مجله میکروب شناسی پزشکی ایران
سال ۲ شماره های ۳ و۴ پائیز و زمستان ۱۳۸۷، صفحات ۴۵-۳۹

ارزیابی آزمون حساسیت به نالیدیکسیک اسید جهت غربالگری سویه‌های بالینی سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین

نگین ایرانشاهی[۱] ، رضارنجبر[۲] ، سید داور سیادت[۳]، مهدی نجاتی[۳]، ناصر هرزندی[۱]، داریوش نوروزیان[۳]، علی ناغونی[۱]، سعید مروتی[۲]، زهرا سفیری[۲] ، سهیلا یوسفی[۲]، بهمن تبرائی[*۳]

۱) گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج
۲) مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۳) مجتمع تولیدی و تحقیقاتی ، بخش واکسن های باکتریایی ، انستیتوپاستور ایران
نویسنده رابط: بهمن تبرائی، مجتمع تولیدی و تحقیقاتی ، بخش واکسن های باکتریایی ، انستیتوپاستور ایران
همراه: ۰۹۱۲۳۶۱۸۱۶۰ tabaraie@kfg.ir

تاریخ دریافت مقاله : ۸۸/۲/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله :۸۸/۴/۲۱

چکیده:

زمینه و اهداف: فلوئوروکینولون ها به ویژه سیپروفلوکساسین به عنوان آنتی بیوتیک‌های انتخابی عفونت های سالمونلایی مطرح شده اند. اما موارد متعددی از شکست درمان با سویه های کاهش حساسیت یافته به سیپروفلوکساسین گزارش شده، که رو به افزایش است. این سویه‌ها براساس استاندارد Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) در محدوده حساس (MIC≤1 µg/ml) قرار دارند که در نتیجه شناسایی آن ها با چالش جدی مواجه است. اکنون به توصیه CLSI در بسیاری از کشورها از نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار، جهت شناسایی این سویه ها استفاده می شود. هدف این مطالعه تعیین کارایی نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار در غربالگری سویه های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین و اندازه گیری MIC سیپروفلوکساسین برای تایید کارایی این روش بود.

روش بررسی: سویه‌های سالمونلا طی سال‌های ۸۷-۸۶ از مناطق مختلف کشور جداسازی و با روش‌های بیوشیمیایی و سرولوژیک شناسایی شدند. حساسیت به نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین توسط روش دیسک دیفیوژن آگار انجام شد و MIC سیپروفلوکساسین با روش E.test اندازه گیری گردید.

یافته ها: از ۵۳ سویه، ۲۸ سویه (۵۲/۸٪) به روش دیسک دیفیوژن آگار، مقاوم به نالیدیکسیک اسید بودند. در این روش تمام سویه ها نسبت به سیپروفلوکساسین حساسیت نشان دادند اما در اندازه گیری MIC، ۸ سویه (۱۵٪) حساسیت کاهش یافته داشتند. سویه‌های اخیر در روش دیسک دیفیوژن آگار مقاوم به نالیدیکسیک اسید بودند که شناسایی آن ها با روش سیپروفلوکساسین دیسک دیفیوژن آگار مقدور نبود.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که تست حساسیت به نالیدیکسیک اسید می‌تواند به عنوان یک شاخص استاندارد برای غربالگری سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه ها: سالمونلا ، سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید، تست حساسیت آنتی بیوتیکی

مقدمه:

عفونت‌های ناشی از سالمونلا که از اعضاء خانواده انتروباکتریاسه است(۱) از زمان قدیم به عنوان یکی از شایع ترین بیماری‌های روده‌ای قابل انتقال ازطریق غذا در کانون توجه بوده است(۲).

