# بررسی فراوانی ژنوتیپ Beijing در نمونه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران مبتلا به سل شهر مشهد

Archive of SID

مهدی روحانی (M.Sc.) *+ پریسا فرنیا (Ph.D.)** محبوبه نادری نسب (Ph.D.) ***

علی صادقیان (Ph.D.)**** مهرانگیزخواجه کرم‌الدین(Ph.D.)***** رضوان منیری (Ph.D.)******

## چکیده

**سابقه و هدف:** ژنوتیپ Beijing یکی از مهمترین سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد و نقاط مختلف دنیا در ارتباط با همه‌گیری‌های بیماری سل بوده است. با توجه به عدم دسترسی به اطلاعات در این زمینه در ایران، این مطالعه با هدف تعیین فراوانی این ژنوتیپ در شهر مشهد انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه توصیفی برروی ۱۱۳ نمونه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جداشده از بیماران مبتلابه سل مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی و بیمارستان‌های قائم (عج) و بیمارستان امام رضا (ع) شهر مشهد انجام پذیرفت. در این مطالعه اعضای خانواده ژنوتیپ Beijing با استفاده از روش Spoligotyping که یک روش مبتنی بر PCR است مورد شناسایی قرار گرفتند.اطلاعات حاصل با آمار توصیفی ارائه و فاصله اطمینان آن در جامعه برآورد گردید.

**یافته‌ها:** از مجموع ۱۱۳ نمونه مطالعه شده ۸ نمونه (۷/۱درصد) [CI 95%,2.36-11.84] متعلق به ژنوتیپ Beijing بود. از هشت نمونه جداشده ۵ نمونه مربوط به بیماران افغان و سه نمونه متعلق به بیماران ایرانی بود. از هشت بیمار مبتلا به ژنوتیپ Beijing دو بیمار مرد و شش بیمار زن بودند.

**استنتاج:** اگر چه نسبت فراوانی این ژنوتیپ در ایران پائین‌تر از سایر کشورهای آسیایی می‌باشد اما باید با اتخاذ سیاست‌های مناسب از افزایش شیوع آن در ایران جلوگیری نمود.

**واژه های کلیدی :** مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ژنوتیپ Beijing ، مشهد

## مقدمه

بیماری سل خطرناکترین بیماری عفونی حال حاضر جهان است که عامل آن بیشترین میزان مرگ و میر را در بین بیماری‌های عفونی بوجود می‌آورد(۱). یک گروه از سوش‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ژنوتیپBeijing می‌باشد که در ارتباط با اپیدمی‌های مختلفی در سراسر دنیا دربین جوامع مختلف بوده است(۲). ژنوتیپBeijing

* کارشناس ارشد میکروب شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

** متخصص باکتری شناسی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

*** متخصص باکتری شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**** متخصص باکتری شناسی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی کاشان

+ ✉ **مولف مسئول:** کاشان کیلومتر ۵ جاده راوند- گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی

www.SID.ir

تاریخ دریافت : ۸۵/۷/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۶/۱۹ تاریخ تصویب: ۸۶/۳/۳۰

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

Archive of SID

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس برای اولین بار در اطراف شهر پکن تشخیص داده شد و این ژنوتیپ در اواسط دهه ۱۹۵۰ میلادی تنها در کشورهای جنوب شرقی آسیا یافت می‌شد(۳). اما اخیرا این ژنوتیپ در ارتباط با بسیاری از همه‌گیری‌های بیماری سل در سراسر جهان از جمله آمریکا، آفریقای جنوبی، آلمان، جزایر قناری، روسیه و استونی تشخیص داده شده است و این Spoligotype شایع‌ترین Spoligotype در بین سویه‌های شناخته شده در سراسر جهان می‌باشد(۱و۴).

