بررسی میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلاهای تیفوئیدی و غیرتیفوئیدی جدا شده از بیماران بستری در یک دوره یکساله ۸۵-۱۳۸۴

دکتر نور امیرمظفری I

هما فروهش تهرانی II

*مریم نیاکانی III

چکیده

زمینه و هدف: نالیدیکسیک اسید از آنتی‌بیوتیک‌های گروه کینولون‌ها می‌باشد که در شرایط in vitro و in vivo، فعالیت‌های خوبی بر علیه سالمونلا دارد و از این رو در درمان عفونت‌های سالمونلایی بخصوص انواع مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجا که نالیدیکسیک اسید می‌تواند نشانگری برای کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین نیز باشد، لذا هدف از این بررسی ابتدا تعیین میزان شیوع عفونت سالمونلایی و سپس تعیین حساسیت و MIC(Minimum inhibitory concentration) سالمونلا به نالیدیکسیک اسید بوده است.

روش بررسی: جهت اجرای تحقیق، در دوره زمانی یک ساله از ابتدای سال ۱۳۸٤ لغایت خرداد ۱۳۸۵، ۱۳۳۳ نمونه مدفوع بیماران مبتلا به اسهال مورد بررسی قرار گرفت. به منظور جداسازی سالمونلا، نمونه‌ها در محیط‌های اختصاصی و افتراقی کشت داده شدند. سپس با استفاده از جداول تشخیصی انتروباکتریاسه، ٤٥ مورد(۳/٤٪) سالمونلا بدست آمد. در ادامه با استفاده از آنتی‌سرم‌های اختصاصی، تعیین سروتایپ شدند و حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنها بر اساس روش استاندارد دیسک دیفیوژن آگار تعیین گردید. در نهایت، MIC دارو برای نمونه‌های سالمونلای مقاوم به نالیدیکسیک اسید، به وسیله آزمون E.test مشخص گردید. این تحقیق، یک مطالعه توصیفی است. نتایج توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند که براساس آزمون فرض تفاضل نسبتها، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو روش وجود نداشت.

یافته‌ها: از بین ۱۳۳۳ نمونه مدفوع، تعداد ٤٥ نمونه(۳/٤٪) سالمونلا جدا گردید که متعاقب سروتایپینگ سالمونلاهای جدا شده، مشخص گردید که ۹ مورد(۲۰٪)S.enteritidis، ٦ مورد(۱۳/۳٪)S.typhimurium، ٤ مورد(۸/۹٪)S.typhi، ٤ مورد (۸/۹٪)S.montevideo، ۳ مورد(٦/۷٪)S.parathyphi C، ۲ مورد(٤/٤٪)S.paratyphi B، یک مورد(۲/۲٪) S.muenchen، یک مورد (۲/۲٪)S.derby، یک مورد(۲/۲٪)S.schwarzengrund، یک مورد(۲/۲٪)S.arizonea و ۱۳ مورد(۲۸/۹٪)untypable بودند. این سویه‌ها علاوه بر خصوصیات بیوشیمیایی فقط با آنتی‌سرم O واکنش نشان دادند و با آنتی‌سرم‌های H موجود، قابل شناسایی نبودند. از این ۱۳ مورد(۲۸/۹٪)untypable، ۱۰ مورد(۲۲/۲٪) به سالمونلا سروتایپ C و ۳ مورد(٦/۷٪) به سالمونلا سروتایپ B تعلق داشتند. نتایج تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی نشان داد که ۱۱ مورد(۲٤/٤٪) در روش دیسک دیفیوژن آگار به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند. در حالی که در روش E.test، تعداد ۹ مورد(۲۰٪) به آنتی‌بیوتیک مربوطه دارای MIC مقاوم بودند.

نتیجه‌گیری: بیش‌ترین مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلاهای غیرتیفوئیدی مشاهده گردید که این نوع از سالمونلاها گسترش وسیعی در طبیعت داشته و جزء بیش‌ترین عوامل سالمونلوز محسوب می‌گردند. ۱۱ مورد در روش دیسک دیفیوژن و ۹ مورد از این ۱۱ مورد، در روش E.test به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند و MIC موارد مقاوم به دارو در محدوده مساوی یا بیش‌تر از ۳۲ میکروگرم در میلی‌لیتر قرار داشت. روش E.test علاوه بر تعیین MIC، از دقت بیش‌تری نسبت به روش دیسک دیفیوژن آگار در تعیین موارد مقاوم برخوردار است، ولی مشکل عمده استفاده از روش E.test، گران قیمت‌بودن این روش است.

کلیدواژه‌ها: ۱ – سالمونلا ۲ – مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۳ – نالیدیکسیک اسید

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۷، تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۲٦

I) دانشیار گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

II) مربی و کارشناس ارشد میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

III) دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، خیابان معلم، خیابان شهید اکبر منصوری، زنجان، ایران(مؤلف مسؤول).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

مقدمه

سالمونلا یکی از شایع‌ترین باکتری‌های منتقل شده از حیوانات به انسان‌ها(zoonosis) است که به دلیل تنوع مخازن حیوانی، یکی از مهم‌ترین عوامل بیماری‌های منتقله از غذا و یکی از مشکلات بهداشتی محسوب می‌گردد.

