

## الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های سالمونلا جدا شده از موارد کلینیکی نسبت به ده آنتی بیوتیک کمتر رایج در درمان عفونت های سالمونلایی

رضا رنجبر<sup>۱\*</sup>، علی ناغونی<sup>۲</sup>، یونس پناهی<sup>۳</sup>، مرتضی ایزدی<sup>۴</sup>

۱. باکتری شناس، استادیار مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۲. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج
۳. دانشیار مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله الاعظم (عج)، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، تلفن: ۸۸۰۳۹۸۸۳،

ranjbarre@gmail.com

پذیرش برای چاپ: شهریور هشتاد و هشت

دریافت مقاله: تیر هشتاد و هشت

### چکیده

**سابقه و هدف:** مقاومت آنتی بیوتیکی، یک مسئله رو به افزایش در سویه های سالمونلا بوده و مشکلات گسترده ای را جهت درمان آنتی بیوتیکی بیماری های حاصل از این گروه باکتری ها ایجاد کرده است. هدف از انجام این مطالعه تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های سالمونلا نسبت به ۱۰ آنتی بیوتیک است که امروزه در درمان بیماریهای سالمونلایی کمتر رایج می باشند.

**روش کار:** سویه های سالمونلای مورد استفاده در این تحقیق در طی سال های ۸۷-۸۶ از بیمارستان های مختلف شهر تهران جداسازی شده بودند و جهت این بررسی مورد مطالعه قرار گرفتند. این سویه ها با استفاده از تست های بیوشیمیایی و سرولوژیک تعیین هویت گردیدند. حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های جدا شده بر اساس روش استاندارد تعیین گردید.

**یافته ها:** ۱۶/۲ درصد ایزوله ها به آمپی سیلین، ۱۳/۲ درصد به کلرامفنیکل، ۱۹/۱ درصد به کوتریموکسازول، ۲۵/۷ درصد به آموکسی کلاو، ۵۰/۷ درصد به تتراسایکلین، ۱/۵ درصد به آمیکاسین، ۶۷/۶ درصد به داکسی سایکلین، ۴/۴ درصد به تیکارسیلین و ۲۳/۵ درصد به پیراسیلین مقاوم بودند. هیچ کدام از ایزوله ها نسبت به ایمپینم مقاومتی نشان ندادند.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد آمپی سیلین، کلرامفنیکل و کوتریموکسازول که استفاده از آن ها در درمان عفونت های حاصل از سالمونلا رایج است، هم چنان کارایی لازم را بر سالمونلا های مورد مطالعه در این تحقیق داشته اند، همچنین مقاومت نسبت به ایمپینم، آمیکاسین و تیکارسیلین بسیار پایین بود و لذا در صورت وجود مقاومت سالمونلا نسبت به سایر آنتی بیوتیک ها و نداشتن منع تجویز از جهات دیگر، می توان این آنتی بیوتیک ها را مدنظر در درمان قرار داد.

