میزان مقاومت به فلوروکینولونها در سالمونلاهای جدا شده ازموارد اسهال حاد در بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای تهران

محمد حمیدیان[۱*]، مرسده تاجبخش[۲]، سید مصطفی پیغمبری[۳]، حسین دبیری[۴]، لیلا شکر زاده[۵] ، مریم رضا دهباشی[۵] و محمد رضا زالی[۶]

۱.کارشناس ارشد میکروبیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دایره بیماریهای ناشی از غذا و اسهالهای مزمن
۲.کارشناس ارشد زیست شناسی گرایش میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دایره بیماریهای ناشی از غذا و اسهالهای مزمن
۳.دکترای تخصصی میکروبیولوژی و ایمونولوژی دامی, گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران
۴.دکترای تخصصی میکروبیولوژی پزشکی, مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دایره بیماریهای ناشی از غذا و اسهالهای مزمن
۵.کارشناس ارشد میکروبیولوژی, مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دایره بیماریهای ناشی از غذا و اسهالهای مزمن
۶.فوق تخصص بیماریهای گوارش، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی برای مکاتبه:** ولنجک، خیابان یمن، خیابان تابناک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ، مرکز تحقیقات گوارش و کبد و بیماریهای اسهالی مزمن.
تلفن ۲۲۴۳۲۵۱۸، نمابر ۲۲۴۳۲۵۱۷ ، mohamidian@gmail.com

دریافت مقاله: مهر هشتاد و هفت پذیرش برای چاپ: آذر هشتاد و هفت

چکیده

سابقه و هدف: *مقاومت های چندگانه در پاتوژنهای شایع از دیر باز مورد توجه جامعه پزشکی بوده است. سالمونلا یکی از شایع ترین باکتریهای منتقل شونده از حیوانات به مواد غذایی و انسانها است. این باکتری به دلیل تنوع مخازن حیوانی یکی از مهمترین عوامل بیماریهای منتقله از غذا و یکی از مشکلات بهداشتی محسوب میشود. نالیدیکسیک اسید از آنتی بیوتیکهای گروه کینولونها میباشد که اثرات بسیار خوبی در درمان سالمونلا های مقاوم به آنتی بیوتیکها دارد. از طرفی در سالهای اخیر مقاومت به فلوروکینولونها فرایند درمان این باکتریها را با مشکل مواجه ساخته است در نتیجه به منظور جلوگیری از بی اثر ماندن فرایند درمان، پایش مداوم و ارزیابی پیوسته میزان مقاومت سویه های جدا شده دارای اهمیت فراوان می باشد. این مطالعه با هدف تعیین سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای جدا شده ازموارد اسهال حاد در بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای تهران به فلوروکینولونها انجام گرفته است.*

روش کار: *در فاصله زمانی ۱۸ ماه از اسفند ماه ۱۳۸۵ تا مرداد ماه ۱۳۸۷نمونه ها از سه بیمارستان طالقانی، مفید و مرکز طبی کودکان جمع آوری و از نظر آلودگی به سالمونلا بررسی گردید. به منظور جداسازی سالمونلا، نمونه ها در محیط های غنی کننده، اختصاصی و افتراقی کشت و تعیین هویت نهایی گردیدند. تشخیص تاییدی جدایه ها توسط PCR اختصاصی جهت ژن inv که اختصاصی گونه های سالمونلا است انجام گردید. در ادامه با استفاده از آنتی سرمهای اختصاصی جدایه ها تعیین سروتیپ شدند. آزمایش تعیین حساسیت آنتی میکروبی جدایه های سالمونلا به دو آنتی بیوتیک شاخص خانواده فلوروکینولونها به روش کربی بایر دیسک دیفیوژن انجام گردید و جدایه های مقاوم و حساس بر اساس الگوهای CLSI (Formerly NCCLS) تعیین گردیدند.*

