

## مقاومت دارویی میکوباکتریوم های غیرسلی عامل عفونت ریوی به داروهای رده اول و دوم ضد سل

پریا مقتدری<sup>1</sup>، سید رضا مودب<sup>2\*</sup>، عبدالناصر رفیع<sup>3</sup>

1. کارشناس ارشد میکروب شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان
2. میکروب شناس، دانشیار دانشکده پیراپزشکی و مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
3. میکروب شناس، استاد دانشکده پیراپزشکی و مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

\* نشانی برای مکاتبه: مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن 09144067202، seyedreza\_moaddab@yahoo.com  
دریافت مقاله: خرداد نود و یک پذیرش برای چاپ: مرداد نود و یک

### چکیده

**سابقه و هدف:** میکوباکتریوم های غیر سلی { *NTM Non-Tuberculous Mycobacteria* } ارگانیزم هایی هستند که در محیط پراکنده اند و یکی از عوامل عفونت های فرصت طلب در میزبان های با فاکتورهای مستعد کننده محسوب می شوند. عفونت ریوی اغلب در اثر استنشاق این میکروارگانیسم ها صورت گرفته و شایع ترین فرم این بیماری ها است. هدف از این مطالعه جدا سازی و شناسایی میکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی عامل عفونت ریوی در بیماران و بررسی مقاومت دارویی سویه های ایزوله شده *NTM* نسبت به داروهای رده اول و دوم ضد سل بود.

**روش کار:** از مجموع 235 بیمار مشکوک تعداد 15 سویه *NTM* جدا شده بود. این سویه ها با آزمون های استاندارد افتراقی تعیین گونه شدند. برای تعیین مقاومت دارویی سویه ها، از روش نسبی بر روی محیط کشت لوانشتاین-جانسون نسبت به آنتی بیوتیک های ضد سل رده اول (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول، استرپتومایسین) و رده دوم (افلوکساسین، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین، کانامایسین) استفاده گردید.

**یافته ها:** از تعداد 15 سویه *NTM* تعداد 5 سویه (34%) بعنوان میکوباکتریوم آویوم، تعداد 3 سویه (20%) میکوباکتریوم فورچوئیتوم، تعداد 3 سویه (20%) میکوباکتریوم زولگایی، تعداد 2 سویه (13%) میکوباکتریوم گوردونه، تعداد 2 سویه (13%) میکوباکتریوم کانزاسی تشخیص داده شدند. مقاومت دارویی در سویه های ایزوله شده به ترتیب (96%) به استرپتومایسین، (89%) به ایزونیازید، (79%) به ریفامپین، (79%) به اتامبوتول، (79%) به کانامایسین، (42%) به افلوکساسین، (38%) به آمیکاسین، (24%) به سیپروفلوکساسین بود.

**نتیجه گیری:** یافته های به دست آمده نشان داد بیشترین گونه ایزوله شده از نمونه های بالینی ریوی میکوباکتریوم آویوم می باشد هم چنین موثرترین داروها در این سویه ها به ترتیب سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و افلوکساسین بودند که می توانند به عنوان سه داروی مؤثر بر علیه میکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی مورد استفاده قرار گیرند.

**واژگان کلیدی:** میکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی (*NTM*)، عفونت ریوی، مقاومت دارویی

### مقدمه

شوند (6). بر خلاف مجموعه میکوباکتریوم توبرکلوزیس (MTBC)، گونه های *NTM* به ندرت از شخصی به شخص دیگر انتقال می یابند (7و3). به علت پراکندگی گونه های *NTM* در محیط، تفسیر جداسازی آن ها پیچیده می باشد. چنانچه گونه ای بیش از یک بار از بیمار ایزوله شود، جدا سازی آن حائز اهمیت است (2). قدرت بیماری زایی گونه های *NTM* متفاوت بوده و اطلاعات اندکی در مورد پاتوژنز عفونت های آن ها موجود است (2). باسیل های اسید فست در رابطه با بیماری انسانی گه گاه به دست می آمده ولی در سال های اخیر با به کار بردن روش های جداسازی گونه های مختلفی از آن ها شناسایی شده است.