**واژگان کلیدی:** سالمونلا، مقاومت آنتی بیوتیکی

## مقدمه

سالمونلا ها از باکتری های مهم خانواده انتروباکتریاسه هستند که از نظر بیوشیمیایی و سرولوژیک بسیار متنوع می باشند و اکثر آن ها برای انسان و سایر حیوانات بیماری زا هستند (۱). طبقه بندی این میکروارگانیسم ها پیچیده است زیرا بجای یک گونه مشخص، مجموعه ای از گونه های مختلف را تشکیل می دهند. اعضای جنس سالمونلا را می توان بر اساس اپیدمیولوژی، نوع میزبان، واکنش های بیوشیمیایی و ساختار آنتی ژن های O، H و Vi (در صورت وجود) طبقه بندی کرد. ارگانیسم ها تقریباً همیشه از طریق دهانی، با غذا یا آب آلوده، وارد بدن می شوند. تعداد لازم برای ایجاد بیماری علامت دار یا بدون علامت در انسان  $10^5$  تا  $10^8$  باکتری است (در مورد سالمونلا تیفی می تواند  $10^3$  باکتری باشد) (۲). سالمونلا در انسان می تواند عامل بیماری هایی به مانند گاستروانتریت، تب روده ای (تیفوئید یا پاراتیفوئید) و باکتری می باشد (۳). در سال ۲۰۰۴ سازمان جهانی بهداشت (WHO)، شیوع سالانه ۲۲ میلیون مورد ابتلا به تب تیفوئید و ۲۱۶ هزار مورد مرگ و میر را در سال گزارش داده است (۴). در تب روده ای و باکتری می آنتی بیوتیک ها نقش بسیار مهمی در درمان دارند. فلوروکینولون ها، کلرامفنیکل، آموکسی سیلین، آمپی سیلین، کوتریموکسازول و سفالوسپورین های نسل سوم، آنتی بیوتیک های موثر در درمان تیفوئید می باشند، همچنین در باکتری می حاصل از سالمونلا سفالوسپورین های نسل سوم بیشترین استفاده را در درمان دارند (۵). گونه های سالمونلا این توانایی را دارند که از راه های مختلف مقاومت های آنتی بیوتیکی را کسب نمایند. کسب مقاومت های آنتی بیوتیکی از طریق چندین مکانیسم صورت می گیرد، ایجاد موتاسیون های کروموزومی، انتقال مقاومت به سایر باکتری ها از طریق تبادلات ژنتیکی، که غالباً به وسیله پلاسمید ها ایجاد می شود، کاهش قابلیت نفوذ آنتی بیوتیک ها از دیواره سلولی، غیر فعال سازی آنزیماتیک آنتی بیوتیک ها، مکانیسم efflux pump برای خارج کردن آنتی بیوتیک ها و تغییر جایگاه هدف آنتی بیوتیک از جمله این مکانیسم ها می باشند (۶و۷).

امروزه مقاومت سالمونلا به آنتی بیوتیک های رایج کلرامفنیکل، آمپی سیلین و کوتریموکسازول روز به روز در حال افزایش است و شکست های درمانی متعددی از سرتاسر جهان گزارش می گردد (۸). بدین جهت بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در نمونه های بالینی سالمونلا بسیار حائز اهمیت می باشد.

این پژوهش نیز، به منظور تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در میان سویه های سالمونلا، نسبت به آنتی بیوتیک های رایج و همچنین آنتی بیوتیک هایی که به طور معمول از کاربرد کمتری در درمان عفونت های حاصل از سالمونلا برخوردار می باشند انجام پذیرفته است.

## روش کار

این تحقیق، یک مطالعه توصیفی بوده و جامعه آماری آن را نمونه های بدست آمده از بیماران مراجعه کننده به چند بیمارستان شهر تهران تشکیل می دهند. نمونه مدفوع بیماران بلافاصله به محیط کشت سلنیت F

منتقل گردید. محیط های کشت به مدت ۱۲-۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس گرمخانه گذاری شدند. سپس از محیط سلنیت F به محیط های کشت اختصاصی و افتراقی مانند Salmonella-Shigella (SS) agar، MacConky و Xylose-lysine-deoxycholate (XLD) agar انتقال یافته و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شدند. در روز بعد کلونی های مشکوک به سالمونلا جدا سازی شدند و سپس توسط تست های بیوشیمیایی استاندارد نظیر انتقال بر روی محیط TSI، سیرتات، لیزین آیرون آگار، اوره و MRVP مورد شناسایی قرار گرفتند. پس از انجام آزمون های افتراقی مذکور آزمون سروتایپینگ با آنتی سرم های ساخت شرکت های کوشا فراور گیتی و بهار افشان انجام پذیرفت.

