

## بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای تیفی جدا شده از بیماران

### تیفوئیدی بستری در مرکز آموزشی درمانی رازی رشت

دکتر لیدا محفوظی\* - دکتر سنبل طارمیان\*

\*استادیار گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

#### چکیده

**مقدمه:** مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلا تیفی از چند دهه گذشته در حال افزایش بوده است. الگوی مقاومت در مناطق مختلف متفاوت بوده و بستگی به عوامل متعددی دارد و آگاهی از آن برای پزشکان هر منطقه جهت به کارگیری صحیح آنتی بیوتیک ها در درمان بیماران ضروری میباشد. **هدف:** هدف این مطالعه بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای تیفی جدا شده بیماران تیفوئیدی بستری در مرکز آموزشی درمانی رازی رشت بود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه توصیفی ۸۶ مورد کشت خون مثبت از نظر سالمونلا تیفی و آنتی بیوگرام آنها در مدت سه سال ۱۳۷۷-۱۳۸۰ و توزیع موارد بیماری در طول زمان در مرکز آموزشی درمانی رازی رشت بررسی گردید.

**نتایج:** نتایج بدست آمده نشان داد که موارد مقاوم به چند آنتی بیوتیک (MDR) اندک بوده (۱ مورد مقاومت به سفتری زوکسیم و تری متوپریم سولفامتوکسازول و آموکسی سیلین) و توزیع موارد بیماری بصورت تک گیر بوده است. بیشترین درصد مقاومت، نسبت به آمپی سیلین و آموکسی سیلین به ترتیب (۱۹/۷٪) و (۲۲٪) بوده است. مقاومت به تری متوپریم سولفا متوکسازول و سفتری زوکسیم به ترتیب (۵/۸٪) و (۸/۴٪) بوده است. مقاومت نسبت به کلرامفنیکل و سیپرو فلوگزاسین وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** سالمونلاتیفی مقاوم به چند دارو و در منطقه ما در حد ناچیزی است و در درمان بیماران تیفوئیدی میتوان از آنتی بیوتیکهای رده اول مثل تری متوپریم سولفا متوکسازول، کلرامفنیکل، و در صورت حساس بودن باکتری از آمپی سیلین یا آموکسی سیلین استفاده نمود.

**کلید واژه ها:** آنتی بیوتیک ها / حصبه / سالمونلاتیفی

#### مقدمه

کلرامفنیکل در مکزیک و شبه قاره هند به وجود آمد (۱). از سال ۱۹۸۹ سوشهای سالمونلاتیفی مقاوم به چند آنتی بیوتیک (MDR) (مقاوم به کلرامفنیکل - آمپی سیلین - تری متوپریم) در شبه قاره هند، جنوب شرقی آسیا و آفریقا سر بر آورده و مسئول همه گیرهای متعدد با افزایش مرگ و میر بوده است (۱). اخیراً مقاومت به سیپرو فلوگزاسین در سوشهای جدا شده سالمونلاتیفی از شبه قاره هند گزارش گردیده است (۱). با توجه به اینکه وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی باکتریها از جمله سالمونلاتیفی در مناطق مختلف دنیا متفاوت است تحقیق در مورد این

تیفوئید یک بیماری شدید است که با تب و علائم شکمی مشخص می گردد (۱ و ۲). عامل ایجادکننده تیفوئید، سالمونلاتیفی، یک باسیل گرم منفی بدون اسپور و بیهوازی اختیاری است (۱). تیفوئید هنوز یک مشکل بهداشتی جهانی است و سالیانه حدود ۱۲-۳۳ میلیون مورد بیماری در سراسر جهان واقع می گردد و منجر به حدود ۶۰۰۰۰۰ مرگ در سال میگردد (۱). همه گیرهای تیفوئید در کشورهای در حال توسعه می تواند منجر به مورتالیتی بالا گردد، به خصوص اگر به علت سوشهای مقاوم به آنتی بیوتیک ایجاد گردد (۱). در دهه ۱۹۷۰ تیفوئید اپیدمیک به علت سوشهای مقاوم به

مهاریشده در اطراف آن بعنوان مقاوم و وجود ناحیه بدون رشد با قطر بینابینی بعنوان مقاومت متوسط در نظر گرفته شده است همچنین توزیع موارد بیماری در ماههای مختلف سال و در سالهای متوالی نیز بررسی گردید .