امروزه به دلیل افزایش روزافزون مقاومت سالمونلا به آنتی بیوتیک های رایج و شکست‌های درمانی متعددی که از همه جای دنیا گزارش می شود، اتخاذ تدابیر درمانی به‌ویژه انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب جهت کاهش مرگ و میر عفونت‌های سالمونلا امری حیاتی می باشد (۳). طیف وسیع فعالیت بالینی، قابلیت نفوذ مناسب به بافت، روش تجویز آسان (خوراکی) (۴)، متوسط زمان تب‌زدایی کوتاه و همچنین درصد شکست‌های درمانی کمتر فلوئوروکینولون‌ها در مقایسه با تری‌متوپریم–سولفامتوکسازول (کوتریموکسازول) و کلرامفنیکل (۵) باعث شده‌اند تا از آن‌ها به میزان قابل توجهی در درمان‌عفونت‌های سالمونلا استفاده شود.درحالیکه سفالوسپورین‌های نسل سوم به دلیل گران‌تر بودن، تزریق داخل وریدی و طولانی بودن زمان تب زدایی در مقایسه با فلوئوروکینولون‌ها در درجه دوم اهمیت قرار دارند (۶).

در مقایسه با دیگر اعضا انتروباکتریاسه، تاکنون در سالمونلا مقاومت بسیار بالا نسبت به فلوئوروکینولون‌ها به ندرت گزارش شده است. این مسئله می‌تواند به دلیل وجود مکانیسم‌های متفاوت مقاومت فلوئوروکینولونی در این باکتری باشد، که بروز سویه‌های مقاوم را محدود می نماید (۷و۸). با این حال، طی سال‌های اخیر موارد متعددی از شکست درمان با فلوئوروکینولون‌ها در بیماران مبتلا به سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین گزارش شده است، که متاسفانه روز به روز بر تعداد آنها افزوده می شود (۱۱–۹). تقریباً تمامی این سویه‌ها نسبت به نالیدیکسیک اسید مقاوم بوده و MIC سیپروفلوکساسین برای آنها در محدوده حساس (0.125-1 µg/ml) قرار دارد (۱۲). طبق استانداردهای اخیر Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)برای انتروباکتریاسه، سویه‌های‌حساس به سیپروفلوکساسین دارای MIC≤1 µg/mlوسویه‌های مقاوم دارایMIC≥4 µg/ml هستند. بنابراین، شناسایی سویه‌هائی که حساسیت آنها به سیپروفلوکساسین کاهش یافته با چالشی جدی مواجه شده است (۱۲و۱۳). زیرا، چنین سویه‌هایی در صورت درمان با فلوئوروکینولون‌ها به‌ویژه سیپروفلوکساسین می‌توانند مقاوم شده و سبب شکست درمان شوند (۱۰). گزارشاتی از این دست نشان می دهد که استاندارد CLSI برای انتروباکتریاسه به درستی انعکاس دهنده وضعیت واقعی مقاومت کینولونی در گونه‌های سالمونلا نبوده (۱۴)، و سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به فلوئوروکینولون‌ها، تنها می توانند بر اساس مقاومت به نالیدیکسیک اسید تشخیص داده شوند. به همین منظور، در حال حاضر به توصیه CLSI در بسیاری از کشورها از نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار برای تشخیص سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به فلوئوروکینولون‌ها، در بیماران مبتلا به عفونت‌های سالمونلائی خارج روده‌ای، استفاده می شود (۱۲و۱۵).

این مطالعه نیز به منظور تعیین کارایی روش نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار جهت غربالگری سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین و همچنین اندازه گیری MIC سیپروفلوکساسین جهت تایید کارایی این روش در سویه‌های سالمونلا، جدا شده از نمونه های بالینی کشور، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها:

در این مطالعه توصیفی ایزوله‌های سالمونلا از استان‌های مختلف کشور در سال‌های ۸۷–۱۳۸۶ جمع آوری شدند. ایزوله‌های سالمونلا با استفاده از محیط های غنی کننده مثل سلنیت F و محیط های کشت اختصاصی و افتراقی مانند Mac Conky agar (*Salmonella* and *Shigella* agar) SS agar (Xylose lysine،deoxycholate agar) XLD agar، تست‌های بیوشیمیایی استاندارد نظیر انتقال بر روی محیط TSI ، سیترات، لیزین آیرون آگار، اوره وMRVP شناسایی‌شدند.پس از آزمون‌های بیوشیمیایی، جهت تایید سالمونلا، از آزمون سروتایپینگ با آنتی سرم‌های ویژه گروه (ساخت شرکت‌های کوشا فراورگیتی وبهارافشان) استفاده شد(۲).