دیسک های آنتی بیوتیکی مورد استفاده در این تحقیق شامل آنتی بیوتیک های آمپی سیلین ( $10\mu\text{g}$ )، کلرامفنیکل ( $30\mu\text{g}$ )، کوتریموکسازول ( $25\mu\text{g}$ )، آموکسی کلاو ( $20+10\mu\text{g}$ )، تتراسایکلین ( $30\mu\text{g}$ )، آمیکاسین ( $30\mu\text{g}$ )، داکسی سایکلین ( $30\mu\text{g}$ )، تیکارسیلین ( $75\mu\text{g}$ )، پپراسیلین ( $100\mu\text{g}$ ) و ایمپینم ( $10\mu\text{g}$ ) بودند. جهت تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی از روش دیسک دیفیوژن آگار Kirby-Baure (disk diffusion method) استفاده شد. آزمون آنتی بیوگرام با استفاده از سوسپانسیون باکتری در سرم فیزیولوژی و مقایسه کدورت آن با استاندارد نیم مک فارلند انجام گردید (کدورت لوله نیم مک فارلند برابر، کدورت تعداد تقریبی  $10^8 \times 1/5$  سلول می باشد). سوسپانسیون تهیه شده به وسیله سواب استریل پنبه ای بر روی محیط مولر هینتون آگار ساخت کارخانه مرک آلمان به صورت متراکم کشت داده شد، سپس دیسک های آنتی بیوتیکی با پنس استریل در سطح محیط قرار گرفتند. محیط ها به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در انکوباتور قرار داده شدند. سپس قطر منطقه مانعت از رشد به وسیله خط کش اندازه گیری شد و مقاومت و یا حساسیت باکتری با استفاده از جدول استاندارد (National committee for clinical laboratory standard) NCCLS مشخص گردید. در این مطالعه از میکروارگانیسم اشرشیاکلی ATCC 25922 به عنوان میکروارگانیسم کنترل در انجام آزمایش استفاده شد.

## یافته ها

آزمون حساسیت آنتی بیوتیکی نسبت به ۱۰ آنتی بیوتیک که بر روی ۱۳۶ ایزوله سالمونلا انجام شد نشان داد که ۲۲ ایزوله (۱۶/۲٪) به آمپی سیلین، ۱۸ ایزوله (۱۳/۲٪) به کلرامفنیکل، ۲۶ ایزوله (۱۹/۱٪) به کوتریموکسازول، ۳۵ ایزوله (۲۵/۷٪) به آموکسی کلاو، ۶۹ ایزوله (۵۰/۷٪) به تتراسایکلین، ۲ ایزوله (۱/۵٪) به آمیکاسین، ۹۲ ایزوله (۶۷/۶٪) به داکسی سایکلین، ۶ ایزوله (۴/۴٪) به تیکارسیلین و ۳۲ ایزوله (۲۳/۵٪) به پپراسیلین مقاوم بودند. هیچ کدام از ایزوله ها نسبت به ایمپینم مقاومتی نشان ندادند. جدول ۱ نشان دهنده توزیع فراوانی سروگروه های سالمونلای جدا شده بر حسب نتیجه آنتی بیوگرام می باشد.

جدول ۱: توزیع فراوانی سرگروه های سالمونلای جدا شده بر حسب نتیجه آنتی بیوگرام.