عفونت سالمونلایی ممکن است در انسان به صورت انتروکولیت حاد، تب روده‌ای(تیفوئید، پاراتیفوئید) و یا باکتریمی بروز کند. انتروکولیت سالمونلایی را باید از تمام موارد اسهال حاد که شامل باکتری‌های مهاجمی چون کمپیلوباکترژژونی، گونه‌های شیگلا، اشرشیاکلی مهاجم، یرسینیا و غیره می‌باشد، افتراق داد.[۱-٤]

ساختمان آنتی‌ژن، نقش مهمی در اپیدمیولوژی و طبقه‌بندی بعضی از گونه‌های انتروباکتریاسه دارد و بویژه در مورد بیماریزاهای روده‌ای مثل سالمونلا و شیگلا صادق است. آنتی‌ژن‌های سوماتیک(O)، آنتی‌ژن‌های فلاژله‌ای(H) و آنتی‌ژن‌های کپسولی(K)، اجزای آنتی‌ژنی بزرگی هستند که در تعیین تیپ سرولوژیک این خانواده شرکت می‌کنند.[۵] براساس آنتی‌ژن‌های O و H این باکتری، ۲۵۰۰ سروتایپ سالمونلا شناسایی شده است که ۹۶/۵٪ سروتایپ‌ها به زیرگونه انتریکا سروگروه O:6 متعلق می‌باشند. سروگروه‌های ٤-۱، ۳و ۱۹ غالب‌ترین آنها هستند، بقیه سروتایپ‌ها به زیرگونه‌هایی غیر از انتریکا تعلق داشته و در سروگروه‌های O:11 تا O:67 قرار می‌گیرند.[٦] اکثر سروتایپ‌های سالمونلا، پاتوژن‌های بالقوه‌ای برای انسان و بسیاری از حیوانات می‌باشند. این باکتری‌ها در دستگاه گوارش مهره‌داران اعم از پستانداران، پرندگان و ماهیان استقرار یافته و بسته به سروتایپ، شرایط و عوامل متعدد میزبان، بیماری‌هایی با نشانه‌ها و عوارض متفاوت ایجاد می‌کنند. باکتری سالمونلا معمولاً از طریق مدفوع انسان و یا دام دفع شده و باعث آلودگی آب، غذا و محیط می‌گردد.

عفونت‌های سالمونلایی بر دو نوعند: ۱- سالمونلوز ۲- تب تیفوئیدی. سالمونلوزیس حداکثر شیوع را در تابستان دارد، بیماری در شیرخواران و کودکان، شایع‌تر از بالغین است و وقوع آن بخصوص در سالهای اول زندگی بالاست. دوره کمون گاستروآنتریت سالمونلایی، ٦ تا ۲۷ ساعت می‌باشد و حدود ۲ هفته پس از عفونت، اکثر بیماران کشت مدفوع مثبت خواهند داشت. سپتی‌سمی همراه با ظاهر توکسیک و تب بالا در سه ماه اول زندگی بسیار شایع‌تر است. باکتریمی سالمونلایی می‌تواند در شیرخواران و نوجوانان خودبخود بهبود یابد، ولی از طرف دیگر می‌تواند لوکالیزه و سیستمیک شده و پنومونی، آمپیم، آبسه، استئومیلیت، آرتریت چرکی، پیلونفریت و مننژیت ایجاد کند. عامل بیماری تیفوئید، سالمونلا تیفی است و این باسیل فقط انسان را مبتلا می‌کند، لذا ناقلین مزمن هستند که سبب بوجود آمدن موارد جدید بیماری می‌شوند. باسیل پس از تهاجم به قسمت فوقانی روده، توسط منوسیت‌ها به غدد لنفاوی مزانتر و دیگر اعضا رتیکولواندوتلیال منتقل می‌شود. التهاب غدد لنفاوی، کبد و طحال و سپس سپتی‌سمی بوجود می‌آید و دیگر اعضاء را نیز درگیر می‌کند. علایم بیماری در کودکان بالای ۲ سال شبیه بالغین است ولی معمولاً شدت کمتری دارد. علایم در شیرخواران از یک گاستروآنتریت ساده تا یک سپتی‌سمی شدید بدون اسهال متغیر است. این علایم شامل تب، هپاتومگالی، یرقان، بی‌اشتهایی، لتارژی و کاهش وزن می‌باشند. در کودکان بزرگتر، بیماری در ابتدا شبیه یک سرماخوردگی به نظر می‌رسد، بیمار تب خفیف و علایمی شبیه سرماخوردگی دارد. در هفته اول، تب تدریجاً بالا می‌رود و به ٤۱-٤۰ درجه سلسیوس می‌رسد، در پایان هفته اول، بزرگی طحال و Rose spot ظاهر می‌شود. بدون درمان، در هفته دوم تمامی علایم بدتر می‌شوند، علایم شکمی واضح شده و خطر خونریزی یا خطر پرفوراسیون روده‌ای وجود دارد. اغلب در پایان هفته سوم بیمار بهبود می‌یابد اما در موارد شدید ممکن است حال بیمار بد بوده و یا حتی مرگ روی دهد.

