

# تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در ۲۰۵ مورد کودک مبتلا به عفونت شیگلایی مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء اصفهان طی سالهای ۸۲ - ۱۳۷۹

دکتر رقیه کردی داریان<sup>\*</sup>، فریبرز کیانپور<sup>\*\*</sup>

## چکیده مقاله

**مقدمه.** عفونت‌های روده‌ای ناشی از شیگلا یکی از معضلات مهم بهداشتی در جامعه ما می‌باشد. این پاتوژن امروز طبق روندی طبیعی و به علت تغییراتی در ژن خود و نیز استفاده غیر منطقی و نادرست از آنتی بیوتیکها بطور شتابنده‌ای به انواع داروهای رایج مصرفی در حال مقاوم شدن است. لذا به نظر می‌رسد لازم است وضعیت حساسیت آنتی بیوتیکی شیگلاها در هر منطقه‌ای مشخص گردد که بتوان درمان صحیح و به موقع جهت بیماران انجام داد. هدف از انجام این مطالعه تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در کودکان مبتلا به شیگلوز مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء اصفهان می‌باشد.

**روشها.** در این مطالعه توصیفی مقطعی ۲۰۵ نمونه کشت مدفوع مثبت از لحاظ شیگلای بدست آمده از کودکان زیر ۱۵ سال (بجز دوره نوزادی) که با علائم گاستروانتریت حاد به بیمارستان الزهراء اصفهان مراجعه نموده‌اند از لحاظ آنتی بیوگرام بررسی و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی آنها تعیین گردید. مطالعه مذکور از فروردین ۱۳۷۹ تا آخر مهر ۱۳۸۲ را در بر می‌گیرد.

**نتایج.** حداکثر مقاومت به کوتریموکسازول (۹۳/۷٪) و حداقل مقاومت به سفتریاکسون (۱/۵٪) بود. مقاومت به نالیدیکسید اسید در دو سال متوالی کاهش و مقاومت به سایر آنتی بیوتیکهای آزمون شده از جمله سفتریاکسون، سفتی زوکسیم، کوتریموکسازول و آمپی سیلین اضافه شده بود. میزان مقاومت چند دارویی در نمونه‌های بررسی شده ۶۰٪ بود.

**بحث.** با توجه به نتایج این بررسی در اصفهان به نظر می‌رسد مقاومت به کوتریموکسازول مصرف این دارو را جهت درمان شیگلوز غیر مفید ساخته است و باید سعی شود با پرهیز از تجویز بی مورد و غیر صحیح آنتی بیوتیکها در مورد گاستروانتریت کودکان از ایجاد مقاومت‌های چند دارویی بیش از حدی که در حال حاضر وجود دارد جلوگیری نماییم.

**واژه‌های کلیدی.** شیگلا، شیگلوز، حساسیت آنتی بیوتیکی

## مقدمه

تصمیم‌گیری شود تا بلکه بتوان با درمان صحیح و به موقع ضمن جلوگیری از عوارض بیماری و کنترل آن در جامعه روند ایجاد شیگلای مقاوم را کندتر نمود.

## روشها

این بررسی یک مطالعه توصیفی است که نمونه‌های کشت مدفوع مثبت از لحاظ شیگلای بدست آمده از کودکان زیر ۱۵ ساله مبتلا به علائم اسهال حاد و مراجعه کننده به مرکز درمانی آموزشی الزهراء اصفهان را از نظر حساسیت آنتی بیوتیکی (آنتی بیوگرام) بررسی نموده است. مطالعه در شهر اصفهان در بیمارستان تخصصی الزهراء و با همکاری واحد میکروبی شناسی آزمایشگاهی بیمارستان مذکور انجام گرفته است که طول مدت زمان آن  $3\frac{1}{3}$  سال (از فروردین ۱۳۷۹ تا پایان مهر ۱۳۸۲) می‌باشد بدین صورت که از کلیه کودکان مراجعه

اسهال عفونی حاد در کودکان از معضلات بهداشتی مهم در جامعه ما بوده و شیگلا پس از E.coli نوع آنروپاتوژن، شایعترین علت اسهال حاد عفونی در کشورمان می‌باشد (۱). این بیماری فوق العاده مسری بوده (۲) و در جمعیت‌های مستعد از جمله اطفالی که در شیرخوارگاهها یا مهد کودکها نگهداری می‌شوند می‌تواند اپیدمیهای قابل توجهی ایجاد نماید (۳). ضمن این که در جوامع صنعتی مثل آمریکا انواع خفیف و در جوامع در حال توسعه موارد شدید و حتی کشنده آن بروز می‌کند (۴)، به همین لحاظ درمان آنتی بیوتیکی این نوع اسهال جهت کوتاه نمودن دوره بیماری و جلوگیری از عوارض ناشی از ازمان و کاهش خطر آلودگی برای اطرافیان توصیه شده است.