یافته ها: *در زمان انجام این مطالعه، تعداد ۱۲۷ جدایه سالمونلا از بیماران دارای اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستانهای تحت بررسی بدست آمد. از این تعداد ۱۸ جدایه (۱۴.۲٪) سالمونلا تیفی، ۱۰ جدایه (۷.۹٪) سالمونلا پاراتیفی A ، ۴۳ جدایه (۳۳.۹٪) سالمونلا پاراتیفی C ، ۲۷ جدایه (۲۱.۳٪) سالمونلا انتریتیدیس، ۷ جدایه (۵.۵٪) سالمونلا اینفانتیس و ۲۲ جدایه (۱۷.۳٪) سالمونلا پاراتیفی B بودند. کلیه جدایه ها به سیپروفلوکساسین کاملا حساس بودند اما ۴۵.۷٪ جدایه ها به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان دادند.*

نتیجه گیری: *درصد بالایی از سالمونلاهای جدا شده از بیماران دارای اسهال حاد به نالیدیکسیک اسید مقاومت داشتند. این مقاومت بالا می تواند در اثر مصرف بی رویه این آنتی بیوتیک در درمان بیماریهای ناشی از این باکتری باشد که خطر ایجاد اپیدمی های ناشی از شیوع و ازدیاد جدایه های سالمونلا با مقاومت های چندگانه را هشدار می دهد و می تواند به عنوان زنگ خطری برای جامعه پزشکی و بهداشتی کشور مطرح باشد. جهت جلوگیری از گسترش بیشتر مقاومت ها، استفاده دوره ای از آنتی بیوتیکها، انجام آزمایشات حساسیت آنتی میکروبی، و مطالعه پیوسته بروز مقاومت ها در منطقه توصیه می شود.*

واژگان کلیدی: ***سالمونلا، نالیدیکسیک اسید، مقاومت ، پاتوژنهای روده ای***

مقدمه

سالمونلا یکی از شایع ترین باکتریهای منتقل شونده از حیوانات به مواد غذایی و انسانها و همچنین یکی از شایع ترین عوامل ایجاد کننده گاستروانتریت در سراسر دنیا می باشد. سالمونلا انتریتیدیس باعث ایجاد سالانه حدودا ۱.۴ میلیون مورد گاستروانتریت در ایالات متحده می شود و در واقع یکی از مشکلات اصلی بهداشتی در تمام دنیا محسوب می شود(۱). این باکتری به دلیل تنوع مخازن حیوانی یکی از مهمترین عوامل بیماریهای منتقله از غذا محسوب می گردد. تا به حال بیش از ۲۵۰۰ سروتیپ از این باکتری شناخته شده است که اکثر آنها از عوامل ایجاد کننده گاستروانتریت میباشند(۲). در سالهای اخیر ظهور جدایه های سالمونلا دارای مقاومت چند گانه در سراسر دنیا گزارش گردیده است که همین امر فرایند درمان عفونت های ناشی از آن ها را با مشکل مواجه ساخته است لذا به عنوان یک مشکل اساسی در سراسر دنیا مطرح هستند(۳و۴). از دیر باز داروهای خانواده کینولونها بویژه نالیدیکسیک اسید جهت درمان عفونتهای تهاجمی ناشی از سالمونلا مورد استفاده قرار گرفته اند و از آنجاییکه این آنتی بیوتیکها در زمره آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف می باشند اثرات بسیار خوبی در درمان عفونتهای ناشی از سالمونلا بویژه گاستروانتریت سالمونلایی داشته اند. از طرفی در سالهای اخیر مقاومت به فلوروکینولونها فرایند درمان این باکتریها را با مشکل مواجه ساخته است. گزارشات مختلف از ایران و سراسر دنیا حاکی از افزایش رو به رشد مقاومت در جدایه های سالمونلا بدست آمده از نمونه های انسانی, دامی و مواد غذایی است(۷-۵). در نتیجه به منظور جلوگیری از بی اثر ماندن فرایند درمان، پایش مداوم و ارزیابی پیوسته میزان مقاومت جدایه های سالمونلا از اهمیت فراوانی برخوردار است. هدف این مطالعه با هدف تعیین نمای حساسیت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای جدا شده از بیماران اسهالی به داروهای فلوروکینولون شامل نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین انجام گرفت.

