

الگوی مقاومت دارویی سالمونلاهای تیفوئیدی و غیر تیفوئیدی در شهر همدان

دکتر رسول یوسفی مشعوف* - سیدحمید هاشمی**

*استادیار گروه باتریولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان

**استادیار گروه عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان

چکیده

بررسی‌های اپیدمیولوژیک انجام گرفته در اغلب نقاط جهان حاکی از آن است که عفونتهای ناشی از ارگانسیم‌های سالمونلایی در حال افزایش بوده و استفاده نامناسب و بی‌رویه از آنتی‌بیوتیکها موجب ازدیاد مقاومت دارویی در این ارگانسیمها در چند سال اخیر شده است.

در یک مطالعه توصیفی - مقطعی، تعداد ۲۰۴ مورد سالمونلاهای گروه تیفوئیدی (T.S) و ۱۱۴ سوش سالمونلاهای گروه غیر تیفوئیدی (N.T.S) جهت تعیین مقاومت دارویی مورد آزمایش قرار گرفتند. نمونه‌ها از بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی شهر در طی سالهای ۷۶-۱۳۷۳ جمع آوری شده و جهت تشخیص نهایی به آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده پزشکی همدان ارسال گردیدند. نمونه‌ها پس از سروتایپینگ، جهت تعیین حساسیت میکروبی در برابر ۸ نوع آنتی‌بیوتیک، با روش استاندارد Kirby-Bauer مورد آزمایش قرار گرفتند.

سالمونلاهای جدا شده عبارت بودند از: تیفی، پاراتیفی A و B و C، تیفی موریوم، انتریتیدیس، کلراسونیس، آکونا، آریزونا، اینفاتیس، ویرشو، هاوانا و لکزینگتون. اکثر این سوشها نسبت به کربنی سیلین و آمپی سیلین مقاومت بسیار بالا و افزون بر ۶۰٪ نشان دادند. در حالیکه نسبت به سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید مقاومت بسیار پائین و کمتر از ۱۵٪ بود. سالمونلاتیفی موریوم ۱۰۰٪، تیفی ۹۵/۷٪، پاراتیفی B ۸۹/۲٪ و انتریتیدیس ۶۰٪ دارای مقاومت چندگانه دارویی بودند. با توجه به افزایش مقاومت سالمونلاتیفی و سایر سالمونلاها نسبت به کلرامفنیکل و برخی آنتی‌بیوتیکهای رایج، پیشنهاد می‌گردد بکارگیری آنتی‌بیوتیکهای دیگری از قبیل فلوروکینولونهای جدید، سفنازیدیم، ایمی‌پنم و آزترنونام به عنوان آنتی‌بیوتیکهای مؤثر بر سالمونلاها مورد بررسی و کارآزمایی بالینی (Clinical trial) قرار گیرند.

کلیدواژه‌ها: سالمونلا / سالمونلا تیفی / مقاومت دارویی

مقدمه

پاراتیفوئیدی (Typhoidal Salmonella) که توسط سالمونلاهای تیفی (گروه D)، پاراتیفی A، پاراتیفی B و پاراتیفی C ایجاد می‌گردند و از نظر علائم بالینی به سختی قابل تفکیک می‌باشند. ۲ - گروه غیر تیفوئیدی (Non-typhoidal Salmonella) که توسط سالمونلاهای غیر تیفی مانند تیفی موریوم، انتریتیدیس، دوبلین، تامسون، نیوپورت، هایدلبرگ و غیره ایجاد می‌گردد و میزبان آنها اکثراً حیوانات هستند (۵ و ۲۲). در چند سال اخیر شیوع

سالمونلاها دسته بزرگی از باکتریهای گرم منفی روده‌ای هستند که عفونتهای مهمی نظیر تیفوئید، پاراتیفوئید، گاستروانتریت، سپتیسمی و آبسه‌های احشایی در انسان ایجاد می‌نمایند. طبقه‌بندی این باکتریها بر اساس ساختمان آنتی‌ژنیک در چند سال اخیر دچار تغییرات قابل توجهی شده است و تاکنون بیش از ۲۲۰۰ سروتایپ از آنها شناسایی و معرفی شده است (۱۹ و ۲۲). از نظر بیماری‌زایی به دو گروه تقسیم می‌شوند: ۱ - گروه تیفوئیدی -

کاشانی، سینا، امام خمینی و اکباتان و هم‌چنین مرکز بهداشت استان مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌ها برای تشخیص و انجام آنتی‌بیوگرام به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده پزشکی ارسال می‌گردید. نمونه‌های مورد آزمایش از کشت خون، مدفوع، ادرار، کیسه صفر، مایع نخاع و مایع بلور جدا گردیدند. اکثر بیماران بستری بوده و تعداد کمی (۱۲٪) بصورت سرپایی بودند و اطلاعات لازم شامل خصوصیات دموگرافیک بیماران و مشخصات نمونه در پرسشنامه تنظیمی درج گردید و با نرم‌افزار آماري EPI6 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

ب - روش تشخیص سوشها:

