

تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی گونه های شیگلا در بیماران مبتلا به اسهال حاد

دکتر صدیقه حسین پورسنا: استادیار اطفال دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Hossainpours@yahoo.com

دکتر محمدابراهیم رهبانی: استادیار اطفال دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر سولماز نیک وش: دکترای علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۹/۲۴، پذیرش: ۸۵/۳/۱۸

چکیده

زمینه و اهداف: عفونت های ناشی از گونه های شیگلا یکی از علل مهم موربیدیته در دنیا است به علت احتمال ایجاد گونه های مقاوم شیگلا به داروهای ضد میکروبی رایج، تعیین وضعیت حساسیت آنها در هر منطقه ای ضروری به نظر می رسد. هدف این مطالعه تعیین گونه های شیگلا و بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها در بیماران مبتلا به اسهال حاد است.

روش بررسی: در این مطالعه کودکان مبتلا به اسهال حاد که طی سالهای ۱۳۸۱ و ۸۲ به مرکز پزشکی کودکان تبریز مراجعه کرده اند و کشت مدفوع آنها از نظر گونه های شیگلا مثبت بوده از لحاظ حساسیت آنتی بیوتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: در ۴۳ بیمار کشت مدفوع از نظر شیگلا مثبت، در ۳۹ مورد شیگلا فلکسنری و در ۴ مورد شیگلا سونئی جدا شده بود. در شیگلا فلکسنری مقاومت به آمپی سیلین و کوتریموکسازول به ترتیب در ۸۹/۶ و ۸۹/۱ درصد وجود داشته و مقاومت چند دارویی در ۶۷/۸٪ موارد دیده شد. تمام موارد به سفالوسپورین های نسل سوم ونالیدیکسیک اسید حساس بوده. و میزان حساسیت به جنتامایسین، آمیکاسین و کلرامفنیکل به ترتیب ۸۲/۵٪، ۸۹/۸٪، ۶۹٪ بود. هر ۴ مورد شیگلا سونئی به کوتریموکسازول مقاوم و تنها در یک مورد حساسیت به آمپی سیلین وجود داشت.

نتیجه گیری: این یافته ها نشان می دهد که شایعترین گونه در این منطقه شیگلا فلکسنری است که مقاومت گسترده ای به داروهای مصرفی رایج (آمپی سیلین - کوتریموکسازول) نشان می دهد، بنابراین بهتر است از مصرف بی مورد آنتی بیوتیک ها در گاستروآنتریت کودکان برای جلوگیری از ایجاد مقاومت های چند دارویی بیش از حدی که در حال حاضر وجود دارد اجتناب شود.

کلید واژه ها: شیگلا، آنتی بیوتیک، اسهال حاد

مقدمه

کلرا مفنیکل در خاورمیانه، آفریقا، آمریکای جنوبی، اروپا، روسیه و آسیا مشخص شده است (۶-۱). انواعی از شیگلا نیز که به چندین آنتی بیوتیک مقاومند از تمام نقاط دنیا گزارش شده است. مقاومت چند دارویی مخصوصاً در افرادی که از آنتی بیوتیکهای مختلف استفاده کرده اند نظیر بیماران مبتلا به ایدز و یا بیمارانی که اخیراً به مناطقی مسافرت کرده اند که مقاومت شناخته شده وجود دارد، دیده می شود، همچنین کودکان نیکه در مهد کودک نگهداری می شوند نیز در معرض خطر اورگانسیم های مقاوم قرار دارند (۱). بطور معمول شیگلا در آزمایشگاه به سفتریاکسون، سفو تاکسیم، سفیکسیم، نالیدیکسیک اسید و کینولون ها حساس است. میزان مقاومت به آنتی بیوتیک ها و شدت بیماری به سروتیپ شیگلا بستگی دارد، در بیماری های شدیدتر احتمال گونه های مقاوم بیشتر است. بنابراین شیگلا دیسانتری تیپ I به داروهائی که بر روی سایر انواع شیگلا موثر است مقاومت نشان می دهد،

