

## بررسی مقاومت چند دارویی ساکمونلاتیفی در بیماران مبتلا به تیفوئید

دکتر فرشته مجلسی<sup>۱</sup>، دکتر رحمدل افشارمنش<sup>۲</sup>، برزو نیکپور<sup>۳</sup>

واژه های کلیدی: سالمونلاتیفی، مقاومت چند دارویی، کلرامفتیکل، کوتریموکسازول، آمپی سیلین

### چکیده

مقاومت دارویی از دشواری های تازه در درمان بیماران مبتلا به تیفوئید است. تعیین میزان مقاومت سالمونلاها در برابر داروهای معمول در تب تیفوئیدی در تصمیم گیری برای درمان بیماران اهمیت ویژه ای را به خود اختصاص می دهد. هدف از این بررسی پیدا کردن میزان مقاومت در بیماران مبتلا به تیفوئید است. این بررسی به صورت مقطعی انجام شد و بیماران مورد بررسی افراد مبتلا به تیفوئید بستری در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۷۳ هستند. از ۳۹ نفر بیمار که از نظر آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند ۲۳٪ نسبت به کلرامفتیکل، ۳۸٪ نسبت به آمپی سیلین و ۴۸٪ نسبت به کوتریموکسازول مقاوم بودند. تعداد ۱۳ نفر (۳۳٪) از بیماران نسبت به هر سه دارو مقاوم بودند.

### سراغاز

عفونت های روده ای یکی از عفونت های شایع در ایران می باشد به علت وضعیت آب و هوایی کشور ما و نیز عدم دسترسی همگان به آب آشامیدنی تصفیه شده تب تیفوئیدی از شمار مسائل و دشواری های است که کارکنان شبکه بهداشتی درمانی کشور در سطوح مختلف با آن برخورد می کنند. این بیماری به دلایل زیر در سال های اخیر از اهمیت ویژه ای برخوردار شده است. الف - حفر چاه های آب برای پاسخ به نیاز روزافزون به آب آشامیدنی، نبود کنترل مناسب این چاه ها و احتمال آلودگی آنها با فاضلاب باعث افزایش شیوع این بیماری در سال های اخیر شده است.

۱- گروه خدمات بهداشتی دانشکده بهداشت و استیتوت تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، صندوق پستی ۶۴۴۶-۱۴۱۵۵، تهران، ایران.

۲- بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران.

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران.

ب - افزایش مهاجرت ها از کشورهای همسایه به ایران ، مانند پاکستان و افغانستان که از مناطق آندمیک این عفونت ها به شمار می آیند نیز احتمالاً در شیوع این بیماری موثر بوده است.

ج - افزایش بیماریانی که نقص ایمنی دارند ، پیوند اعضا شده اند ، به دلایل مختلف داروهای سرکوب کننده ایمنی مصرف می کنند و حساسیت ویژه این گروه به تب های تیفوئید باعث می شود که به شناخت و درمان این عفونت ها بیشتر توجه شود.

د - افزایش روزافزون مقاومت سالمونلاها در برابر داروهای معمول در درمان تب های تیفوئید مانند کلرامفنیکل ، آمپی سیلین و کوتریموکسازول عامل عمده نگرانی در مورد این بیماری در چندساله اخیر است.

نخستین گزارشات مقاومت دارویی سالمونلاتیفی مربوط به کشور هندوستان است. بررسی هایی که در سال های ۸۸-۱۹۸۰ در این کشور انجام شده اند شیوع سالمونلاهای مقاوم به چند دارو در حدود یک تا ده درصد برآورد کرده اند (۱). میزان شیوع مقاومت در سال های ۹۱-۱۹۸۹ در حدود ۸۰٪-۵۰٪ و از سال ۱۹۹۲ به بعد در حدود ۱۰۰٪-۸۰٪ گزارش شده است ( ۱،۴،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۳ ). درصد شیوع سالمونلاتیفی مقاوم به چند دارو در سال های ۸۸-۸۹ در کشور چین ۱۶٪ (۱۵) و در سال ۱۹۹۰ در کشور پاکستان ۲۰٪ (۲) برآورد شده است. در کشورهای حاشیه خلیج فارس ، مانند عمان و قطر ، در حدود ۳۰٪ سالمونلاها به یکی از داروهای سه گانه کلرامفنیکل ، آمپی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بوده که بیشتر بیماران سابقه مسافرت به هندوستان داشته اند (۱۲،۵). در کشورهای مانند انگلستان ، آفریقای جنوبی و ترکیه ، که از نظر جغرافیایی با کشورهایی که یاد شد فاصله دارند ، شیوع سالمونلاهای مقاوم در برابر درمان ۵۰٪ گزارش شده است (۳،۹،۱۴). در ایران نیز در چندساله اخیر مقاومت سالمونلاها در برابر داروهای متداول در درمان آنها روزبه روز افزایش پیدا کرده است.