از طرفی این پاتوژن امروزه طبق روندی طبیعی و به علت تغییراتی در ژن خود و نیز به علت استفاده غیر منطقی از آنتی بیوتیکها بطور شتابنده‌ای به انواع داروهای رایج مصرفی در حال مقاوم شدن است. لذا در صورت لزوم جهت شروع درمان بوسیله پزشک در هر منطقه‌ای براساس حساسیت آنتی بیوتیکی شیگلا در آن منطقه باید

\* دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
\*\* کارشناس ارشد میکروبی شناسی، مرکز پزشکی الزهراء

## Archive of SID

جدول ۱. فراوانی نمونه‌های مدفوع آنالیز شده در اطفال زیر ۱۵ سال

فراوانی نسبی موارد شیگلا به تفکیک سال مطالعه				
نتایج بررسی در بیمارستان الزهرا				
سال مطالعه	مورد آنالیز مدفوع	مورد کشت با احتمال	تعداد کل کشت مثبت برای شیگلا	در گروه مورد مطالعه
سال مطالعه	یا بخش اطفال	اسمیر مثبت در گروه مطالعه	در گروه مورد مطالعه	درصد
۱۳۷۹	۱۸۲۶	۷۸۲	۲۹	٪۲/۷
۱۳۸۰	۱۹۹۵	۸۹۷	۷۹	٪۸/۸
۱۳۸۱	۲۳۱۲	۹۴۶	۴۴	٪۴/۶
۱۳۸۲	۱۵۲۳	۵۷۴	۵۳	٪۹/۲

جدول ۲. درصد فراوانی نسبی حساسیت آنتی‌بیوتیکی در کل نمونه‌های بررسی شده

نام آنتی‌بیوتیک	حساس	بینابینی	مقاوم
Amikacin	٪۶۶	٪۳۴/۴	٪۹/۶
Ampicillin	٪۵۲/۲	٪۱۸	٪۲۹/۸
Co-trimoxazole	٪۵/۸	٪۰/۵	٪۹۳/۷
Chloramphenicol	٪۳۲/۲	٪۴۱	٪۲۶/۸
Ceftriaxone	٪۹۵/۶	٪۲/۹	٪۱/۵
Ceftizoxime	٪۸	٪۷/۳	٪۶/۹
Gentamycin	٪۳۶/۱	٪۴۵/۸	٪۱۸/۱
Nalidixic Acid	٪۸۲/۹	٪۱۲/۷	٪۴/۴
Tetracycline	٪۱۲/۷	٪۳۶/۱	٪۵۱/۲

بطور کلی در طول مدت مطالعه ما ۷۶۵۶ نمونه مدفوع جهت اسمیر و آنالیز به آزمایشگاه ارسال شده و از این تعداد ۳۱۹۹ مورد پس از دیدن اسمیر یا شک به داشتن اتیولوژی عفونی جهت کشت بررسی گردید که در نهایت در ۲۰۵ نمونه آنها شیگلا رشد کرده که همانطور که در جدول مشخص است در سال ۸۰ و ۸۲ به نسبت پیش از دو سال دیگر موارد مثبت دیده شده، در نتایج آنتی‌بیوگرام‌های انجام شده مشخص گردید که نزدیک به صد درصد نمونه‌ها به سفالوسپورین‌های نسل سوم حساس بودند و از طرفی حداکثر مقاومت دارویی به کوتریموکسازول (٪۹۳/۷) دیده شد.

در مجموعه مدت مطالعه حدود بیش از ٪۶۶ موارد مقاومت به ۲ دارو یا بیشتر دیده شد.

## بحث

در این مطالعه شیوع عفونت شیگلایی و همچنین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی شیگلا در موارد بدست آمده از کشت مدفوع کودکان زیر ۱۵ ساله مبتلا به اسهال حاد عفونی مراجعه کننده به مرکز درمانی آموزشی الزهراء اصفهان در مدت ۳ $\frac{۱}{۴}$  سال بررسی گردیده است.

کننده با علامت اسهال حاد که منجر به بستری شدن در بخش اورژانس یا عفونی اطفال گردیده‌اند، از نمونه مدفوع که بوسیله آسلانگ و ظرف مخصوص که سریعاً و حداکثر در مدت ۲ ساعت به آزمایشگاه رسانده شده‌اند آزمایش به عمل آمده و در صورتی که در اسمیر مدفوع گلبول سفید دیده شده باشد اقدامات بعدی جهت مشخص نمودن نوع گلبول سفید به عمل آمد. بدین صورت که یک میلی لیتر از محلولی را که از مخلوط نمودن آبی متیلن و اسید استیک ۳ درصد به نسبت یک صدم تهیه شده بود در لوله آزمایش ریخته و مقداری از نمونه مدفوع را به آن اضافه نموده و پس از چند دقیقه یک قطره از آن مخلوط را در زیر میکروسکوپ برده و جهت وجود سلول‌های پولی نوکلتر بررسی نمودیم و مواردی را که در اسمیر، سلول پولی نوکلتر دیده شده باشد برای اقدامات بعدی جهت کشت و آنتی‌بیوگرام کنار می‌گذاریم.