بیشترین میزان شیوع این ژنوتیپ در کشورهای جنوب شرقی آسیا و به خصوص شهر پکن و کشور چین می‌باشد که حدود ۸۰ تا ۹۲ درصد از ژنوتیپ‌های این ناحیه را تشکیل می‌دهد(۵). در یک مطالعه که در کشور آذربایجان انجام گرفته میزان شیوع این ژنوتیپ در بین نمونه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو حدود ۷۰/۸ درصد می‌باشد که نشان دهنده ارتباط این ژنوتیپ با مقاومت دارویی در بین ژنوتیپ‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد(۶). یکی دیگر از خصوصیات اصلی این ژنوتیپ گسترش و ایجاد سریع بیماری آن می‌باشد. به همین علت این ژنوتیپ در افراد با سن پائین بیشتر مشاهده می‌گردد(۳،۷ تا ۹).

بهترین تکنیک برای شناسایی اعضای ژنوتیپ Beijing روش مبتنی بر PCR ، Spoligotyping می‌باشد که همه اعضای خانواده Beijing دارای ظاهری یکسان در این روش می‌باشند و تنها ۱ تا ۹ فاصله انداز انتهایی از ۴۳ فاصله‌انداز موجود در ژنوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در ژنوم این خانواده وجود دارد(۱۰).

باتوجه به شیوع ۲۶ مورد درهر ۱۰۰ هزار نفر بیماری سل در استان خراسان(۱۱) مجاورت این استان با کشورهای افغانستان و پاکستان، هجوم بی رویه مهاجران به این استان و اهمیت ژنوتیپ Beijing از نقطه نظر اپیدمیولوژیک، بیماری‌زایی و مقاومت چند دارویی و عدم اطلاع از وضعیت آن در منطقه، شیوع این ژنوتیپ در نمونه‌های کلینیکی جدا شده از بیماران مبتلا به سل در شهر مشهد از آبان ماه ۸۳ تا اردیبهشت ۸۴ تعیین گردید.

## مواد و روش ها

***بیماران و باکتری های ایزوله شده:***

این مطالعه توصیفی بر روی ۱۱۳ نمونه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از بیماران مبتلا به بیماری سل ریوی که به مراکز بهداشتی و بیمارستان‌های امام رضا (ع) و قائم (عج) شهر مشهد مراجعه کرده بودند، انجام گرفت وتمامی نمونه‌ها دربخش مایکوباکتریولوژی بیمارستان مسیح دانشوری تهران مورد بررسی قرار گرفتند. همه این نمونه‌ها بر روی محیط‌های لون اشتاین جانسن و 7H9 کشت شدند و از نظر ظاهر کلنی و همچنین تست‌های بیوشیمیایی استاندارد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس تشخیص داده شدند.