عفونت های ناشی از گونه های مختلف شیگلا یکی از علل مهم مورتالیته و موربیدیته در دنیا است. درمان زودرس شیگلوز با آنتی بیوتیک مناسب سبب تسریع بهبودی، توقف دفع اورگانسیم از مدفوع و کاهش انتشار عفونت می شود. هرچند به علت ایجاد موارد مقاوم و طبیعت خود محدود شونده بیماری در مان موارد خفیف مورد بحث است ولی در صورت شک بالینی به شیگلوز قبل از تائید تشخیص به وسیله کشت، لازم است درمان با داروهای ضد میکروبی شروع و سپس بر اساس نتایج کشت و پاسخ بالینی در مورد ادامه یا تغییر آنتی بیوتیک تصمیم گیری شود، زیرا عدم درمان موارد شدید ممکن است سبب طولانی شدن بیماری، سوء تغذیه و حتی مرگ گردد (۱، ۲).

درمان شیگلا با افزایش میزان مقاومت گونه های شیگلا به آنتی بیوتیک های رایج پیچیده تر شده است. اورگانسیم های مقاوم به آمپی سیلین، تری متوپریم - سولفا متوکسازول، تتراسیکلین و

یافته ها

در مطالعه انجام گرفته بر روی نمونه مدفوع بیماران مبتلا به اسهال حاد در ۴۳ مورد شیگلا رشد کرد که ۳۹ مورد شیگلا فلکسنری و ۴ مورد شیگلا سونئی بود.

نتایج آنتی بیوگرام و میزان مقاومت و حساسیت آنتی بیوتیکی به ترتیب در جدول I آمده است. نتایج آنتی بیوگرام نشان می دهد در شیگلا فلکسنری حداکثر مقاومت دارویی نسبت به کوتریموکسازول و آمپی سیلین وجود دارد که به ترتیب در ۸۹/۶٪ و ۸۹/۱٪ نمونه ها دیده می شود. حساسیت به کلرامفنیکل در ۶۹٪ و نسبت به آمیکاسین و جتتامایسین به ترتیب در ۸۲/۵٪ و ۸۶/۸٪ موارد وجود داشت. صد درصد نمونه ها به سفالوسپورین های نسل سوم و نالیدیکسیک اسید حساس بوده و مقاومت چند دارویی در ۶۷/۸٪ نمونه ها دیده شد.

جدول: فراوانی نسبی حساسیت آنتی بیوتیکی در نمونه های بررسی شده

نام آنتی بیوتیک	حساسیت	مقاومت
امیکاسین	۸۲/۵٪	۱۷/۵٪
آمپی سیلین	۱۰/۳٪	۸۹/۶٪
کو-تریموکسازول	۱۰/۸٪	۸۹/۱٪
کلرامفنیکل	۶۹٪	۳۱٪
سفتریاکسون	۱۰۰٪	-
سفتی زوکسیم	۱۰۰٪	-
جتتامایسین	۸۹/۸٪	۱۰/۲٪
نالیدیکسیک اسید	۱۰۰٪	-

هر ۴ مورد شیگلا سونئی نسبت به کوتریموکسازول مقاوم و تنها یک مورد نسبت به آمپی سیلین حساس ولی تمام موارد به سفالوسپورینهای نسل سوم حساس بودند.

بحث

در کنترل اسهالهای عفونی از جمله شیگلا موضوع مقاومت آنتی بیوتیکی از اهمیت زیادی برخوردار است، چون اگر اورگانیزم به اولین آنتی بیوتیک انتخابی حساس نباشد میزان مورتالیتی و موربیدیتی بالا می رود، همچنین احتمال آنتروپاتی پروتئین لوسینگ نیز در شیگلای مقاوم در صورت استفاده از یک آنتی بیوتیک نامناسب افزایش می یابد (۳-۱).