نوع سرگروه سالمونلا	آمپی سیلین			کلرامفنیکل			کوتریموکسازول			آموکسی کلاو			تتراسایکلین		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
سرگروه B	تعداد	۱۲	۳	۷	۱۳	۱	۸	۶	۱۵	۱۵	۲	۵	۱۹	۲	۱
	درصد	۵۴/۵	۱۳	۳۱/۸	۵۹/۱	۴/۵	۲۷/۳	۳۶/۴	۶۸/۲	۶۸/۲	۹/۱	۲۲/۷	۸۶/۴	۹/۱	۴/۵
سرگروه C	تعداد	۶	۳	۴۵	۳	۵۱	-	۱۵	۶	۳۳	۲	۴۱	۴۳	۶	۵
	درصد	۱۱/۱	۵/۶	۸۳/۳	۵/۶	۹۴/۴	۰	۶۱/۱	۱۱/۱	۲۷/۸	۳/۷	۷۵/۹	۷۹/۶	۱۱/۱	۹/۳
سرگروه D	تعداد	۴	-	۵۶	-	۵۸	-	۵	۱۰	۴۵	۸	۴۳	۷	۲۵	۲۸
	درصد	۶/۷	۰	۹۳/۳	۰	۹۶/۷	۰	۸/۳	۱۶/۷	۷۵	۱۳/۳	۷۱/۷	۱۱/۷	۴۱/۶	۷/۴۶
جمع	تعداد	۲۲	۶	۱۰۸	۱۸	۱۱۷	۱	۲۶	۱۷	۹۳	۱۲	۸۹	۶۹	۳۳	۳۴
	درصد	۱۶/۲	۴/۴	۷۹/۴	۱۳/۲	۸۶	۰/۸	۱۹/۱	۱۲/۵	۶۸/۴	۲۵/۷	۸/۹	۶۵/۴	۵۰/۷	۲۴/۳

S: Susceptible, I: Intermediate, R: Resistant.\*

جدول ۱ (ادامه): توزیع فراوانی سرگروه های سالمونلای جدا شده بر حسب نتیجه آنتی بیوگرام.

نوع سرگروه سالمونلا	آمیکاسین			داکسی سایکلین			تیکارسیلین			پیپراسیلین			ایمپینم		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
سرگروه B	تعداد	-	-	۲۲	۱۵	۶	۱	-	-	۲۲	۱۵	۲	۵	-	-
	درصد	۰	۰	۱۰۰	۶۸/۲	۲۷/۳	۴/۵	۰	۰	۱۰۰	۶۸/۲	۹/۱	۲۲/۷	۰	۰
سرگروه C	تعداد	-	-	۵۴	۴۶	۵	۳	۴	-	۵۰	۸	۳۸	-	-	۵۴
	درصد	۰	۰	۱۰۰	۸۵/۲	۹/۲	۵/۶	۷/۴	۰	۹۲/۶	۱۴/۸	۷۰/۴	۰	۰	۱۰۰
سرگروه D	تعداد	۲	-	۵۸	۳۱	۱۴	۱۵	۲	-	۵۸	۱۷	۳۴	-	-	۶۰
	درصد	۳	۰	۹۶/۷	۵۱/۷	۲۳/۳	۲۵	۳/۳	۰	۹۶/۷	۲۸/۳	۵۶/۷	۰	۰	۱۰۰
جمع	تعداد	۲	-	۱۳۴	۹۲	۲۵	۱۹	۶	-	۱۳۰	۳۲	۷۷	-	-	۱۳۶
	درصد	۱/۵	۰	۹۸/۵	۶۷/۶	۱۸/۴	۱۴	۴/۴	۰	۹۵/۶	۲۳/۵	۱۹/۹	۵۶/۶	۰	۰

Susceptible, I: Intermediate, R: Resistant. S:\*

### بحث

از زمان کشف آنتی بیوتیک ها در دهه ۴۰ میلادی تا به امروز از این ابزار در درمان بیماری های عفونی به صورت گسترده، استفاده شده است، اگرچه بسیاری از پاتوژن های انسانی به این ترکیبات مقاومت پیدا کرده اند (۹ و ۱۰). افزایش مقاومت های آنتی بیوتیکی در باکتری ها یک مشکل جهانی محسوب می شود. صحت این مطلب را می توان از تعداد مقالات چاپ شده در این زمینه که از نقاط مختلف جهان گزارش شده اند مورد بررسی قرار داد.