گونه های میکوباکتریوم های غیر توبرکلوزی (*Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM)*)، گروه وسیعی از میکوباکتریوم ها است و به نام های مختلف از جمله میکوباکتریوم های آنونیم، آتیپیک، ناشناخته، طبقه بندی نشده، توبرکلوئید، محیطی، فرصت طلب و میکوباکتریوم های غیر از باسیل توبرکل خوانده می شوند (5-1). اغلب این گونه ها بیماری زا نیستند ولی ممکن است تحت شرایط بخصوصی پاتوژن فرصت طلب باشند. این گونه ها به وفور در محیط وجود دارند و ممکن است در پوست، راه های تنفسی و دستگاه گوارشی کلونیزه شده و در بعضی موارد باعث بیماری های مختلف

استرپتومایسین به ترتیب با غلظت های 0/2 µg/ml, 40µg/ml, 2 µg/ml و 4 µg/ml و هم چنین برخی از داروهای رده دوم از جمله: افلوکسازین، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین، کانامایسین به ترتیب با غلظت های 4µg/ml, 20 µg/ml, 20 µg/ml, 4 µg/ml در محیط کشت لوانشتاین- جانشون بررسی شد. پس (method proportion) از 30-42 روز انکوباسیون در دمای 37°C میزان رشد باکتری (تعداد کلنی ها) و میزان مقاومت بیش از یک در صد در محیط حاوی دارو نسبت به محیط شاهد مبنای مقاومت سویه مد نظر قرار داده شد (4و10).

### یافته ها

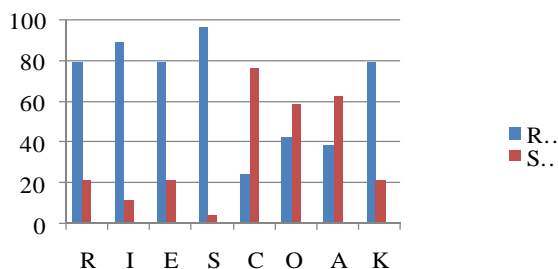
تعداد 15 سویه NTM (3 سویه تند رشد و 12 سویه کند رشد)، از میان نمونه های ریوی از بیمارانی که به آزمایشگاه مایکوباکتریولوژی مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی تبریز مراجعه نموده بودند در سطح گونه شناسایی شد. از این میان، 3 سویه (20%) تند رشد بود که هر سه به عنوان مایکوباکتریوم فورچونیوم تشخیص داده شد. تعداد 2 سویه (13%) فتوکروموزن بود که مایکوباکتریوم کانزاسی تشخیص داده شد. تعداد 5 سویه اسکوتوکروموزن شامل: 3 سویه (20%) مایکوباکتریوم زولگایی و 2 سویه (13%) مایکوباکتریوم گوردونه بود. تعداد 5 سویه (32%) غیر کروموزن (مایکوباکتریوم آویوم) بود (جدول 1).

### روش کار

نمونه های مورد مطالعه در این تحقیق، سویه های مایکوباکتریوم جدا شده از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی تبریز در طول ده سال گذشته (1379-1389) بود. از میان مجموع 235 بیمار مشکوک به سل آتی پیک 15 سویه مایکوباکتریوم های غیر توپرکلوزی رشد کرد. نمونه های ریوی شامل خلط، و اسپیراسیون برونشی بود. تعیین گونه با استفاده از تست های بیوشیمیایی (آزمایش تولید پیگمان، نیاسین، احیای نیترات، هیدرولیز توئین 80، کاتالاز در دمای 68°C، آریل سولفاتاز، و آزمایش اوره آز) انجام گرفت. با افزودن داروهای اصلی رده ی اول ضد سل یعنی ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول و

