

## تقييم حساسية جرثومة *Salmonella typhi* للمضادات الحيوية المستخدمة لعلاج حمى التايفوئيد في محافظة نينوى

محسن أيوب عيسى  
قسم علوم الحياة / كلية العلوم  
جامعة الموصل

بشرى دلي حمد  
قسم علوم الحياة / كلية التربية  
جامعة الموصل

القبول

٢٠٠٨ / ١٢ / ٠١

الاستلام

٢٠٠٨ / ٠٦ / ١٨

### Abstract

This search was conducted to evaluate *Salmonella typhi* sensitivity towards some antibiotics used for treatment typhoid fever in Nenavah province, the results showed that there is a clear differences in sensitivity of local isolates towards the used antibiotics compared with standard isolate. these isolates were sensitive to Ciprofloxacin and Norfloxacin, but effect of Tetracycline on both local and standard isolates was intermediate, as for Chloramphenicol there was a differences in sensitivity towards it, where the local isolates were sensitive, whereas, the standard isolate was resistant. One of the important that the three local isolates were resistant to the rest of other antibiotics Trimethoprim, Amoxicillin, Ampicillin, Rifampin in spite of the importance of this antibiotics prescribed by the physicians of Nenavah province for Typhoid fever Treatment.

### الخلاصة

اجري هذا البحث بهدف تقييم حساسية جرثومة *S.typhi* تجاه انواع من المضادات الحيوية المستخدمة في علاج حمى التايفوئيد في محافظة نينوى . بينت النتائج ان هنالك تبايناً واضحاً في حساسية العزلات المحلية تجاه المضادات المستخدمة مقارنةً بالعزلة القياسية اذ كانت هذه العزلات حساسة للمضادات Ciprofloxacin والمضاد Norfloxacin، أما المضاد Tetracycline فقد أظهرت كل من العزلات القياسية والمحلية حساسية متوسطة به ، أما المضاد

Chloramphenicol فقد اظهرت العزلات تبايناً تباين في الحساسية تجاهه حيث كانت العزلات المحلية حساسة في حين كانت العزلة القياسية مقاومة ، أظهرت النتائج كذلك إن العزلات المحلية الثلاثة كانت مقاومة لبقية المضادات المدروسة Trimethoprim, Amoxicillin, Ampicillin, Rifampin على الرغم من أهمية هذه المضادات التي وصفها الاطباء لمعالجة حمى التايفوئيد في محافظة نينوى.

### المقدمة

استخدمت المضادات الحيوية لعلاج حمى التايفوئيد وهذه المضادات توقف نمو جرثومة التايفوئيد وتؤدي الى التقليل من حالات الوفاة بحمى التايفوئيد ومنذ عام (١٩٤٨) استخدم الكلورامفينيكول Chloramphenicol وهو العلاج السائد في علاج حمى التايفوئيد ومازال يعد علاجاً قياسيماً في عدد من الدول النامية ولكن سجلت منذ عام (١٩٦٠) ظهور عزلات من بكتريا *S.typhi* المقاومة للكلورامفينيكول ناهيك عن الاعراض الجانبية لهذا العلاج مما ادى الى ان تحل مضادات حيوية اخرى محله منها الامبسلين Ampicillin و Co-trimoxazol التي يمكن استخدامها بدل الكلورامفينيكول ، والاموكسيسيلين Amoxycillin وهو احد مشتقات الامبسلين ولكن ينتج عنه تركيز عالٍ في المصل واثبتت الدراسات انه يعد بديلاً حقيقياً للكلورامفينيكول ويعد الاموكسيلين والكوترايموكسازول اكثر اماناً في علاج الاطفال والنساء الحوامل على الرغم من ظهور عزلات من بكتريا *S.typhi* المقاومة لهذه المضادات (٢،١).