روش کار

نمونه گیری از مدفوع در خلال از اسفند ماه ۱۳۸۵ تا مرداد ماه ۱۳۸۷ در ۳ بیمارستان تهران انجام گرفت. نمونه های مدفوع از بیماران با اسهال شدید(بیماران دارای حداقل ۳ بار اجابت مزاج) در محیط انتقال کری بلر (Cary Blair Transport medium) به آزمایشگاه منتقل گردید. نمونه ها به طور مستقیم بر روی محیط های Xylose – Lysine (Merch GaA, Germany) Desoxycholate-Agar (XLD), MacConkey agar و سالمونلا - شیگلا آگار کشت شده و در ۳۷ C° به مدت ۱۸ ساعت انکوبه گردیدند. سپس مجدداً برروی محیط های ذکر شده کشت شده (Subculture) و برای ۱۸ ساعت دیگر در انکوباتور ۳۷ C° قرار داده شدند. کلنی هایی که از لحاظ مورفولوژی مشابه گونه های سالمونلا بودند بوسیله واکنش های بیوشیمیایی با توجه به پروتکل های استاندارد به دقت شناسایی شدند (۸). جدایه های تایید شده به عنوان سالمونلا، با آزمون آگلوتیناسیون روی لام با آنتی سرم های اختصا صی سالمونلا (MAST House, Merseyside, UK) تعیین سروتیپ گردیدند.

جهت استخراج DNA یک لوپ پر از باکتریهای گرم منفی کشت شده در محیط سالمونلا-شیگلا برداشته و در ۰.۷ میلی لیتر آب مقطر استریل به صورت سوسپانسیون درآمد . سپس به مدت ۲۰ دقیقه جوشانیده شد و از مایع روئی آن جهت انجام PCR استفاده گردید. قطعه ای شامل ۶۱۹ bp بر اساس سکانس ژن inv سالمونلا با استفاده از پرایمر های ,5´-GTGAAATTTATCGCCACGTTC-3´ Forward: و Reverse: ´-TCGCACCGTCAAAGGAAC ´3- در این واکنش PCR تکثیر شد(۹). مراحل واکنش PCR دارای ۳۰ سیکل شامل ۹۴°C به مدت یک دقیقه ، ۵۴° C به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲° C به مدت ۳۰ ثانیه بود.آزمون DAD (Disk Agar Diffusion Method) جهت تعیین حساسیت میکروبی به آنتی بیوتیکهای نالیدیکسیک اسید (NA, 30 mg) و سیپروفلوکساسین (CIP, 5 mg) با روش Kirby–Bauer بر اساس دستور العمل NCCLS (National Committee for Laboratory Standard) انجام شد. کلیه دیسک های آنتی بیوتیکی فوق الذکر از شرکت MAST انگلستان تهیه گردیدند.

یافته ها

در مدت ۱۸ ماه از اسفند ماه ۱۳۸۵ تا مرداد ماه ۱۳۸۷ تعداد ۱۲۷ جدایه سالمونلا از نمونه های مدفوعی بیماران اسهالی مراجعه کننده به بیمارستانهای وابسته به دانشگاه شهید بهشتی جمع آوری و مورد مطالعه قرار گرفت. این نمونه ها پس از انتقال در آزمایشگاه مرکز تحقیقات گوارش و کبد، در دپارتمان بیماریهای ناشی از غذا و اسهال های مزمن واقع در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تعیین هویت گردیدند. سروتیپهای جداشده به ترتیب، ۴۳ جدایه (۳۳.۹٪) سالمونلا پاراتیفی C، ۲۷ جدایه (۲۱.۳٪) سالمونلا انتریتیدیس، ۲۲ جدایه (۱۷.۳٪) سالمونلا پاراتیفیB ، ۱۸ جدایه (۱۴.۲٪) سالمونلا تیفی، ۱۰ جدایه (۷.۹٪) سالمونلا پاراتیفیA و در آخر ۷ جدایه (۵.۵٪) سالمونلا اینفانتیس بودند. آزمون تعیین حساسیت میکروبی در بین ۱۲۷ جدایه سالمونلا آشکار ساخت که ۵۸ جدایه معادل ۴۵.۷٪ به نالیدیکسیک اسید مقاومت داشتند. در این میان بیشترین مقاومت در جدایه های سالمونلا پاراتیفی C و سالمونلا اینفانتیس مشاهده گردید بطوریکه در اولی ۳۱ جدایه از ۴۳ جدایه و در دومی تمامی ۷ جدایه به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند. کمترین میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در جدایه های سالمونلا پاراتیفیA مشاهده گردید بطوریکه هیچکدام از ۱۰ جدایه به آنتی بیوتیک فوق مقاوم نبودند. این در حالی است که تنها ۲ جدایه از ۱۸ جدایه سالمونلا تیفی نسبت به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان دادند. نکته قابل توجه اینکه هیچکدام از ۱۲۷ جدایه سالمونلا نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت نداشتند و همگی حساسیت ۱۰۰٪ نسبت به این آنتی بیوتیک نشان دادند.