تست حساسیت به دو آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید توسط روش دیسک دیفیوژن آگار و با استفاده از دیسک‌های نالیدیکسیک اسید (۳۰µg) و سیپروفلوکساسین (۵µg) (ساخت شرکت پادتن طب) و بر اساس استاندارد های CLSI انجام شد. برای تعیین MIC، طبق دستورالعمل شرکت سازنده نوارهای E.test (AB Biodisk, Solna, Sweden)،باکتری در سرم فیزیولوژی به صورت سوسپانسیون در آمد، کدورت آن با استاندارد نیم مک‌فارلند تنظیم شد، و در سطح محیط مولر هینتون آگار با سواب پنبه‌ای گسترش داده شد. سپس با پنس استریل، نوار E.test

روی محیط کشت قرار گرفت و پس از ۲۴–۱۸ ساعت انکوباسیون، نتیجه با توجه به اندازه قطر هاله عدم رشد قرائت گردید. از اشریشیاکلی ATCC=25922 به عنوان ارگانیسم شاهد استفاده شد(۱۵).

یافته ها:

از ۵۳ بیمار مورد بررسی ۲۹ نفر (۵۴/۷٪) زن و ۲۴ نفر (۴۵/۳٪) مرد بودند. سن بیماران در محدوده ۱ تا ۶۵ سال قرار داشت. به ترتیب ۴۸ (۹۰٪) سویه از نمونه مدفوع ، ۳ (۶٪) سویه از خون و ۲ (۴٪)سویه از مغز استخوان جداسازی شدند. فراوانی سروگروهای جداسازی شده شامل ۲۳ سویه (۴۳٪) گروه D، ۱۶ سویه(۳۰٪) گروه C، ۸ سویه (۱۵٪) گروه B، ۱ سویه (۱/۸٪) گروه A و ۵ سویه (۱/۱۰٪) مربوط به سایر سالمونلا ها بودند.

نتایج تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی نشان داد ۲۸ سویه(۵۲/۸٪) شامل ۱۲ سویه (۲۲/۵٪) متعلق به گروهD و۱۳ سویه (۲۴/۴٪) متعلق به گروه C , به نالیدیکسیک اسید مقاوم و۲۵ سویه (۴۷/۲ ٪) به آن حساس بودند. با روش دیسک دیفیوژن آگار هیچ سویه‌ی مقاوم و یا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین مشاهده نشد (جدول ۱). در روش E.test، ۴۵ سویه (۸۵٪) حساس به سیپروفلوکساسین بودند و ۸ سویه (۱۵٪) الگوی مقاومت جدیدی را نشان دادند که تشخیص آنها توسط روش دیسک دیفیوژن آگار مقدور نبود (جدول ۲). این ۸ سویه نسبت به نالیدیکسیک اسید مقاوم بوده، و در مقایسه با سویه‌های حساس، MIC بالاتری داشتند که به عنوان سویه‌های حد واسط یا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین گزارش شدند (MIC=0.125 µg/ml). ارتباط بین مقاومت به نالیدیکسیک‌اسید و افزایش MIC سیپروفلوکساسین در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۱: نتایج آزمون دیسک دیفیوژن آگار برای آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین

سروگروه سالمونلا	نالیدیکسیک اسید (٪)		سیپروفلوکساسین (٪)	
	R	S	R	S*
A	۰	۱/۸	۰	۱/۸
B	۰	۱۵	۰	۱۵
C	۲۴/۴	۵/۵	۰	۲۹/۹
D	۲۲/۵	۲۰/۶	۰	۴۳/۱

*S: Susceptible, R: Resistant.

جدول ۲: نتایج MIC سیپروفلوکساسین به روش E.test.

نوع	حداقل غلظت مهار کنندگی سیپروفلوکساسین (µg/ml)	
	I	S*
سالمونلا سرو گروه A	۰	۱/۸
سالمونلا سرو گروه B	۰	۱۵
سالمونلا سرو گروه C	۹/۳	۲۰/۶
سالمونلا سرو گروه D	۱/۸	۴۱/۳

*S: Susceptible, I: Intermediate.