برای جداسازی و تشخیص نمونه‌ها از روشهای استاندارد میکروبیولوژی و سرولوژی استفاده گردید (۱۰) و (۱۹). نمونه‌های مدفوع ابتدا در سلنیت برات (Selenit broth) برده شد و پس از ۲۴ ساعت در محیط کشت انتخابی سالمونلا - شیگلا آگار (SS agar) کشت داده شد. برای جداسازی از نمونه خون از محیط‌های کشت تریپتی کیس سوی برات (T.S.B) و مکانکی آگار (Mac-Conkey agar) استفاده گردید. جداسازی سایر نمونه‌ها نیز بر اساس دستورالعمل استاندارد (۱۰) صورت گرفت. برای تشخیص و تعیین هویت نمونه‌ها از واکنش‌های بیوشیمیایی در محیط کشت‌های لوله‌ای و روشهای سرولوژی اختصاصی بهره گرفته شد. برای تعیین سروتایپ نهایی سوشها از آنتی‌سرمهای پلی‌والان و منو‌والان آنتی‌ژن‌های سوماتیک و فلاژله H فاز (I) و فاز (II) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (Diagnostic Pasteur, 72200, Lyon France) با روش Slide-agglutination انجام گرفت.

ج - آزمایش تعیین الگوی مقاومت دارویی:

برای تعیین حساسیت سوشهای شناسایی شده نسبت به آنتی‌بیوتیکهای رایج از روش استاندارد دیسک آگار کربی‌باثر (Kirby - Bauer) بهره گرفته شد (۱۱). دیسکهای آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در این پژوهش مربوط به شرکت پادتن طب ایران بوده و عبارت بودند از: کلرامفنیکل (C 30μg) کاربنی‌سیلین (CB 100μg)، جنتامایسین (GM 30μg) سولفامتوکسازول (SXT 25μg)، آمپی‌سیلین (AM 10μg)، نالیدیکسیک اسید (NA 30μg)، سفتری زوکسیم (CT 30μg) و سیپروفلوکساسین (CIP 10μg).

سالمونلاهای غیرتیفوئیدی (N.T.S) در دنیا مخصوصاً کشورهای استوایی و در حال توسعه رو به فزونی گذاشته (۱۴ و ۱۹ و ۲۶)، و در ایران نیز سالمونلاهای غیرتیفوئیدی مانند تیفی‌موریوم، اینفانتیس، نیوپورت، هاوانا از بیماران ایزوله و گزارش شده است (۴ و ۵ و ۸).

قدیمی‌ترین آنتی‌بیوتیک مؤثر بر بیماری تیفوئید و پاراتیفوئید کلرامفنیکل می‌باشد که از سال ۱۹۴۸ تاکنون داروی انتخابی تیفوئید بوده است. آنتی‌بیوتیکهای دیگری نیز مانند سولفامتوکسازول، آموکسی‌سیلین و آمپی‌سیلین در کنار کلرامفنیکل برای درمان تیفوئید تجویز می‌شده است، اما با پیدایش مقاومت در سوشهای عامل عفونت نسبت به این آنتی‌بیوتیکها، کینولونهای جدید از قبیل سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین، نورفلوکساسین و هم‌چنین سفالوسپورینهای نسل سوم مانند سفتری زوکسیم و سفوناکسیم نیز مورد استفاده قرار گرفته است. شیوع مقاومت به آنتی‌بیوتیکهای مذکور نیز رو به افزایش گذاشته و موارد مقاومت چندگانه از نقاط مختلف جهان گزارش گردیده است (۹ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۷ و ۲۵). در سالهای اخیر مطالعات بسیاری در زمینه نحوه انتقال مقاومت‌های دارویی از باکتریهای هم‌جنس و غیر هم‌جنس صورت گرفته است که عمدتاً از طریق انتقال ژنهای حامل توالی مقاومت دارویی یا فاکتورهای مقاومت دارویی (RTF) موجود بر DNA پلاسمید صورت می‌گیرد (۱۲ و ۱۹ و ۲۲ و ۲۷).

در ایران نیز مقاومت سالمونلاهای تیفوئیدی نسبت به انواع آنتی‌بیوتیکها از چند سال پیش گزارش شده است (۱ و ۲ و ۷). نتیجه این بررسی‌ها حاکی از افزایش روزافزون مقاومت‌های دارویی می‌باشد، اما در خصوص حساسیت یا ایجاد مقاومت در سالمونلاهای غیرتیفوئیدی مطالعات کمتری صورت گرفته است. با توجه به اهمیت موضوع، این پژوهش با انگیزه جداسازی و شناسایی سالمونلاها و تعیین الگوی مقاومت چندگانه دارویی آنها و با تأکید بر سالمونلاهای غیرتیفوئیدی انجام گرفت.

مواد و روشها

الف - نمونه‌های مورد مطالعه:

در یک مطالعه توصیفی - مقطعی بین سالهای ۷۶-۱۳۷۳ تعداد ۳۱۸ نمونه کشت مثبت سالمونلا جدا شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی همدان شامل بیمارستانهای مباشر

هاله ممانعت از رشد تشکیل شده در اطراف دیسکها با خط کش میلیمتری اندازه گیری شده و نتایج بر اساس جدول راهنمای سازنده دیسک بصورت حساس، نیمه حساس و مقاوم گزارش گردید. با توجه به کثرت زیر گونه های سالمونلا در این تحقیق، الگوی مقاومت چندگانه سوشهای سالمونلا تیفی (۱۴۱ سوش)، سالمونلا پاراتیفی B (۲۸ سوش)، سالمونلا تیفی موریوم (۵۹ سوش) و سالمونلا انتریتیدیس (۱۵ سوش) تعیین گردید (جدول ۳).