نتایج مطالعه ما نشان می دهد شیگلا فلکسنری شایعترین گونه در این منطقه است و مقاومت گسترده ای به آمپی سیلین و کوتریموکسازول که به طور رایج در درمان دیسانتری استفاده می شود، دارد. در مطالعاتی که در ایران انجام شده بعد از اشرشیاکولی نوع آنتروپاتوزن شیگلا شایعترین اورگانیزم مسئول (۱۱/۵٪) اسهالهای عفونی در اطفال گزارش شده است که به آنتی بیوتیکهای رایج مصرفی مقاومت بالایی در حدود ۸۷/۸٪ نشان می دهد (۳). در مطالعه ای که طی سالهای ۷۳-۱۳۷۲ بر روی اسهالهای تابستانی در تبریز انجام گرفته است نشان می دهد شیگلا بعد از اشرشیاکولی شایعترین اورگانیزم بوده و ۲۰٪ موارد را شامل

همچنین مقاومت چند دارویی در شیگلا دیسانتری تیپ I نسبت به شیگلا فلکسنری بیشتر بوده و در شیگلا فلکسنری نیز مقاومت بیشتر از نوع سونئی است، بطوریکه موارد مقاوم باسیل شیگلا دیسانتری به نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکسازین از آفریقا و آسیا گزارش شده و شیگلا فلکسنری مقاوم به نالیدیکسیک اسید نیز گاه گاهی تشخیص داده می شود (۱). در کشورهای توسعه یافته شایعترین گونه، شیگلا سونئی است که ۷۰٪ موارد عفونت ناشی از شیگلا را شامل شده و ۲۵٪ موارد به علت شیگلا فلکسنری ایجاد می شود، ولی در کشورهای در حال توسعه این نسبت برعکس بوده و بعضی مواقع نیز همه گیرهای ناشی از شیگلا دیسانتری تیپ I دیده می شود (۱).

بعد از شروع درمان وقتی اورگانیزم بعنوان مقاوم مورد شک قرار می گیرد که تب مداوم، مدفوع خونی شدید و عدم تغییر در دفعات مدفوع تا روز سوم درمان ادامه یابد. وجود لکوسیت فراوان در مدفوع (بیش از ۵۰ عدد در هر میدان بزرگ میکروسکوپی) و اریتروسیت (بیش از ۵ عدد در هر میدان بزرگ میکروسکوپی) نیز نشان دهنده مقاومت است (۱).

چون سروتیپ شایع و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی شیگلا از سالی به سال دیگر و در مناطق مختلف فرق می کند، بررسی های پرئودیک برای تعیین حساسیت گونه های جدا شده در هر منطقه ضروری است (۲-۴). طی دو دهه گذشته مطالعاتی بر روی انواع شیگلا و مقاومت آنتی بیوتیکی در مناطق مختلف ایران انجام شده، ما هم تصمیم گرفتیم مطالعه ای بر روی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در گونه های جدا شده شیگلا در مرکز پزشکی کودکان تبریز انجام دهیم.

مواد و روش ها

این بررسی یک مطالعه توصیفی است که در آن کودکان مبتلا به اسهال حاد که طی سالهای ۱۳۸۱ و ۸۲ به مرکز پزشکی کودکان تبریز مراجعه کرده و کشت مدفوع آنها از نظر گونه های شیگلا مثبت بود از لحاظ تست حساسیت آنتی بیوتیکی مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه مدفوع بیماران با استفاده از روش های استاندارد (محیط کشت هینتون آگار و مک - کانکی Mcconkey) از نظر شیگلا کشت داده شده و تست حساسیت آنتی بیوتیکی با بکارگیری متد استاندارد دیسک دیفیوژن انجام گردید. دیسک های آنتی بیوتیکی مورد استفاده ساخت کارخانه ایران دارو پادتن طب و شامل آمپی سیلین، کوتریموکسازول، کلرامفنیکل، امیکاسین، جتتامایسین، سفتی سوکسیم، سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکسازین بود. از دیسکهای سفوتاکسیم و سفتریاکسون به ترتیب در ۱۸ و ۱۲ مورد و از دیسکهای سیپروفلوکسازین و نالیدیکسیک اسید در ۱۱ و ۸ مورد استفاده شد. پس از ۲۴ ساعت با مشاهده هاله عدم رشد پاتوژن در محیط کشت از لحاظ حساسیت یا مقاومت به آنتی بیوتیک بررسی و گزارش گردید.

