میانگین سنی بیماران ۴۵ سال بود. بر اساس شرح حال و معاینه بالینی، هیچ یک از بیماران عفونت HIV را ثبت نکرده بودند. در مرکز سل، نمونه‌ها از هر بیمار برای آزمایش میکروسکوپی و کشت روی ظروف استریل جمع‌آوری شد. تمام نمونه‌ها تا زمانی که توسط روش‌های استاندارد آزمایشگاهی انجام شوند، در دمای چهار درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. اکثر نمونه‌ها طی ۲۴ ساعت در آزمایشگاه سل انجام شده است.

### شناسایی مایکوباکتریوم‌ها:

برای بررسی میکروسکوپی، یک اسمیر از نمونه‌ها با استفاده از لوپ سیمی روی لام تمیز ایجاد شد. اسمیر به روش (Ziehl Neelsen) رنگ‌آمیزی شد. لام منفی و مثبت شناخته شده با هر دسته از نمونه‌ها تهیه شد. نمونه‌هایی از هر بیمار به روش پتروف زدوده شد و در محیط Lowenstein-Jensen (Merck) (LJ) (۱۶). کشت‌های شیب‌دار در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرم‌خانه‌گذاری شدند و یک بار در هفته تا شش هفته از نظر رشد بررسی شد. هر نمونه از نظر مورفولوژی، رنگدانه و تاریخ رشد بررسی شد. ایزوله‌های باکتریایی با استفاده از آزمایش‌های بیوشیمیایی استاندارد، از جمله تولید نیاسین، احیای نیترات، کاتالاز و مهار توسط هیدرازید تیوفن-۲-کربوکسیلیک اسید، به عنوان کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شناسایی شده است (۱۷). ایزوله‌های MTB کشت شده از بیماران استان تهران برای تأیید و آزمایش حساسیت به آزمایشگاه سل مرجع منطقه‌ای تهران ارسال شد.

### تست حساسیت دارویی ژنوتیپی:

سنجش GeneXpert MTB/RIF (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA) طبق دستورالعمل سازنده و دستورالعمل ملی انجام شد (۱۸، ۱۹). به طور خلاصه، معرف نمونه GeneXpert MTB/RIF به یک میلی‌لیتر از نمونه‌ها به نسبت ۱:۲ اضافه شد

و مخلوط به کارتریج آزمایش GeneXpert MTB/RIF منتقل شد. کارتریج‌ها در دستگاه GeneXpert MTB/RIF وارد شدند و نتایج به طور خودکار تولید شده پس از ۹۰ دقیقه خوانده شد.

## یافته‌ها

### ایزوله‌های مایکوباکتریال:

از ۱۰۰۰ نمونه مشکوک ۴۴۰ نمونه MTB مثبت بودند. از این تعداد مثبت در مقابل ریفامپیسین سه نمونه مقاوم بودند. در یافته‌های ما تعداد مردان مبتلا ۶۷ درصد بیشتر از زنان مبتلا ۳۳ درصد بود. با توجه به این میزان مقاومت شیوع ۰/۷ درصد مقاوم بودند. با توجه به این میزان شیوع مقاومت در نمونه‌ها میزان واقعی با اطمینان ۹۵ درصد از حداقل ۰/۱۶ درصد تا حداکثر ۰/۸۶ درصد برآورد می‌شود.

### جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران MDR-TB

مشخصات	متغیرها	فراوانی مطلق	درصد فراوانی
جنسیت	مرد	۶۷۰	۶۷
	زن	۳۳۰	۳۳
سن (سال)	≤ ۲۰	۷۰	۷
	۲۱-۴۰	۳۵۵	۳۵/۵
	۴۱-۶۰	۳۸۰	۳۸
افراد مسلول	بله	۴۴۰	۴۴
	خیر	۵۶۰	۵۶
	بیماران مقاوم	۳	۰/۳
	خیر	۹۹۷	۹۹/۷