ينصح حالياً باستخدام مجموعة الكينولون Quinolones مثل السبروفلوكساسين Ciprofloxacin الذي يعد الدواء الامثل لعلاج حمى التايفوئيد المقاومة للعقاقير المتعددة، فضلاً عن الجيل الثالث من السيفالوسبورين مثل سيفترايكون Ceftriaxone بوصفه مضاداً حيوياً مهماً لعلاج حمى التايفوئيد (٣).

وقد استعملت مضادات حيوية كثيرة بدرجات متفاوتة من النجاح مثل السيفاتاكسيم وازثرومايسين Azithromycine و سيفوبيرازون Cefoperazone وفلوكساسين Floxacin وليفوفلوكساسين Levofloxacin وعلى الرغم من ذلك فقد ظهرت سلالات من بكتريا *S.typhi* مقاومة للسيفاتاكسيم (٤).

ان الاستخدام المحدود لطريقة الزرع في تشخيص الاصابة بجرثومة السالمونيلا في الدول النامية بشكل خاص على الرغم من اهميتها وحساسيتها سواء كان بسبب كلفتها ام بسبب احتياجها الى وقت طويل نسبياً ينعكس على عدم اجراء اختبار الحساسية للمضادات الحيوية الذي يعتمد على هذه الطريقة علماً ان هنالك زي ادة واضحة وكبيرة في العزلات المقاومة للمضادات الحيوية التي يكون عدد منها سبباً في الموجات الوبائية التي تحدث في الدول النامية على نحو خاص ومجموعة من هذه العزلات تكون مقاومة حتى للعلاجات التقليدية لحمى

التايفوئيد وكذلك والأجيال الحديثة من المضادات الحيوية و هنالك اهمال كبير في هذا الجانب يدفع ثمنه المريض من وضعه الصحي والاقتصادي وربما حياته (٥، ٦).

ويعد العراق بوصفه احدى الدول النامية وجزءاً من قارة اسيا موبواً بمرض حمى التايفوئيد ويعاني موضوع العلاج لهذا المرض من ضعف واهمال يضاف الى الواقع المعيشي والصحي المتدني الذي يعاني منه البلد مما جعل هذا المرض مشكله صحية مستمرة فيه ، وعليه تهدف هذه الدراسة الى تقييم معالجة هذا المرض من خلال تقييم فعالية المضادات الحيوية المستخدمة تجاه هذه الجرثومة والتي يصفها عادة الاطباء في محافظة نينوى.

## المواد وطرائق العمل

### (١) الاستبيان

وقد شمل الاستبيان (٩٣) من الأطباء معظمهم في اختصاص الباطنية ويمثلون اعماراً وأجناساً وأماكن عمل متنوعة وتضمنت استمارة الاستبيان الاسئلة التالية:

- (١) ما هو العلاج الذي تصفه عادة لمرضى التايفوئيد؟ (خاصة بما يتعلق بالمضاد الحيوي Antibiotic).
- (٢) هل تعتمد على فحص الحساسية للمضادات الحيوية قبل وصف العلاج.

### (٢) العزلات البكتيرية

تم الحصول على السلالة القياسية لجرثومة *S.typhi* من قسم علوم الحياة /كلية العلوم/جامعة الموصل ومصدرها معهد السالمونيلا في بغداد أما العزلات المحلية فقد تم الحصول عليها من دراسات سابقة في نفس القسم المذكور أنفاً (٧، ٨).

### (٣) أقراص المضادات الحيوية Antibiotic disc

استخدمت الأقراص المجهزة من شركة (BIOANALYSE LTD. TURKEY) اذ اختيرت المضادات الحيوية الآتية واعتماداً على ما ورد في نتائج استمارات الاستبيان في هذا البحث:

Norfloxacin	(NOR)	Chloramphenicol	(C)
Tetracycline	(TE)	Ciprofloxacin	(Cip)
Rifampin	(RA)	Trimethoprim	(Sxt)
Ampicillin	(Am)	Amoxicillin	(Amc)