جدول ۳ :ارتباط بین مقاومت نالیدیکسیک اسید و افزایش MIC سیپروفلوکساسین در سویه های سالمونلا

نوع سویه جداسازی شده	در صد ایزوله ها	محدوده MIC سیپروفلوکساسین (µg/ml)
سویه های مقاوم به نالیدیکسیک اسید	۵۲/۸	(۰/۰۳۲-۰/۱۲۵)
سویه های حساس به نالیدیکسیک اسید	۴۷/۲	(۰/۰۰۲-۰/۰۰۸)

بحث :

دراین مطالعه ارتباط بین مقاومت به نالیدیکسیک اسید و کاهش حساسیت نسبت به سیپروفلوکساسین وافزایش MIC سویه‌های سالمونلا مشهودبود.به‌طوریکه‌برای سویه‌های مقاوم به نالیدیکسیک‌اسید، MIC سیپروفلوکساسین (0.032-0.125 µg/ml)، در مقایسه باسویه‌های حساس به نالیدیکسیک‌اسید (0.002-0.008 µg/ml)، در محدوده بالاتری قرار داشت. نتایج بدست آمده کارایی روش نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار را در غربالگری سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به سیپروفلوکساسین تایید می‌نماید. همچنین نتایج نشان می‌دهد که بیشتر سویه‌های متعلق به سروگروه C، مقاوم به نالیدیکسیک اسید هستند. از این گذشته حدود نیمی از سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش‌یافته به سیپروفلوکساسین به سروگروه C تعلق دارند.حضور غالب سویه های سروگروه C در این مطالعه حائز اهمیت می باشد. همچنین افزایش تعداد سویه‌های مقاوم به نالیدیکسیک اسید (۵۲/۸درصد) در خور توجه است که می تواند به منزله هشداری در جهت افزایش سویه‌ها با حساسیت کاهش یافته فلوئوروکینولونی باشد. از طرفی عدم تشخیص ۱۵ درصد سویه‌ها با حساسیت کاهش یافته سالمونلا در پرونده بیماران مربوطه، نشان می دهد که احتمالاً از روش نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار در آزمایشگاه های تشخیص طبی کشور استفاده نمی شود. در حالیکه شناسایی این سویه‌ها با سطح مقاومت پایین به سیپروفلوکساسین برای اتخاذ تصمیم گیری‌های درست پزشکی در جهت درمان بهینه بیماران،کاهش شکست‌های درمانی و نیز بررسی‌های اپیدمیولوژیک، امری حیاتی می باشد.

در سال های اخیر در اکثر کشور ها موارد متعددی از افزایش جداسازی سویه های سالمونلای مقاوم به نالیدیکسیک اسید و کاهش حساسیت یافته به سیپروفلوکساسین گزارش شده است. بررسی های موجود نشان می دهد که سویه های کاهش حساسیت یافته، به درمان با داروهای فلوئوروکینولونی به طور رضایت بخش پاسخ نمی دهند. علی‌رغم اینکه براساس استانداردهای CLSI، MIC فلوئوروکینولون‌ها برای این سویه ها در محدوده حساس قرار دارد (۱۱-۹).

اولین گزارش شکست درمانی *سالمونلا تیفی* مقاوم به نالیدیکسیک اسید و حساسیت کاهش یافته به فلوئوروکینولون‌ها با MIC=0.125 µg/ml در سال ۱۹۹۰ در بیماری که از هند به انگلستان باز گشته بود، مشاهده گردید (۱۶). سپس در سال ۱۹۹۷، اولین مورد از تب تیفوئید ناشی از سویه های مقاوم به نالیدیکسیک اسید و کاهش حساسیت یافته به سیپروفلوکسین با MIC= 0.125-1 µg/ml در ویتنام گزارش شد (۱۷). بعد از آن موارد متعددی از شکست‌های درمانی ناشی از سویه‌های *سالمونلا تیفی* با مقاومت چندگانه (MDR)و مقاوم به فلوئوروکینولون ها در کشورهای در حال توسعه متعدد همچون هند، تایلند، تاجیکستان و کشورهای توسعه یافته مانند آمریکا و انگلستان گزارش گردید (۱۸). اولین مورد شکست درمانی ناشی از سویه های غیر تیفوئیدی مقاوم به نالیدیکسیک اسید که دارای MIC فلوئوروکینولونی در محدوده حساس بودند، در سال ۱۹۹۰ گزارش گردید(۱۹).