بحث

بیماریهای اسهالی که توسط پاتوژنهای روده ای مختلف ایجاد می گردند از موارد اصلی مشکل ساز برای بهداشت عمومی می باشند و در کشورهای در حال توسعه از مهمترین بیماریهای انسانی هستند (۱۰و۱۱). در بین عوامل مختلف ایجاد کننده بیماریهای اسهالی گونه های مختلف سالمونلا از دیر باز به عنوان یکی از مهمترین عوامل ایجادکننده این بیماریها شناخته شده اند و مشکلات بهداشتی فراوانی را در اکثر جوامع پیشرفته و در حال توسعه بوجود آورده اند(۱۲و۱۳). سالها پیش در دهه ۱۹۸۰، آنتی بیوتیکهای خانواده فلوروکینولونها بهترین داروی انتخابی جهت درمان بیماریهای مختلف ناشی از سالمونلا بودند چرا که تا آن زمان هیچ گزارشی مبنی بر مقاومت جدایه های سالمونلا در برابر نالیدیکسیک اسید مشاهده نگردیده بود(۱۴). از آن زمان به بعد به تدریج گزارشات مختلف از سراسر دنیا مبنی بر ظهور مقاومت در جدایه های مختلف سالمونلا علیه نالیدیکسیک اسید مشاهده گردید(۱۶-۱۴). به گونه ایکه امروزه مقاومت در برابر نالیدیکسیک در اکثر نقاط دنیا به طرز چشمگیری افزایش یافته و پروسه درمان بیماریهای ناشی از سالمونلا را با مشکل مواجه ساخته است(۱۲،۱۵).

بیشترین سروتیپهای جداشده در این مطالعه به ترتیب ۳۳.۹٪ سالمونلا پاراتیفی C, ۲۱.۳٪ سالمونلا انتریتیدیس, ۱۷.۳٪ سالمونلا پاراتیفیB , ۱۴.۲٪ سالمونلا تیفی, ۷.۹٪ سالمونلا پاراتیفیA و در آخر ۵.۵٪ سالمونلا اینفانتیس بودند.