***استخراج DNA و Spoligotyping:***

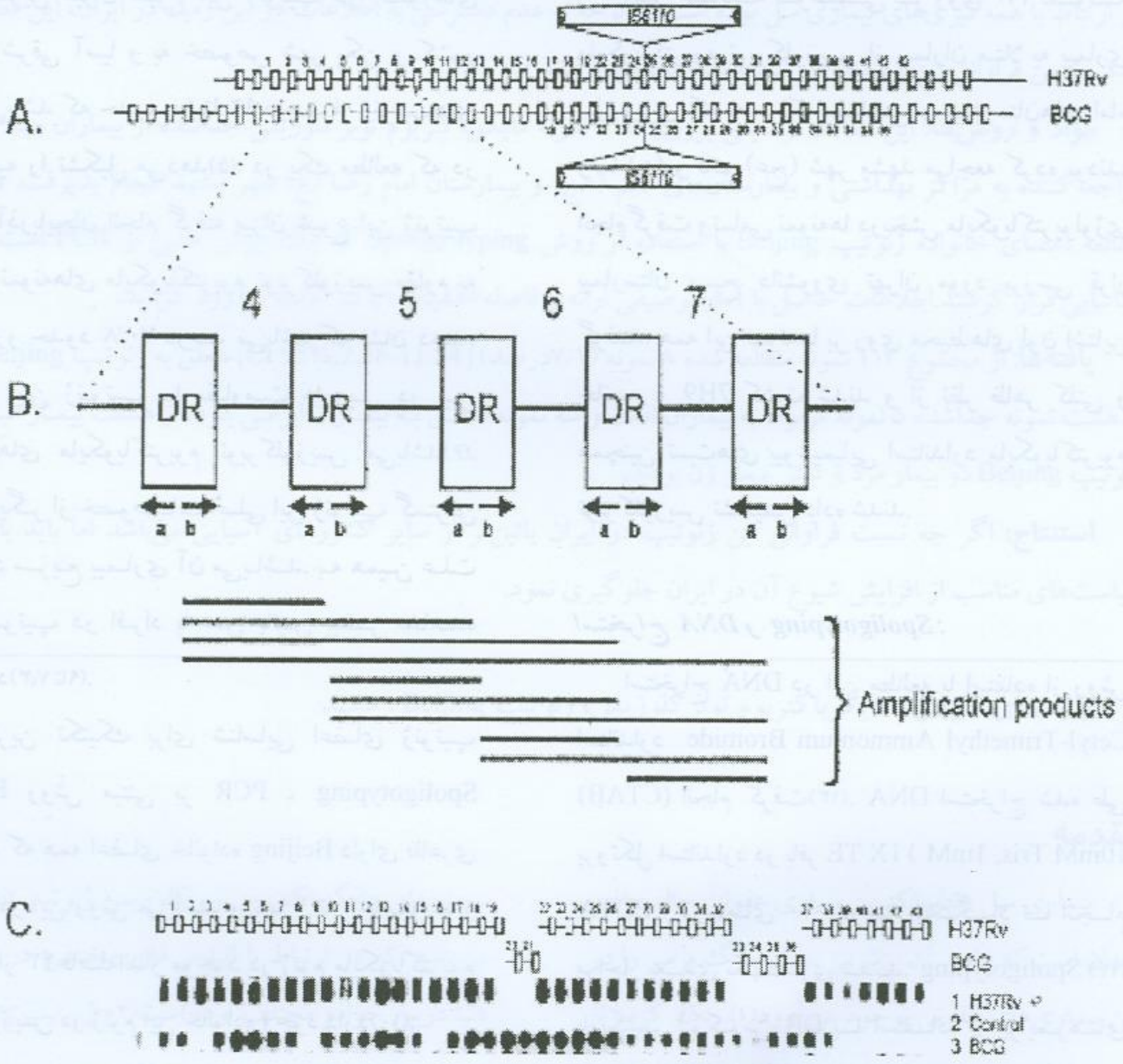
استخراج DNA در این مطالعه با استفاده از روش استاندارد Cetyl-Trimethyl Ammonium Bromide (CTAB) انجام گرفت(۱۳). DNA استخراج شده طی پروتکل استاندارد در بافر 1X TE ( 10mM Tris, 1mM EDTA ) در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد تا انجام مراحل بعدی نگهداری شدند. Spoligotyping (۱۴) با تکثیر لوکوس DR با استفاده از پرایمرهای DRa 5′-GGTTTTGGGTCTGACGAC-3′ و DRb 5′-CCGAGAGGGGACGGAAAC-3′ آغاز گردید(۱۴). (در شکل شماره ۱ لوکوس DR و نواحی تکثیری مشاهده می‌شوند.) سپس محصولات PCR بر

www.SID.ir

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

Archive of SID

روی غشاء نایلونی آماده Spoligotyping ( Isogene ، هلند) که اولیگونوکلئوتیدهای نواحی فاصله انداز بر روی آن ثابت شده‌اند، توسط دستگاه مینی بلاتر (Miniblotter45, Immunetics, Cambridge, MA) قرار گرفتند. سپس با استفاده از دستگاه هیبریدایزر در دمای ۴۲ درجه سانتیگراد همراه با محلول استرپتاویدین- پروکسیداز کونژوگه هیبریدیزاسیون انجام گرفته و DNAهای هیبرید شده با استفاده از مایع تشخیص القاءکننده شیمیولومینسنس (ECL detection Kit, Amersham, Bukhhgjkhj, UK) بر روی فیلم‌های اشعه X طی یک شبانه‌روز مجاورت ظاهر گردید. در تکنیک Spoligotyping از سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس H37Rv و BCG P3 که سویه‌های استاندارد هستند که دارای الگوی مشخص Spoligotype می‌باشند به عنوان کنترل استفاده گردید.