جدول 1: خصوصیات افتراقی 15 سویه ی NTM جدا شده از نمونه های بالینی

تعداد	آزمایش آریل سولفاتاز	آزمایش اوره آز	آزمایش کاتالاز 68°C	آزمایش هیدرولیز توئین 80	آزمایش احیای نیترات	آزمایش نیاسین	شکل کلنی	دمای رشد (°C)	گونه	تولید اسپور
2	-	+	+	+	+	-	SR/S	37	مایکوباکتریوم کانزاسی	
3	-	+	+	+	+	-	S or R	37	مایکوباکتریوم زولگایی	اسکوتوکروموزن ها
2	-	+	+	v	-	-	S	37	مایکوباکتریوم گوردونه	
5	-	-	-	v	-	-	S/R	37	مایکوباکتریوم آویوم	نان کروموزن ها
3	+	+	+	v	+	v	S	37	مایکوباکتریوم فورچونیوم	تند رندها
15										مجموع



از بین داروهای ضد سل رده ی اول، استرپتومایسین با بالاترین درصد (96%) بیشترین میزان مقاومت دارویی را داشته است. همین طور از میان داروهای ضد سل رده ی دوم، کانامایسین با بالاترین درصد (79%) بیش ترین میزان مقاومت دارویی را داشته است. کم ترین میزان مقاومت دارویی نیز در بین داروهای رده ی اول به ریفامپین و اتامبوتول (79%) و در بین داروهای ضد سل رده ی دوم به سیپروفلوکساسین (24%) اختصاص داشت. موثرترین داروها در این سویه ها به ترتیب سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و افلوکسازین بودند (نمودار 1).

نمودار 1: درصد حساسیت و مقاومت سویه های مایکوباکتریوم های غیر توپر کلوزی، نسبت به داروهای رده ی اول و دوم

	R	I	E	S	C	O	A	K
Re	79	89	79	96	24	42	38	79
Se	21	11	21	4	76	58	62	21

ریفامپین (R)، ایزونیاژید (I)، اتامبوتول (E)، استرپتومایسین (S)، سیپروفلوکساسین (C)، افلوکسازین (O)، آمیکاسین (A)، کانامایسین (K)، (Se : حساسیت، Re: مقاومت)

## بحث

NTM، (20) مطالعه گارسیا و همکارانش در خصوص تشخیص NTM در بیماران با علائم سل ریوی بر روی تعداد 100 نمونه (8) مطالعه حیدری و همکارانش در خصوص تشخیص سریع گونه های NTM در بیماران با علائم سل ریوی بر روی 371 نمونه ریوی و خارج ریوی جدا شده از بیماران با علائم سل ریوی (21) همه موارد بعلت تشخیص گونه های مختلف تقریباً با توجه منطقه جدا شده با مطالعات جهانی و ما مطابقت داشته است.

مطالعه حاضر نشان داد که همه ی سویه های NTM نسبت به داروهای رده ی اول به میزان (86%) به صورت توأم مقاوم بودند که بیش ترین میزان مقاومت NTM به داروهای رده اول، مقاومت نسبت به استرپتومایسین بود. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که به ترتیب سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و افلوکساسین سه داروی موثر بر روی سویه های NTM می باشند که با نتایج تحقیق رفیع و همکارانش (22) در خصوص میزان مقاومت دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی نسبت به افلوکساسین و سیپروفلوکساسین بر روی 100 بیمار مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی تبریز، مطالعه والاس و همکارانش (23) در خصوص میزان تاثیر افلوکساسین و سیپروفلوکساسین بر روی 548 سویه مایکوباکتریوم های تند رشد، مطالعه واکر و همکارانش (24) در خصوص میزان تاثیر افلوکساسین، سیپروفلوکساسین و جریپافلوکساسین بر روی 130 سویه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی مطابقت دارند. همچنین نتایج به دست آمده از مطالعه گایسیری و همکارانش (13) در مورد میزان تاثیر آنتی بیوتیک های آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، نورفلوکساسین، جاتی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین، آزیترومایسین، تورامایسین، سفنازیدیم، سفاپرازون، سفورکسیم، بر روی تعداد 148 سویه مایکوباکتریوم های تند رشد (که بیش ترین تاثیر ضد میکروبی با گروه کینولونها حاصل شده است) با نتایج بررسی حاضر هم خوانی دارد.