برای انجام آنتی بیوگرام، ابتدا قطعاتی از ۴ تا ۵ کلنی مجزا در ۴ تا ۵ میلی لیتر محیط کشت مایع TSB برده شد. پس از ۶ تا ۸ ساعت انکوباسیون در حرارت ۳۵ درجه سانتیگراد، غلظت را به نحوی تنظیم نموده تا کدورت سوسپانسیون معادل کدورت نمره ۰/۵ مک فارلند گردد (۱۱). سپس در شرایط آسپتیک، سوسپانسیون میکروبی در پلیتهای استاندارد حاوی مولر هیتون آگار کشت داده شد و پس از دیسک گذاری و انکوباسیون به مدت ۱۸-۲۴ ساعت، اندازه

جدول شماره (۱): توزیع فراوانی مقاومت دارویی سالمونلاهای تیفوئیدی - پاراتیفوئیدی نسبت به آنتی بیوتیکها

آنتی بیوتیک	سالمونلا تیفی (۱۴۱)		سالمونلا پاراتیفی A (۱۴)		سالمونلا پاراتیفی B (۲۸)		سالمونلا پاراتیفی C (۲۱)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
آمپی سیلین	۱۰۲	۷۲	۶	۴۳	۲۴	۸۶	۱۱	۵۲
کلرامفنیکل	۳۱	۲۷	۳	۲۱	۱۷	۶۰	۹	۴۳
کاربنی سیلین	۹۰	۶۴	۴	۲۸	۱۹	۶۸	۷	۳۳
سیپروفلوکساسین	۳	۲	۰	۰	۱	۳	۰	۰
سفتی زوگسیم	۵۵	۳۹	۵	۳۶	۹	۳۲	۲	۹
جنتامایسین	۱۰	۷	۱	۷	۴	۱۴	۲	۹
نالیدیکسیک اسید	۹	۶	۲	۱۴	۳	۹	۱	۴
سولفامتوکسازول	۲۴	۱۷	۱	۷	۷	۲۵	۳	۱۳

جدول شماره (۲): توزیع فراوانی مقاومت دارویی سالمونلاهای غیر تیفوئیدی نسبت به آنتی بیوتیکها

آنتی بیوتیک	تیفی موریوم (۵۹)		انتریتیدیس (۱۵)		کلواسویس (۹)		آگونا (۷)		اریزونا (۶)		سایر سالمونلاها (۵)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
آمپی سیلین	۵۴	۹۱	۸	۵۳	۵	۵۵	۲	۲۸	۳	۵۰	۳	۶۰
کلرامفنیکل	۳۲	۵۴	۳	۲۰	۱	۱۱	۱	۱۴	۲	۳۳	۱	۲۰
کاربنی سیلین	۵۱	۸۶	۴	۲۶	۲	۲۲	۱	۱۴	۰	۰	۲	۴۰
سیپروفلوکساسین	۳	۵	۰	۰	۱	۱۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰
سفتی زوگسیم	۴۴	۷۵	۳	۲۰	۳	۳۳	۱	۱۴	۱	۱۷	۲	۴۰
جنتامایسین	۲۱	۳۶	۱	۶	۰	۰	۰	۰	۱	۱۷	۰	۰
نالیدیکسیک اسید	۷	۱۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۲۰
سولفامتوکسازول	۴۶	۷۸	۷	۴۷	۴	۴۴	۲	۲۸	۱	۱۷	۰	۰

جدول شماره ۳ - الگوی مقاومت دارویی سالمونلاها نسبت به آنتی بیوتیک‌های مورد آزمایش

تعداد (جمع)	سالمونلا انتریتیدیس (۱۵)	سالمونلا تیفی موریوم (۵۹)	سالمونلا پاراتیفی B (۲۸)	سالمونلا تیفی (۱۴۱)	الگوی مقاومت
۲	-	۱	۱	-	AM, CB, CT, SXT, NA, C, GM
۱	-	۱	-	-	AM, CB, SXT, C, GM, CIP, CT
۲	-	۱	۱	-	AM, CB, CT, SXT, C, NA
۳	-	۱	-	۲	AM, CB, CT, GM, SXT, CIP
۲	-	۱	-	۱	AM, CB, GM, CT, NA, C
۲۲	-	۱۹	-	۳	AM, C, CT, CB, SXT
۳	-	۱	۱	۱	AM, CB, SXT, NA, CIP
۲۰	۱	۱۷	۲	-	AM, CT, CB, GM, SXT
۲۱	۲	۲	۲	۱۵	AM, CB, C, SXT
۵	-	-	۱	۴	AM, CB, CT, GM
۲	-	۱	-	۱	AM, CB, NA, SXT
۱۵	۱	۲	۷	۵	AM, CB, C
۳	۰	۱	۰	۲	AM, CB, SXT
۱۲	۱	۱	۳	۷	AM, CT, CB
۸	-	۲	-	۶	AM, CB, NA
۲۴	-	۱	-	۲۳	AM, CB
۹	-	۲	۲	۵	CB, C
۵	۲	۱	۲	۰	AM, SXT
۲۸	۱	۱	۱	۲۵	AM, CT
۴	-	-	-	۴	AM, GM
۵	-	۱	۱	۳	Am
۱۵	-	-	-	۱۵	CB
۵	-	۲	۱	۲	C
۱	۱	+	-	-	SXT
۱۱	-	+	-	۱۱	CT
۲۲۸	۹	۵۹	۲۵	۱۳۵	جمع
%۹۳/۸	%۶۰	%۱۰۰	%۸۹/۲	%۹۵/۷	درصد