**شکل شماره ۱:** A و B : لوکوسDR ونواحی تکثیر شده با اندازه های متفاوت، C : Spoligotyp های H37Rv وBCG به عنوان کنترل های انجام اقتباس شده از

Henri O.F.Molhuizen, et al. Spoligotyping Method Molecular Biology, 1990; 101: Mycobacteria Protocols, p. 381-395)

www.SID.ir

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

Archive of SID

*انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی:*

تست آنتی بیوگرام بر اساس روش استاندارد با استفاده از داروهای ایزونیازید ( ۰/۲ و ۱ میلی گرم/ میلی لیتر)، ریفامپین (۱میلی گرم/ میلی لیتر)، پیرازینامید (۵۰ میلی گرم/ میلی لیتر)، اتامبوتول( ۵ و ۱۰ میلی گرم/ میلی لیتر) و استرپتومایسین(۲ و ۱۰ میلی گرم/ میلی لیتر) در محیط لونشتاین جانسن انجام پذیرفت.

*آنالیز داده ها:*

الگوی حاصله از این ۱۱۳ نمونه بر روی فیلم‌های اشعهX استخراج گردید و الگوی Spoligo در نمونه‌های شهر مشهد با بانک اطلاعات جهانی Spoligotypها (SpolDB3) منتشر شده از سوی انستیتو پاستور Guadeloupe مقایسه گردید. در این مقایسه سویه‌هایی که قبلا در بانک اطلاعات جهانی وجود داشتند با همان Shared type نام‌گذاری شدند و سویه‌هایی که تاکنون در بانک اطلاعات ثبت نشده‌اند با عنوان Not seen (دیده نشده) معرفی شدند. Spoligotypهایی که دارای بیش از یک عضو بودند را یک Cluster و آنهایی که تنها در یک سویه دیده شده Orphan معرفی گردید.

اطلاعات به دست آمده با استفاده از آمار توصیفی آنالیز و فاصله اطمینان آن در جامعه برآورد گردید.

## یافته ها

از مجموع این ۱۱۳ نمونه ۶۳ نمونه (۵۵/۷ درصد) در ۱۷ Cluster جداگانه قرار گرفتند. تمامی Spoligotype های مشاهده شده دراین مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. از مجموع ۱۱۳ نمونه مطالعه شده ۸ نمونه متعلق به ژنوتیپ Beijing بود (۷/۰۸ درصد) [CI 95%,2.36-11.84 ].

از مجموع ۱۱۲ نمونه جدا شده ۳۳ نمونه (۲۹/۲ درصد) هم نمونه‌های Orphan بودند که هنوز در بانک اطلاعات جهانی ثبت نشده‌اند. از ۱۷ Cluster مشاهده شده نیز ۸ Cluster در بانک اطلاعات جهانی ثبت نشده‌اند. باقی نمونه‌ها نمونه‌هایی بودند که در بانک اطلاعات جهانی حضور داشتند اما در این مطالعه تنها یک نمونه متعلق به آنها بود. این Spoligotypها بر اساس کشوری که درآن جدا شده‌اند درجدول شماره۲ آورده شده است.