بررسی کنونی برای تعیین شیوع مقاومت سالمونلاتیفی در برابر آنتی بیوتیک های معمول در درمان تب تیفوئید و نیز شدت بیماری و عوامل همراه در بیماران مقاوم در برابر درمان انجام شده است.

### نمونه گیری و روش بررسی

این بررسی یک مطالعه مقطعی است که به وسیله آن میزان شیوع سالمونلاتیفی مقاوم در برابر چند دارو تعیین شده است. نمونه مورد بررسی از بیماران مبتلا به تب تیفوئید بستری در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی از فروردین تا اسفندماه ۱۳۷۳ تشکیل شده است. تشخیص بیماران براساس نتیجه مثبت کشت خون قطعی شده است و حساسیت موارد جدا شده

در آزمایشگاه در برابر آنتی بیوتیک های معمول در درمان تب تیفوئیدی ( کلرامفنیکل ، آمپی سیلین و کوتریموکسازول ) با روش دیسک تعیین گردیده است.

### یافته ها

از ۳۹ بیمار مورد بررسی ، ۱۳ نفر (۳۳٪) در برابر کلرامفنیکل ، ۱۵ نفر (۳۸٪) در برابر آمپی سیلین ، ۱۹ نفر (۴۸٪) در برابر کوتریموکسازول و سرانجام ۱۳ نفر (۳۳٪) در برابر هر سه دارو مقاوم بودند ( شترنگه ۱ ).

متغیرهای جنس ، محل سکونت و میزان تحصیلات در بیماران مقاوم و گروه شاهد ، که در برابر یکی از سه داروی یاد شده حساس بودند ، مقایسه شد ولی هیچ یک از نظر آماری معنی دار نبود.

در مقایسه علائم بیماری ( تب ، سردرد ، تهوع ، استفراغ ، درد شکم ، اسهال ، بیوست ، لکه قرمز ، لنفادنوئیتی و اسپنومگالی ) ، علائم آزمایشگاهی ( لوکوپنی ، لوکوسیتوز ، ترومبوسیتونی و آنمی ) و عوارض بیماری ( خونریزی گوارشی و آنفالوئیتی ) در دو گروه ( شترنگه ۲ ) ، تنها در یافته اسپنومگالی و لوکوسیتوز اختلاف معنی دار مشاهده شد به طوری که در گروه حساس ۱۰ نفر (۳۸٪) و در گروه مقاوم یک نفر (۷/۶٪) به اسپنومگالی دچار بودند (  $P < ۰/۰۵$  ). لوکوسیتوز بیشتر از ۱۰۰۰۰ در هیچ یک از افراد گروه حساس مشاهده نشد در حالی که ۵ نفر از افراد گروه مقاوم (۳۸٪) دارای لوکوسیتوز بودند (  $P < ۰/۰۱$  ).

از مجموع ۳۹ بیمار ، ۲۳ نفر با کلرامفنیکل ، دو نفر با آمپی سیلین ، ۳ نفر با کوتریموکسازول ، ۱۰ نفر با سیپروفلوکساسیلین و یک نفر با سفتریاکسون درمان شده اند. متوسط زمان قطع تب با کلرامفنیکل ۴/۹ روز ، با آمپی سیلین ۶/۵ روز ، با کوتریموکسازول ۳/۵ روز ، با سیپروفلوکساسیلین ۴/۹ روز و با سفتریاکسون ۵ روز بوده است. عارضه پان سیتونی در دو نفر از بیمارانی که با کلرامفنیکل درمان شدند دیده شد.

### گفتگو و بهره گیری پایانی

یافته های بررسی کنونی نشان می دهند که درصد درخور توجهی از بیماران (۳۳٪) در برابر سه داروی اساسی در درمان بیماری تیفوئید ( کلرامفنیکل ، آمپی سیلین و کوتریموکسازول ) مقاومند و بنابراین برای درمان اینگونه بیماران باید از داروهای گران قیمت و کمیاب مانند سیپروفلوکساسیلین استفاده شود. باتوجه به شیوع بیماری تیفوئید در کشور ما این میزان مقاومت دارویی همواره باید مورد نظر پزشکان باشد.

دراین بررسی در مقایسه علائم بیماری بین دو گروه حساس و مقاوم ، به غیر از یافته های مربوط به لوکوسیتوز و اسپنومگالی ، تفاوت درخور توجهی مشاهده نشد.

