

زمینه و هدف: ظهور سویه های سالمونلا تیفی با مقاومت چند گانه آنتی بیوتیکی در سراسر جهان، درمان تب نیفوئیدی را با مشکلاتی نظیر هزینه بالای داروهای جدید، عوارض دارویی و امکان بروز مقاومت در برابر داروهای جدید مواجه می سازد. با اطلاع از وضعیت حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلا تیفی در منطقه می توان برنامه مناسبی جهت درمان موثر بیماری و پیشگیری از عوارض دارویی و بروز مقاومت پایه ریزی نمود.

روش کار: این مطالعه به صورت Case Series و گذشته نگر و با مطالعه پرونده بیماران و دفاتر آزمایشگاهی بر روی ۳۹۷ بیمار با تشخیص قطعی تیفوئید بر اساس کشت های خون و مدفوع طی ۶ سال (۱۳۷۱-۷۶) بر اساس نتایج آنتی بیوگرام باسیل های سالمونلا تیفی جدا شده از کشت خون و مدفوع بیماران انجام گرفت.

یافته ها: از ۳۹۷ بیمار مورد بررسی ۲۳۷ مورد مرد و ۱۶۰ مورد زن بوده است. تمام بیماران مورد بررسی سن بالای ۱۲ سال داشتند. درصد مقاومت سویه سالمونلا تیفی جدا شده از کشت های خون و مدفوع حداقل به یک آنتی بیوتیک به ترتیب ۷۶/۹٪ و ۷۹/۶٪ بود و بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپسی سیلین، آموکسی سیلین، کوتريموکسانژول و کلرامفنیکل بوده است. از ۶۰ مورد سویه با مقاومت آنتی بیوتیکی چند گانه ۳۴ مورد از کشت خون و ۲۶ مورد از کشت مدفوع جدا شده است. درصد میکروارگانیزم های با مقاومت آنتی بیوتیکی چند گانه جدا شده از کشت های خون و مدفوع به ترتیب ۵۷/۸٪ و ۵۵/۶٪ و در مجموع ۱۵/۱٪ بوده است.

نتیجه گیری: مصرف آنتی بیوتیک ها بدون اطلاع از حساسیت و مقاومت باکتری می تواند مسئله مقاومت

مقدمه

میکروارگانیزم نسبت به درمان به کار رفته می باشد [۵-۷]. رواج اخیر تیفوئید با مقاومت چند گانه آنتی بیوتیک در شبه قاره هند و خاور دور و آمریکای لاتین دلیل بارز آن است [۱-۴].

آنتی بیوتیک هایی نظیر کلرامفینیکل، کوتربیموکسازول، بتالاکتانم ها، کینولون ها و اخیراً آزیترومایسین و آزترونام در درمان تیفوئید موثر می باشند. کلرامفینیکل درمان انتخابی تیفوئید از زمان معرفی آن در سال ۱۹۶۸ بود ولی از سال ۱۹۷۲ به علت مقاومت بالای دارویی و عوارض، دیگر درمان ایده آلی برای تیفوئید نیست [۴]. این سروتیپ های سالمونولا تیفی با مقاومت به کلرامفینیکل نسبت به سولفونامید، تتراسایکلین و استرپتو مایسین هم مقاومت داشتند ولی آموکسی سیلین و کوتربیموکسازول درمان های جایگزین موثر در آن سال ها بودند [۱].

در سال های ۱۹۸۰-۹۰ گونه هایی از سالمونولا تیفی با پیشرفت مقاومت به تمام داروهای خط اول (کلرامفینیکل، کوتربیموکسازول و آمپی سیلین) بروز نمودند و انفجارهایی از این گونه ها در هند، پاکستان، بنگلادش، ویتنام، خاور میانه و آفریقا رخ داد. اکنون گونه های سالمونلاتیفی با مقاومت چند دارویی در تمام مناطق آسیا شایع است. گرچه هنوز هم در مناطقی این گونه ها به داروهای خط اول حساس باقی مانده اند. اکنون در مناطقی از جهان سویه هایی با مقاومت سطح بالا به سفالوسپورین های نسل سوم (هر چند نادر) و فلئورو کینولون ها گزارش شده است که در این موارد استفاده از آزترونام و آزیترومایسین موثر بوده است [۱].