**جدول شماره ۲ :** توزیع جغرافیایی Spoligotype های دیده شده در نمونه های شهر مشهد.

| Share type | تعداد سویه ها | توزیع جغرافیایی |
|---|---|---|
| ۱۰۰ | ۹ | متروپولیتن، انگلستان،آمریکا، مالزی |
| Beijing | ۸ | در همه نقاط دنیا دیده شده است |
| ۲۸۴ | ۳ | استرالیا، اتریش، ایران، هلند، آمریکا |
| ۲۶ | ۲ | استرالیا(در بیماران هندی ، انگلیسی، پاکستانی، سریلانکایی،میانماری)آمریکا،هند،پاکستان |
| ۱۲۲ | ۲ | متروپولیتن،ایتالیا،هند،ویتنام |
| ۳۹۰ | ۱ | برزیل،اتریش |
| ۵۹۹ | ۱ | ایران، اتریش |
| ۳۵۷ | ۱ | انگلستان،ایران،هلند،سوئد،آمریکا |
| ۱۲۷ | ۱ | ایران،انگلستان،هلند،اتریش،متروپولیتن،سوئد،استرالیا (در بیمار افغان)،آمریکا |
| ۷۵۴ | ۱ | انگلستان،ایران |
| ۷۷۷ | ۱ | آمریکا،هلند،سوئد |
| ۳۸۱ | ۱ | انگلستان،استرالیا،هلند،پاکستان |
| ۵۴ | ۲ | متروپولیتن، انگلستان، هلند، ایران، سنگال، استرالیا (در بیمار ارتره ای)،آمریکا،گینه بیسائو |

از هشت نمونه ژنوتیپ Beijing جداشده از بیماران شهر مشهد ۶ نمونه از زنان مسلول و ۲ نمونه از مردان جدا گردید. افراد مبتلا به این ژنوتیپ ۴ نفر افغان و ۴ نفر ایرانی بودند.

میانگین سن ابتلا به ژنوتیپ Beijing نیز در افراد مورد مطالعه پایین‌تر از میانگین سنی افراد مبتلا به سایر ژنوتیپ‌ها بود (۳۷/۵ سال نسبت به ۴۲/۵ سال).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی درنمونه‌های ژنوتیپBeijing در جدول شماره ۳ آورده شده است.

www.SID.ir

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

**جدول شماره ۱- Spoligotype های مشاهده شده درمایکوباکتریوم توبرکلوزیس های جداشده از بیماران مبتلا به سل شهر مشهد***

| | St | 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 | No | Op |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 703777000001571 |
| 2 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | ■ | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 4 | 703777740013171 |
| 3 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 577777777430571 |
| 4 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 13 | 577777777430771 |
| 5 | not seen | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777737741750471 |
| 6 | not seen | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 677777775720471 |
| 7 | not seen | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | 1 | 577777777420431 |
| 8 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | ■ | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777740012331 |
| 9 | not seen | | | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | | ■ | | ■ | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 137777761424471 |
| 10 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | 1 | 740617777760431 |
| 11 | 357 | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777740001771 |
| 12 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | 1 | 577777777420431 |
| 13 | 127 | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 577777777420771 |
| 14 | 754 | ■ | | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 503777740603771 |
| 15 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703760000001171 |
| 16 | 777 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777777777420771 |
| 17 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 776377777420771 |
| 18 | not seen | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 377777377760771 |
| 19 | 54 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 777777777771771 |
| 20 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 7 | 577777775420771 |
| 21 | 381 | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777740001471 |
| 22 | 284 | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 3 | 037637777760771 |
| 23 | not seen | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 577777771020471 |
| 24 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777777777430771 |
| 25 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777737741740471 |
| 26 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 577777777420571 |
| 27 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777745670071 |
| 28 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 737377771670771 |
| 29 | 100 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 9 | 777777777773771 |
| 30 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777737777770771 |
| 31 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 3 | 703777740013771 |
| 32 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 3 | 777777777770771 |
| 33 | Beijing | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 8 | 000000000003771 |
| 34 | not seen | ■ | | ■ | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 500377775430731 |
| 35 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | 1 | 703763000000760 |
| 36 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 757737777730771 |
| 37 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 757777777770771 |
| 38 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 577767377430771 |
| 39 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 777777757410771 |
| 40 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 740637777770731 |
| 41 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 702777740013771 |
| 42 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | | ■ | | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777745270771 |
| 43 | 26 | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 703777740003771 |
| 44 | 122 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 777777775760771 |
| 45 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 763777741430071 |
| 46 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 3 | 577777775430771 |
| 47 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | ■ | | | | | | | | | | ■ | ■ | 1 | 577777347010011 |
| 48 | 599 | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777400001771 |
| 49 | not seen | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 2 | 676773775777771 |
| 50 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777777700030771 |
| 51 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 747777347770471 |
| 52 | not seen | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 377777740003771 |
| 53 | not seen | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 477777777430771 |
| 54 | 390 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777777777620771 |
| 55 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 703777777770771 |
| 56 | not seen | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 777777777433771 |
| 57 | not seen | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 1 | 717777377770771 |