مطالعات پژوهشگران قبلی نشان داده است که میزان مقاومت در سروتیپهای گوناگون سالمونلا متفاوت است. محفوظی و همکاران (۱۳۸۱) در رشت میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در جدایه های سالمونلا تیفی را ۱.۱٪ گزارش کردند (۱۷). همچنین میر مهدوی و همکاران (۱۳۸۱) میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلا های جدا شده را تنها ۲٪ مشاهده نمودند (۱۸). در حالیکه امیر مظفر و همکاران (۱۳۸۶) در دانشگاه علوم پزشکی ایران میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلا های جدا شده از بیماران اسهالی را ۲۴.۴٪ گزارش نمودند (۱۹). در مطالعه حاضر درصد بالایی (۴۵.۷٪) از جدایه های سالمونلا جمع آوری شده به آنتی بیوتیک نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند. در این میان بیشترین درصد مقاومت در بین جدایه های سالمونلا پاراتیفی C (۷۲٪) و سالمونلا اینفانتیس (۱۰۰٪) مشاهده گردید. اما در مقابل هیچکدام از ۱۰ جدایه سالمونلا پاراتیفیA نسبت به آنتی بیوتیک فوق مقاوم نبودند و فقط ۲ جدایه سالمونلا تیفی (۱۱.۱٪) نسبت به نالیدیکسیک اسید از خود مقاومت نشان دادند. نکته قابل توجه اینکه کلیه ۱۲۷ جدایه سالمونلا نسبت به سیپروفلوکساسین حساسیت کامل داشتند. این ارقام در مقایسه با مطالعات مختلف در داخل و خارج کشور رقم بسیار بالا و همچنین رو به افزایشی را نشان می دهد. مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سال ۱۳۸۱ از ۱ در صد (میر مهدوی و همکاران) تا ۴۵٪ در این مطالعه نشان از سیر صعودی افزایش مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالهای اخیر میباشد. با توجه به کاربرد فلوروکینولون ها در درمان عفونت های میکروبی در دام وطیور و تاثیر آن در افزایش مقاومت باکتریهای عامل بیماری در انسانها به این دسته از ترکیبات آنتی باکتریال (۲۰)، مقایسه این اطلاعات با یافته های مشابه بر روی جدایه های سالمونلا از منابع حیوانی برای انسان جالب توجه خواهد بود. بر اساس گزارش FDA ایالات متحده به دلیل استفاده از انروفلوکساسین که یکی از رایج ترین آنتی بیوتیک های مصرفی در صنعت طیور در سراسر جهان است، مقاومت به سیپروفلوکساسین که از همان خانواده فلوروکینولون ها است به شدت در کمپیلوباکترها افزایش یافته است(۲۰). با توجه به اینکه طیور از مخازن اصلی آلودگی انسان ها به کمپیلوباکتر ها هستند، گسترش کمپیلوباکترهای مقاوم به سیپروفلوکساسین خطری جدی برای بیش از یک میلیون نفر که سالانه در آمریکا از عفونت های ناشی از کمپیلوباکتر رنج می برند، فراهم می کند. بر اساس این گزارش، کاربرد انروفلوکساسین در طیور بطور کلی از سپتامبر ۲۰۰۵ در امریکا ممنوع اعلام شد (۲۰). لذا با توجه به اینکه طیور از مهمترین منابع آلودگی سالمونلائی انسانی نیز هستند، توجه به میزان مقاومت جدایه های سالمونلا از طیور حائز اهمیت فراوانی است. مطالعات سالهای اخیر بر روی جدایه های سالمونلا از طیور صنعتی نشان داده است که میزان مقاومت جدایه های سالمونلا انتریتیدیس به سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید به ترتیب ۳.۴٪ و ۲۴٪ بوده است (۲۱). ضروری است که مطالعات تکمیلی و مقایسه ای گسترده تری ار این خصوص صورت گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به روند روز افزون مقاومت های پاتوژنهای مختلف در برابر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده، لزوم پایش سالانه و متناوب پاتوژنهای جدا شده از نمونه های بالینی هر چه بیشتر احساس می گردد. چرا که با مشخص شدن الگوی مقاومتی باکتریهای جداشده میتوان پروتکل های درمانی را اصلاح و آنتی بیوتیکهای موثرتر را جایگزین نمود. در این صورت می توان تعداد درمانهای ناموفق را به حداقل رسانید.

تشکر و قدر دانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری و قدر دانی خود را از استاد عزیز دکتر محمد مهدی فیض آبادی و همچنین سرکار خانم پریسا ترابی و جناب آقای محمد امین پورحسین قلی به خاطر مساعدت های ایشان اعلام میدارند.

REFERENCES

1. Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. Increase in Nalidixic Acid Resistance among Non-Typhi Salmonella enterica isolates in the United States from 1996 to 2003. Antimicrob Agent Chemother; 2007 Jan 51; 195–7.

2. Callaway TR, Keen JE, Edrington TS, Baumgard LH, Spicer L, Fonda S, Griswold KE, Overton TR, VanAmburgh ME, Anderson C, Genovese KJ, Poole TL. Harvey B, Nisbet DJ. Fecal Prevalence and Diversity of Salmonella Species n Lactating Dairy Cattle in Four States. J Dairy Sci; 2005 Oct 88; 3603–8.

3. Asma MA. Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs): A Global Problem. Kuwait Med J; 2006 Mar 38; 171-85.

4. Asma H, Abdul H, Yasra SA, Amir A, Saira B, Ayesha T, Mushkoor M. Identification of drug resistance genes in clinical isolates of Salmonella typhi for development of diagnostic multiplex PCR. Pak J Med Sci; 2005 Jun 21; 402-7.

5. Deborah JG, Gensber GK, Piddock LJV. Mutations in gyrA Gene of Quinolone-Resistant Salmonella Serotypes Isolated from Humans and Animals. Antimicrob Agents Chemother; 1996 Apr 40; 1009–13.