نتایج

در مجموع از ۳۱۸ مورد سالمونلا شناسایی شده به روش سرولوژی، ۲۰۴ مورد (۶۴/۲٪) متعلق به سوشهای گروه تیفوئیدی - پاراتیفوئیدی (T.S) و ۱۱۴ مورد (۳۵/۸٪) مربوط به سوشهای گروه غیرتیفوئیدی (N.T.S) بود. در گروه تیفوئیدی - پاراتیفوئیدی، سالمونلاتیفی ۱۴۱ مورد (۴۴/۴٪)، سالمونلا پاراتیفی B ۲۸ مورد (۸/۴٪)، سالمونلا پاراتیفی C ۲۱ مورد (۶/۹٪) و سالمونلا پاراتیفی A ۱۴ مورد (۴/۴٪) جدا گردید. در گروه غیرتیفوئیدی، سالمونلا تیفی موریوم ۵۶ مورد (۱۸/۶٪)، سالمونلا انتریتیدیس ۱۵ مورد (۴/۸٪)، سالمونلا کلراسوئیس ۹ مورد (۲/۸٪)، سالمونلا آگونا ۷ مورد (۲/۲٪)، سالمونلا آریزونا ۶ مورد (۱/۹٪)، سالمونلا اینفانتیس ۲ مورد (۰/۶٪) و سالمونلاهای هاوانا، ویرشو و لگزینگتون هر کدام یک مورد (۰/۳٪) بود. تعداد ۱۳ مورد (۴/۱٪) از سوشهای سالمونلا با آنتی‌سرمهای منو والان واکنش نشان نداده و تحت عنوان سالمونلاهای ناشناخته یا سالمونلا اسپیس (S.species) نامگذاری گردید. از ۳۱۸ مورد سالمونلا جدا شده، ۱۷۴ مورد (۵۴/۷٪) از خون، ۱۲۷ مورد (۴۰٪) از مدفوع، ۱۳ مورد (۴/۱٪) از ادرار، ۲ مورد (۰/۶٪) از کیسه صفرا و یک مورد (۰/۳٪) از مایع نخاع و مایع پلور بدست آمد. سالمونلاهای تیفوئیدی - پاراتیفوئیدی بیشتر از خون در حالیکه سالمونلاهای غیرتیفوئیدی از مدفوع جدا گردیدند. توزیع فراوانی سالمونلاهای تیفوئیدی در جنس مذکر ۵۷/۸٪ و در جنس مؤنث ۴۲/۲٪ بود، در حالیکه این میزان در سالمونلاهای غیرتیفوئیدی ۴۰/۴٪ برای جنس مذکر و ۵۹/۶٪ برای جنس مؤنث بود. از نظر توزیع سنی، بیشترین فراوانی سالمونلاهای تیفوئیدی (۲۲/۱٪) مربوط به گروه سنی ۳۱-۴۰ سال، در حالیکه این میزان در سالمونلاهای غیرتیفوئیدی (۳۹/۵٪) مربوط به گروه سنی ۱۰-۰ سال بود. از ۳۱۸ مورد بیمار مراجعه کننده ۶۱/۲٪ روستایی و ۳۸/۸٪ شهرنشین بودند.

نتایج حاصل از بررسی مقاومت سالمونلاهای سروتایپ شده نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مورد آزمایش در جدول ۱ تا ۳ نشان داده شده است. جدول شماره ۱، توزیع مقاومت دارویی در سالمونلاهای گروه تیفوئیدی و پاراتیفوئیدی را نسبت به هشت آنتی‌بیوتیک رایج نشان می‌دهد. همانطوریکه از جدول فوق برمی‌آید،

سالمونلاهای تیفی و پاراتیفی B در مقایسه با سالمونلاهای پاراتیفی A و پاراتیفی C از مقاومت دارویی نسبتاً بالاتری برخوردار بودند، با این حال هر چهار سروتایپ سالمونلا نسبت به آمپی‌سیلین و کاربنی‌سیلین بالاترین مقاومت و نسبت به سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید کمترین مقاومت را نشان دادند.