داروهای جدید علاوه بر هزینه گزارف عوارض ناخواسته ای هم دارند [۴-۲]، مصرف بی رویه و غیر منطقی آنتی بیوتیک ها بدون توجه به الگوهای حساسیتی و مقاومتی ارگانیزم می تواند باعث ظهور سویه هایی شود که حتی به درمان های جدید مقاومت

تب تیفوئید، یک بیماری سیستمیک است که با *Salmonella Enterica Serotype Typhi* شود. این پاتوژن خاص انسان بوده و حضور آن در میزبان به بقا و انتقال آن کمک می نماید [۳-۱]. سندروم تب روده کلاسیک به صورت بیماری حاد با تب و حساسیت شکمی تظاهر می یابد [۴-۲]. تب تیفوئید علت مهم بیماری و مرگ در مناطق پر از دحام و مکانهای روبستایی با بهداشت ضعیف سالم سازی آب در آمریکا و اروپا در قرن ۱۹ بود. ببود سالم سازی آب و فاضلاب منجر به کاهش واضح در انسیدانس تیفوئید در این مناطق گردید. امروزه بیشترین رخداد آن در کشورهای در حال توسعه با وضعیت های بهداشتی ضعیف است [۱]. تخمین دقیق بیماری در این مناطق به علت عدم تسهیلات انجام کشت خون و نیز درمان سرپایی در ۹۰٪ بیماران مشکل است. اخیراً انسیدانس سالانه در Mekong Delta Region ویتنام ۱۹۸ میلیون صد هزار و در دهلی هند ۹۸۰ در صد هزار گزارش شده است [۱].

تا خیر و درمان نامناسب با میزان مرگ و میر ۳۰-۱۰ درصد به خصوص در گونه های با مقاومت چند گانه همراه بوده است [۲-۳] این بیماری هم چنان یک مشکل بهداشتی باقی مانده و بر اساس آخرین مطالعات، رخداد سالانه تب تیفوئید حداقل ۱۶ میلیون با مرگ و میر ۶۰۰۰۰۰ مورد تخمین زده می شود [۳-۱]. در سال های اخیر از اکثر نقاط جهان سروتیپ هایی با مقاومت چند گانه سالمونولا تیفی گزارش شده است [۱-۴]. که شیوع این گونه ها به خصوص در کشورهای در حال توسعه می تواند موربیدیتی و مرگ و میر بالایی داشته باشد [۲-۳].

ظهور این گونه ها در اثر علل مختلفی می باشد که از مهمترین آنها مصرف وسیع و بیش از حد آنتی بیوتیک بدون توجه به الگوی حساسیت و مقاومت

اساس مرجع استاندارد قطر مرتع بود و ایزوله با منطقه حد واسطه مهاری به عنوان حساس در نظر گرفته شد.

نهایتاً نتایج آنتی بیوگرام های انجام شده در آزمایشگاه میکروبیولوژی بیمارستان از محتوای پرونده های بیماران و دفاتر آزمایشگاهی استخراج و مورد بررسی قرار گرفت و مقاومت چند دارویی در صورت مقاومت به بیش از دو عامل آنتی بیوگرامی عنوان شد.

یافته ها

در این بررسی در مجموع ۳۹۷ بیمار با تشخیص قطعی تب تیفوئید در مرکز عفونی تبریز بستری شده بودند، که ۲۳۷ مورد مرد (۵۹٪) و ۱۶۰ مورد زن (۴۰٪) بودند.

در مقطع بررسی ۶ ساله به طور کلی ۵۷٪ مواد تیفوئید از طریق کشت خون و ۴۲٪ از طریق کشت مدفوع تشخیص داده شدند (جدول ۱).