### نتایج

از ۸۶ مورد کشت خون مثبت از نظر سالمونلاتیفی در مجموع ۳۶ مورد ( ۴۱/۸٪) مقاومت کامل به آموکسی سیلین یا آمپی سیلین و ۱۴ مورد (۱۶/۲٪) مقاومت متوسط به آموکسی سیلین یا آمپی سیلین وجود داشته است. ۲ مورد (۲/۳٪) مقاومت کامل هم به آموکسی سیلین و هم به سفتری زوکسیم، ۱ مورد (۱/۲٪) مقاومت کامل هم به تری متوپریم سولفا متوکسازول و هم آمپی سیلین و ۱ مورد (۱/۲٪) مقاومت به سفتری زوکسیم و تری متوپریم سولفا متوکسازول و آموکسی سیلین وجود داشته است (جدول شماره ۱) .

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مقاومت به آنتی بیوتیکهای مختلف در سالمونلاتیفی جدا شده از بیماران تیفوئیدی در مرکز آموزشی درمانی رازی رشت

متوسط تعداد (درصد)	کامل تعداد (درصد)	نوع مقاومت
۳ (۴/۳)	۱۷ (۱۹/۷)	آنتی بیوتیک آمپی سیلین
۱۱ (۱/۷)	۱۹ (۲۲)	آموکسی سیلین
۸ (۹/۳)	۵ (۵/۸)	تری متوپریم سولفا متوکسازول
۰ (۰)	۴ (۴/۶)	سفتری زوکسیم
۱ (۱/۱)	۰ (۰)	نایدکسیک اسید
۰ (۰)	۲ (۲/۳)	آموکسی سیلین و سفتری زوکسیم
۰ (۰)	۱ (۱/۲)	آمپی سیلین و سفتری زوکسیم
۰ (۰)	۱ (۱/۲)	آمپی سیلین و تری متوپریم سولفا متوکسازول
۰ (۰)	۱ (۱/۲)	تری متوپریم سولفا متوکسازول و آموکسی سیلین و سفتری زوکسیم
۰ (۰)	۰ (۰)	کلرا مفنیکل
۰ (۰)	۰ (۰)	سیپروفلوکساسین

موضوع در هر منطقه کاملاً ضروری می باشد . استفاده از آنتی بیوتیک مناسب در درمان بیماری تیفوئید بستگی به وفور سالمونلاهای تیفی مقاوم در آن منطقه داشته و به این ترتیب از به وجود آمدن مشکلات ناشی از تجویز نامناسب دارو (به وجود آمدن مقاومت - درمان غیر موثر بیمار و در نتیجه مرگ و میر بیماران و بار اقتصادی ناشی از مصرف داروهای کمیاب و گرانی قیمت جلوگیری خواهد شد .

هدف از این مطالعه بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای تیفی کشت شده از بیماران و وضعیت توزیع بیماری در طول زمان در مرکز آموزشی درمانی رازی رشت می باشد.

### مواد و روشها

در این مطالعه که به روش توصیفی انجام گردید ، کشتهای خون مثبت از نظر سالمونلاتیفی و آنتی بیوگرام آنها که در آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی رازی رشت ، ثبت گردیده بود بررسی گردید (از اردیبهشت ماه ۱۳۷۷ لغایت مرداد ماه ۱۳۸۰) حدود ۳۹ ماه، ۸۶ مورد کشت و آنتی بیوگرام از نظر سالمونلاتیفی موجود بود. آنتی بیوگرام به روش معمول disk diffusion انجام گردیده است که مهمترین روش برای تعیین حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیکها بکار می رود. در این تست دیسکهای کاغذی آغشته به مقادیر ثابت آنتی بیوتیکها روی محیط آگار که با باکتری خاص کشت شده گذاشته می شود. آنتی بیوتیک در محیط منتشر شده و ایجاد گرادیان غلظت آنتی بیوتیک می نماید. بعد از مدت زمان انکوباسیون مناسب، فعالیت آنتی بیوتیک با اندازه گیری قطر ناحیه ای که در اطراف دیسک آنتی بیوتیک بدون رشد مانده است تعیین می گردد (۳). مهار رشد در اطراف دیسک بعنوان حساس و عدم وجود ناحیه

سولفامتوکسازول بوده اند نسبت به ۰/۶٪ مقاومت که در طی سالهای ۱۹۸۴ ال ۱۹۹۴ گزارش گردیده بود (۱).