### جدول ۲- تعداد نمونه‌های بالینی

نمونه‌ها	تعداد نمونه‌ها
نمونه بالینی	۱۰۰۰
نمونه‌های مثبت	۴۴۰
نمونه‌های مقاوم به ریفامپیسین	۳
نمونه‌های حساس	۵۵۷
Total	۱۰۰۰

## بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که شیوع مقاومت RIF برابر با ۷ درصد است. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، در میان کشورهای خاورمیانه، ایران دارای شیوع بالای سل با MDR ۱/۳ درصد در سال ۲۰۱۵ است (۲۱). به گفته صدیقی و همکاران، نتایج DST مستقیم با استفاده از BACTEC MGIT با نتایج DST غیرمستقیم مقایسه شد. ۹۵/۱ درصد با INH و ۹۶/۱ درصد با RIF مطابقت داشت (۲۰). به همین ترتیب، تحقیق‌های بعدی گزارش کرده‌اند که DST مستقیم در مقایسه با DST مستقیم بسیار حساس و قابل اعتماد است (۲۲). در مطالعه درویش و همکاران GeneXpert MTB/RIF پنج مورد از شش مورد را به عنوان MTB مقاوم در برابر RIF با روش مرسوم نشان داد که MTB مقاوم RIF با حساسیت ۸۳ درصد و ویژگی با ۱۰۰ درصد است (۲۳).

تشخیص سریع MDR/RIF TB به‌طور بالقوه می‌تواند مرگ‌ومیر مرتبط با تأخیر تشخیصی و درمان نادرست را کاهش دهد. به تازگی چندین روش برای تشخیص سریع MDR/RIF TB شرح داده شده است (۲۷). دلایل اصلی افزایش تعداد DR-TB این است که برخی از تکنیک‌ها به تجهیزات ویژه نیاز دارند و بسیاری از تکنیک‌ها گران هستند و ممکن است در کشورهای با شیوع بالا نیاز به تشخیص صحیح و زمان‌بر داشته باشند (۳۰). چندین کشور در جهان الگوریتمی را اتخاذ کرده‌اند که GeneXpert MTB/RIF را به عنوان تست اولیه و تشخیصی مقاومت در برابر RIF قرار می‌دهد (۳۲-۳۷، ۲۴). نتایج اجرای برنامه‌ای اولیه آزمایش GeneXpert MTB/RIF در ۹ کشور نشان داد که آزمایش با GeneXpert MTB/RIF می‌تواند تعداد زیادی از افراد مبتلا به سل را شناسایی کند که سرویس‌های معمول نتوانستند آنها را شناسایی کنند (۳۸).

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، در میان کشورهای خاورمیانه، ایران دارای شیوع بالای سل MDR با ۱/۳ درصد در سال ۲۰۱۵ است (۳۹).

در مطالعه Steingart و همکاران (۲۴) تأکید کرد که GeneXpert می‌تواند به عنوان یک تست تشخیصی اولیه برای تشخیص سل و مقاومت RIF در بیماران مشکوک به TB، MDR-TB یا TB مرتبط با HIV استفاده شود.

مطالعه اخیر موسسه ملی تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی ایران که الگوهای مقاومت دارویی سل را از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۸ ارائه کرده است، نشان می‌دهد که ۲ درصد از ایزوله‌های MTB از موارد جدید MDR بوده است (۲۵). طبق گزارش WHO، شیوع MDR-TB در ایران در سال ۲۰۱۱ برای موارد جدید ۵ درصد بوده است (۲۶). نتایج ما درصد کمی پایین‌تر از MDR-TB در مقایسه با داده‌های WHO و سایر مطالعه‌های ایران نشان می‌دهد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمام وضعیت‌های مقاومت RIF شناسایی‌شده توسط GeneXpert MTB/RIF از نظر فنوتیپی توسط DST تأیید شدند. این داده‌ها نشان می‌دهد که این آزمایش می‌تواند در تنظیمات مختلف برای غربالگری سریع سل مقاوم به RIF استفاده شود. اگرچه GeneXpert MTB/RIF یک روش سریع، قابل اعتماد و ساده برای تشخیص مقاومت RIF است، اما ناتوانی آن در تشخیص جهش در خارج از ناحیه تعیین‌کننده مقاوم در برابر RIF سبب نگرانی می‌شود (۲۷).