جدول ۱ درصد موارد کشت های مثبت خون و مدفوع سالمونلا تیفی

نسبت به کل موارد ابتلا				
سال	تعداد موارد	درصد کشت خون مثبت	درصد کشت مذکور مثبت	درصد کشت
۱۳۷۱	۱۰۱	۶۱/۴	۳۸/۶	
۱۳۷۲	۶۳	۵۵/۶	۴۴/۴	
۱۳۷۳	۷۶	۶۵/۸	۳۴/۲	
۱۳۷۴	۹۱	۵۰/۵	۴۹/۵	
۱۳۷۵	۴۲	۵۴/۸	۴۵/۲	
۱۳۷۶	۲۴	۵۸	۴۲	
جمع	۳۹۷	۵۷/۹	۴۲/۰۶	

درصد مقاومت سویه های سالمونلا تیفی ایزوله شده از کشت های خون و مدفوع حداقل به یک آنتی بیوگرام به ترتیب ۷۶/۹٪ و ۷۹/۶٪ بود و بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوگرام های آمپی سیلین، آموکسی سیلین، کوتیریمو کسازول و کلرامفنیکل بود.

داشته باشند و ظهور اخیر سویه هایی با مقاومت به فلئوروکینولون ها و سفالوپسپورین های نسل سوم مؤید این امر مهم است [۱].

این مطالعه برای اطلاع از الگوهای حساسیتی و مقاومت آنتی بیوگرامی سالمونلا تیفی جدا شده از بیماران بستری در بخش عفونی انجام گرفته است تا با استفاده از این الگوها و انتخاب دارو بر اساس نتایج کشت و آنتی بیوگرام با انتخاب درمان آنتی بیوگرامی موثر علاوه بر درمان قطعی بیماری از ظهور سویه های مقاوم به آنتی بیوگرام های مختلف و صرف هزینه های گزاف درمانی و عوارض بیماری جلوگیری گردد.

مواد و روش ها

این بررسی به روش Case Series و گذشته نگر با مطالعه روی پرونده بستری و دفاتر آزمایشگاهی ۳۹۷ بیمار با تشخیص قطعی تیفوئید بر اساس کشت های خون و مدفوع در طی ۶ سال (۱۳۷۱-۷۶) انجام گرفته است. بیمارانی که نتایج کشت خون و مدفوع نامعلوم و یا منفی ولی سروولوژی مثبت داشتند از این مطالعه کنار گذاشته شدند.

روش بررسی به صورت گرفتن نمونه های خون و مدفوع و انجام کشت آنها و بررسی نتایج آنتی بیوگرام بوده است. نمونه گیری های مدفوع مستقیماً از خود بیمار بوده و فقط در موارد عدم امکان این روش ندرتاً توسط سواب کشت گرفته شد، نمونه گیری های خون در موقع تب دار بیمار صورت گرفت و به روش کاملاً استریل به محیط کشت انتقال یافت. نمونه های خون و مدفوع در محیط SS آگار و دزوکسی کولات سیترات آگار به مدت ۷۲-۸۴ ساعت انکوبه گردید و نتایج آنتی بیوگرام در صورت مثبت بودن تست حساسیت به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. سپس حساسیت ارگانیزم ها در برابر آنتی بیوگرام های مورد استفاده مطالعه گردید. مقاومت به آنتی بیوگرام های خاص بر

نشان می دهد، البته این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد. در منابع خارجی ابتلا در هر دو جنس یکسان گزارش شده است [۳۶].

موارد مثبت کشت خون و مدفوع از لحاظ تعداد و درصد کل موارد در همان سال بررسی و مقایسه شده است. در کل $57/9\%$ موارد ابتلا به سالمونلا تیفی از طریق کشت خون و $42/06\%$ از طریق کشت مدفوع تشخیص داده شده است. در مطالعات سایر کشورها $50-70\%$ درصد موارد ابتلا به سالمونلا تیفی از طریق کشت خون و 90% از طریق کشت مدفوع تشخیص داده شده است [۱-۴].