6. Laura JVP, Riccia V, McLarenb I, Griggsa DJ. Role of mutation in the gyrA and parC genes of nalidixic-acid-resistant Salmonella serotypes isolated from animals in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother; 1998 41; 635–41.

7. Yang YJ, Liu CC, Wang SM, Wu JJ, Huang AH, Cheng CP. High Rates of Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of Nontyphoidal Salmonella in Taiwan. Eur. J Clin Microbiol Infect Dis; 1998 Dec 17; 880–3.

8. Andrews WH. Methods for recovering injured "classical" enteric pathogenic bacteria (Salmonella, Shigella, and enteropathogenic Escherichia coli) from foods. Injured Index and Pathogenic Bacteria. 4th ed. CRC Press: Boca Raton FL. 1989; P: 55-113.

9. Jin LQ, Jun WL, Wang SQ, Chao FH, Wang XW, Yuan ZQ. Detection and identification of intestinal pathogenic bacteria by hybridization to Oligonucleotide microarrays. World J Gastroenterol; 2005 11; 7615-9.

10. Navia MM, Ruiz J, Vila J. Molecular characterization of the integrons in Shigella strains isolated from patients with traveler's diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis; 2004 48; 175-179.

11. MoezArdalan K, Zali MR, Soltan Dallal MM. Prevalence and Pattern of Antimicrobial resistance of Shigella species among Patients with Acute Diarrhoea in Karaj, Tehran, Iran. J Health Popul Nutr; 2003 Feb 21; 96-102.

12. Ozbey G, Erats HB. Salmonella spp. Isolation from chicken samples and identification polymerase chain reaction. Bulg J Vet Med; 2006 Jan 9; 67-73.

13. Hayath Kownhar H, Shankar EM, Rajan R, Rao UA. Emergence of nalidixic acid-resistant Salmonella enterica serovar Typhi resistant to ciprofloxacin in India. J Med Microbiol; 2007 56; 136-7.

14. Heurtin CC, Donnio PY, Perrin M, Travert MF, Avril JL. Increasing incidence and comparison of nalidixic acid-resistant Salmonella enterica subsp. enterica serotype Typhimurium isolates from humans and animals. J Clin Microbiol; 1999 Sep 37; 266–9.

15. Cebrian L, Sirvent E, Juan Carlos Rodríguez JC, Ruiz M, Royo G. Characterization of Salmonella spp. mutants produced by exposure to various Fluoroquinolones. Inter J Antimicrob Agents; 2003 Feb 22; 134-139.

16. Piddock LJ, Ricci V, McLaren I, Griggs DJ. Role of mutation in the gyrA and parC genes of nalidixic-acid-resistant salmonella serotypes isolated from animals in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother; 1998 Aug 41; 635–41.

۱۷. محفوظی لیدا, طارمیان سنبل. بررسی آنتی بیوتیکی سالمونلاهای تیفی جدا شده از بیماران تیفوئیدی بستری در مرکز آموزشی رشت. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان زمستان ۱۳۸۱ ، سال یازدهم: شماره ۴۴ صفحات ۴۹ تا ۵۴.

۱۸. میر مهدوی فخر السادات, حکیمی شهلا, قاضی سعیدی کیومرث. بررسی الگوی مقاومت داروئی سالمونلاهای جدا شده از مراکز درمانی شهر تهران. مجله پزشکی ارومیه تابستان ۱۳۸۱، سال سیزدهم: شماره ۲ صفحات ۱۵۴ تا ۱۶۳.

۱۹. امیر مظفری نور, فروهش تهرانی هما, نیاکانی مریم. بررسی میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلاهای تیفوئیدی و غیر تیفوئیدی جداشده از بیماران بستری در یک دوره یک ساله۸۵-۱۳۸۴. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران دوره چهاردهم: شماره ۵۶ صفحات ۴۳ تا ۵۲.

20. Anonnymous. Withdrawal of approval of the new animal drug application for enrofloxacin in poultry. Final decision of the commissioner, Docket no. 2000N-1571. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services; 2005 Aug. 27; Access: www.fda.gov/oc/antimicrobial/baytril.pdf.

۲۱. مرشد ریما، مطالعه زنوتیپی سالمونلا انتریتیدیس جداشده از طیور.پایان نامه دکترای تخصصی دامپزشکی. دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۱۳۸۶.