مهم‌ترین اقدام درمانی در گاستروآنتریت سالمونلایی، اصلاح دهیدراتاسیون و اختلالات الکترولیتی است. معمولاً بدون نیاز به آنتی‌بیوتیک، بهبودی حاصل می‌شود. از آنتی‌بیوتیک فقط در بیماران پرخطر استفاده می‌شود، از جمله در بیماران زیر ۳ ماه و بیمارانی که ضعف ایمنی، سوء تغذیه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

و بدخیمی دارند. در سپتی‌سمی، تب تیفوئید و عفونت‌های متاستاتیک، از سفتریاکسون یا سفوتاکسیم استفاده می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های موثر علیه سالمونلاهای حساس نیز عبارتند از: کوتریموکسازول، کلرامفنیکل و کینولون‌ها. البته در بیماری تیفوئید، مقاومت دارویی شایع است اما براساس آنتی‌بیوگرام می‌توان از آنتی‌بیوتیک مناسب استفاده کرد.[۷]

مقاومت دارویی چندگانه سالمونلاها از دیرباز مورد توجه بوده است و اخیراً مقاومت به فلوروکینولون‌ها، درمان این باکتری را مشکل ساخته است. به منظور جلوگیری از شکست درمان با این آنتی‌بیوتیک، کاهش حساسیت به نالیدیکسیک اسید باید بررسی شود. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلاهای جدا شده در طی دوره یکساله بوده است.

روش بررسی

این تحقیق، یک مطالعه توصیفی است. نمونه مدفوع بیماران مبتلا به اسهال بلافاصله و یا حداکثر در یک ساعت بعد از نمونه‌گیری، به محیط‌های کشت غنی کننده مثل سلنیت F و محیط‌های اختصاصی و افتراقی مانند XLD agar (Xylose lysine deoxycholate agar)، SS agar (Salmonella and shigella agar) و Mac Conky agar منتقل گردید. محیط‌های کشت به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شدند. نمونه‌های مدفوع کشت داده شده در محیط کشت سلنیت F، بعد از ۱۲-۸ ساعت، در محیط XLD agar و SS agar کشت داده و به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شدند. روز دوم، کلنی‌های مشکوک به سالمونلا جداسازی گردیدند، بطوری که از هر تک کلنی خالص، در شرایط استریل، انتقال به روی محیط‌های ۳ قندی آهن‌دار TSI(Triple sugar iron agar)، اوره، لیزین آیرون آگار، سیترات و MRVP(Methyl red voges proskauer) صورت پذیرفت و محیط‌های کشت به مدت ۲٤-۲۰ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شدند.

پس از انجام آزمون‌های بیوشیمیایی افتراقی و بررسی واکنش‌های بیوشیمیایی جهت جداسازی و تایید سالمونلا، آزمون سروتایپینگ جهت مشخص نمودن آنتی‌ژن O با آنتی‌سرم مربوطه انجام گردید. پس از تهیه سوسپانسیون باکتری و مجاور کردن آن با آنتی سرم، در صورت مثبت بودن به مدت ۱ تا ۲ دقیقه آگلوتیناسیون مشاهده گردید. آنتی‌ژن‌های H و V_i نیز با همین روش تعیین گردیدند. مجموعه آنتی‌سرم‌های مورد استفاده، ساخت شرکت کوشا فرآور گیتی بودند و آزمون مربوطه مطابق دستورالعمل انجام گرفت.

همچنین روی نمونه‌های سالمونلاهای جدا شده، تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن آگار انجام می‌گرفت. دیسکهای آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در این تحقیق، ساخت شرکت پادتن طب بوده و شامل آنتی‌بیوتیک‌های کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، سفالوتین، سفتریاکسون، سفتی‌زوکسیم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفوکسیم، جنتامایسین، آمپی‌سیلین، نالیدیکسیک اسید و تری‌متوپریم سولفومتوکسازول بودند. آزمون آنتی‌بیوگرام با استفاده از سوسپانسیون باکتری در سرم فیزیولوژی و مقایسه کدورت آن با استاندارد نیم‌مک‌فارلند انجام گردید. سوسپانسیون تهیه شده به وسیله سواپ استریل پنبه‌ای بر روی محیط مولرهینتون آگار دارای قطر یکنواخت ٤ میلیمتر، در تمام سطح محیط کشت پخش شد و در شرایط استریل دیسکهای آنتی‌بیوتیک در سطح محیط قرار گرفتند. پلیتها به مدت ۲٤ ساعت در انکوباتور قرار داده شدند و سپس با توجه به قطر منطقه ممانعت از رشد و اندازه‌گیری آن به وسیله خط‌کش و با استفاده از جدول استاندارد NCCLS(National committee for clinical laboratory standard)، مقاومت و یا حساسیت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های مورد نظر مشخص گردید.

برای انجام آزمایش تعیین MIC، طبق دستورالعمل شرکت‌های سازنده نوارهای E.test، باکتری مورد مطالعه (سالمونلا) در سرم فیزیولوژی به حالت سوسپانسیون درآمده و کدورت آن با استاندارد نیم‌مک‌فارلند، تنظیم و روی سطح پلیت مولرهینتون آگار با سواپ پنبه‌ای گسترش داده

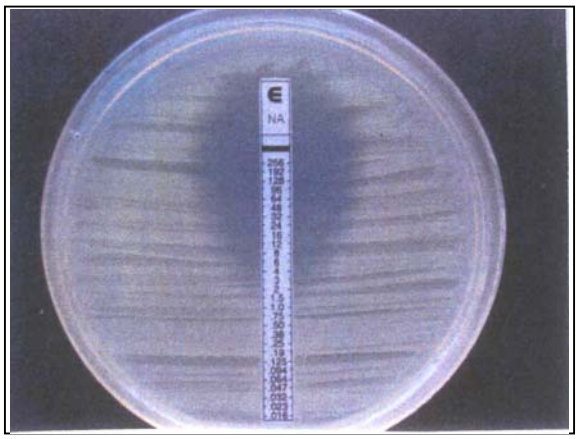
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