حساسیت کشت های خون در هفته اول بیماری و حجم بیشتر خون کشت داده شده بالا بوده و با استفاده قبلي آنتی بیوتیک کاهش می یابد. حساسیت کشت های مدفوع بستگی به مقدار مدفوع کشت شده دارد و میزان مثبت شدن آن با گذشت زمان (هفته سوم بیماری) افزایش می یابد. کشت های مدفوع در بیماران با تب تیفوئیدی حاد در 30% موارد مثبت می باشد [۱].

همچنانکه ملاحظه می شود نتایج کشت خون در مطالعه انجام گرفته و مطالعات کشورهای دیگر تقریباً مشابه بوده است. در رابطه با کشت مدفوع با توجه به اینکه این مطالعه در بیماران بستری که بیماری حاد عالمت دار داشته اند انجام گرفته نتایج کشت مدفوع ($42/06\%$) با موارد تب تیفوئیدی حاد (30%) مشابه مطالعات دیگر می باشد.

در آنتی بیوگرام انجام گرفته از کشت های خون و مدفوع، $76/9\%$ سویه های حاصله از کشت خون و $79/6\%$ از کشت مدفوع حداقل به یک آنتی بیوتیک مقاومت نشان داده و بیشترین مقاومت به ترتیب نسبت به آمپن سیلین، آموکسی سیلین، کوترموکسازول و کلرامفنیکل بوده است.

جمعاً 60 مورد سویه با مقاومت چند گانه جدا شد که 34 مورد از کشت خون و 26 مورد از کشت مدفوع بود که 25 مورد زن و 35 مورد مرد بودند (جدول ۲).

جدول ۲. تعداد موارد ایزوله های با مقاومت دارویی چند گانه (MDR) بر حسب ایزوله از مدفوع با خون بر حسب سال

سال	ایزوله مولتی رزیستانس	ایزوله مولتی رزیستانس	از کشت خون	از کشت خون	از کشت مدفوع
			۱	۱	۱۳۷۱
			۱	۱	۱۳۷۲
			.	۳	۱۳۷۳
			۱۴	۱۵	۱۳۷۴
			۶	۸	۱۳۷۵
			۴	۶	۱۳۷۶
			۲۶	۳۴	جمع

تعداد و درصد سویه های مقاوم سالمونلا تیفی نسبت به کل موارد کشت خون و مدفوع به ترتیب $15/12\%$ و $15/05\%$ و در کل $15/08\%$ بود (جدول ۳).

جدول ۳. نسبت درصد ایزوله های با مقاومت چند دارویی (MDR) بر حسب ایزوله مدفوع و خون با کل موارد

سال	تعداد	ایزوله از MDR	ایزوله از S/C	ایزوله از B/C	ایزوله از MDR
۱۳۷۱	۲	%۰/۹	%۰/۹	%۰/۹	%۱/۸
۱۳۷۲	۲	%۱/۵	%۱/۵	%۱/۵	%۳
۱۳۷۳	۳	%۳/۹	%۰	%۳/۹	%۳/۹
۱۳۷۴	۲۹	%۱۶/۴۸	%۱۶/۴۸	%۱۵/۴	%۳۱/۸۶
۱۳۷۵	۱۴	%۱۹/۰۴	%۱۴/۳	%۱۴/۳	%۳۳/۳
۱۳۷۶	۱۰	%۲۵	%۱۶/۶	%۱۶/۶	%۴۱/۶۶
جمع	۶۰	%۸/۵۷	%۶/۵۵	%۰/۹	%۱۵/۱۲

بحث

در این مطالعه از تعداد 397 مورد ثابت شده تب تیفوئید بر اساس نتایج مثبت کشت خون و مدفوع، 160 مورد زن ($40/3\%$) و 237 مورد مرد ($59/7\%$) بود که با موارد ذکر شده در سایر منابع اندکی تفاوت

مدفوع (۵۵/۶٪) جدا شده است و بیشترین طرح مقاومت به آموکسی سیلین، آمپی سیلین، کلرامفینیکل و کوتیریموکسازول بوده است. در گزارش مشابه از آفریقای جنوبی، از سه کودک بیمار سالمونلاتیفی با مقاومت چند گانه ایزووله شده و مقاومت آن بیشتر به آمپی سیلین، آموکسی سیلین و کوتیریموکسازول و کلرامفینیکل بوده است[۱۳].