### (٤) طريقة العمل

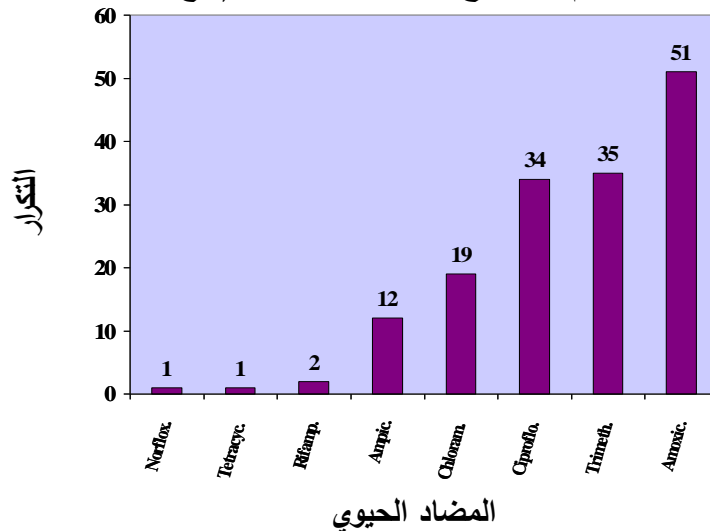
استخدمت طريقة Kirby-Bauer method المحورة (٩). لإجراء هذا الاختبار اذ أجري فحص الحساسية للعزلة القياسية والعزلات المحلية تجاه الم ضادات الحيوية التي توصف عادةً لمرضى التايفوئيد في محافظة نينوى.

حضر وسط الأكار المغذي المعقم والمبرد إلى درجة (٤٥-٥٠) م وسكب في الأطباق وحفظت الأطباق في الثلاجة بدرجة حرارة (٤) م ولمدة ليلة واحدة. ثم نقلت (٣-٥) مستعمرات جرثومية إلى أنابيب حاوية (٥) مل للمحلول الملحي الفسيولوجي Normal Saline وقورنت كثافة هذا المعلق الجرثومية بانوبية ماكفرلند القياسية Macfarland Standards No.1 للحصول على تركيز الخلايا (١٠<sup>٨</sup>) خلية / سم<sup>٣</sup> وبعدها تم غمر ماسحة قطنية معقمة في الأنبوب الحاوي على المعلق الجرثومي بعدها استخدمت هذه الماسحة القطنية لنشر المعلق على سطح الأكار المغذي ، ولحدوث التشرب ترك العالق على سطح الوسط عدة دقائق ثم ثبتت المضادات الحيوية بواسطة ملقط معقم بواقع أربعة اقراص في كل طبق وعمل مكررين لكل حالة (٩).

حضنت الأطباق في درجة حرارة (٣٧) م لمدة (٢٤) ساعة ثم لوحظت المناطق الرائقة حول القرص (منطقة التثبيط) إذ قيس قطر منطقة التثبيط وقورنت النتائج بالمراجع القياسية الخاصة بتأثير المضادات الحيوية المستخدمة.

### النتائج والمناقشة

يوضح الشكل ١ تكرار المضادات الحيوية التي وصفها الأطباء قيد الاستبيان والذين أجريت عليهم الدراسة الاستبائية في هذا البحث لأنواع من المضادات الحيوية إذ يلاحظ إن هنالك تنوعاً في وصف هذه المضادات Amoxicillin و Trimethoprim و Tetracycline و Chloramphenicol و Ampicillin و Rifampin و Norfloxacin وكان عدد من هؤلاء الأطباء يكتفي بوصف نوع واحد من هذه المضادات وآخر يصف نوعين وكان بعضهم يأخذ نوع المريض بالحسبان (بالغ أو طفل أو حامل ...).



الشكل ١ : يمثل تكرار المضادات الحيوية التي وصفها الأطباء قيد الاستبيان

ويلاحظ كذلك أن هنالك تركيزاً على عدد من أنواع المضادات الحيوية فالمضاد Amoxicillin كان الأكثر تكراراً (٥١) مرة تلاه المضادان Trimethoprim

و Ciprofloxacin (٣٥) و (٣٤) على التوالي ثم المضاد المضاد Chloramphenicol ثم المضاد Ampicillin (١٢) مرة أما المضادات المتبقية فكانت محدودة في وصفها لعلاج هذا المرض.