در گزارشی از بمبئی در سال ۱۹۹۹ همه سوشهای سالمونلاتیفی در یک تحقیق به سیپرو فلوگزاسین حساس بوده اند در حالیکه ۶۴٪ سوشها به داروهای معمولاً به کار می‌روند مثل کلرامفنیکل - آمپی‌سیلین - کوتریموکسازول و تتراسیکلیل مقاوم بودند (۴) رستگار لاری از تهران در سال ۱۹۹۷ گزارش کرده که ۴۱/۹٪ - ۳۳/۹٪ - ۳۸/۷٪ - ۵۸/۱٪ - ۱/۶٪ از سوشهای سالمونلاتیفی جدا شده به ترتیب به کلرامفنیکل - تری متو پریم - سولفا متاوکسازول - آمپی‌سیلین - تتراسیکلیل و جنتا مایسین مقاوم بوده اند و در حدود ۱/۳ ( ۳۳/۹٪ ) از سوشها مقاومت متعدد به ۴ آنتی بیوتیک اول داشته اند و همه سوشها به cefixim حساس بودند (۵).

در مطالعه دیگری از اهواز در سال ۱۹۹۵-۱۹۹۴ بر اساس آنتی بیوگرام ۷۹٪-۳۰٪-۳۰/۶٪-۷/۶٪ مقاومت به ترتیب به آمپی‌سیلین - کلرامفنیکل - تری متو پریم سولفا متوکسازول و سفتری زوکسیم وجود داشته است (۶).

در مطالعه حاضر دو نکته به چشم می‌خورد:

۱- وضعیت بیماری به صورت آندمیک یعنی تعداد موارد به صورت تک گیر و در تمام ماههای سال در سه سال متوالی به صورت تقریباً یکنواخت بوده و همه گیری بیماری را در فصل خاصی نداشتیم.

۲- در بررسی مقاومت سالمونلاهای جدا شده ، درصد سالمونلاهای مقاوم به چند آنتی بیوتیک (MDR) ناچیز می‌باشد.

بیشترین درصد مقاومت، نسبت به داروهای آمپی‌سیلین و آموکسی سیلین بوده است که این

همچنین تعداد موارد بیماری و توزیع آنها در همه ماههای سال و در سه سال متوالی تقریباً مشابه و یکنواخت و بصورت تک گیر بوده و افزایش قابل ملاحظه بروز بیماری در برهه زمانی خاصی به چشم نمی‌خورد. که این مطلب با قلت موارد سالمونلاتیفی MDR همخوانی دارد.

### بحث و نتیجه گیری

آگاهی پزشکان از وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی سوشهای بیماریهای خاص در هر منطقه اهمیت بسزائی دارد. در زمان قبل از کشف آنتی بیوتیکها تقریباً ۱۵٪ بیماران تیفوئید فوت می‌کردند (۲۱). با کشف آنتی بیوتیکها این میزان به کمتر از ۱٪ در کشورهای پیشرفته رسیده است (۲۱). در سال ۱۹۸۹ سالمونلاتیفی مقاوم به چند دارو (MDR) سر برآورد (۱). این باکتری مقاوم به کلرامفنیکل - آمپی‌سیلین - تری متو پریم - استرپتو مایسین - سولفامیدها و تتراسیکلیل است (۱). اخیراً مرگ و میر ۱۰-۳۰٪ در بعضی از نقاط آسیا و آفریقا گزارش گردیده که همراه با سوشهای مقاوم به چند آنتی بیوتیک و تاخیر در شروع درمان آنتی بیوتیک بوده است (۱). عفونت با سالمونلاتیفی به دو صورت اپیدمیک واقع می‌گردد. فرم اول فرم آندمیک یا باقیمانده است که در سراسر سال واقع می‌گردد و فرم دوم، تیفوئید اپیدمیک است که ممکن است در مناطق آندمیک یا غیرآندمیک به وجود آید. فرم اپیدمیک تیفوئید معمولاً بعلت سوشهای مقاوم به چند آنتی بیوتیک است (۴). در ایالات متحده آمریکا در طی سالهای ۱۹۸۴ و ۱۹۹۴ مقاومت آنتی بیوتیکی به میزان قابل ملاحظه ای افزایش داشته است. ۱۲٪ از سوشهای سالمونلاتیفی در طی سالهای ۱۹۹۰-۱۹۹۴ مقاوم به کلرامفنیکل، آمپی‌سیلین و تری متو پریم