شد و سپس با پنس استریل، نوار E.test روی محیط کشت گذاشته شد و پس از ۲۴ ساعت، نتیجه با توجه به اندازه قطر هاله رشد گزارش شد. علاوه بر مشاهده منطقه ممانعت از رشد، غلظتی از دارو که از رشد باکتری ممانعت بعمل آورده نیز قرائت گردید.[۷] نوارهای E.test ساخت شرکت AB BIODISK بوده و از اشرشیاکلی ATCC 25922 به عنوان ارگانیسم کنترل استفاده شده است. در این بررسی از آزمون فرض تفاضل نسبتها جهت مقایسه نتایج تعیین مقاومت نالیدیکسیک اسید با دو روش دیسک دیفیوژن آگار و روش E.test استفاده شده است، که اختلاف معنی‌داری در مطالعه حاضر بین دو روش ذکر شده بدست نیامد.

یافته‌ها

از ۱۳۳۳ نمونه مدفوع مبتلایان به اسهال، ۴۵ مورد(۳/۴٪) سالمونلا و ۳۵ مورد(۲/۷٪) شیگلا جداسازی گردید. سروتایپینگ سالمونلاهای جدا شده نشان داد که ۹ مورد (۲۰/۰٪) S.enteritidis، ۶ مورد(۱۳/۳٪) S.typhimurium، ۴ مورد(۸/۹٪) S.typhi، ۴ مورد(۸/۹٪) S.montevideo، ۳ مورد (۶/۷٪) S.paratyphi C، ۲ مورد(۴/۴٪) S.paratyphi B، یک مورد(۲/۲٪) S.muenchen، یک مورد(۲/۲٪) S.derby، یک مورد(۲/۲٪) S.schwarzengrund، یک مورد(۲/۲٪) S.arizonea و ۱۳ مورد(۲۸/۹٪) untypeble بودند. سویه‌های untypable علاوه بر دارا بودن خصوصیات بیوشیمیایی سالمونلا، فقط با آنتی‌سرم O واکنش نشان دادند و با آنتی‌سرم‌های H موجود قابل شناسایی نبودند، از این ۱۳ مورد(۲۸/۹٪)، ۱۰ مورد (۲۲/۲٪) به سالمونلا سروتایپ C و ۳ مورد(۶/۷٪) به سالمونلا سروتایپ B تعلق داشتند.

نتایج تست حساسیت دارویی نشان داد که سفتی‌زوکسیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم و سفالوتین، آنتی‌بیوتیک‌های حساس در درمان سالمونلا می‌باشند. نتایج تست حساسیت دارویی در مورد نالیدیکسیک اسید حاکی از آن بود که در ۱۱ مورد(۲۴/۴٪) در روش دیسک دیفیوژن، قطر هاله ممانعت از رشد کوچک‌تر و یا مساوی ۱۳ میلیمتر بود که مقاوم به نالیدیکسیک اسید گزارش گردیدند، در حالی که، از ۱۱ مورد مقاوم به نالیدیکسیک اسید در روش دیسک دیفیوژن آگار، در روش E.test فقط ۹ مورد(۲۰٪) به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان دادند که MIC آنها بزرگ‌تر یا مساوی ۳۲ میکروگرم در میلی‌لیتر بود و ۲ مورد(۴/۴٪) دیگر که MIC کوچک‌تر یا مساوی ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر داشتند، حساس گزارش شدند. ۶ مورد(۱۳/۳٪) سالمونلای گروه C، ۳ مورد(۶/۷٪) سالمونلای گروه B، یک مورد(۲/۲٪) سالمونلای گروه D و یک مورد(۲/۲٪) سالمونلا آریزونه با روش دیسک دیفیوژن به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند، در حالی که در روش E.test، این تعداد سویه‌های مقاوم، به ۹ مورد(۲۰/۰٪) کاهش یافت. این کاهش مقاومت در سروتایپ گروه B و سالمونلا آریزونه دیده شد. در جداول شماره ۱ و ۲ نتایج فوق دیده می‌شود. شکل شماره ۱ نیز نشان دهنده سالمونلاهای حساس به نالیدیکسیک اسید با روش E.test می‌باشد.



شکل شماره ۱- نمونه‌های حساس به نالیدیکسیک اسید در روش E.test

جدول شماره ۱- مقادیر مورد استفاده برای تعیین حساسیت سالمونلا به نالیدیکسیک اسید

مقادیر نالیدیکسیک اسید در روش دیسک دیفیوژن			مقادیر نالیدیکسیک اسید در روش E.test		
حساس	نیمه مقاوم	مقاوم	حساس	نیمه مقاوم	مقاوم
≥۱۹mm	۱۴-۱۸Mm	≤۱۳mm	≤۱۶µg/ml	-	≥۳۲µg/ml

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

جدول شماره ۲- مقایسه تعداد و درصد سالمونلاهای مقاوم به نالیدیکسیک اسید

نوع	روش دیسک دیفیوژن		روش E.test	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سالمونلا سروتایپ C	٦	۱۳/۳	٦	۱۳/۳
سالمونلا سروتایپ B	۳	٦/۷	۲	٤/٤
سالمونلا سروتایپ D	۱	۲/۲	۱	۲/۲
سالمونلا سروتایپ آریزونه	۱	۲/۲	۰	۰
جمع	۱۱	۲٤/٤	۹	۲۰