ومن الأمور المهمة التي تؤخذ بالحسبان خلال وصف العلاج هو مدى الافادة من المعايير العلمية التي تحكم اختيار نوع محدد من المضادات الحيوية دون غيره خاصة عند توفر أكثر من مضاد حيوي مؤثر في الجرثومة المسببة للمرض ومن هذه المعايير السمية او التأثيرات الجانبية السلبية التي قد يسببها المضاد الحيوي وقدرته على التنشيط أو قتل الجرثومة بأسرع وقت و كذلك منع حالات الانتكاس Relapses وظهور الحاملين المزمنين للمرض Chronic Carrier وتعقيم الأنسجة المصابة وإمكان إعطائه بشكل سهل للمريض خاصة من خلال الفم وجرعات يومية صغيرة (١٠، ١١).

يبدو إن هذه المعايير أو غيرها لم تكن جاهزة دوماً في تفكير كثير من الاطباء قيد الاستبيان عند وصفهم للعلاج ومع ذلك فهناك اهتمام بعدد من هذه المعايير ولاسيما موضوع التأثيرات الجانبية للعلاجات وهذا ما قد يفسر استخدامهم الواسع للمضاد Amoxicillin الأكثر أماناً مقارنةً بالأنواع الأخرى.

ويبين الجدول ١ نتائج فحص الحساسية تجاه المضادات الحيوية لأربعة أنواع من العزلات التابعة لجرثومة *S. typhi* واحدة منها قياسية وثلاث منها اختيرت من بين العزلات التي تم الحصول عليها في تجارب العزل والتشخيص والزرع في دراسات سابقة وقد استخدمت المضادات الحيوية التي اعتاد الأطباء وصفها في محافظة نينوى تجاه مرض التايفوئيد والمبين تكرار استخدامها في الشكل ١ .

الجدول ١ : يبين نتائج فحص الحساسية للمضادات الحياتية المتداولة تجاه جرثومة *S.typhi* في محافظة نينوى.

قطر التنشيط (ملم) وحساسية العزلات المدروسة			السلالة القياسية	Susceptible	Intermediate	Resistant	نوع المضاد الحيوي	ت
٣	٢	١						
33 (S)	34 (S)	35 (S)	20 (I)	≥21	16-20	≤15	Ciprofloxacin	-١
30 (S)	29 (S)	31 (S)	14 (R)	≥17	13-16	≤12	Norfloxacin	-٢
17 (I)	18 (I)	18 (I)	15 (I)	≥19	15-18	≤14	Tetracycline	-٣
19 (S)	18 (S)	17 (I)	10 (R)	≥18	13-17	≤12	Chloramphenicol	-٤
8 (R)	9 (R)	8 (R)	11 (R)	≥16	-	≤15	Rifampin	-٥
9 (R)	8 (R)	10 (R)	20 (S)	≥14	12-13	≤11	Ampicillin	-٦
8 (R)	9 (R)	9 (R)	24 (S)	≥18	14-17	≤13	Amoxicillin	-٧
8 (R)	9 (R)	10 (R)	9 (R)	≥16	11-15	≤10	Trimethoprim	-٨