باتوجه به اینکه شمار نمونه در بررسی کتونی بسیار اندک است . بدون تردید تعیین مقاومت چند دارویی سالمونلاتیفی در بیماران مبتلا به تیفوئید در کشور ما به بررسی های بیشتر با نمونه های بزرگتر و با همکاری باکتریولوژیست ها نیاز دارد.

شترنگه ۱ - توزیع فراوانی و فراوانی نسبی بیماران مقاوم و حساس در برابر سه آنتی بیوتیک متداول در درمان تب تیفوئیدی

نوع دارو	مقاوم		حساس *		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کوتریموکسازول	۱۹	٪۴۸	۲۰	٪۵۲	۳۹	٪۱۰۰
کلرامفنیکل	۱۳	٪۳۳	۲۶	٪۶۷	۳۹	٪۱۰۰
آمپی سیلین	۱۵	٪۳۸	۲۴	٪۶۲	۳۹	٪۱۰۰
هرسه نوع دارو	۱۳	٪۳۳	۲۶	٪۶۷	۳۹	٪۱۰۰

\* منظور از حساس در این مورد حساسیت در برابر یک یا چند آنتی بیوتیک سه گانه است.

شترنگه ۲ - مقایسه شیوع علائم مختلف بیماران تیفوئیدی در دو گروه حساس و مقاوم در برابر داروهای سه گانه مورد بررسی

علائم	گروه حساس	گروه مقاوم
تب	۲۶	۱۳
سر درد	۲۰	۱۰
سرفه	۹	۸
خون دماغ	۱۵	۶
تهوع و استفراغ	۱۵	۶
درد شکم	۱۳	۵
پیوست	۷	۳
اسهال	۱۰	۶
زبان خشک	۴	۵
لکه های قرمز	۱۱	۳
لنفادنوپاتی	۱	-
بزرگی طحال	۱۰	۱
لکوسیتوز	-	۵

## کتابنامه

- 1- Aror , R.K. (1992): Multi-drug resistant Salmonella typhi , study of an out-break in Calcutta. Indian. Pediatr ; 29 (1): 61-6.
- 2- Bhutta , ZA (1991): Multi-drug resistant typhoid in children. Rev. Infect. Dis. ; 13(5)832-6.
- 3- Coovadia , Y.M. (1987): An out-break of multi drug resistant Salmonella typhi in South Africa. Trop. Geoge. Med ; 39(1): 64-6.
- 4- Dar. L. (1992): Muti-drug resistant Salmonella typhi in Delhi. Indian. J. Pediatr ; 59(2): 221-4.
- 5- Elshafic , S.S. (1992): Chloramphenicol resistant typhoid fever: An emerging problem in Oman. Scand. J. Infect. Dis ; 24(6): 819-20.
- 6- Halder , K. (1992): Chloramphenicol resistant Salmonella typhi: The cause of recent out-break of enteric fever in Calcutta. Indian. J. Pathol. Microbiol ; 35(1): 11-17.
- 7- Rao , R.S. (1992): An out-break of typhoid due to multi drug resistant Samonella typhi in Pondic Herry. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg ; 86(2): 204-5.
- 8- Rao , R.S. (1993): Emergence of multi drug resistant Salmonella typhi in rural Southern India. Am. Trop. Med. Hyg. ; 48(1): 108-11.
- 9- Rowe , B. (1987): Does Cholramphenicol remain the drug of choice for typhoid? Epidemiol. Infect. ; 98(3): 379-83.
- 10- Saha , M.R. (1992): Occurrance of multi drug resistant Salmonella typhi in Calcutta. Indian J. Med. Res. Jul ; 95: 170-80.
- 11- Talawadeker , N. (1989): Chloramphenicol resistant Salmonella species isolated between 1978 and 1987. J. Postgrad. Med. ; 35(2): 79-82.
- 12- Uwaydan , A.K. (1991): Emergence of anti microbial resistant Salmonella typhi in Qatar.
- 13- Verghes , S.L. (1992): Multi drug resistance in Salmonella isolated from enteric fever cases at Porur (Madras) J. Commun. Dis. ; 24(1): 12-15.
- 14- Willke , A (1989): The susceptibility of Salmonella sp. to various antibiotics. Microbial. Bul. ; 22(1): 19-24 (ABS.).
- 15- Znang , L. (1991): Mechanism of multi resistant Salmonella typhi. Chung - Hua - I - Hsueh - Tsa - chih jun ; 71(6): 374-5(ABS.).