سپس نمونه‌های مذکور را در محیط هکتون آتریک آگار برده و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در حرارت ۳۷ درجه بر روی کولونیهایی که از لحاظ مورفولوژی و واکنش شیمیایی شباهت به کلونیهایی شیگلا داشتند مجموعه تست‌های: Urea, SIM, MRVP, Citrate, Tsi را انجام دادیم. سپس چند عدد از این کولونیهایی تایید شده را به محیط TSB منتقل نموده و بقیه اقدامات طبق روش مک فارلند یا Disk Diffusion Method انجام شده است و بعد از آن سواب نمونه را به محیط مولر هینتون آگار منتقل نموده و دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی تولید کارخانه ایران دارو بر روی آن قرار داده شده است. دیسک‌های مورد استفاده شامل: تتراسیکلین، نالیدیکسیک اسید، کوتریموکسازول، کلرامفنیکل، آمیکاسین، سفتی زوکسایم، سفتریاکسون، آمپی‌سیلین و جنتاماسین بود.

پس از ۲۴ ساعت با مشاهده هاله‌های عدم رشد پاتوژن محیط از لحاظ حساسیت، مقاومت و شرایط بینابینی بررسی و گزارش شده است. نهایتاً نتایج که محصول بررسی ۲۰۵ نمونه شیگلا بود به تفکیک سال و پس از انجام محاسبات آماری و تعیین فراوانی نسبی روی نمودار میله‌ای برده شد.

## نتایج

در مطالعه انجام شده بر روی ۷۶۵۶ مورد نمونه مدفوع که به مرکز میکروبیشناسی بیمارستان الزهراء ارسال گردید آنهایی را که در اسمیرشان گلبول سفید پولیمرف دیده شد (۳۱۹۹ مورد)، با شک به عفونی بودن پاتوژن مسئول، کشت از نمونه‌ها انجام شد که در نهایت ۲۰۵ نمونه شیگلا رشد نمود که حدود ۶/۵ درصد کل نمونه‌ها می‌باشد از کل نمونه‌های شیگلا مثبت ۱۳۱ مورد مربوط به کودکان زیر ۵ سال بود (٪۶۳/۹) و بقیه در فاصله سنی ۵ تا ۱۵ سال بود.

نتایج آنتی‌بیوگرام و میزان مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی موارد شیگلا به تفکیک سال در جداول ۱ و ۲ آمده‌اند.

سفی‌کسیم نیز دیده شده است (۱۱)، که در مقایسه با آمار ما از نظر آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول تقریباً مشابه ولی از نظر نالیدیکسیک اسید شیگلای‌ها ما بر خلاف آنها هنوز حساسیت بالایی دارند.

در مطالعات ما نیز گزارش مقاومت موردی نسبت به سفتریاکسون مشابه آمار دیگران دیده شده است که این مسأله می‌تواند یک هشدار برای ایجاد مقاومت بیشتر در سالهای آینده باشد.

در مطالعات انجام شده در مناطق دیگر کشور خودمان که بیشتر موارد جدید آن در انستیتوپاستور تهران بوده است، شیگلا شایعترین علت اسهال عفونی پس از E.coli نوع آنترتوپاتوژن در کودکان گزارش شده است (۱۱/۵٪)، که آنتی‌بیوتیک‌های رایج مصرفی از قبیل کوتریموکسازول و آمپی‌سیلین مقاومت بالایی (حدود ۸۷/۷٪) را نشان می‌دهد (۱، ۶)، که در مقایسه با نتایج ما از نظر کوتریموکسازول مشابه و از لحاظ آمپی‌سیلین مقاومت در مطالعه آنها بیشتر بوده است.

### پیشنهادات

در خاتمه با توجه به اینکه مقاومت به داروها در مورد شیگلا علاوه بر تغییرات ژنی، بطور قابل توجهی در ارتباط با مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک می‌باشد و از طرفی می‌دانیم که جهت درمان عفونتهای روده‌ای بجز شیگلا و موارد خیلی معدودی از سایر عوامل عفونی ایجاد کننده اسهال احتیاج به تجویز آنتی‌بیوتیک نیست، توجه همکاران عزیز را به این مسأله جلب می‌نمایم.