* St:Share type این ستون مربوط به شماره‌ها یا اسامی می‌باشد که در بانک اطلاعات جهانی برای سویه‌های مشاهده شده در نقاط مختلف جهان در نظر گرفته شده است. شماره‌های ۱ تا۴۳ : این شماره‌ها نشان دهنده فاصله‌اندازهایی هستند که در ناحیه لوکوس DR در ژنوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس وجود دارند و با استفاده از روش Spoligotyping حضور آنها که با یک ■ نشان داده می‌شود در ژنوم سویه مورد نظر مشخص می‌گردد.No:Nomber of Patient این ستون مربوط به تعداد سویه‌های جداشده از هر Spoligotype از بیماران می‌باشد.OP:Optical nomenclature این ستون مربوط به یک سیستم شماره‌ای برای مشخص کردن Spoligotype ها می‌باشد که در آن ۴۳ فاصله انداز به ترتیب به ۱۴ بخش سه تایی و ۱ بخش یک عضوی تقسیم شده و بر اساس حضور یا عدم حضور هر یک از فاصله اندازها در یک گروه سه تایی عدد مربوطه به آن تعلق می‌گیرد و عدد پانزدهم هم اگر فاصله‌انداز ۴۳ وجود داشته باشد ۱ و اگر وجود نداشته باشد صفر می‌باشد.(۱۷)

Archive of SID

www.SID.ir



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

**جدول شماره ۳** : مقاومت و حساسیت آنتی بیوتیکی ژنوتیپ‌های Beijing نسبت به داروهای ضد سل ردیف اول در نمونه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از نمونه های کلنیکی شهر مشهد

| شماره ایزوله | ایزونیازید | ریفامپین | استرپتومایسین | اتامبوتول | پیرازینامید |
|---|---|---|---|---|---|
| ۱۶۴۸ | S | S | R | S | S |
| ۱۶۶۱ | S | S | S | S | S |
| ۱۶۸۹ | R | R | R | R | S |
| ۱۶۵۷ | R | R | R | R | S |
| ۱۶۶۶ | R | S | R | S | S |
| ۱۶۷۱ | S | S | S | S | S |
| ۱۶۸۰ | S | S | S | S | S |
| ۸۵۸ | R | R | S | S | S |

S = حساس و R = مقاوم

## بحث

در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ Beijing در شهر مشهد ۷/۱ درصد بود که تقریبا از سایر نقاط آسیا پایین تر می باشد.در بانک اطلاعات جهانی از مجموع ۱۳۰۰۸ سویه گزارش شده ۱۲۸۲ سویه (۱۱ درصد) متعلق به ژنوتیپ Beijing است که فراوان ترین ژنوتیپ در سراسر دنیا می‌باشد(۱).

در مطالعه Urvashi Balbir Singh در هندوستان میزان شیوع ژنوتیپ در دهلی ۸ درصد گزارش شده است(۱۴) و با توجه به این نکته که تعداد دیگری از ژنوتیپ های دیده شده در این مطالعه قبلا در هندوستان مشاهده شده، از نظر اپیدمیولوژیک این نکته قابل تامل است.