Susceptible : S حساسة

Intermediate : I متوسطة

**Resistant : R مقاومة**

نلاحظ من الجدول ١ أن هنالك تبايناً واضحاً في حساسية العزلات المحلية تجاه المضادات المستخدمة مقارنة بالعزلة القياسية إذ نجد أن العزلات المحلية كانت جميعها حساسة تجاه المضاد Ciprofloxacin في حين كانت العزلة القياسية متوسطة Intermediate في حساسيتها تجاه هذا المضاد الذي يعد من المضادات المهمة واسعة الطيف من مجموعة Quinolones الذي يتداخل في تأثيره مع الانزيمات المسؤولة عن استنساخ DNA في الخلية البكتيرية (١٣) وهذا المضاد يستخدم على المستوى العالمي بديلاً ملائماً للمضادات الأخرى خاصة Chloramphenicol، وعند ظهور حالات المقاومة تجاه هذا المضاد والتي قد نشأت عن الاستخدام المكثف وغير المنظم لمضاد Ciprofloxacin قد أشر ظهور عزلات مقاومة لهذا المضاد (١٤) ومع ذلك فإن استخدامه في محافظة نينوى تجاه مرض التايفوئيد يمثل بنسبة عالية الشكل ١ علماً أن هناك العديد من التحفظات بشأن استخدامه بسبب الآثار الجانبية الضارة التي تجعل الأطباء حذرين في وصفه خاصة للأطفال والنساء الحوامل وغيره (١٥)، (١٦).

يلاحظ كذلك في الجدول ١ أن المضاد المشابه للـ Ciprofloxacin وهو Norfloxacin الذي يرتقي كذلك الى مجموعة Quinolones كان له تأثير مشابه في العزلات المحلية الثلاث في حين كانت العزلة القياسية مقاومة لهذا المضاد ويبدو أن هذه العزلة غير متأثرة على نحو كبير بهذه المجموعة من المضادات أما المضاد Tetracycline فقد كانت العزلات المحلية والقياسية جميعاً متوسطة Intermediate في تأثيرها بهذا المضاد الذي يستخدم منذ مدة طويلة تجاه أنواع مختلفة من الجراثيم مما يجعل احتمالية تطور حالات المقاومة تجاهه واردة (١٢، ١٧).

أما Chloramphenicol فهو المضاد الأكثر أهمية وقد استخدم منذ وقت مبكر ١٩٤٨ علاجاً فعالاً لحالات حمى التايفوئيد وبقي الاختيار الأفضل لمعالجة هذه الحالات إلى غاية عقد السبعينيات من القرن الماضي إذ بدأت العزلات المقاومة له بالظهور والانتشار كما ظهر الاهتمام على نحو واضح بالآثار الجانبية السلبية التي ترافق الاستخدام المكثف لهذا المضاد على جسم الإنسان خاصة فيما يتعلق بتأثيراته في ا لصفحات الدموية وتسببه في حالة فقر الدم للأفراد قيد العلاج وغيرها لذا كانت هنالك دوماً دراسات لاستبدال هذا المضاد في علاج حمى التايفوئيد ، وفي دراستنا اظهرت عزلتان من العزلات المحلية حساسية تجاهه وأخرى متوسطة أما القياسية فمقاومة ، ويبدو أن الأطباء في محافظة نينوى لم يعطوا هذا المضاد الأهمية الأساسية في وصفه علاجاً لحمى التايفوئيد انطلاقاً من السليبيات المذكورة آنفاً الشكل ١ (١٤).

يلاحظ كذلك من النتائج أن العزلات المحلية الثلاث كانت مقاومة لبقية المضادات الحيوية المدروسة Rifampin و Ampicillin و Amoxicillin و Trimethoprim أما العزلة القياسية فكانت حساسة تجاه كل من Ampicillin و Amoxicillin . إن مقاومة العزلات المحلية جميعاً للمضاد Amoxicillin الذي يعد الأكثر استخداماً من الأطباء كما هو ملاحظ في الشكل ١ يعد إشارة مهمة إلى عدم فائدة استخدامه في علاج هذه الحالات على المستوى المحلي ويبدو أن هذا الاستخدام الواسع للمضاد كان له في المقابل رد فعل في تطور المقاومة تجاهه على نحو واضح على الرغم من استخدامه الأمين الذي يشجع الأطباء على وصفه بنسبة أكبر من غيره من المضادات الحيوية وهذا ينطبق على المضاد الحيوي Trimethoprim الذي كان استخدامه عالياً بحسب الدراسة الاستيعابية ولكن العزلات المحلية الثلاث كانت مقاومة له فضلاً عن العزلة القياسية وكما ذكر سابقاً فإن الاستخدام المكثف وغير المنظم لهذه العلاجات ضمن المجتمع المحدود يؤدي حتماً إلى تنامي العزلات المقاومة للعقاقير وتطورها مما يعيد من المشكلات الصحية الخطيرة لصعوبة السيطرة عليها والصور ١ و ٢ و ٣ توضح حساسية العزلات المستخدمة تجاه المضادات المدروسة والمبينة نتائجها في الجدول ١ .