رده اول مثل تری متوپریم سولفامتوکسازول و کلرامفنیکل و در صورت حساس بودن میکروارگانیزم از آمپی سیلین یا آموکسی سیلین همچنان استفاده نمایند. در حال حاضر با توجه به نتایج این مطالعه، الزامی به تجویز آنتی بیوتیکهای گروه فلوروکینولونها یا سفالوسپورینهای نسل سوم برای درمان بیماران تیفوئیدی در این منطقه نمی باشد.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از جناب آقای دکتر ایروانی مسئول محترم آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی رازی، که نهایت همکاری را داشتند تشکر و قدردانی می نمایند.

داروها بسیار گسترده توسط پزشکان تجویز کردند. مقاومت به کلرامفنیکل دیده نشده که احتمالاً به علت عدم تجویز این دارو امروزه توسط پزشکان می باشد. مقاومت به سیپرو فلوگراسین مشاهده نگردد.

در کتابهای مرجع بیماریهای عفونی (۱ و ۲) درمان انتخابی تیفوئید در مناطق با شیوع بالای سالمونلاتیفی مقاوم به چند دارو (MDR)، فلوروکینولونها یا سفالوسپورینهای نسل سوم ذکر گردیده است. با توجه به نتایج حاصله از این بررسی می توان به پزشکان این منطقه توصیه نمود که برای درمان موارد تیفوئید تا قبل از رسیدن نتایج کشت و آنتی بیوگرام میتوانند از داروهای

#### منابع

1. Miller SI, Pegues DA. Salmonella Species, Including Salmonella Typhi. In: Mandell Douglas, Benetts. Principals and Practice of Infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchil Livingstone, 2000: 2344-2356.
2. Lesser CF, Miller SI. Salmonellosis. In: Wilson Jd , Braunwald E , Isselbacher KJ , etal. Harrisons Principles of Intrernal Medicine . 15 th ed. New york: Mc Graw-Hill Inc, 2001: 971-972.
3. Boyd RF, Horel BG. Basic Medical Microbiology. 4 th ed. Boston: Little Brownm, 1991: 200.
4. Chomal S, Deodher L. Multidrug Resistant Salmonella \Typhi in Bombay – Abstracts of Papers Presented at 68 th Research Meeting of the Medical Research Center. Bambay Hospital in Monday. 12 th july 1999.
5. Rastegar LA, et al. In Vitro Activity of Cefixime Versus Ceftizoxime Against Salmonella Typhi. Am J Trop Med Hyg 1997: 57(3): 60.
6. Afzali NA. A study of Typhoid Fever and Drug Resistance in 100 Pediatric Patients in Ahwaz. Ahwaz Medical Journal 1999: 26: 65-73.

## Antibiotic Resistance of Salmonella Typhi Isolated from Typhoid Fever Patients

Mahfoozi L, Taramian S.

### Abstract

**Introduction:** Antibiotic resistance of Salmonella Typhi has been increased since several decades ago. Resistance pattern is different in different areas and is dependent on many factors so knowledge of this pattern is necessary for physicians in order of treatment of typhoid fever patients.

**Objective:** Our aim was to study antibiotic Resistance of Salmonella Typhi Isolated from typhoid fever patients who admitted in Razi Educational and Medical Center.

**Materials and Methods:** In this descriptive study, 86 positive blood cultures for salmonella Typhi and their antibiograms in Razi during 3 years (1377-1380) and distribution of cases during this time were studied.

**Results:** The results showed that Multi drug resistant (MDR) Salmonella Typhi was rare (1 case resistant to Ceftizoxime, Trimetoprim Sulfamethoxazol and Amoxicillin) and distribution of disease was sporadic. The most percentage of resistance were to Ampicillin and Amoxicillin (19% and 22% respectively) Resistance to Trimetoprim Sulfamethoxzaol and Ceftizoxime were (5/8%) and (4/8%) respectively. Resistance to Chloramphenicol and Ciprofloxacin were not seen.

**Conclusion:** MDR Salmonella Typhi in this area is rare and physicians can use first line Antibiotics such as Trimethoprim Sulfamethxazol, Chloramphenicol and if being sensitive, Ampicillin and Amoxicillin for treatment of typhoid fever patients.

**Keywords:** Antibiotics/ Salmonella Typhi/ Typhoid