امروزه در نقاط مختلف جهان سویه های سالمونلای مقاوم به آمپی سیلین، کلرامفنیکل، کوتریموکسازول، فلوروکینولون ها و سفالوسپورین های نسل سوم گزارش می شوند (۱۲-۱۰). برای اولین بار مقاومت آنتی بیوتیکی به کلرامفنیکل در سالمونلا ها در دهه ۵۰ میلادی در انگلستان، و سپس در یونان مشاهده شد، و بعد از آن نیز همراه با اپیدمی سالمونلای مقاوم به چند دارو در مکزیک و هند مشاهده شد (۶). در اواخر دهه ۸۰ میلادی

سالمونلا تیغی با مقاومت چندگانه نسبت به کوتریموکسازول، آمپی سیلین و کلرامفنیکل از هندوستان، آفریقای جنوبی و چند کشور دیگر گزارش شد (۱۶-۱۴). از این رو توجه به آنتی بیوتیک های جدید و یا آنتی بیوتیک هایی که کمتر در درمان عفونت های حاصل از این میکروارگانیسم استفاده می شوند، می تواند به عنوان یک رویکرد درمانی مدنظر باشد. در این پژوهش، نمونه های سالمونلا بیشترین حساسیت را به ترتیب به ایمپینم (۱۰۰٪)، آمیکاسین (۹۸/۵٪) و تیکارسیلین (۹۵/۶٪) و بیشترین مقاومت را به ترتیب به داکسی سایکلین (۶۷/۶٪)، تتراسایکلین (۵۰/۷٪)، آموکسی کلاو (۲۵/۷٪) و پیپراسیلین (۲۳/۵٪) نشان داد. در ضمن مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک هایی نظیر آمپی سیلین، کلرامفنیکل و کوتریموکسازول که استفاده از آن ها در درمان عفونت های حاصل از سالمونلا بسیار رایج است، به ترتیب ۱۶/۲٪، ۱۳/۲٪ و ۱۹/۱٪ بود، که نشان از مقاومت نسبتاً کم نمونه های سالمونلا به این آنتی بیوتیک ها است.

در مطالعه ای قبلی، ما نشان دادیم در میان آمونوگلیکوزیدها، جز استرپتومایسین، مقاومت نسبت به سایر آمینوگلیکوزیدها بویژه جنتامایسین در میان سالمونلا انتریکا در ایران پایین بوده و در صورتیکه اندیکاسیون دارویی وجود داشته باشد، این آنتی بیوتیک ها قابلیت استفاده در درمان ناشی از این باکتری ها را خواهند داشت. نکته دیگری که در آن تحقیق حائز اهمیت بود و می بایستی به آن توجه داشت ناهمگونی الگوی مقاومت آمینوگلیکوزیدی در میان سرگروه های مختلف بود که نشان از اهمیت بررسی آنتی بیوگرام به تفکیک سرگروه ها و سرانجام اتخاذ تصمیم درمان آنتی بیوتیکی خاص هر سرگروه داشت (۲۲).

با توجه به پژوهش حاضر و مطالعات انجام شده، به نظر می رسد آمپی سیلین، کلرامفنیکل و کوتریموکسازول که استفاده از آن ها در درمان عفونت های حاصل از سالمونلا بسیار رایج است، هم چنان کارآیی لازم را بر سالمونلا های مورد مطالعه در این تحقیق داشته اند، هر چند که کلرامفنیکل به دلیل بروز عارضه آنمی آپلاستیک در درمان سایر بیماری های عفونی منع مصرف داشته و عملاً به عنوان داروی عفونت های سالمونلایی مصرف نمی گردد.

همچنین مقاومت نسبت به ایمپینم، آمیکاسین و تیکارسیلین در میان سالمونلا انتریکا در ایران بسیار پایین است و در صورت وجود مقاومت بالا در سالمونلا نسبت به فلوروکینولون ها و سفالوسپورین های نسل سوم، می توان از آنتی بیوتیک های جدیدتر مثل بتالاکتاماز های جدید نظیر کارباپنم و ایمپینم استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه نتایج بخشی از یک پروژه و پایان نامه تحقیقاتی بوده و یقیناً انجام این مطالعه بدون همکاری پرسنل گرامی مرکز کودکان تهران به ویژه دکتر حقی آشتیانی، خانم ها مینا عابدینی و نرگس نوده فراهانی میسر نمی شد لذا بدینوسیله از این عزیزان نهایت تشکر و قدردانی را می نمایم.