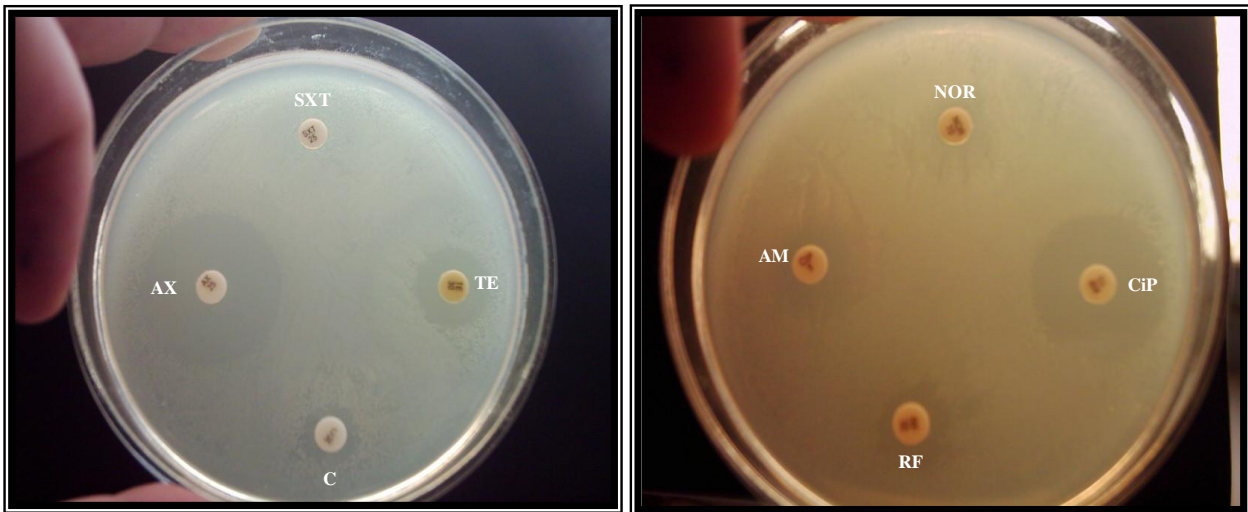
إن نتائج هذه الدراسة تؤكد بوضوح على أهمية إجراء فحص الحساسية للمضادات الحيوية قبل وصف العلاج الخاص بجرثومة *S. typhi* بسبب تطور ووجود حالات المقاومة للعلاج وتطورها علماً أن هذا الفحص مهم إلى حد كبير فيما يتعلق بهذا المرض في محافظة نينوى وإن الأطباء يعتمدون على خبراتهم الخاصة في وصف العلاج ، وإن العزلات المقاومة لمضاد واحد أو أكثر أصبحت من الحالات المألوفة على المستوى العالمي حتى في الدول المتقدمة وهناك دراسات مستمرة بشأن هذا الموضوع لأهميته ، ومنها الدراسات المتقدمة في البيولوجي الجزيئي في تحديد الجينات المسؤولة عن المقاومة (في البلازميدات) لجعل الصورة أكثر وضوحاً ودقة في التعامل مع هذه الحالات الخطرة من أنواع الجرثومة والسيطرة عليها.



الصورة ١ : توضح حساسية العزلة الاولى المحلية لجرثومة *S. typhi* تجاه المضادات الحيوية المدروسة .



الصورة ٢ : توضح حساسية العزلة الثانية المحلية لجرثومة *S. typhi* تجاه المضادات الحيوية المدروسة .



الصورة ٣ : توضح حساسية العزلة القياسية لجرثومة *S. typhi* تجاه المضادات الحيوية المدروسة .