مهم ترین همه‌گیری سالمونلای غیر تیفوئیدی در دانمارک در سال ۱۹۹۸ با *سالمونلا تیفی موریوم* MDR DT104 جدا شده از گوشت خوک به‌وقوع پیوست. همه سویه‌های دخیل در این همه گیری، مقاوم به نالیدیکسیک اسید و دارای MIC فلوئوروکینولونی در محدوده حساس بودند (۱۹). در آمریکا در سال ۱۹۹۷ از ۲۹۳ سویه *سالمونلا تیفی* جدا شده، ۶/۸درصد مقاوم به نالیدیکسیک اسید بوده و تا سال ۲۰۰۰ تعداد این سویه ها به ۲۳/۲درصد افزایش یافت (۲۰). حدود ۸۰درصد از عفونت‌های *سالمونلا تیفی* گزارش شده در آمریکا از خارج از آمریکا اکتساب شده بود. بنابراین، این گزارش در حقیقت انعکاس دهنده افزایش جهانی مقاومت نسبت به نالیدیکسیک اسید در میان سویه‌های *سالمونلا تیفی* بود. از طرفی با توجه به اینکه انسان تنها مخزن *سالمونلا تیفی* است و همین طور انتقال مقاومت نالیدیکسیک اسید در باکتری متداول نمی باشد، لذا پیدایش سویه‌های مقاوم به نالیدیکسیک اسید تا حد زیادی می‌تواند در نتیجه درمان بیماران مبتلا به تیفوئید با این داروها باشد (۲۱). در همان سال مقاومت مشابهی به نالیدیکسیک اسید در میان سویه‌های غیر تیفوئیدی سالمونلا مشاهده شد. ۰/۶ درصد از ۲۶۲۷ سویه سالمونلا غیر تیفوئیدی بررسی شده در این گزارش مقاوم به نالیدیکسیک اسید بودند. تا سال ۲۰۰۰ تعداد این سویه‌ها به ۲/۵درصد افزایش یافت (۲۲).

در ایران بر اساس مطالعات حمیدیان و همکاران در سال ۱۳۸۷،از ۱۴۹ سویه سالمونلای جدا شده از بیماران مبتلا به اسهال از سه بیمارستان درتهران، ۴۶/۳ درصد مقاوم به نالیدیکسیک اسید و ۳/۴ درصد مقاومت حد واسط داشتند (۲۳). این یافته ها با نتایج بررسی حاضر مطابقت داشته و می تواند به منزله هشداری در جهت افزایش مقاومت سالمونلا نسبت به نالیدیکسیک اسید در ایران باشد. در مطالعه آهنگر زاده رضایی و همکاران در سال ۱۳۸۷ که بر روی کودکان بستری شده در بیمارستان تبریز صورت گرفت، ۹ درصد از سویه‌های سالمونلا مقاوم به سیپروفلوکساسین بودند (۲۴).

در حال حاضر علی رغم افزایش جهانی مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلا، هنوز هم از فلوئوروکینولون‌ها به میزان قابل توجهی در درمان عفونت های سالمونلایی استفاده می شود (۹و۱۰). البته افزایش اخیر سویه های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به فلوئوروکینولون ها و مقاوم نسبت به نالیدیکسیک اسید و شکست های درمانی متعدد، تا حدودی کارایی این گروه از آنتی بیوتیک ها را تحت الشعاع قرار داده است. به نظر می رسد در حال حاظر بهترین راه منطقی جهت کاهش خطر شکست‌های درمانی مذکور؛ محدود نمودن استفاده از این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها در غذای حیوانات به ویژه در کشورهای توسعه یافته، انجام تست حساسیت به نالیدیکسیک اسید، و سپس اندازه گیری MIC سیپروفلوکساسین در سویه های مقاوم نسبت به نالیدیکسیک اسید باشد (۲۵). برخی معتقد هستند که از MIC 0.125 µg/ml سیپروفلوکساسین می توان به عنوان یک شاخص استاندارد با ارزش در شناسایی سویه‌هایی استفاده نمود که حساسیت آنها به فلوئوروکینولون کاهش یافته است(۱۵).