در مطالعه حاضر درصد و تعداد موارد ایزووله های با مقاومت دارویی چند گانه از سال های ۱۳۷۱-۷۶ روند صعودی داشته است. در مطالعه مشابه که در مرکز عغونی تبریز انجام گرفته است از مجموع ۹۴ بیمار با تشخیص قطعی تب تیفوئید ۲۰ نفر مبتلا به بیماری با مقاومت چند دارویی (MDR) بودند که در کل ۲۱/۳٪ بیماران را تشکیل می دادند[۱۴] که در مقایسه با مطالعه حاضر تقریباً ۶٪ بر میزان بروز سویه های مولتی رزیستانس افزوده شده است که می تواند اخطاری از نظر افزایش پدیده MDR در منطقه آذربایجان شرقی در سال های اخیر باشد. این افزایش درصد مقاومت از طرفی می تواند در اثر تجویز بی رویه و غیر منطقی آنتی بیوپتیک ها بدون ارزیابی نتایج کشت و آنتی بیوگرام از طرف پزشک باشد و یا در اثر قطع و یا تغییر دوز دارو توسط بیمار باشد، که نتیجه آن ایجاد ارگانیزم هایی با مقاومت دارویی چند گانه است که به درمان های ارزان و روتین پاسخ نمی دهند و منجر به استفاده از داروهای جدید از قبیل کینولون ها، سفالوپسورین های نسل سوم، مونوباتام ها و آزیتروماپسین و آتررونام می شوند[۱-۷].

البته با توجه به اینکه در کشورهای هم جوار، مناطق آندمیک با سویه های MDR وجود دارد، احتمال کسب گونه های MDR طی مسافرت هم باید در نظر گرفته شود[۱].

در حال حاضر فلئوروکینولون ها موثرترین داروهای ضد تیفوئید با مقاومت چند گانه، در مناطقی

در مطالعه مشابهی که در تهران انجام گرفت است، از مجموع ۴ سویه سالمونلا تیفی جدا شده از بیماران به سه داروی رده اول کلرامفینیکل، آمپی سیلین و کوتیریموکسازول مقاوم بوده اند[۸] که الگوی مقاومتی مشابهی در این مطالعه بین این دو منطقه وجود داشته است.

در مطالعه نقیلی و همکاران که در تبریز صورت گرفته است میزان مقاومت در رابطه با سالمونلاتیفی نسبت به داروهای خط اول بالغ بر ۶۸/۴٪ گزارش شد [۹] که ملاحظه می شود با گذشت زمان میزان مقاومت در مطالعه حاضر نسبت به داروهای خط اول در این شهر افزایش یافته است.

در مطالعه یادگاری نیز مقاومت نسبت به آنتی بیوپتیک های رده اول در سال ۱۳۷۳ به میزان ۵/۲۳٪ گزارش شده است[۱۰]. در مطالعه دیگری که در اهواز انجام گرفته است مقاومت به آمپی سیلین ۷۲٪، کلرام فنیکل ۳/۷٪ و سفنتی زوکسیم ۶/۱٪ بوده است[۱۱]. در مطالعه ظاهری در کرمانشاه تغییر چشمگیری در روند مقاومت نسبت به داروهای ضد سالمونلاتیفی مشاهده نگردیده است[۱۲].

ملاحظه می شود که در مناطق مختلف کشور حساسیت سالمونلاتیفی نسبت به داروهای رده اول متفاوت است. در جهان نیز الگو مقاومت سالمونلاتیفی متفاوت می باشد[۱-۴]. در حالیکه در هندوستان مقاومت نسبت به کلرامفینیکل[۱-۴] و در آفریقا به تمام داروهای رده اول وجود دارد [۱۳]. در عربستان سعودی تاکنون مقاومتی به داروهای رده اول گزارش نشده است[۱-۴].