در آمریکای مرکزی Mussaret B.Zaidi و همکاران در طی یک مطالعه بر روی ۳۹۲ سویه سالمونلا جدا شده در طی سال های ۲۰۰۵-۲۰۰۲ در کشور مکزیک نشان دادند که ۲۵/۵٪ ایزوله ها به آمپی سیلین، ۲۳/۴٪ به کلرامفنیکل، ۱۹/۲٪ به کوتریموکسازول و ۴۸/۸٪ به تتراسایکلین مقاوم بودند، که با نتایج حاصل از این مطالعه همخوانی دارد (۱۷).

همچنین در مطالعه دیگری که در ایران در شهر همدان، توسط یوسفی مشعوف در طی سال های ۸۳-۸۰ بر روی نمونه های سالمونلای تیفوئیدی و غیر تیفوئیدی صورت پذیرفت، به ترتیب ۶٪، ۹٪، ۱٪، از ایزوله های سالمونلا تیفی (گروه D)، سالمونلا پاراتیفی B (گروه B)، پاراتیفی C (گروه C)، به آمیکاسین مقاوم بودند. مقاومت به این دارو در سالمونلا انتریتیدیس (گروه D)، کلرا سوئیس (گروه C) و آگونا گزارش نشد. این نسبت در مورد آنتی بیوتیک کوتریموکسازول ۱۷٪، ۲۵٪، ۱۳٪، ۴۷٪، ۴۴٪ و ۲۸٪ بود (۱۳).

در مطالعه ای که در آسیا و در کشور تایوان صورت پذیرفت، میزان مقاومت نسبت به آموکسی کلاو در نمونه های بالینی سالمونلا ۲۸٪ گزارش شده است (۱۸). Diniz-Santos و همکاران در مطالعه ای که در برزیل بر روی نمونه های اسهال باکتریال کودکان انجام دادند، مقاومت به ۹ آنتی بیوتیک مختلف از جمله پیپراسیلین و ایمپینم را در بین ایزوله های گرم منفی از جمله سالمونلا بررسی کردند، از بین ۱۰۰ نمونه سالمونلا جداسازی شده میزان مقاومت به پیپراسیلین ۲٪ و نسبت به ایمپینم ۱٪ بود (۱۹). البته مقاومت بالا در سالمونلا نسبت به آنتی بیوتیک ها در برخی مطالعات گزارش شده است بطوریکه در مطالعه ای که در کشور آمریکا انجام شد، نشان داده شد که در میان ۲۴۹ ایزوله سالمونلا تیفی موریوم، ۱۶۴ ایزوله به آمپی سیلین، ۱۱۶ ایزوله به کلرامفنیکل و ۱۵۸ ایزوله به تتراسایکلین مقاوم بودند، از لحاظ مولکولی مقاومت به آنتی بیوتیک های رایج آمپی سیلین و کلرامفنیکل در سالمونلا بیشتر بوسیله پلاسمید ها انتقال می یابد (۲۰، ۲۱).

## REFERENCES

1. Lesser C, Miller SI. Salmonellosis. In:Fauci F, Braunwald E, Isselbacher KJ,(eds). Harrisons principles of internalmedicine. 17<sup>Th</sup> ed. Vol 2. New York; McGraw-Hill. 2001; P: 970-975.
2. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 23<sup>Th</sup> ed. The United States of America; McGraw-Hill. 2004; P: 256-261.
3. شریف زاده علی ، همت زاده فرهید ، نامجو عبدالرسول ، آذر دانش . بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی سالمونلاهای مقاوم به آنتی بیوتیک جدا شده از موارد اسهال کودکان (۲-۰ ساله) در شهرستان شهرکرد و بررسی پدیده انتقال مقاومت در باکتری اشرشیاکلی K12. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد بهار ۸۳ ، دوره ششم: شماره ۱ صفحات ۱ تا ۶.
4. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of enteric fever. Bull World Health Organ; 2004; 82: 346-353.
5. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Baily & Scott's Diagnostic Microbiology. 12<sup>Th</sup> ed. Philadelphia: Mosby. 2007; P: 323-334.