در دهه‌های اخیر با اجرای برنامه ملی کنترل سل در ایران، میزان بروز سل کاهش یافته است. با این حال، ظهور و گسترش MDR-TB برنامه‌های ملی کنترل سل را تهدید کرده است. تست حساسیت دارویی برای سل بیماران یکی از مؤثرترین ابزارهای کنترل و مدیریت MDR-TB است.

مقاومت تک در برابر RIF نادر است. با این حال، ۹۰ درصد از جدایه‌های مقاوم به RIF نیز مقاومت به ایزونازید نشان می‌دهند. بنابراین، تشخیص مقاومت RIF ممکن است به عنوان یک نشانگر جایگزین برای مقاومت چند دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس عمل کند (۲۸). در مطالعه ما میزان مقاومت شیوع ۰/۰۷٪ مقاوم بودند و بیشتر بیماران وارد شده افراد تازه آلوده بودند. در ایران طی ۴۵ سال گذشته، میزان بروز سل کاهش یافته است. مطالعه‌های انجام شده در سال ۱۳۸۵ نشان داد که

کارایی GeneXpert و اینکه آیا می‌تواند در ایران مفید و مؤثر باشد ارزیابی شود.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشگاه آزاد اسلامی - واحد تهران شمال بررسی و با کد اخلاق IR.IAU.TNB.REC.1401.001 ثبت شده است.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه با شماره ۱۵۷۴۸۰۹۴۶۸۹۲۱۴۸۱۴۰۰۱۶۲۵۰۷۷۰۷ آقای امیر حسین اکبری آقابابا برای دریافت درجه دکتری تخصصی در رشته میکروبیولوژی از دانشکده علوم زیستی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال بود.

این مطالعه با رضایت استاد راهنما اول آقای محمد جواد نصیری انجام شد.

از همکاری و حمایت مسئولان محترم نهادهای علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، مرکز رفرانس سل تهران و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

## تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

بروز سل خلط مثبت در کل کشور ۱۳ درصد بوده است. در سال ۲۰۰۸ میزان بروز سل، سل ریوی، اسمیر مثبت و منفی به ترتیب ۱۳/۴، ۶/۷، ۲/۷ و ۳/۶ درصد برآورد شد (۲۹). اما تحقیق‌های اخیر نشان‌دهنده افزایش شیوع سل است. از آنجا که ایران با هفت کشور با الگوهای مختلف شیوع بیماری سل و مقاومت دارویی هم‌مرز است و همچنین از آنجا که ایران دارای بیش از ۳۰ استان با ویژگی‌های مختلف زیست‌محیطی، اکولوژیکی و جمعیتی است، مطالعه‌های منطقه‌ای و استانی مقاومت دارویی سل نتایج قابل اعتمادتری را ارائه خواهد داد. تشخیص سریع MDR/RIF TB به طور بالقوه می‌تواند مرگ میر مرتبط با تاخیر تشخیصی و درمان نادرست را کاهش دهد. به تازگی چندین روش برای تشخیص سریع MDR/RIF TB شرح داده شده است (۲۸). بر این اساس، بروز مقاومت به RIF در بین ایزوله‌های بالینی مایکوباکتریوم در سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۱۲، ۵/۳ درصد بود، نصیری و همکاران (۱۵).