نتایج به دست آمده از مطالعه جباری دارجانی و همکارانش (25) در خصوص میزان مقاومت دارویی به داروهای ضد سلی رده اول بر روی تعداد 9 سویه مایکوباکتریوم کانزاسی و تعداد 14 سویه NTM، مطالعه اینگین و همکارانش (10) در خصوص بررسی حساسیت دارویی بر روی 49 گونه ی NTM ایزوله شده از نمونه های بالینی، با مطالعه ما مطابقت دارد. مطالعه انجام شده در چین نیز نشان داده است که اغلب سویه های NTM با درصد های متفاوت با توجه به نوع گونه، نسبت به داروهای رده اول ضد سل مقاوم بوده اند و این میزان مقاومت در سویه های مایکوباکتریوم چلونی و مایکوباکتریوم فورچوئیتوم به صورت مقاومت چند دارویی مشخص شده است (19).

به نظر می رسد یکی از علل اصلی میزان بالای مقاومت نسبت به استرپتومایسین، استفاده از این دارو در درمان سایر بیماری های عفونی مثل تب مالت و سایر بیماری های عفونی باشد. از طرفی درمان بیمارانی که توسط سویه های NTM ایجاد می گردد بسیار مشکل است چرا که با توجه به گونه جدا شده آنتی بیوتیک موثر همان گونه باید مورد استفاده قرار گیرد و یکی از علل متفاوت بودن درصد مقاومت سویه های ایزوله شده در مطالعات نسبت به داروهای مختلف، متنوع بودن نوع گونه جدا شده میباشد (13، 16، 19، 22، 24-27).

اگر چه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مهم ترین گونه بیماری زا در میان گونه های بسیار متنوع مایکوباکتریایی است ولی در سال های اخیر انواع گوناگونی از مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی (NTM) با رشد فزاینده ای از نمونه های بالینی جدا شده اند (11). برای مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی عناوین مختلفی از جمله مایکوباکتریوم های آتی پیک، آنوئیم، ناشناخته طبقه بندی نشده، نوبرگلوئید، محیطی، فرصت طلب پیشنهاد شده است و لی از عنوان مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی NTM پیش تر استفاده می شود (14-1). گونه های NTM در آب، غذا، خاک، گیاهان و حیوانات پراکنده هستند و میزان جداسازی آنها بستگی به روش های جداسازی دارد (15). گونه های NTM، اگر چه از نمونه های بالینی نیز جدا می شوند و لیکن همواره نشان دهنده بیماری نمی تواند باشد چرا که NTM توانایی کلونیزاسیون در بخش های مختلف بدن از جمله در مجاری تنفسی، دستگاه گوارشی و پوست را دارند (12، 14، 19-16). توجه به علائم بالینی بعد از جداسازی از نمونه های بالینی برای تشخیص بیماری، توسط سویه ای از NTM، ضروری می باشد (19 و 18 و 14). از طرفی حتی در سویه های مختلف یک گونه NTM، ممکن است قدرت بیماری زاایی متفاوت مشاهده شود (16). در این مطالعه سویه های NTM، با استفاده از تست های بیوشیمیایی، (تولید پیگمان، احیاء نیترات، نیاسین، هیدرولیز توئین 80، کاتالاز، 68°C، اوره آز، آریل سولفاتاز 3 روزه) تعیین گونه گردیدند. در بررسی ما از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی تبریز، 15 سویه از میان نمونه های ریوی از بیش ترین به کم ترین به ترتیب، از تعداد 15 سویه NTM، تعداد 5 سویه (34%) بعنوان مایکوباکتریوم آویوم، تعداد 3 سویه (20%) مایکوباکتریوم فورچوئیتوم، تعداد 3 سویه (20%) مایکوباکتریوم زولگایی، تعداد 2 سویه (13%) مایکوباکتریوم گوردونه، تعداد 2 سویه (13%) مایکوباکتریوم کانزاسی تشخیص داده شد.