در سایر مطالعات در اروپا میزان شیوع ژنوتیپ Beijing در کشورهای نزدیک آسیا مانند آذربایجان (۷۰/۸ درصد در نمونه‌های MDR-TB )، شمال غربی روسیه (۴۴/۵ درصد) و استونی (۲۹ درصد) گزارش شده است و میزان شیوع ۲۲/۵ درصد در مناطقی مانند جزایر قناری که مهاجرت از مناطق آسیایی به آنجا بالا می‌باشد، گزارش گردیده است(۶و۱۰و۱۵). شیوع ژنوتیپ Beijing در سایر کشورهای اروپایی،دانمارک ۱ درصد در افراد دانمارکی مسلول و ۳/۶ درصد در افراد خارجی مقیم دانمارک و فنلاند ۱/۱ درصد، پایین‌تر از سایر مناطق اروپایی گزارش شده است(۹و۱۰). شیوع ژنوتیپBeijing در آفریقا با وجود بروز بالای بیماری سل، پائین است. در مطالعه Easterbrook در زیمبابوه از ۵۰۴ نمونه کار شده تنها ۴ نمونه به عنوان ژنوتیپ Beijing گزارش شده است(۷). بیشترین شیوع این ژنوتیپ در کشورهای آسیایی و به خصوص آسیای جنوب شرقی مشاهده گردیده است. شیوع این ژنوتیپ در چین (۹۰ درصد)، ویتنام(۵۳ درصد)، تایلند(۳۳/۳ درصد)، هنگ کنگ (۷۴ درصد)، مغولستان (۵۰ درصد) و اندونزی (۳۴ درصد) گزارش گردیده است(۵). در مطالعه ای که در بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ میلادی انجام شده است نشان داده شده که در جزایر قناری این ژنوتیپ بر اثر مهاجرت‌های زیاد از یک شیوع پایین به ژنوتیپ غالب تبدیل شده است(۱۵).

در این مطالعه دامنه سنی ابتلاء به ژنوتیپ Beijing ۱۷ تا ۷۰ سال بود و ایجاد بیماری در افراد با سنین ۱۷، ۲۰ و ۲۴ سال در بین ۸ بیمار مبتلا به این ژنوتیپ، نشان‌دهنده اهمیت این ژنوتیپ در ایجاد بیماری در افراد با سنین پائین می‌باشد. در این مطالعه میزان شیوع در زنان بیش از مردان (۶ مورد زن در برابر ۲ مورد مرد) بود. در مطالعات مختلفی ارتباط بین این ژنوتیپ و ایجاد بیماری در افراد با سنین پائین نشان داده شده است. ژنوتیپ Beijing به علت انتقال فعال خود و ایجاد سریع‌تر بیماری دارای میانگین سنی ابتلاء پائین‌تری نسبت به سایر ژنوتیپ‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد (۷تا۹). در این مطالعه نیز هر چند تعداد ژنوتیپ‌های Beijing مشاهده شده بالا نمی‌باشد اما در همین تعداد کم نیز میانگین سنی ابتلا به آن پایین تر از سایر ژنوتیپ‌ها می‌باشد.

درمطالعه گذشته‌نگری که روی نمونه‌های سال‌های ۱۹۵۶ تا ۱۹۹۰ میلادی شهر پکن انجام شده است ۶۵

Archive of SID
www.SID.ir
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

درصد نمونه‌ها متعلق به افراد زیر ۳۰سال بوده و۸۱ درصد از افراد مبتلا نیز مرد بوده‌اند(۳). اما در این مطالعه این خصوصیت به‌علت کم‌بودن تعداد نمونه‌های این ژنوتیپ مشاهده نشد.

با توجه به شیوع ۷/۱ درصد ژنوتیپ Beijing در شهر مشهد و این نکته که نیمی از این ژنوتیپ‌ها متعلق به بیماران افغانی مقیم مشهد بوده است و مهاجرت‌های بی رویه از مرزهای شرقی به ایران (با توجه شیوع بسیار بالای این بیماری در افغانستان وپاکستان و نبود اطلاعات کافی در مورد شیوع این ژنوتیپ در این کشورها)، لزوم اتخاذ سیاست‌های مناسب برای جلوگیری از انتشار این ژنوتیپ مهم از نظر بیماری زایی در کشور ضروری می‌باشد.