متاسفانه آخرین گزارشات درآسیا حاکی از روند صعودی کاهش حساسیت به فلوئوروکینولون‌ها در *سالمونلا تیفی* طی دهه‌های گذشته است (۲۶). به ویژه در جنوب آسیا الگوی مقاومت کینولونی جدیدی در *سالمونلا انتریکا* مشاهده شده است (۲۷). همه این سویه‌های گزارش شده، حساس به نالیدیکسیک اسید بودند و حساسیت آنها به سیپروفلوکساسین کاهش یافته بود. افزایش این دسته از سویه‌ها می تواند اعتبار نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار را در غربالگری سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته

زیر سئوال برد. با توجه به گزارشات موجود نیاز به بازنگری استاندارد CLSI نسبت به MIC ≥4 µg/ml و کاهش آن به 0.125 µg/ml برای آنتی بیوتیک های فلوئوروکینولونی در خانواده انتروباکتریاسه بیش از پیش احساس می شود (۲۸).

نتیجه گیری:

نتایج بررسی‌ها حکایت از ارتباط بین مقاومت نالیدیکسیک اسید و افزایش میزان MIC سیپروفلوکساسین در سویه‌های سالمونلا دارد. لذا، نظر به نتایج بررسی حاضر و سایر مطالعات، انجام آزمون نالیدیکسیک اسید دیسک دیفیوژن آگار در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی به عنوان یک روش ساده، سریع، ارزان و موثر جهت غربالگری سویه‌های سالمونلا با حساسیت کاهش یافته به فلوئوروکینولون، ارزشمند است و به‌عنوان یک ضرورت انجام آن توصیه می گردد. همچنین پیشنهاد می شود در سویه‌های مقاوم به نالیدیکسیک اسید و قبل از اتخاذ تصمیم به درمان با آنتی بیوتیک ، MIC سیپروفلوکساسین ، بررسی شود.

فهرست مراجع:

۱. مهرور ن، اخوان سپهی ع، مهرور ع، عظیمی راد م، عدالت ر، جعفری ف و همکاران . بررسی قدرت تمایز سروتیپ های سالمونلا با تکنیک PCR-Ribotyping در سویه های جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال زیر ۱۵ سال، *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران پاییز ۱۳۸۶*، دوره چهاردهم، شماره ۵۶، صص ۱۸۱ تا ۱۸۷.

۲. رنجبر ر، ناغونی ع، تبرائی ب . ناهمگونی الگوی مقاومت آمینوگلیکوزیدی در میان ایزوله های بالینی سالمونلا در تهران، *مجله میکروب شناسی پزشکی ایران تابستان ۱۳۸۷*، سال ۲، شماره ۲، صص ۲۷ تا ۳۳.

3. Fluit AC. Towards more virulent and antibiotic-resistant Salmonella, *Immunol Med Microbiol* 2005; **43**: 1-11.
4. Leibovitz E. The use of fluoroquinolone in children. *Curr Opin Pediatar* 2006; **18** (1): 64-70.
5. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid Fever. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1770-1782.
6. Saha SK, Darmstadt GL, Baqui AH, Crook DW, Islam MN, Islam MH, *et al*. Molecular basis of resistance displayed by highly ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2006;**44** ; 3811-3813.
7. Giraud E, Baucheron S, Cloeckaert A. Resistance to fluoroquinolone Salmonella; emerging mechanism and resistance perevention strategies. *Microbes Infect* 2006; **8**: 1937-1944.
8. Izumiya H, Mori K, Kurazono M, Yamaguchi M, Higashide M, Konishi N, *et al*. Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high level fluoroquinolone resistance in japan . *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 5074-5079.
9. Hakanen AJ, Kotilainen P, Pitcanen S, Huikko S, Siitonen A ,Huovinen P. Reduction in fluoroquinolone susceptibility among non-typhoidal strains of Salmonella isolated from Finnish patients . *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**: 569-572.
10. Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angolo FJ. Increase in nalidixic acid resistance among non-Typhi *Salmonella enterica* isolates in United States from 1996-2003. *Antimicrob Agents Chemother*.2007; **51**: 195-197.
11. Kay RS, Vandevelde AG, Fiorella PD, Crouse R, Blackmore C, Sanderson R, *et al*. Outbreak of health care –associated infection and colonization with multidrug –resistant *Salmonella enterica* serovar Senftenberg in florida . *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**: 805-811.
12. Aznar E, Alarcon, Buendia B, Garcia Penuela M, Lopez Brea. Detection of decreased susceptibility to fluoroquinolone s in Salmonella spp. By five different methods including real-time polymerase chain reaction (PCR). *International J Antimicro Agents* 2007; **30**: 67-71.