در مطالعات انجام شده در کویت و عربستان سعودی نیز شیگلا فلکسنری شیوع بیشتری داشته و شیگلا سونئی در ردیف بعدی قرار دارد که تقریباً با مطالعه ما مشابه است (۱۲).
در آمریکا ۷۰٪ موارد شیگلور به علت شیگلا سونئی و ۳۰٪ بقیه بوسیله شیگلا فلکسنری ایجاد می شود. در سالهای اخیر گزارشاتی از اروپا و ژاپن می رسد که نشان می دهد اپیدمیولوژی شیگلا در اروپا و شرق دور تغییر یافته، بطوریکه قبلاً شیگلا دیسانتری و شیگلا فلکسنری شیوع بیشتری داشته، ولی در سالهای اخیر شیگلا سونئی و شیگلا فلکسنری شایع شده اند. به نظر می رسد علت این تغییرات اصلاح وضعیت بهداشتی و نشانه انتقال آسان شیگلا فلکسنری نسبت به شیگلا سونئی است (۱۲، ۵).
انتخاب داروبرای درمان بیماران مبتلا به شیگلوز منوط به آگاهی پزشک از حساسیت منطقه ای شیگلا به آنتی بیوتیک ها است. مطالعه ما نشان می دهد صددرصد موارد شیگلا به سفالوسپورینهای نسل سوم و نالید یکسید اسید حساسیت دارد. هرچند شیگلا فلکسنری مقاوم به نالیدیکسید اسید از کشورهای آسیای شرقی و آفریقا گزارش می شود (۴، ۱۳) ولی مقاومت گسترده ای به آمپی سیلین و کوتریموکسازول نشان می دهد. نتیجه گیری مطالعه نشان داد که چون حساسیت آنتی بیوتیکی شیگلا سالانه در حال تغییر است، ایجاد یک سیستم ملی برای انجام مطالعاتی بر روی گونه های جدا شده و تعیین الگوی مقاومت آنها به آنتی بیوتیکهای رایج ضروری به نظر می رسد.

می شود. از نظر شیوع گونه های مختلف نیز شیگلا فلکسنری در (۶۳/۴٪) موارد و سپس به ترتیب شیگلا بوئیدی (۲۴٪)، شیگلا سونئی (۶٪) و شیگلا دیسانتری (۵٪) قرار داشتند. ۷۲٪ گونه های جدا شده به آمپی سیلین و ۶۰٪ به تری متوپریم - سولفامتوکسازول و ۱۰٪ به نالید یکسید اسید مقاومت نشان داده بودند که در مقایسه با مطالعه ما به نظر می رسد میزان مقاومت به آمپی سیلین و تری متوپریم - سولفامتوکسازول طی سالهای اخیر افزایش یافته است (۷).
مطالعات انجام گرفته در اصفهان و کرج نیز نشان می دهد شایعترین گونه شیگلا نوع فلکسنری می باشد و از نظر مقاومت داروئی تقریباً با مطالعه ما مطابقت دارد (۳، ۸).