بحث

از ٤٥ مورد سالمونلای مورد مطالعه، بیش‌ترین سروتایپ(۹ مورد: ۲۰٪) به S.enteritidis تعلق داشت که این نتیجه با تحقیقی که در طی سالهای ۲۰۰٤-۲۰۰۰ در یونان و طی ژولای ۲۰۰۰ تا ژوئن ۲۰۰۲ در ترکیه انجام گرفته، همخوانی دارد.[۸و ۹]

نتایج تست حساسیت دارویی نشان داد که سفتی‌زوکسیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم و سفالوتین، آنتی‌بیوتیک‌های حساس در درمان سالمونلا می‌باشند. مقایسه نتایج مقاومت دارویی سالمونلاها در برابر نالیدیکسیک اسید با دیسک دیفیوژن آگار و استفاده از روش E.test جهت بررسی MIC دارو نشان داد که ٢٤/٤٪ سالمونلاها با روش دیسک دیفیوژن و ۲۰٪ با روش E.test به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند. براساس محاسبات آماری به روش آزمون فرض تفاضل نسبتها با احتمال ۹۵٪(α=۰/۰۵) بین میزان مقاومت سالمونلاها به نالیدیکسیک اسید در روش دیسک دیفیوژن آگار با روش E.test اختلاف معنی‌داری بدست نیامد.

اصولاً در درمان انتریت‌های سالمونلایی در مواردی که خطر عفونت تهاجمی وجود دارد مانند بیماران با سیستم ایمنی تضعیف شده، بیمارانی که عفونت خارج روده‌ای دارند و کودکان و شیرخواران، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها الزامی است. در چنین مواردی آنتی‌بیوتیک‌های گروه فلوئوروکینولون‌ها، مناسب‌ترین و رایج‌ترین دارو در درمان این بیماری می‌باشند. در سالهای اخیر موارد زیادی از سالمونلاهای مقاوم به نالیدیکسیک اسید از موارد انسانی و همچنین از موارد حیوانی گزارش شده است که باعث ایجاد مشکلاتی در پروسه درمان عفونت‌های ناشی از سالمونلا شده است. فلوئوروکینولون‌ها فعالیت خوبی در شرایط in vivo و in vitro در برابر سروتایپ‌های مختلف سالمونلا دارند و اغلب در درمان انتخابی سالمونلوز بخصوص انواع مقاوم به چند دارو بکار می‌روند.[۱۰] در سالهای اخیر به دلیل کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین، شکست‌های درمانی زیادی با فلوئوروکینولون‌ها گزارش شده است که می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

در یک تحقیق در سال ۲۰۰۵، مقاومت به نالیدیکسیک اسید در ۷۳ گونه سالمونلا با روش دیسک دیفیوژن تعیین شد. نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که کاهش حساسیت نمونه‌های سالمونلای جدا شده در برابر نالیدیکسیک اسید در حال افزایش است.[۱۰] مطالعه‌ای دیگر به منظور مشخص نمودن رابطه قطعی سروتایپ‌ها و مقایسه حساسیت به ٦ فلوئوروکینولون و نالیدیکسیک اسید انجام گردید، که تغییر تدریجی مقاومت به نالیدیکسیک اسید در ۷۷۱ گونه سالمونلای غیرتیفوئیدی از انسان در یک بیمارستان در اسپانیا از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۲ بررسی گردید. این مقاله افزایش مقاومت به نالیدیکسیک اسید در گونه‌های سالمونلای غیرتیفوئیدی از ۱/٦٪ در سال ۱۹۹۳ به ۳۱٪ در سال ۱۹۹۸ را نشان داده است. از این رو نتایج نشان می‌دهد که مقاومت سالمونلاها در برابر نالیدیکسیک اسید می‌تواند نشانگر کاهش مقاومت به فلوئوروکینولون باشد. مقاومت به نالیدیکسیک اسید مرتباً در باکتری‌هایی مثل Salmonella newport و Salmonella hadar ظاهر می‌شود. مقاومت به نالیدیکسیک اسید از ۳۸٪ در سال ۱۹۹۹ به ٤۳٪ در سال ۲۰۰۲ افزایش یافته است که این مقاومت در میان سروتایپ‌های مختلف، یکسان نبوده است. بالاترین درصد سالمونلاهای جدا شده مقاوم به نالیدیکسیک اسید، متعلق به Salmonella hader (۷۹٪) می‌باشد و بعد از آن در Salmonella enteritidis (٤۳٪) مشاهده شده است. افزایش مقاومت در سالمونلا انتریتیدیس بسیار نگران کننده است.[۱۱]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