ما اذعان داریم که این مطالعه با محدودیت‌هایی انجام شده است. اگرچه مطالعه در حجم نمونه بزرگی انجام شد، این مطالعه به آزمایشگاه مرجع سل در تهران، ایران محدود شد. بنابراین، یک مطالعه بزرگ‌تر در سراسر کشور با استفاده از روش GeneXpert تخمین بهتری از RR-MTB در ایران ارائه می‌دهد. با وجود این محدودیت، این مطالعه‌ای بود که مقاومت ریفامپیسین را در MTB با استفاده از GeneXpert در ایران نشان داد که می‌تواند یک دارایی بیشتر برای برنامه‌ریزی مدیریت سل و مقابله با افزایش بیشتر مقاومت باشد. اشکال‌های تحقیق در تعداد کمتر نمونه‌ها، نبود مطالعه داده‌های موجود و خصوصیات این افراد از نظر جنس و اپیدمیولوژی بود. جنبه مثبت این تحقیق سوگیری نداشتیم و عددهای گفته شده نشان‌دهنده تشخیص و میزان مقاومت و افتراق مقاومت است.

## نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد مقاومت به ریفامپین در تهران مسئله خیلی بزرگی نیست و جای نگرانی نمی‌باشد. پیشنهاد ما این است که مطالعه‌های بیشتری در مناطق مختلف این کشور انجام شود تا

## References

1. Organization WH. Global tuberculosis report. In: Global tuberculosis report 2020; 2020
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2015. Geneva: World Health Organization; 2015
3. WHO. Global tuberculosis report 2012. Geneva: WHO; 2012.
4. Villegas, L., et al., Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. PLOS ONE, 2016. 11(4): p. e0152933.
5. Meyssonier V Fau - Bui, T.V., et al., Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. (1471-2334 (Electronic)).
6. Sharling, L., et al., Rifampin-resistant Tuberculosis in the United States, 1998-2014. (1537-6591 (Electronic)).
7. van Klinger B, Dessens-Kroon M, van der Laan T, Kremer K, van Soolingen D. Drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex by use of a high-throughput, reproducible, absolute concentration method. Journal of clinical microbiology. 2007;45(8):2662-8.
8. Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD, et al. Implementation of GenoType MTBDRplus Reduces Time to Multidrug-Resistant Tuberculosis Therapy Initiation in South Africa. Clinical Infectious Diseases. 2013;56(4):503-8.
9. Ganguly J, Ray S, Nandi S, Halder S, Kundu SK, Mandal A. A STUDY TO EVALUATE PATTERN OF RIFAMPICIN RESISTANCE IN CASES OF SPUTUM POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS. Journal of Evolution of medical and Dental Sciences. 2015;4:4762-8.
10. Kim CH, Woo H, Hyun IG, Kim C, Choi JH, Jang SH, et al. A comparison between the efficiency of the Xpert MTB/RIF assay and nested PCR in identifying Mycobacterium tuberculosis during routine clinical practice. (2072-1439 (Print)).
11. Somily AM, Barry Ma Fau - Habib HA, Habib Ha Fau - Alotaibi FE, Alotaibi Fe Fau - Al-Zamil FA, Al-Zamil Fa Fau - Khan MA, Khan Ma Fau - Sarwar MS, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rpo B gene in respiratory and non-respiratory clinical specimens at a tertiary care teaching hospital in Saudi Arabia. (0379-5284 (Print)).
12. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S Fau - Boehme C, Boehme C Fau - Richter E, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. (1098-660X (Electronic)).
13. Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. (1746-0921 (Electronic)).
14. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MT. Geneva: WHO; 2013
15. Nasiri MJ, Rezaei F, Zamani S, Darban-Sarokhalil D, Fooladi AAI, Shojaei H, et al. Drug resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients of five provinces of Iran. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2014;7(3):193-6.
16. Caulfield AJ, Wengenack NL. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. 2016;4:33-
17. Darban-Sarokhalil D, Fooladi Aa Fau - Bameri Z, Bameri Z Fau - Nasiri MJ, Nasiri Mj Fau - Feizabadi MM, Feizabadi MM. Cytochrome CYP141: a new target for direct detection of Mycobacterium tuberculosis from clinical specimens. 1217-8950 (Print).
18. (Kebede, Mengesha et al. 2014)Kebede A, Mengesha E, Ayana G. Implementation Guideline for GeneXpert MTB/RIF Assay in Ethiopia.
19. Ejeta, E., Beyene, G., Bensa, Z. and Abebe, G., 2018. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis and Rifampicin resistance in high human immunodeficiency virus setting in Gambella regional state, southwest Ethiopia. Journal of clinical tuberculosis and other Mycobacterial diseases, 12, pp.14-20
20. Siddiqi S, Ahmed A Fau - Asif S, Asif S Fau - Behera D, Behera D Fau - Javaid M, Javaid M Fau - Jani J, Jani J Fau - Jyoti A, et al. Direct drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis for rapid detection of multidrug resistance using the Bactec MGIT 960 system: a multicenter study. (1098-660X (Electronic)).
21. Zhang T, Lv CF, Wang J, Zheng WB, Lu LZ, Liu SJ, et al. Direct tuberculosis drug susceptibility