در این مطالعه جهت تعریف سویه هایی با مقاومت چند گانه به صورت مقاومت به بیش از دو آنتی بیوپتیک در نظر گرفته شده است.

در کل ۶۰ مورد ایزووله با مقاومت چند گانه، ۳۴ مورد از کشت خون (۷/۵٪) و ۲۶ مورد از کشت

۸- رسولی نژاد میرناز، شکری مهریار، حمیدی کناری ابوالحسن. بررسی موارد سالمونلایتیفی مقاوم به آنتی بیوتیک های رده اول، پنجمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، تهران، آذرماه ۱۳۷۵.

۹- نقیلی بهروز، مقدس پور سید ابراهیم، مجیدپور علی، پهلوان زاده حسین. بررسی روند مقاومت سویه های سالمونلا نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف، پنجمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، تهران، آذرماه ۱۳۷۵.

۱۰- یادگاری داود. بررسی مقاومت چند دارویی در کودکان مبتلا به تیفوئید، ششمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی شیراز سال ۱۳۷۶.

۱۱- رفیعی شمس...، کجاف محمدجواد. بررسی میزان مقاومت سالمونلا تیفی نسبت به آنتی بیوتیک ها در اهواز، هفتمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ۱۳۷۷.

۱۲- ظاهری شهداد. مطالعه اپیدمیولوژیک و کلینیکال تب روده در پناهندگان عراقی که در سال ۱۳۷۰ در بیمارستان سینای کرمانشاه بستری گردیده اند. پایان نامه دکترا، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، سال ۱۳۷۶.

13- Covadia YM, Gathiram V, Bhamjee A, Garratt RM, Mlisana K, Pillay N, et al. An outbreak of multiresistant *Salmonella typhi* in south Africa. Q J Med. 1992 Feb; 82(298): 91-100.

۱۴- شرافتی بهزاد. بررسی و مقایسه عوارض ریوی تب تیفوئیدی در بیماران حساس به دارو و بیماران با مقاومت چند دارویی در بیمارستان های هفتمن تمیر و سینای تبریز طی سال های ۱۳۷۳-۷۷، پایان نامه دستیاری عفونی، ۱۳۷۷.

که مقاومت به کینولون ها پدیده ناشایعی است، به حساب می آیند سفالوسوپرین ها نظیر سفتربیاکسون، سفیکسیم، سفووتاکسیم، سفوپرازون، ماکرولیدها و آزیتروماکسین بر تیفوئیدهای با مقاومت دارویی چند گانه موثرند [۱-۴].

با توجه به ظهور اخیر سویه های مولتی رزیستانس سالمونلایتیفی و روند صعودی آن در برخی از مناطق کشور، شروع منطقی درمان تیفوئید بر اساس نتایج کشت و آنتی بیوگرام توصیه می شود. از موارد دیگری که جایز کاهش مقاومت سالمونلایتیفی اهمیت دارد، آموزش به بیماران جایز تکمیل دوره درمانی می باشد.

منابع

- 1- Parry CM, Tinhien T, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002; 347 (20): 1770-80.
- 2- Miller SI, Pegues DA. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Disease 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingston, 2000: 2344-56.
- 3- Lesser CF, Miller SI. Salmonellosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 970-3.
- 4- Kaplan D, Colberg MB, Rubin RH. *Salmonella* Infectious In: Gorbach Infectious Disease. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 699-710.
- 5- Yousaf M, Sadick A. Ofloxacin in the treatment of typhoid fever unresponsive to chloramphenicol. Clinical Ther. 1990; 12(1): 44-7.
- 6- Glens T. Derriere to the future: Is It Time To Re think How we use Antimicrobial Agents? Clinical Inf Dis. 2001; 32(8): 1189-90.
- 7- Tenover FC. Development and spread of antimicrobial agents: an overview. Clin Infect Dis. 2001 Sep; 33(Suppl3): S108-15.