

## میزان صحت گزارشات آزمایشگاهی مربوط به تب تیفوئید

رضا رنجبر<sup>۱</sup> PhD، مرتضی ایزدی<sup>۲</sup> MD، نعمت... جنیدی جعفری<sup>۲</sup> MD، یونس پناهی<sup>۳</sup> PhD

\* مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)، تهران، ایران  
<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)، تهران، ایران

### چکیده

**اهداف:** باکتری‌های سالمونلا گروه بزرگی از ارگانیزم‌های روده‌ای هستند و بیماری‌های ناشی از آلودگی با آنها یکی از مسایل مهم بهداشتی در سراسر جهان به‌ویژه کشورهای در حال توسعه است. متأسفانه به دلایل مختلف تشخیص و گزارش‌دهی آزمایشگاهی آنها به‌درستی انجام نمی‌گیرد. این مطالعه با هدف بررسی میزان صحت موارد گزارش‌شده تب تیفوئید در مدت دو سال در تهران انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه توصیفی در طی سال‌های ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ روی نمونه‌های دریافتی مشکوک به سالمونلا از چند بیمارستان تهران انجام شد. نمونه‌ها به روش‌های استاندارد باکتریولوژی از جمله کشت بر روی محیط‌های استاندارد، تست‌های بیوشیمیایی و افتراقی و سرولوژیک به کمک آنتی‌سرم‌های پلی- و مونوکلونال تعیین هویت شدند. سپس نتایج به‌دست‌آمده با گزارش‌های آزمایشگاه‌های تشخیصی مربوط به این بیمارستان‌ها مقایسه شد.

**یافته‌ها:** در بین ۱۶۱ نمونه مشکوک به سالمونلا، ۶۰ نمونه به‌عنوان سالمونلا تایفی گزارش شده بود. با وجود این‌که نمونه‌ها متعلق به سروتایپ D سالمونلا بودند، هیچ‌کدام با آنتی‌سرم اختصاصی علیه سالمونلا تایفی واکنش نداده در نتیجه سالمونلاهای غیرتایفوئیدی به اشتباه تحت عنوان سالمونلا تایفی گزارش شده بودند.

**نتیجه‌گیری:** تشخیص دقیق آزمایشگاهی گونه‌های سالمونلا همواره باید مورد تأکید باشد، چراکه گزارش نادرست می‌تواند پزشک را از اتخاذ راهکارهای مناسب درمانی و حمایتی منحرف نماید و روند معالجه را با اختلال مواجه سازد.

**کلیدواژه‌ها:** تب تیفوئید، سالمونلا تایفی، سالمونلا غیرتیفوئیدی

## The accuracy rate of laboratory reports of typhoid fever

Ranjbar R.<sup>1</sup> PhD, Izadi M.\* MD, Joneydi Jafari N.<sup>2</sup> MD, Panahi Y.<sup>3</sup> PhD

\*Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>1</sup>Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Aims:** Salmonellae organisms are a large group of enteric bacteria and their infections present an important public health problem worldwide particularly in developing countries. Regretfully, Diagnosis and laboratory report of Salmonellae organisms is not performed correctly, due to a variety of reasons. This study was designed to determine the accuracy of laboratory reports of typhoid fever in Tehran during a two year period.

**Methods:** This descriptive study was carried out on clinical samples diagnosed as *Salmonella typhi* received from a number of hospital laboratories in Tehran in years 2007 and 2008. Bacterial strains were diagnosed and identified by standard differential biochemical and serology tests using poly and mono specific *Salmonella* antisera. Results were then compared to those reported from the hospital laboratories.

**Results:** Among 161 samples which were suspected to contain *Salmonella typhi*, 60 were reported as *Salmonella typhi*. Standard biochemical and serology test results revealed that although samples belonged to serogroup D of Salmonella, none of them had reacted with specific *Salmonella* antiserum; therefore, all non-typhoidal group D Salmonella strains had been misdiagnosed as *Salmonella typhi*.

**Conclusion:** The precise laboratory identification of *Salmonella typhi* should be emphasized, because laboratory reports with misdiagnosed *Salmonella typhi* may prevent physicians from taking proper supportive and curative measures and impair the treatment process.

**Keywords:** Typhoid fever, *Salmonella typhi*, Non-Typhoidal Salmonella

## مقدمه

در صورتی که مقادیر کافی از خون کشت داده شود، ممکن است که حساسیت آن به اندازه کشت مغز استخوان شود و در نتیجه، انجام اسپیراسیون مغز استخوان ضرورت پیدا نکند. پس از جداسازی باکتری مشکوک به سالمونلا، تعیین سرورگروه از طریق استفاده از آنتی‌سرم‌ها صورت می‌گیرد. سرورگروهبندی براساس واکنش مستقیم هر کدام از این ایزوله‌ها با آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن‌های Vi، H و O است. آزمایشگاه‌های بالینی معمولاً سرورگروه‌های سالمونلا را گزارش نمی‌کنند، لیکن ایزوله‌ها را به‌عنوان جنس - سروتاپ گزارش می‌کنند [۴، ۵، ۶، ۱۱، ۱۲، ۱۳].

تشخیص قطعی سروتاپ‌های خاص از طریق ایجاد واکنش آگلوتیناسیون به کمک آنتی‌سرم‌های اختصاصی سروتاپ صورت می‌گیرد، لیکن به دلیل دردسترس نبودن آسان این آنتی‌سرم‌ها، به‌جز در آزمایشگاه‌های مرجع یا تحقیقاتی این امر مهم انجام نمی‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی میزان صحت موارد گزارش شده آزمایشگاهی بیماری تب تیفوئید در یک دوره دوساله در آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های آموزشی شهر تهران بود.