testing: time-saving and cost-effective in detecting MDR-TB. (1815-7920 (Electronic))

22. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2010.3. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. Geneva, Switzerland: WHO; 2010.

23. Darwish M, Abd El Wadood M, ALnagdi H. Diagnostic assessment of Xpert MTB/RIF in a sample of Mycobacterium tuberculosis Egyptian patients. *Afr J Microbiol Res* 2013;7:5107-13.

24. Steingart KR, Schiller I Fau - Horne DJ, Horne Dj Fau - Pai M, Pai M Fau - Boehme CC, Boehme Cc Fau - Dendukuri N, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. (1469-493X (Electronic)).

25. Marjani M, Baghaei P Fau - Tabarsi P, Tabarsi P Fau - Shamaei M, Shamaei M Fau - Mansouri D, Mansouri D Fau - Masjedi MR, Masjedi Mr Fau - Velayati A, et al. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis. (1020-3397 (Print)).

26. WHO. Global health observatory data repository 2011. Geneva:WHO; 2011.

27. Galarza M, Fasabi M, Levano KS, Castillo E, Barreda N, Rodriguez M, et al. High-resolution melting analysis for molecular detection of multidrug resistance tuberculosis in Peruvian isolates. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):260.

28. Ioannidis P, Papaventsis D Fau - Karabela S, Karabela S Fau - Nikolaou S, Nikolaou S Fau - Panagi M, Panagi M Fau - Raftopoulou E, Raftopoulou E Fau - Konstantinidou E, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for Mycobacterium tuberculosis detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. (1098-660X (Electronic)).

29. Fallah F, Abdolghafoorian H. The History of Tuberculosis and Bacillus Calmette–Guérin Vaccine in Iran. 2015 ;3 (1 TB):e59840.

30. Sadri, H., A. Farahani, and P. Mohajeri, Frequency of mutations associated with isoniazid-resistant in clinical Mycobacterium tuberculosis strains by low-cost and density (LCD) DNA microarrays. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 2016. 9: p. 307 – 311

31. Mohajeri, P., et al., Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype in Western Iran: Distribution and Drug Resistance. (2249-782X (Print)).

32. Chang, K., et al., Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. (1532-2742 (Electronic)).

33. Zeka, A.N., C. Tasbakan S Fau - Cavusoglu, and C. Cavusoglu, Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. (1098-660X (Electronic)).

34. Iram, S., et al., Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay - Report from a developing country. (1682-024X (Print)).

35. Raizada, N., et al., Feasibility of Decentralised Deployment of Xpert MTB/RIF Test at Lower Level of Health System in India. *PLOS ONE*, 2014. 9(2): p. e89301.

36. Zar, H.J., et al., Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in African children in a primary care setting by use of Xpert MTB/RIF on respiratory specimens: a prospective study. (2214-109X (Electronic)).

37. Theron, G., et al., Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. (1474-547X (Electronic)).

38. Creswell, J., et al., Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. *BMC Infectious Diseases*, 2014. 14(1): p. 2.

39. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2010.3. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. Geneva, Switzerland: WHO; 2010.