بررسی مقاومت دارویی سالمونلای غیرتیفوئیدی در ترکیه طی July 2000 تا June 2002 با تاکید بر روی توزیع در سروتایپ و مقاومت آنتی‌بیوتیکی سالمونلا انتریکا گروه C نشان داد که کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین مخصوصاً در گونه‌های سالمونلا گروه C وجود دارد و یک مشکل مهم در کشور ترکیه است. مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مقاومت چندگانه و کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین میان گونه‌های سالمونلا انتریکا گروه C دست آورد این تحقیق بود. در بیشتر عفونت‌های سالمونلا مخصوصاً انتریت، درمان آنتی‌بیوتیکی ضروری نیست. به هر حال تعدادی از سروتایپ‌های گروه C مخصوصاً S.cholerasuis ممکن است به عفونت‌های شدید با شرایط تهاجمی منجر شوند، که درمان آنتی‌بیوتیکی پیگیر مورد نیاز می‌باشد.[۱۲] در بررسی انجام شده در ترکیه، بیشترین میزان مقاومت در سروتایپ C مشاهده گردید که با مطالعات انجام شده در این تحقیق مطابقت دارد. در طی سالهای ۲۰۰۳-۱۹۸۱ در اسپانیا تحقیقی بر روی سویه‌های غیرتیفوئیدی سالمونلا انجام شده است که مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالهای ۹۱-۱۹۸۱، ۰/۳٪ و بین سالهای ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۳، ۲٤/۸٪ گزارش شد. این تحقیق بیانگر افزایش مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالهای اخیر است که علت آن می‌تواند مصرف زیاد این آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های انسانی باشد.

اولین مورد سالمونلای مقاوم به نالیدیکسیک اسید در سال ۱۹۸٤، از سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از مدفوع یک پسر بچه ٦ ساله که به علت گاستروانتریت حاد در بیمارستان بستری شده بود، گزارش گردید.[۸] بررسی انجام گرفته در طی سالهای ۸٦-۱۹۸۳ نیز در تهران بر روی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سالمونلاهای بدست آمده از نمونه‌های کلینیکی نشان داد که ۲/۷٪ سالمونلاهای جدا شده، به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند که در این بررسی، MIC تعیین نگردیده است.[۱۳]

در پژوهشی که از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۳ در اسپانیا بر روی ۵۷۷۷ نمونه سالمونلا برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی انجام شد، ۵۰٪ از سویه‌های سالمونلا انتریتیدیس به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند.[۱٤] در طی یک مطالعه ۵ ساله که در سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۰٤ در یونان انجام گرفت از میان ٤۰۱ نمونه سالمونلا، بیش‌ترین درصد سروتایپ، به سالمونلا انتریتیدیس(٦٦/٦٪) تعلق داشت که میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در این تحقیق، ۲/۷٪ گزارش شد.[۹] در بررسی انجام شده در اسرائیل طی سالهای ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۲، ۵۳/۳٪ سالمونلای غیرتیفوئیدی بدست آمد که بیش‌ترین میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در نالیدیکسیک اسید(۸۹٪) دیده شد.[۱۵]

در مطالعه دیگری که از سال ۱۹۹٦ تا ۲۰۰۳ بر روی ۱۲۲۵۲ نمونه سالمونلای غیرتیفوئیدی در آمریکا انجام گرفت، ۲۰۳ نمونه جدا شده(۱/٦٪) به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند و مقاومت به نالیدیکسیک اسید افزایش معنی‌داری از ۰/٤٪ در سال ۱۹۹٦ به ۲/۳٪ در سال ۲۰۰۳ داشت.[۱٦] در مطالعه‌ای که طی سالهای ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۲ در زمان شیوع سالمونلوز در برزیل جنوبی بر روی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۷۹ نمونه سالمونلا انتریتیدیس انجام شد، بیش‌ترین مقدار مقاومت (۲۱/۵٪)، نسبت به نالیدیکسیک اسید گزارش شد.[۱۷] در بررسی که برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی ۸۹۷ سالمونلای جدا شده انسانی در ایرلند شمالی در مدت زمانی ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۳ انجام گرفت، مقاومت سالمونلاها نسبت به نالیدیکسیک اسید، ۱٦٪ تعیین گردید.[۱۸] در بررسی دیگری که بر روی ۲٦۱ نمونه کلینیکی در کره انجام شد، افزایش شیوع مقاومت به نالیدیکسیک اسید از ۱/۸٪ در ۹٦-۱۹۹۵ به ۲۱/۸٪ در ۲۰۰۲-۲۰۰۰ را گزارش کردند و بیش‌ترین میزان مقاومت در سروتایپ سالمونلا انتریتیدیس(۲۱/٦٪) و بعد از آن در سالمونلا تیفی‌موریوم (۱۲/۱٪) تعیین گردید.[۱۹]

نالیدیکسیک اسید نخستین کینولون ضد باکتری است که در سال ۱۳٦۳ ساخته شد، این آنتی‌بیوتیک فلوئوردار نیست و به علت دفع بسیار سریع آن، اثر آنتی‌باکتریال سیستمیک ندارد و باکتری را به وسیله مهار توپوایزومراز II و IV،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

متوقف می‌کند.[۲۰] در این بررسی سالمونلاها با روش دیسک دیفیوژن(۲٤/٤٪) و روش E.test(۲۰٪) به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند که افزایش مقاومت به نالیدیکسیک اسید را نشان می‌دهد.