جدول شماره ۲ نیز توزیع مقاومت دارویی در سالمونلاهای گروه غیرتیفوئیدی را نشان می‌دهد، چنانچه ملاحظه می‌شود، سالمونلاتیفی موریوم در مقایسه با سایر سالمونلاهای غیرتیفوئیدی (سالمونلا انتریتیدیس، سالمونلا کلراسوئیس، سالمونلا آگونا و سالمونلا آریزونا) از مقاومت بسیار بالایی برخوردار بوده و نسبت به آمپی‌سیلین (۹۱٪)، کاربنی‌سیلین (۸۶٪)، سولفامتوکسازول (۷۸٪)، سفتری‌زوکسیم (۷۵٪) و کلرامفنیکل (۵۴٪) بیشترین مقاومت را نشان داد. سالمونلاهای غیرتیفوئیدی نیز مانند اکثر سالمونلاهای تیفوئیدی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولونها (نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین) و جنتامایسین کمترین مقاومت را از خود نشان دادند. نتایج حاصل از بررسی الگوی مقاومت چندگانه دارویی مربوط به سوشهای سالمونلا تیفی، پاراتیفی B (گروه تیفوئیدی) و سوشهای سالمونلاتیفی موریوم، انتریتیدیس (گروه غیرتیفوئیدی) در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. از مجموع ۲۴۳ مورد سالمونلا، ۲۲۸ سوش (۹۳/۸٪) دارای مقاومت دارویی چندگانه بودند. از ۱۴۱ سوش سالمونلاتیفی ۱۳۵ سوش (۹۵/۷٪)، از ۲۸ سوش سالمونلا پاراتیفی ۲۵B سوش (۸۹/۲٪)، از ۵۹ سوش سالمونلاتیفی موریوم تمام ۵۹ سوش (۱۰۰٪) و از ۱۵ سالمونلا انتریتیدیس تنها ۹ سوش (۶۰٪) نسبت به یک یا چند آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در این مطالعه مقاوم بوده‌اند. سوشهای سالمونلاتیفی آزمایش شده در این مطالعه در مجموع ۱۹ نوع الگوی مقاومت دارویی نشان دادند که ۲۳ سوش از آنها دارای الگوی مقاومت دوگانه CB، AM و ۱۵ سوش دیگر نیز دارای الگوی مقاومت چهارگانه C، CT، AM، CB و بقیه الگوهای مقاومت در جدول شماره ۴ ذکر شده است. سوشهای سالمونلا پاراتیفی B نیز دارای ۱۳ نوع الگوی مقاومت بوده که بیشترین آنها (۷ سوش) دارای الگوی مقاومت سه گانه C، CB و AM بودند. سوشهای سالمونلاتیفی موریوم دارای ۲۰ نوع

الگوی مقاومت بوده که بیشترین آنها (۱۹ سوش) دارای الگوی مقاومت پنج‌گانه SXT، CB، CT، C، AM بودند. سوشهای سالمونلا انتریتیدیس تنها دارای ۷ نوع الگوی مقاومت بودند. چنانچه ملاحظه می‌شود بیشترین الگوی مقاومت چندگانه مربوط به سوشهای سالمونلاتیفی موریوم می‌باشد.

بحث

شیوع مقاومت چندگانه دارویی (Multi drug resistance) در میکروارگانیسم‌ها مخصوصاً در باکتریهای گرم منفی در چند سال اخیر موجب بروز مشکلات جدی در درمان بیماریهای عفونی شده است. در سالهای اخیر مطالعات بسیاری در زمینه مقاومت‌های دارویی قابل انتقال در باکتریهای گرم منفی روده‌ای از قبیل سالمونلا، شیگلا، اشریشیاکلی، پروتوس، کلبسیلا و سودوموناس صورت گرفته و نتیجه این مطالعات حاکی از افزایش روزافزون مقاومت‌های دارویی در این میکروارگانیسم‌ها می‌باشد (۱۲ و ۱۶ و ۱۸ و ۱۹ و ۲۲). در ایران نیز مطالعه مقاومت دارویی در باکتریهای گرم منفی روده‌ای از چند سال پیش گزارش گردیده که نشان دهنده شیوع مقاومت‌های چندگانه دارویی (MDR) بوده که اکثراً از طریق پلاسمید و پدیده کنژوگاسیون انتقال می‌یابند (۱ و ۲ و ۶ و ۷ و ۸). در این بررسی نیز نسبت درصد مقاومت دارویی در سوش‌های جدا شده مخصوصاً در خصوص سوشهای سالمونلاتیفی، تیفی موریوم و پاراتیفی B نسبتاً بالا می‌باشد. بررسی میزان مقاومت دارویی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این مطالعه نشان داد که اکثر سالمونلاها اعم از تیفوئیدی و غیرتیفوئیدی نسبت به سه آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین، کربنی‌سیلین و سفتری‌زوکسیم از مقاومت بالایی برخوردار بودند، اما در مقابل نسبت به دو آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید دارای کمترین مقاومت دارویی بودند. در مورد کلرامفنیکل، سولفامتوکسازول و جتتامایسین مقاومت دارویی متفاوت بود (جداول ۱ و ۲).

از نکات قابل توجه در این بررسی، ایجاد مقاومت دارویی اکثر سالمونلاها نسبت به کلرامفنیکل بود، بطوریکه سالمونلاپاراتیفی B ۶۰٪، سالمونلا تیفی موریوم ۵۴٪، سالمونلاپاراتیفی C ۵۲٪ و سالمونلاتیفی ۳۱٪ مقاومت نشان دادند. نظر به اینکه کلرامفنیکل تا مدتها به عنوان یک