در بررسیهای مختلفی نیز که در هند و پاکستان به عمل آمده شیگلا فلکسنری شایعترین گونه بوده، بطوریکه در مطالعه ای که در سالهای ۲۰۰۱-۲۰۰۴ در کلکته هندوستان انجام شده شایعترین گونه جدا شده شیگلا فلکسنری (۶۰٪)، و سپس به ترتیب شیگلا سونئی، دیسانتری و بوئیدی قرار داشتند که تقریباً تمام موارد شیگلا فلکسنری به آمپی سیلین، کوتریموکسازول، تتراسیکلین، نالید یکسید اسید و فلوروکینولون ها مقاوم بودند (۱۰). در مطالعه دیگری که در سالهای ۲۰۰۲-۲۰۰۳ در کراچی پاکستان انجام شده، گونه شایع، شیگلا فلکسنری و بعد شیگلا سونئی بوده که تمام موارد به اوفلوکسازون سین و سفتریاکسون حساس ولی مقاومت بالائی به کوتریموکسازول (۸۷/۷٪) و آمپی سیلین (۵۵/۵٪) داشتند (۱۱).

References

1. Cleary TG. Shigella. In: Feigin RD, Cherry JD, Demomler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of pediatric infectious Diseases*. 5th ed, Saunders, 2004; 1459-1469.
2. Mates A, Eyny D, Philo S. Antimicrobial resistance trends in shigella serogroups isolated in israel. 1990 - 1995. *Clin Microbial Infect Dis*. 2000; **19**: 108 - 111.
3. کردی داریان ر. تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در ۲۰۵ مورد کودک مبتلا به عفونت شیگلانی مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء اصفهان طی سالهای ۸۲-۱۳۷۹. همایش سالانه انجمن پزشکان کودکان ایران و بیست و پنجمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب. ۵ تا ۹ اردیبهشت ۱۳۸۳. صفحه ۱۵۶-۱۶۳.
4. Egah DZ, Bamwat EB, Auda ES, Allanana JA, Danung ML, Damen JG. Multiple drug resistant strains of shigella isolated in Jos, Central Nigera. *Nigeria postgrad Med J*. 2003; **10**(3); 154- 6.
5. Panigrahi D, Agarwal KC, Verma AD, Dubey ML. Incidence of shigellosis and multi-drug resistant shigella: A ten year study. *J Trop Med Hyg*. 1987; **90**: 25-9
6. Lee WS, Puthuchery SD. Species distribution and antibiotic resistance of shigella isolates in an urban community in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2003; **58**(2): 262
7. دکتر بیلان ن، احمدیان ع، موسوی س. بررسی نقش شیگلا در اسهال های تابستانی در بیمارستان های کودکان تبریز، پایان نامه دکتری تخصصی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۱۳۷۲-۷۳
8. Moez Ardalan K, Zali MR, Dallal MM, Hemami MR, Salmanzadeh-Ahrabi S. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of shigella species among patients with acute diarrhea in Karaj, Tehran, Iran. *J Health popul Nutr*. 2003; **21**(2): 96-102.
9. Khan MU. Roy NC, Islam R. Hug I. Stoll B, Fourteen years of shigellosis in Dhaka: an epidemiological analysis. *Int J Epidemiol*. 1985; **14**: 607 - 13.
10. Pazhani GP, Ramamurby T, Mitra U, Bhattacharya SK, Niyogi SK. Species diversity and antimicrobial resistance of shigella spp. isolated between 2001 and 2004 from hospitalized children with disrrhea

- in Kolkata (Calcuta) India. *Epidemiol Infect.* 2005; 1089-950.
11. Zafar A, Sabir N, Bhutta A. Frequency of isolation of shigella serogroups/ serotypes and their antimicrobial susceptibility pattern in children from slum areas in Karachi. *J pak Med Assoc.* 2005; 184-8.
 12. Kagalwalla AF, Khan SN, Kagalwalla YA, Alola S, Yaish H. Childhood Shigellosis in Saudi Arabia. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; **11**: 215 – 9
 13. Kantor HS, Bacterial Enteritis. In: Braude AE, Davis CE, Fierer J, eds. *Infectious Diseases and Medical in Microbiology*. Philadelphia: Saunders, 1988; 897-9.