Archive of SID

## سپاسگزاری

با تشکر از بخش پژوهشی بیمارستان مسیح دانشوری که هزینه‌های لازم برای انجام این پروژه را تامین نمودند و همچنین پرسنل محترم بخش مایکوباکتریولوژی بیمارستان مسیح دانشوری که در انجام این پروژه کمک‌های بسیاری نمودند.

## فهرست منابع

1. Ingrid Filliol, Jeffrey R. Driscoll, Dick van Soolingen et al. Snapshot of moving and expanding clones of mycobacterium tuberculosis and their global distribution assessed by Spoligotyping in an international study. ***J Clin Microbiol*** 2003; (5): 1963-1970
2. Nguyen Thi Ngoclan, Hoang Thi kim Lien, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam. ***Emerg Infect Dis*** 2003; 9(12): 1245-1250
3. LishiQian, Jan, D.A. Van Embden, Adri, G.M.Vander Zanden, et al. Retrospective analysis of the Beijing family of Mycobacterium tuberculosis in preserved lung tissues. ***J Clin Microbiol*** 2001; 37(2): 471-474.
4. Troels Lillebeak, Ase B. Andersen, Asger Dirksen, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype. ***Emerg Infect Dis*** 2003; 9(12): 1236-1241.
5. Glynn J.R, whiteley J, Bifani PlL, Kremer K, Van Soolingen D, Worldwide occurrence of Beijing /W strains of Mycobacerium tuberculosis asystematic review. ***Emerg Infec Dis*** 2002; 8: 843-848.
6. Gaby, E. Phyffer, Anni Strassle, Tamara van Gorkum, Multidrug resistant tuberculosis in Prison Inmates, Azerbaijan. ***Research*** 2001; 7(5): 345-349.
7. Philippa J. Easterbrook, Andrea Gibson, Shahed Murad et al. High rates of clustering of strainr Causing tuberculosis in Harare, Zimbabwe: a molecular epidemiological study. ***J Clin Microbiol*** 2004 Oct; p.4536-4544.
8. Nguyen Thi Ngoclan, Hoang Thi kim Lien, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam. ***Emerg Infect Dis*** 2003; 9(12): 1245-1250

www.SID.ir

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]

9. Reinout Van Crevel, Ron H.H.Nelwan, Wilmadelenne, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains associated with fibrile response to treatment. ***Emerg Infect Dis*** *2001; 7(5): 841-845.*

10. Kirsi Puustinen, Merja Marjamaki, NalinRastogi et al. Charactrization of Finnish Mycrobacterium tuberculosis isolates by spohgotyping. ***J Clin Microbial*** 2003; 4: 1525-1528.

۱۱. اپیدمیولوژی بیماری سل در ایران و جهان- کنترل و سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی- ۱۳۸۲.

12. Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendation for a standardized methodology. ***J Clin Microbiol*** 1993; 31: 406-409.

13. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, Van Agterveld M, Van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. ***J Clin Microbiol*** *1997; 35:* 907-14.

14. Urvashi Balbir Singh, Naya Suresh, N. Vijaya Bhanu et al. Predominant tuberculosis spoligtypes, Delhi, India. ***Emerg Infect Dis*** 2004; 10(6): 546-550.

15. Caminero J.A, Pena M.J, Emapos-Herrero M.I, et al. Epidemiological evidence of the spread of a mycobacterium tuberculosis strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island. ***Am J Respir Crit Care Med*** 2001; 164: 1165-70.

16. Dale J.W, Brittain D, Cataldi A.A, Cousins D, Crawford J.T, et al. Soacer oligonucleotide typing of bacteria of the Mycobacterium tuberculosis complex: recommendation for standardised nomenclature. ***Int J Tuberc Lung Dis*** 2001; 5: 216-269.

www.SID.ir

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19 ]