داروی انتخابی شناخته شده برای درمان عفونت‌های سالمونلایی مخصوصاً تیفوئید و پاراتیفوئید معرفی شده است، نتایج حاصل از این بررسی در خصوص انتخاب کلرامفنیکل به عنوان آنتی‌بیوتیک مؤثر بر سالمونلاها می‌تواند حائز اهمیت باشد. در مطالعه مشابهی که در بیمارستان قائم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد بر روی ۲۰۰ نمونه سالمونلایی انجام گرفت، میزان مقاومت به کلرامفنیکل ۸۰٪ گزارش شده است. در همین مطالعه هم چنین ۱۰۰٪ نمونه‌ها نسبت به سفتازیدیم و ۷۵٪ نسبت به نالیدیکسیک اسید و نیترو فورانتوئین حساس بودند (۲). با این حال در مطالعه دیگری که در سالهای ۷۳-۱۳۷۲ در بیمارستان اهواز بر روی ۶۱ سوش سالمونلای جدا شده از بیماران مبتلا به حصه و شبه حصه صورت گرفت، تنها ۴/۹٪ سوش‌ها نسبت به کلرامفنیکل مقاومت نشان دادند، در همین مطالعه نیز سفتری‌زوکسیم به عنوان مؤثرترین آنتی‌بیوتیک بر علیه سالمونلاها معرفی شده است و میزان مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک تنها ۱/۶٪ بوده است (۷). در مطالعات مشابهی که در برخی از کشورهای از جمله یونان، آمریکا، فرانسه، تایوان، هندوستان و ترکیه (۹ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۵ و ۲۴ و ۲۷) بر روی بررسی میزان حساسیت سالمونلاها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج صورت گرفته با نتایج این تحقیق در مورد برخی آنتی‌بیوتیک‌ها هماهنگی دارد. تحقیقات بعمل آمده در این کشورها حاکی از افزایش مقاومت انواع سالمونلاها نسبت به کلرامفنیکل را دارد، در اکثر این کشورها آنتی‌بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولونها از قبیل ofloxacin, pefloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin و grepafloxacin به عنوان مفیدترین آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر سالمونلاها معرفی شده است. در مطالعه حاضر نیز سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید دارای بالاترین حساسیت بر علیه سالمونلاها مخصوصاً سالمونلاهای غیرتیفوئیدی بودند (جداول ۱ و ۲). با این حال در برخی از کشورها (۱۷ و ۲۵) از میزان حساسیت به نالیدیکسیک اسید کاسته شده است، در یک بررسی در فرانسه (۱۷)، میزان مقاومت نسبت به نالیدیکسیک اسید از ۸/۵٪ در سال ۱۹۹۵ به ۱۸/۶٪ در سال ۱۹۹۶ افزایش پیدا نموده است و در اسپانیا (۲۵)، این میزان از ۰/۴٪ در سال ۱۹۹۰ به ۱۳/۷٪ در سال ۱۹۹۶ افزایش یافته است. از نکات قابل ذکر دیگر در این مطالعه، مقاومت دور از

انتظار سالمونلاهای تیفی موریوم (۷۵٪)، تیفی (۳۹٪) و پاراتیفی A (۳۶٪) نسبت به سفتی‌زوگسیم می‌باشد، این در حالی است که در مطالعات دیگر این آنتی‌بیوتیک به عنوان داروی مؤثر بر سالمونلاها معرفی شده است (۷ و ۱۸ و ۲۷). در مطالعه مشابهی نیز که در پاکستان روی سوشهای سالمونلاتیفی انجام گرفت حساسیت قابل ملاحظه نسبت به سفوتاکسیم، سفتی‌زوگسیم، سفتری‌اگسون و اوفلوکساسین مشاهده گردید (۱۸).

پیدایش مقاومت چندگانه دارویی (MDR) در سالمونلاها که می‌تواند منشأ حیوانی یا منشأ انسانی داشته باشد، هم‌اکنون موجب مشکلات جدی در درمان دارویی شده است. در پژوهش حاضر که مقاومت چندگانه چهار گونه از سالمونلاها (تیفی، پاراتیفی B، تیفی موریوم و انتریتیدیس) مورد بررسی قرار گرفت (جدول شماره ۳)، ۱۰۰٪ سوشهای سالمونلاتیفی موریوم، ۹۵/۷٪ سوشهای سالمونلاتیفی، ۸۹/۲٪ سوشهای سالمونلاپاراتیفی B و ۶۰٪ سوشهای سالمونلا انتریتیدیس نسبت به یک یا چند آنتی‌بیوتیک مقاوم بوده‌اند. در مطالعه مشابهی که روی میزان مقاومت چندگانه دارویی (MDR) ۲۸۱ سوش سالمونلا (تیفوئید و پاراتیفوئیدی) در مرکز پزشکی کودکان تبریز انجام گرفت (۱)، ۲۷۳ سوش (۹۷/۱٪) به یک یا چند آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند و ۶۱/۹٪ دارای الگوی مقاومت هشت‌گانه و ۱۲/۱٪ نیز دارای مقاومت نه‌گانه بودند. در مطالعه دیگر که در اهواز انجام گرفت (۷)، در مجموع ۹۰/۲٪ از سوشها دارای مقاومت چندگانه بوده و ۵۵/۹٪ دارای مقاومت‌های دوگانه یا پنجگانه بودند. در تحقیقات دیگری در این زمینه در ترکیه روی ۲۵۹ سالمونلای غیرتیفوئیدی انجام گرفت ۱۵ نوع الگوی مقاومت دارویی برای ۱۶ نوع آنتی‌بیوتیک به دست آمد که ۱۹/۳٪ از سوشها دارای مقاومت پنجگانه تا یازده‌گانه بودند که ۵۶٪ آنها حداقل دارای یک پلاسمید بودند و همچنین ۹۸٪ از سالمونلاهای تیفی موریوم نیز دارای MDR بودند (۲۷). در پنجاب، از بین ۹۴۵ سوش سالمونلاتیفی ۶۱/۴٪ آنها دارای MDR و در بنگلادش نیز از ۷۸ سوش سالمونلاتیفی ۶۷٪ آنها دارای MDR بود، که اکثر این مقاومتها از طریق پلاسمید منتقل شده‌اند (۱۶). یکی از دستاوردهای این تحقیق، مقایسه نتایج مقاومت دارویی سالمونلاهای تیفوئیدی و غیرتیفوئیدی می‌باشد، اگرچه تفاوت عمده‌ای در الگوی مقاومت دارویی آنها مشاهده نمی‌گردد، اما در بین