13. Arestrup FM, Wiuff C, Molbac K, Threlfall EJ. Is it time to change Fluoroquinolone breakpoints for Salmonella spp? *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**: 827-829.
14. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone for breakpoints for *Salmonella enterica* serotype typhi and for non-typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: 75-81.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth informational supplement M100-S14. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa
16. Launay O, Nguyen VJ, Acar JF. Typhoid fever due to *Salmonella typhi* strain of reduced susceptibility to fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 1997; **3**.
17. Wain J, Hoa NT, Chinh NT, VH, Everett MJ, Diep TS, Day PJ, *et al*. Quinolone–resistant *Salmonella typhi* in Vietnam: Basis of resistance and clinical response to treatment . *Clin infect* 1997; **25**; 1404-1410.
18. Rupali P,Abraham OC, Jesudason MV, John TJ, Zachariah A, Sivaram S, *et al*. Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype typhi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; **49**: 1-3.
19. Molbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM. An outbreak of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. *N Engl J Med* 1999; **34**:1420–1425.
20. Ackers ML, Puhr ND, Tauxe RV, Mintz ED. Laboratory based surveillance of *Salmonella* serotype typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise. *JAMA* 2000; **283**: 2668–2673.
21. Herikstad H, Hayes P, Mokhtar M, Fracaro ML, Threlfall EJ, Angulo FJ. Emerging quinolone resistant Salmonella in the United States. *Emerg Infect Dis* 1997; **3**: 371–372.
22. Rossiter S, McClellan J, Barrett T, Joyce K, Anderson AD. Emerging fluoroquinolone resistance among non-typhoidal Salmonella in the United States: *NARMS* International Conference on Emerging Infectious Diseases. Atlanta: American Society for Microbiology Press, 2002:171–172.
23. Hamidian M, Tajbakhsh M, Rezadehbashi M, Shokrzadeh L, Dabiri H, Zali MR. Antimicrobial susceptibility of Salmonella spp to Nalidixic acid isolated from patients with acute diarrhea in Tehran. *The Second Iranian Congress of Clinical Microbiology* 7-9 October , 2008 Shiraz.
24. Ahangarzadeh Rezaee M, Abri M, Asghari R, Abdoli Oskoui SH, Hassani A. Occurrence and susceptibility to antibiotics of Salmonella and Shigella species isolated from hospitalized children in Tabriz pediatric hospital .The *Second Iranian Congress of Clinical Microbiology* 7-9 October , 2008 Shiraz.
25. Angulo FJ, Johnson KR, Tauxe RV, Cohen ML. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal Salmonella: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microb Drug Resist* 2000; **6**: 77-83.
26. 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.
27. Antti J, Hakanen, Marianne L, Pentti H, Jari J, Anja S, *et al*. New Quinolone Resistance Phenomenon in *Salmonella enterica*: Nalidixic Acid-Susceptible Isolates with Reduced Fluoroquinolone Susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005; **43**(11): 5775-5778.
28. Dilruba Ahmed, Liton T, D'Costa, Khorshed Alam, G Balakrish Nair, M Anowar Hossain. Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar typhi Isolates with High-Level Resistance to Ciprofloxacin in Dhaka, Bangladesh *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**(10): 3516–3517.