استفاده خودسرانه و بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها و تجویز دارو توسط پزشکان بدون انجام آنتی‌بیوگرام، از دلایلی است که منجر به افزایش مقاومت به این آنتی‌بیوتیک می‌گردد. از این رو توجه به نتایج بدست آمده از این بررسی می‌تواند راه‌کاری برای پزشکان در درمان آنتریت‌های سالمونلایی بخصوص در کودکان باشد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، مشکل بودن جداسازی و تشخیص سالمونلا از دیگر نمونه‌های مدفوع، عدم تهیه آسان آنتی‌سرم جهت تعیین سروتایپ، مراجعه کم بیماران به پزشک در دوره ابتلاء به اسهال و درمان خودسرانه بیماران مبتلا به اسهال بود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مقاومت دارویی سالمونلاها در برابر نالیدیکسیک اسید علاوه بر روش دیسک دیفیوژن آگار، با استفاده از روش E.test نیز مورد بررسی قرار گرفت تا MIC دارو مشخص شود. نتایج حاصل، حاکی از آن است که سالمونلاها(سویه‌های سالمونلای جدا شده از مدفوع) با روش دیسک دیفیوژن(۲٤/٤٪) و با روش E.test(۲۰٪) به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان داده‌اند. براساس محاسبات آماری به روش آزمون فرض تفاضل نسبتها با احتمال ۹۵٪(α=۰/۰۵) نمی‌توان ادعا کرد که دو روش استفاده شده دیسک دیفیوژن و E.test اختلاف آماری معنی‌داری دارند.

تجویز آنتی‌بیوتیک در تیفوئید و پاراتیفوئید می‌تواند دوره دفع باکتری از مدفوع را در دوران نقاهت طولانی‌تر کند که این امر بی‌شک موجب انتشار عفونت ناشی از سویه‌های مقاوم در جامعه می‌شود. اگر چه بارها از تجویز بی‌رویه دارو و خود درمانی سخن گفته شده است، ولی این مسأله مهم یکی از اصلی‌ترین علل گسترش مقاومت دارویی است.

در بررسی حاضر مقاومت سالمونلا تیفی به نالیدیکسیک اسید، ۲/۲٪ گزارش گردید و مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلاهای غیرتیفوئیدی از میزان شیوع بالاتری برخوردار بود. سالمونلا تیفی فقط منشاء انسانی داشته و مسافرت‌ها و مصرف غذاهایی با منشاء حیوانی می‌توانند در گسترش بیماری دخالت داشته باشند و اگر عفونت با انواع مقاوم بوجود آید سبب شیوع مقاومت نیز می‌گردد. لذا توجه به عدم آلودگی مواد غذایی با سالمونلا، مراقبت‌های بهداشتی، آموزش همگانی جهت رعایت بهداشت فردی و اعمال قانون نظارت بر رعایت بهداشت مراکز تهیه و توزیع مواد غذایی حائز اهمیت است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از جناب آقای دکتر علیرضا سالک‌مقدم و سرکار خانمها مژگان عشاقی و مژگان مرادی ابراز می‌دارند.

فهرست منابع

1- Bhattacharrya SS, Das U. A steady decrease in occurrence of salmonella typhi infection in Rourkela, Orissa. Indian J Pathol Microbiol 2004; 46(3): 227-36.

2- Ciftci E, Guriz H, Derya A, Ince E, Erdem B, Dogru U. Salmonella bacteraemia in Turkish children: 37 cases seen in a university hospital between 1993 and 2002. Ann Trop Paediatr 2004; 24(1): 75-80.

3- Hemmatzadeh FA. Study on antibiotic susceptibility and R-Factor transmissibility among resistance of salmonella from human and animals. 3rd European congress of chemotherapy: Spain, Madrid; 2000. p. 7-12.

4- Glynn MK, Reddy V, Hutwagner L, Rabatsky T. Prior antimicrobial agent use increase the risk of sporadic infections with multidrug-resistant salmonella entrica serotype typhymurium. Clin Infect dis 2004; 15(3): 227-36.

۵- رحیمی محمد کریم، میکروب‌شناسی زینسر، فصل پانزدهم، چاپ اول، تهران، انتشارات آییژ، ۱۳۸۲، صفحه: ۲٤۰.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

6- Doyle MP, Beuchat LR, Montville TJ. Food microbiology: Fundamentals and Frontiers. 2nd ed. Washington DC: American Society for Microbiology(ASM) Press ; 2001. p. 139-178.

۷- پارچه باف بیگدلی محمد، اصول تشخیص و درمان بیماری‌های شایع، انتشارات پورسینا، چاپ دوم، تهران، الجواد، ۱۳۸۰، صفحه: ۱۰۸-۱۰۷.

8- Marimon JM, Gomariz M, Zigorraga C, Cilla G, Perez-Trallero E. Increasing prevalence of quinolone resistance in human nontyphoid salmonella enterica isolates obtained in Spain from 1981 to 2003. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(10): 3789-93.

9- Maraki S, Samonis G, Mantadakis E, Nioti E, Tselentis Y. Serotype distribution and antimicrobial resistance of salmonella enterica from patients with gastroenteritis in Crete, Greece. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(2): 116-9.

10- Ercis S, Erdem B, Hascelik G, Gur D. Nalidixic acid resistance in salmonella strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin isolated from humans in Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 59: 117-19.

11- Rodriguez I, Carmen Rodriguez C, Lopez O, Juan J, Picazo JJ. Trends in nalidixic acid resistance in nontyphoidal salmonella isolated from 1999 to 2002: decreased susceptibility to 6 fluoroquinolones. Diagnostic microbiology and infectious disease 2005; 52: 261-4.

12- Erdem B, Ercis S, Hascelik G, Gur D, Aysev AD. Antimicrobial resistance of salmonella enterica group C strains isolated from humans in Turkey 2000-2002. International Journal of Antimicrobial Agents 2005; 26: 33-7.