از طرفی با توجه به نتایج بررسی ما در اصفهان توصیه می‌شود که جهت درمان عفونت شیگلایی آن دسته از بیماران که بتوانند داروی خوراکی را تحمل نمایند در درجه اول از نالیدیکسیک اسید استفاده بشود (بجز کودکانی که سابقه تشنج دارند) و سفالوسپورینهای نسل سوم را در مراحل بعدی که ناچار باشیم تجویز نماییم، در غیر اینصورت به سرعت در آینده نزدیک مواجه با مقاوم شدن نسبت به داروهای اخیر خواهیم بود.

در آزمایش کشت مدفوع کلیه بیماران مشکوک به اسهال عفونی ۶/۵ درصد شیگلا رشد کرده است. که با توجه به اینکه جواب منفی کاذب در کشت شیگلا نسبتاً بالا می‌باشد به طوری که طبق بعضی گزارشات با یک مرتبه انجام کشت مدفوع از نظر شیگلا تنها پنجاه درصد احتمال رشد میکروب وجود دارد (۵)، بنابراین به نظر می‌رسد که آمار واقعی مبتلایان باید بیش از این باشد، کما اینکه در یک مطالعه‌ای از کرج که توسط انستیتوپاستور تهران انجام شده آمار ۱۷ درصدی گزارش شده است (۶).

در سالهای اخیر پیدایش مقاومت روز افزون شیگلا به داروهای رایج مصرفی از جوامع مختلف گزارش شده است که علت آن را علاوه بر تغییرات ژنوم پلاسمیدی، تجویز غیر منطقی و بی مورد آنتی‌بیوتیک توسط پزشکان دانسته‌اند (۷، ۸)، به طوری که حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها در شیگلا سالانه در حال تغییر است و از لحاظ پاسخ دهی به آنتی‌بیوتیک خاص میان مبتلایان در مناطق جغرافیایی گوناگون تنوع زیاد دیده می‌شود (۵، ۹).

در بررسی ما در کل ۹۳/۷٪ نمونه‌ها به کوتریموکسازول مقاوم بودند، مقاومت نسبت به نالیدیکسیک اسید از ۹/۲٪ در سالهای قبل به ۲/۶٪ در سال ۸۲ کاهش یافته است که در کل ۴/۸٪ از نمونه‌ها مقاوم بودند.

حساسیت به آمپی‌سیلین از ۶۰٪ در سال ۸۱ به ۴۵/۸٪ در سال ۸۲ کاهش یافته است. ضمناً مقاومت به سفتریاکسون از ۱/۵٪ به ۲/۴٪ افزایش یافته است. شیوع مقاومت چند دارویی در مطالعه ما ۶۰٪ بود.

طبق گزارش کشورهای دیگر شیگلای‌های جنوب شرقی آسیا بیشتر از بقیه جوامع به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مصرفی مقاوم شده‌اند که یکی از علل این مسأله شیوع بالای عفونتهای روده‌ای باکتریال در این مناطق و استفاده زیاد از آنتی‌بیوتیک‌ها بوده است بطوری که مقاومت بالایی پاتوژن نسبت به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول و اخیراً نالیدیکسیک اسید را گزارش می‌دهند (۱۰)، حتی به طور گزارش موردی مقاومت به

### منابع

1. Katouli M, Ketabi GR, Etiological studies of diarrheal disease in infants and young children in Iran. J. Trop. Med Hyg, 1990; 93(1):22-7.
2. Hal B, Jenson, Robert S, Baltimore M; Pediatric Infectious Disease: Principle and Practice 2nd ed. New York: Saunders Company - 2002; 885-887.
3. Patrik C, Clinical management of infectious in Immunocompromised children and infants: Philadelphia: Wolters Company; 2001 : 424-426.
4. Branwald E, Fauci A, Longo DL, Kasper D. Harrison's Principle of internal medicine: New York; Me grow - Hill 2001; 957-960.
5. New York State. Department of Health. Communicable disease in New York state. Ihttp://WWW.health.state.Ny.us/nysdoh/cdc/2003.
6. Moezardalan K, Zafi MR, Dallal Hm. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of shigella Spp. among patients with acute diarrhea in karaj. J Heal

*Archive of SID*

- Popul Nutr. 2003, Jun : 21(2):96-102.
7. Parker D, Lance S, Arnold K, Thomas S., Shigella in Georgia: antimicrobial resistance and treatment 2002; 16(4): 1-3.
8. Brayan F., Promoting rational prescription. British J of Clinical Pharmacology, 1995 ; 39:1-6.
9. Oh JY, Yu Hus, Sh kim., Changes in pattern of antimicrobial susceptibility and intergron carriage among shigella sonnei isolated from southwestern korea During epidemic period. J Clin Microbiol, 2003 Jun; 41(1): 421-3.
10. Sherwood L, Falagus M. The 5-Minute infectious disease consult: Philadelphia: Lippincott, 2001; 366-367.
11. Hoffmann A; case report: Shigellosis resistant to cefixim. Pediat Inf Dis J, 1996; 15(2) : 175-176.