مطالعات بسیار وسیع انجام شده در 14 کشور و با بررسی بیش از 36000 سویه جدا شده NTM، نشان داده است که گونه های NTM روز به روز بیش تر از نمونه های بالینی به عنوان عامل بیماری جدا می شوند و نوع گونه های مختلف از کشوری به کشور دیگر، سال به سال حتی از بخش های مختلف جغرافیایی یک کشور متفاوت است (18 و 12). به طور مثال گونه غالب در اغلب کشورهای اروپایی با درصد های متفاوت در کشورهای مختلف مایکوباکتریوم آویوم بوده است در حالی که در ترکیه بیش ترین گونه ایزوله شده مایکوباکتریوم فورچوئیتوم بود. در اروپا با توجه به کشورهای مختلف نیز گونه ها و درصد جداسازی آنها از کشوری به کشوری متفاوت بوده است. چنان که در آلمان مایکوباکتریوم گوردونه بیش ترین گونه ایزوله شده می باشد در حالی که در دانمارک و فرانسه مایکوباکتریوم آویوم می باشد و در ایتالیا بیش ترین گونه ایزوله شده مربوط به مایکوباکتریوم زنوپای می باشد (16). در بررسی انجام شده در تهران در بین 63 سویه NTM بیش ترین گونه ی جدا شده مایکوباکتریوم فورچوئیتوم و بعد از آن مایکوباکتریوم کانزاسی بوده است (18). در مطالعه ای که در کشور چین، تعداد 23% باسیلهای اسید فست تشخیص داده شده است که 5% موارد را سویه های NTM تشکیل داده است که بیش ترین گونه ایزوله شده مایکوباکتریوم چلونی بوده است (19). نتایج به دست آمده از مطالعه بابایی مقدم و همکارانش در خصوص تشخیص گونه های NTM در بیماران مراجعه کننده به انستیتو پاستور ایران، بر روی تعداد 22 سویه،

## نتیجه گیری

یافته های به دست آمده نشان داد بیشترین گونه ایزوله شده از نمونه های بالینی ریوی مایکوباکتریوم آویوم می باشد هم چنین موثرترین داروها در این سویه ها به ترتیب سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و افلوکساسین بودند که می توانند به عنوان سه داروی مؤثر بر علیه مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی مورد استفاده قرار گیرند.

## تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی است که با حمایت مالی مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به انجام رسیده است. از تمامی هم کاران در مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در انجام این تحقیق یاری نموده اند، صمیمانه قدردانی می شود.