13- Farhoudi-Moghaddam AA, Katouli M, Jafari A, Bahavar MA, Parsi M, Malekzadeh F. Antimicrobial drug resistance and resistance factor transfer among clinical isolates of salmonella in Iran. Scand J Infect Dis 1990; 22(2): 197-203.

14- Soler P, Gonzalez-Sanz R, Bleda MJ, Hernandez G, Echeita A, Usera MA. Antimicrobial resistance in non-typhoidal salmonella from human sources spain, 2001-2003. J Antimicrob Chemother 2006; 58(2): 310-4.

15- Weinberger M, Solnik-Isaac H, Shachar D, Reisfeld A, Valinsky L, Andorn N, et al. Salmonella enterica serotype virchow epidemiology resistance patterns and molecular characterization of an invasive salmonella serotype in Israel. Clin Microbiol Infect 2006; 12(10): 999-1005.

16- Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. Increase in nalidixic acid resistance among non-typhi salmonella in United states, 1996-2003. Antimicrob Agents Chemother 2007, 51(1), 195-197.

17- De oliveira FA, Brandelli A, Tondo EC. Antimicrobial resistance in salmonella enteritidis from foods involved in human salmonellosis outbreaks in southern Brazil. New Microbiol 2006; 29(1): 49-54.

18- Ong G, Wilson I, Smyth B, Rooney P. Antimicrobial resistance in non-typhoidal salmonellas from humans in Northen Ireland, 2001-2003; standardization needed for better epidemiological monitoring. Epidemiol Infect 2006; 12: 1-6.

19- Cho SH, Woo JH, Lee JE, Park SJ, Choo EJ, Kwak YG, et al. Increasing incidence of quinolone resistance in human non-typhoid salmonella enterica isolates in korea and mechanisms involved in quinolone resistance. J Antimicrob Chemother 2005; 56(6): 1111-4.

۲۰- منجی علیرضا، فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، چاپ اول، تهران، انتشارات تیمورزاده ـ نشر شیب، بهار ۱۳۸۱، صفحه: ۱۸-۶۱۷.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]

Nalidixic Acid Resistance Rate in Typhoidal and Non-Typhoidal Salmonella Isolated from Hospitalized Patients During One Year Period (2005-2006)

N. Amir Mozafari, PhD [I] ***H. Forouhesh Tehrani, MSPH*** [II] ****M. Niakani, BSc*** [III]

Abstract

Background & Aim: Nalidixic acid is a quinolone antibiotic with excellent in vitro and in vivo activity against salmonella. It is often the first choice for treating drug resistance salmonella infections. Nalidixic acid resistance can often lead to resistance to fluoroquinolones such as ciprofloxacin. In this survey the extent of salmonella infections, the salmonella strains involved, antibiotic susceptibility patterns, and the MIC values towards nalidixic acid were investigated.

Patients and Methods: During one year period(2005-2006), a total of 1333 diarrheal stool samples were collected from hospitalized patients. Stool cultures were performed on differential and selective media for salmonella isolation. A total of 45 salmonella spp.(species) were isolated(3.4%). Species identification were achieved by agglutination with species-specific antisera. Antibiotic susceptibilities were determined by disk-diffusion method(Kirby-Baure). The minimal inhibitory concentration(MIC) of drug-resistance salmonella isolates was performed by E.test. The study was a descriptive work. Data was analyzed by SPSS sftware. Based on difference ratio hypothesis there were no significant differences between the two methods.

Results: A total of 45 salmonella spp.(3.4%) were isolated from 1333 stool samples. Agglutination tests with specific antisera indicated that 9 of them belonged to S. enteritids(20.0%), 6 S. typhimurium(13.3%), 4 S. montevideo(8.9%), 3 S. paratyphi C(6.7%), 2 S. paratyphi B(4.4%), 1 S. muenchen(2.2%), 1 S. derby(2.2%), 1 S. schwarzengrund(2.2%), 1 S. arizonea(2.2%) and 13(28.9%) untypable strains. All of the isolates were agglutinated with only anti O-antisera and non showed any reactions with anti-H antisera. Of the 13 untypable strains, 10(22.2%) belonged to the salmonella serogroup C and the remaining 3(6.7%) were serogroup B. Antibiogram tests indicated that 11(24.4%) of the salmonella isolates were resistant to Nalidixic acid in the disk diffusion agar method. However, determination of MIC values with E.test indicated that only 9(20.0%) of these strains showed MIC values within resistant range.

Conclusion: The highest rate of nalidixic acid resistance was seen within the non-typhoidal salmonella strains. These strains are widely distributed within our environment and are the major etiological agents of human salmonellosis. Eleven strains were nalidixic acid resistant in the disk-diffusion method; whereas, only 9 showed resistant trait with E.test. The MIC of the resistant isolates to nalidixic acid was ≥ 32µg//ml. Despite its high cost, it is therefore concluded that E.test gives a better and more accurate identification of drug-resistance trait as compared to disk diffusion agar method.

Key Words: 1) Salmonella 2) Antibiotic Resistance 3) Nalidixic Acid

I) *Associate Professor of Microbiology, Faculty of Paramedical sciences, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

II) *MSPH in Microbiology, Instructor, Faculty of ParaMedical sciences, Faculty Member of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

III) *MSc student of Microbiology, Sh. Akbar Mansouri st., Moalem st, Azad Islamic University(Zanjan unit), Zanjan, Iran.(*Corresponding Author)*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-13]