سالمونلاهای غیرتیفوئیدی، سالمونلاتیفی موریوم دازای بیشترین MDR (۱۰۰٪) بوده و ۲۰ نوع الگوی مقاومت نشان داد، که این می‌تواند به عنوان یک هشدار تلقی گردد. سالمونلاتیفی موریوم منشأ حیوانی داشته و در لوله گوارش موش و بسیاری پرندگان از جمله مرغ و ماکیان زندگی می‌کند و از طریق گوشت و محصولات مرغ می‌تواند انسان را آلوده نماید (۳ و ۲۰ و ۲۱). این باکتری هم‌اکنون یکی از غالب‌ترین سروتایپهای سالمونلایی است که در جهان و از جمله کشور ما انتشار دارد (۴ و ۵ و ۲۲) در مطالعه حاضر نیز این باکتری دومین سروتایپ غالب (۱۸/۶٪) بود. نظر به اینکه در بسیاری از مرغدارها همراه غذای روزانه طیور از آنتی‌بیوتیک نیز استفاده می‌شود و با توجه به وجود پلاسمید در اکثر سالمونلاهای تیفی موریوم (۳ و ۲۷) این عوامل می‌تواند در ایجاد مقاومت چندگانه دارویی در آنها مؤثر باشد. نظر به اینکه ۲۰ تا ۳۰٪ از مرغان ممکن است آلوده به این باکتری باشند (۳ و ۵ و ۱۹)، چنانچه یک سوش با مقاومت دارویی یازده‌گانه در جامعه شیوع پیدا نماید و بصورت اپیدمی درآید، ممکن است مشکلات فراوانی را بوجود آورد.

با توجه به یافته‌های این تحقیق، مبنی بر جداسازی سالمونلاهای غیرتیفوئیدی مانند تیفی موریوم، انتریتیدیس، کلراسوتیس، آگوتا، آریزونا، اینفانتیس، هاوانا، لگزینگتون و ویرشو، از منبع انسانی پیشنهاد می‌گردد در شناسایی این سالمونلاها در آزمایشگاههای روتین توجه بیشتری به عمل آید و دیگر اینکه با عنایت به افزایش مقاومت سالمونلاها از جمله سالمونلاتیفی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سنتی مخصوصاً کلرامفنیکل، کربنی‌سیلین و سولفامتوکسازول، برای درمان عفونتهای ناشی از سالمونلاها، ضمن انجام آزمایش تعیین حساسیت دارویی به روش کارآزمایی بالینی، داروهای جدید نظیر فلوروکینولونها (اوفلوکساسین، نورفلوکساسین)، سفتازیدیم، سفتری‌اگسون، آرترونام و ایمی‌پنم جایگزین آنتی‌بیوتیکهای سنتی گردد.