6. Mirza SH, Beeching NJ, Hart CA. Multi-drug resistant typhoid: a global problem. *J Med Microbiol*; 1996; 44: 317-319.
7. Mirza S, Kariuki S, Mamun KZ, Beeching NJ, Hart. CA. Analysis of plasmid and chromosomal DNA of multi-drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Asia. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 1449-1452.
8. Fluit AC. Towards more virulent and antibiotic-resistant *Salmonella*, *Immunol Med Microbiol*; 2005; 43: 1-11.
9. Salyers AA and Whitt DD. *Revenge of the Microbes: How Bacterial Resistance is Undermining the Antibiotic Miracle*. ASM Press, Washington, DC; 2005.
10. Walsh C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. ASM Press, Washington, DC; 2003.
11. Kwang SL, Ha Yeon L, Eun JJ, Jin W, Chung. A Case of Typhoid Fever to Failed Ciprofloxacin, Infected in Korea. *Infect Chemother*; 2008; 40(3): 175-178.
12. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*; 2006; 333: 78-82.
13. Yousefi-Mashouf R, Moshtaghi AA. Frequency of Typhoidal and Non-Typhoidal *Salmonella* Species and Detection of Their Drugs Resistance Patterns. *J Res Health Sci*; 2007, 7(1): 49-56.
14. Shanahan PM, Karamat KA, Thomson CJ, Amyes SG. Molecular analysis of and identification of antibiotic resistance genes in clinical isolates of *Salmonella typhi* from India. *J Clin Microbiol*; 1998; 36: 1595-1600.
15. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Multi-drug resistant *Salmonella typhi*: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis*; 1997; 24(Suppl. 1): S106-S109.
16. Chinh NT, Parry CM, Ly NT, Ha HD, Thong MX, Diep TS, et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multi-drug resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother*; 2000; 44: 1855-1859.
17. Mussaret B, Zaidi, Juan Jose Calva, Maria Teresa Estrada-Garcia, Veronica Leon, Gabriela Vazquez, Gloria Figueroa, et al. Integrated Food Chain Surveillance System for *Salmonella* spp. in Mexico. *Emerging Infectious Diseases*; 2008 March; 14(3): 429-435.
18. 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; 17: 880-883.
19. Daniel R. Diniz-Santos, José S. Santana<sup>1</sup>, Junaura R. Barretto, Maria Goreth M. Andrade and Luciana R. Silva. Epidemiological and Microbiological Aspects of Acute Bacterial Diarrhea in Children from Salvador, Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*; 2005; 9(1): 77-83.
20. Margaret A. Davis, Dale D. Hancock, Thomas E. Besser, Daniel H. Rice, John M. Gay, Clive Gay, Lynne Gearhart, and Ronald DiGiacomo. Changes in Antimicrobial Resistance among *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Isolates from Humans and Cattle in the Northwestern United States, 1982–1997. *Emerging Infectious Diseases*; 1999; 5(6): 802-806.
21. Bayat Mako J, Bayat Mako R. Study of Multiple resistances in strains of *Salmonella typhi* in infectious diseases center of Tabriz in 1992-1997. *Journal of Ardebil University of Medical Sciences*; 2004; 11(3): 7-12.

۲۲. رنجبر رضا، ناغونی علی، تبرائی بهمن. ناهمگونی الگوی مقاومت آمینوگلیکوزیدی در میان ایزوله های بالینی سالمونلا در تهران، مجله میکروب شناسی پزشکی ایران تابستان ۱۳۸۷، سال ۲، شماره ۲، صفحات ۲۷ تا ۳۳.