## المصادر

- 1) Khan, M. H., Ain, Q. and Jamil, H. (1996). Multi-drug resistant typhoid in adults. J College Phys Surg Pakistan., 6: 33-35.
- 2) Langevelde, D., Kwappenberg, K. M. C., Groeneveld, P. H. P., Mattie, H. and Dissel, J. T. (1998). Antibiotic-induced lipopolysaccharide (LPS) release from *Salmonella typhi*: delay between Killing by ceftazidime and imipenem and release of LPs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 42(4): 739-743.
- 3) Limson B.M., (1995). Short course quinolone therapy of typhoid fever in developing countries., 49(2): 136-138.
- 4) EL-Mahdy, A., El-Din, M. S., EL-Nagdi, M. and EL-Desouky, M. (1993). Multiresistance *Salmonella typhi* to different antibiotics. New Egypt. J. Med., 9: 791-796.
- 5) Thong, K., Cheong, Y., Puthuchery, S., Koi, C. L. and Pang, T. (1994). Epidemiologic analysis of sporadic *Salmonella typhi* isolates and those from outbreaks by pulse-field gel electrophoresis. J. Clin Microbiol., 32 : 1135 – 41.
- 6) The World Health Report. (2004). Fighting disease Fostering development. WHO, Geneva.
- 7) Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C. and Winn, W. C. (1997). Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5<sup>th</sup> ed. J. B. Lippincott company, New York.
- 8) Cruickshank, R., Duguid, J. P., Marmion, B. P. and Swain, R. H. A. (1975). Medical Microbiology The practice of Microbiology 12<sup>th</sup> ed. Churchill living Stone. Edinburgh.
- 9) Vandepitte, L., Engbac, K., Pito, P. and Heuch, C. C. (1991). Basic Laboratory procedures in Clinical Bacteriology. World Health Organization. Geneva.
- 10) Gniadkowski, M., I. Schneider, A. Palucha, R. Jungwirth, B. Mikiewicz, and A. Bauernfeind. (1998). cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae isolates from a hospital in Warsaw, Poland: identification of new CTX-M-3 cefotaxime-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase that is closely related to the CTX-M-1/MEN-1 enzyme. Antimicrob-Agents Chemother 42:827-832.

- 11) Winokur, p., Brueggeman, A., Desalvo, D., Hoffmann, L., Apley, M., Uhlenhopp, E., Pfaller, M. and Doern, G. (2001). Animal and human multidrug-resistant. Cefalosporin resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2Ampc.  $\beta$ -lactamase, antimicrobial Agents and chemotherapy, 44: 2777: 2783.
- 12) Simarro, E., F. Navarro, J. Ruiz, E. Miro, J. Gomez, and B. Mirelis. (2000). *Salmonella enterica* serovar Virchow with CTX-M- like  $\beta$ -lactamase in Spain. J. Clin. Microbiol. 38: 4676-4678.
- 13) Ruiz, J., J.Gomez, M. M. Navia, A. Ribera, J. M. Sierra, F. Marco, JMensa. and J. Vila. (2002). High prevalence of nalidixic acid resistance ciprofloxacin susceptible phenotype among clinical isolates of *Escherichia coli* and other. Entero-bacteriaceae. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 42: 257-261.
- 14) Gebre-Yohannes, A., Tekle, B. and Limenish, Y. (1992). Chloramphenicol resistant *salmonella typhi* from a patient in Addis Ababa Ethiop. med. J., 30 (2) p 119-22.
- 15) Andrews, W. H. (1996). Evaluation of methods for the detection of *Salmonella* in food. J. Ao Ac international., 79: 4-12.
- 16) Boer, E. (1998). Update on media for isolation of Enterobacteriaceae from foods. International J. food Microbiology., 45: 43-53.
- 17) Gray, L. D. (1995). *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* and *Yersinia*, P.450-456. Inp. R. Murray, E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, and R. H. Tenover ed. Manual of clinical microbiology, 6th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.