## REFERENCES

1. Rafi A, Moaddab SR, Principals of Mycobacteriology. 1<sup>th</sup> ed. Tabriz: sotoudeh; 1382. (Text in Persian).
2. Andréjak C, Lescure FX, Douadi Y, Laurans G, Smail A, Duhaut P, et al. Non tuberculous mycobacteria pulmonary infection: management and follow-up of 31 infected patients. *J Infect.* 2007 Jul;55(1):34-40.
3. Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ, Holland SM, Prevots DR. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs. *Respir Med.* 2009;103(10):1448-55.
4. Simons S, van Ingen J, Hsueh PR, Van Hung N, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia *Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):343-9
5. Chen CC, Chen SY, Chen YS, Lo CY, Cheng PW. Mycobacterium fortuitum-induced persistent parotitis: successful therapy with clarithromycin and ciprofloxacin. *Head Neck.* 2007; 29(11): 1061-4.
6. Cramer JP, Sudeck H, Burchard GD. Pulmonary infection with rapidly growing mycobacteria in a singer with achalasia: A case report, *J Infect.* 2007 Apr;54(4):219-21.
7. García García JM, Palacios Gutiérrez JJ, Sánchez Antuña AA. Respiratory infections caused by environmental mycobacteria. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(4):206-19.
8. Pineda Garcia L, Ferrera A, Galvez CA, Hoffner SE. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis and atypical mycobacteria isolated from patients with suspected pulmonary tuberculosis in Honduras. *Chest.* 1997 Jan;111(1):148-53.
9. Van Ingen J, Wisselink HJ, van Solt Smits CB, Boeree MJ, van Soolingen D. Isolation of mycobacteria other than Mycobacterium avium from porcine lymph nodes. *Vet Microbiol.* 2010;144(1-2):250-3.
10. Haverkort F. National atypical mycobacteria survey, 2000. *Commun Dis Intell.* 2003;27(2):180-9.
11. Redbord KP, Shearer DA, Gloster H, Younger B, Connelly BL, Kindel SE, et al. Atypical mycobacterium furunculosis occurring after pedicures. *J the American Academy of Dermatology.* 2006; 54(3): 520-524.
12. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2006 Jun;129(6):1653-72.
13. Gayathri R, Therese KL, Deepa P, Mangai S, Madhavan HN. Antibiotic susceptibility pattern of rapidly growing mycobacteria. *J Postgraduate Med.* 2010; 56(2):76-8.
14. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2008; 133(1):243-51.

15. Alvarez-Uria G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):251-6
16. Martín Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville Dufaux M, et al. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Oct;8(10):1186-93.
17. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE Jr. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1992; 117:257-259.
18. Simons S, van Ingen J, Hsueh PR, Van Hung N, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Tract Infections Eastern Asia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17 ( 3): 334-49.
19. Wang HX, Yue J, Han M, Yang JH, Gao RL, Jing LJ, et al. Nontuberculous mycobacteria: susceptibility pattern and prevalence rate in Shanghai from 2005 to 2008. *Chin Med J* . 2010 ; 123(2):184-7.
20. Babaei Moghaddam MR, Ramazani A, Banifazl M, Hadizadeh Tasbiti AR, Karimi A. Detection and diagnosis of atypical mycobacterium (NTM) in patients who referred to the Pasteur Institute of Iran. *Iranian J of Infectious Diseases and Tropical Medicine* 1380; 6(14): 53-5 (Full text in Persian).
21. Heidari F, Farnia P, Norouzi J, Majd Ahmad TE, Masjedi MR, Velayati A. The rapid identification of Atypical Mycobacterium in pulmonary tuberculosis (PTB) patients; evaluation of qub 3232 locus using VNTR Method. *J Zanzan University of Med Sciences*. 1388;17(67): 33-44. (Full text in Persian).
22. Rafi A, Moaddab SR, Radmehr R. Drug resistance study of Mycobacterium tuberculosis strains and mycobacteria other than tubercle bacilli strains to ofloxacin and ciprofloxacin isolated from patients admitted to research center for TB and pulmonary diseases of Tabriz.. *Pharmaceutical Sciences*, 2009, Vol.15, No3, :241- 246 (Full text in Persian).
23. Wallace RJ , Bedsole G, Sumter G, Sanders CV, Steele LC, Brown BA, et al. Activities of ciprofloxacin and ofloxacin against rapidly growing mycobacteria with demonstration of acquired resistance following single-drug therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(1):65-70.
24. Vacher S, Pellegrin JL, Leblanc F, Fourche J, Maugein J. Comparative antimycobacterial activities of ofloxacin, ciprofloxacin and grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 1999 ; 44(5):647-52.
25. Jabbari Darjani HR, Mirsaedi SM SM, Farnia P, Mansouri SD, Taghizadeh Asl R. Comparison of Mycobacterium kansasii resistance to first-line of anti tuberculosis drugs with drug resistance of other non-tuberculosis mycobacteria. *Iranian J of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 1380;8 (20): 58-64. (Full text in Persian).
26. Kenneth N, David J, Richard J, Wallace Jr, Ali R, Faiz Ji, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 167(6):828-34.