منابع

۱. جلالی، علی؛ نیکنوش، سولماز: بررسی شیوع مقاومت دارویی در سالمونلا، شیگلا و اشریشیاکلی پاتوژن جدا شده از مدفوع بیماران بستری و سرپایی در مرکز پزشکی کودکان تبریز. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۱۳۶۷، شماره ۴، صص: ۲۹ - ۲۴.
۲. خواجه کرم الدینی، مهرانگیز: ارزیابی اثر ضد میکروبی سفنازیدیم و مقایسه آن با آنتی بیوتیکهای دیگر بر روی سالمونلا. مجله دارو و درمان، ۱۳۷۰، سال هشتم شماره ۱۴ - ۵.
۳. رکنی، نوردهر: بررسی آلودگی سالمونلا در مرغهای عرضه شده برای مصرف در شهر تهران. مجله بهداشت ایران، ۱۳۵۷، سال هفتم شماره ۴، صص: ۲۲۱ - ۲۱۶.
۴. فتح الله زاده، بهرام؛ یوسفی مشعوف، رسول: بررسی شیوع سالمونلاهای غیر تیفوئیدی در تهران. مجله دارو و درمان، ۱۳۶۷، سال پنجم شماره ۵۸، صص: ۹ - ۵.
۵. سادات، رئیس: اشکال گوناگون سالمونلوز. مجله دارو و درمان، ۱۳۶۴، سال دوم شماره ۱۸، صص: ۸ - ۵.
۶. سلطان دلان، محمدمهدی: بررسی سالمونلوزیس و شیگلوزیس در آسایشگاههای سالمندان تهران. مجله طب و تزکیه، ۱۳۷۶، شماره ۲۴، صص: ۲۹ - ۲۵.
۷. کجیاف، محمد جواد؛ رفیعی شمس الله: جداسازی و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای مولد حصبه و شبه حصبه در بیمارستان اهواز در سالهای ۷۳ - ۷۲. مجله طب و تزکیه، ۱۳۷۸، شماره ۳۲، صص: ۱۴ - ۹.
۸. مقدس، محمدحسین: بررسی عفونتهای سالمونلایی در دو بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران و فیروزآبادی. پایان نامه کارشناسی ارشد چاپ نشده دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۶۱.
9. Abraham A, Papa A, Soutos N, et al. Antibiotic resistance of Salmonella spp and Listeria isolates from traditionally made fresh sausages in Greece. J Food prot 1998 : 51(10): 1378 - 80.
10. Baron EJ, et al. Bailey & Scotts Diagnostic Microbiology. 9th Edition. St Louis : Mosby company, 1994 : 168 - 187, 369 - 335.
11. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J clin Patho 1966 : 45 : 493 - 496.
12. Bolton LF, Kelley LC, Lee MD, et al. Detection of multidrug resistant Salmonella enterica serotype typhimurium to florfenical and chloramphenical. J clin Microb 1999 : 37 (5) : 1348 - 51.
13. Chen YH, Chen TP, Tsai JJ, et al. Epidemiological study of human salmonellosis during 1991 - 1996 in Southern Taiwan. Kao Hsiung I Hsueh Ko Tsa Chin 1999 : 15(3): 172 - 36.
14. Djuretic T, et al. General outbreaks of infectious intestinal disease in England and Wales 1992 to 1994. Commun Dis Rop CDR Rev 1996 : 6(4) : 57 - 63.
15. Hafiz S, Habib F, Ahmad N, et al. Typhoid fevers treatment with lomefloxacin. JPMA J Pak Med Assoc 1998 : 48(6) : 168 - 70.
16. Hermans PW, Saha Sk, Van - Leeuwen WJ et al. Molecular typing of S. typhi strains from Dhaka (Bangladesh). J Clin Microb 1996 : 34(6) : 1373 - 9.
17. Heurtin - Le - Corre - C, Donnio Py, Bonnier M, et al. Growing incidence of nalidixic acid resistance and sensitivity to quinolones in Salmonella typhimurium strains isolated from man and animal. Pathol Biol paris 1998 : 46(8) : 587 - 90.
18. Ishaq M, Farooqui BJ, Ashfaq MK, et al. Therapeutic implications of ofloxacin in the treatment of typhoid fever caused by multiple resistant S.typhi. J Pak Med Assoc 1990 : 40 (8) : 176 - 8.
19. Kensch GT. Salmonellosis. In : Fauci E, et al. Harrison's principles of Internal

- Medicine. 14th Edition. New York: McGraw - Hill, 1998 : 950- 956.
20. Lee WS, Puthuchery SD, Boey CC. Non-typhoid Salmonella gastroenteritis. J Ped Child Health 1998;34(4):387 - 90.
 21. Miller SA, et al. Salmonella. In: Mandell GL, Douglas JE, Bennettes R. Principles and practice of infectious diseases. 4th Edition. New York: Churchill Livingstone, 1995 : 2015- 28.
 22. Murray RGE, et al. Bergeys Manual of systematic bacteriology. 7th Edition. Baltimore : Williams and Wilkins, 1984 : 427 - 458.
 23. Passaro Dj, et al. Epidemic salmonella enteritidis infection in Los Angeles county, California. West J Med. 1996 : 165 (3) : 126 - 130.
 24. Prabhakar H, Kaur H, Lal M. Prevalence of multi - drug Resistant S. Typhi in Ludhiana Punjab, Indian. J Med Sci 1996: 50(8) : 277 - 9.
 25. Seral C, Lopez L, Castillo EJ, et al. Quinolone Resistance in Salmonella enterica. Rev Esp Quimioter 1998;11(1):43-6.
 26. Wong SS, et al. Changing Epidemiology of Human Salmonellosis in Hong Kong, 1982-93. Epidemiol Infect 1994 : 113 (3) : 425 - 34.
 27. Yildirmak T, Yazgan A, Ozcengiz G. Multiple Drug Resistance Patterns and plasmid profiles of non - typhi Salmonella in Turkey. Epidemiol Infect 1998 : 121(2) : 303 - 7.

Drug Resistance Patterns of Typhoidal and Non-typhoidal Salmonella Species in Hamadan.

R. Yosefy, Ph. D

S. H. Haashemi MD

ABSTRACT

The epidemiological studies indicate that the incidence of salmonellosis is increasing throughout the world. The uncontrolled and inappropriate usage of antibiotics has been caused multi - drug resistance in these organisms, in recent years.

In a cross-sectional descriptive study, 204 strains of typhoidal salmonella (T.S) and 114 strains of non-typhoidal salmonella (N.T.S) were examined to determine drug resistance. The strains were collected from patients who referred to clinical centers in Hamadan during 1994 to 1997. They were serotyped and then tested for their antibiotic resistance patterns, using Kirby-Bauer method for 8 antibiotics.

The salmonella isolated were as follows: "S.typhi, S. paratyphi A, B, C, S.murium, enteritidis, S. choleraesuis, S. agona, S. arizona, S. infantis, S. havana, S. lexington and S. virchow." A proportion of strains (> 60%) were resistance to Carbenicillin and ampicillin. Resistance to Ciprofloxacin and Nalidixic acid was very low (< 15%). S.typhimurium (100%), S. typhi (95.7%), parathyphi B (89.2%) and enteitidis (60%) showed multi-drug resistance (MDR). We suggest that the use of some newer antibiotics such as new fluoroquinolones, ccftazidime, imipenem and aztreonam as effective therapy againts salmonella species.

Key Words: Drug Resistance/ Salmonella / Salmonella Typhi