## روش‌ها

این مطالعه توصیفی طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ روی نمونه‌های دریافتی از چند بیمارستان آموزشی شهر تهران صورت گرفت. ابتدا نمونه‌های مختلف بالینی اعم از مدفوع، خون، مایع مفاصل و سایر ترشحات در آزمایشگاه کشت شدند. در روز بعد، کلونی‌های مشکوک به سالمونلا در محیط‌های کشت اختصاصی و افتراقی مانند سالمونلا-شیگلاآگار (SSآگار)، گزیلوزلازین دزوکی کولات آگار (XLDآگار) و مک‌کانکی آگار جداسازی شدند و سپس توسط آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد نظیر انتقال روی محیط TSI، سیترات، لیزین‌آیرون آگار، اوره و MRVP، همچنین استفاده از آنتی‌سرم‌های پلی‌والان مورد شناسایی قرار گرفتند. سروتاپینگ به کمک آنتی‌سرم‌های مونووالان برای تایید نتایج صورت گرفت [۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷]. سپس نتایج حاصل از این بررسی با آنچه از آزمایشگاه‌های تشخیصی مربوط به این بیمارستان‌ها گزارش شده بود، مقایسه شد.

## نتایج

براساس گزارشات دریافتی از آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های مورد بررسی، در بین ۱۶۱ ایزوله مشکوک به سالمونلا، ۶۰ ایزوله (۳۷/۳٪) به‌عنوان سالمونلاتیفی (عامل تب تیفوئید) گزارش شد. با وجود این که این ایزوله‌ها متعلق به سرورگروه D سالمونلا بودند، اما هیچ کدام با آنتی‌سرم اختصاصی علیه سالمونلاتیفی واکنش ندادند. در نتیجه سالمونلاهای غیرتیفوئیدی، به‌اشتباه تحت عنوان سالمونلاتیفی گزارش شدند. در واقع تمام ایزوله‌های جداسازی شده وقتی با آنتی‌سرم‌های

عفونت‌های ناشی از سالمونلا همچنان به‌عنوان یکی از مسائل بهداشتی مهم در سراسر دنیا باقی مانده است [۱]. باکتری‌های گروه سالمونلا، گروه بزرگی از ارگانیزم‌های روده‌ای هستند. اکثر سروتاپ‌های سالمونلا، پاتوژن‌های بالقوه‌ای برای انسان و بسیاری از حیوانات محسوب می‌شوند [۲]. این باکتری‌ها در دستگاه گوارش مهره‌داران اعم از پستانداران، پرندگان و ماهیان استقرار یافته و بسته به سروتاپ، شرایط و عوامل متعدد میزبان، بیماری‌هایی با نشانه‌ها و عوارض متفاوت ایجاد می‌کنند [۳]. به‌طور کلی عفونت‌های سالمونلا در انسان می‌تواند به‌صورت انتروکولیت حاد، تب روده‌ای و سپتی‌سمی بروز نماید [۴].

در بین بیماری‌های ناشی از آلودگی با باکتری‌های سالمونلا، تب تیفوئید بسیار حایز اهمیت است. تیفوئید معمولاً توسط سالمونلاتیفی ایجاد شده و همیشه از مخازن انسانی کسب می‌شود. در اکثر موارد، بیماری تیفوئید زمانی رخ می‌دهد که آب یا غذای آلوده‌شده به مدفوع یا ادرار انسان، مورد مصرف واقع شود. این بیماری سیستمیک است و در اثر آلودگی با سالمونلا/انتریکا سروتاپ تیفی ایجاد می‌شود. این باکتری پاتوژن خاص انسان بوده، ولی تا قرن نوزدهم شناخته نشده بود. حالت کلاسیک بیماری به‌شکل حاد با علائمی نظیر تب حدود ۳۹ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد، سردرد، ضعف و خستگی، گلودرد و درد شکم خود را نشان می‌دهد. اسهال و یبوست در کودکان بیشتر دیده می‌شود، در حالی که در بالغین اسهال بیشتر از یبوست تظاهر می‌کند. طی هفته دوم، یک لکه پوستی کوچک و مسطح و نقاط قرمز رنگ پوستی در ناحیه قفسه سینه و بالای شکم ظاهر می‌شود. این لکه پوستی، موقتی است و بعد از ۳ تا ۴ روز ناپدید می‌شود. تب شبه‌تیفوئید دارای علائم و نشانه‌های مشابه ولی خفیف‌تر از تب تیفوئید است. عوارض شدید نیستند و معمولاً بهبودی سریعاً حاصل می‌شود. نزدیک به یک‌سوم افراد مبتلا به تب تیفوئید علاوه بر موارد ذکر شده دچار عوارض دیگری نیز می‌شوند [۴، ۵، ۶].

افزایش وقوع مقاومت ضد میکروبی در میان گونه‌های تیفوئیدی و غیرتیفوئیدی سالمونلا رو به افزایش است [۷، ۸]. همچنین در مناطق اندمیک، علاوه بر تب تیفوئید، عوامل بسیار دیگری در ایجاد تب طولانی‌مدت دخیل هستند. به‌همین علت تشخیص به‌موقع و صحیح آن مشکل بوده و از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است [۹]. آزمایشات سرولوژی در اغلب آزمایشگاه‌ها در دسترس بوده، ولی حساسیت و ویژگی پایینی دارند [۱۰].

تشخیص آزمایشگاهی، عمدتاً بر پایه کشت باکتری از نمونه‌های بالینی مختلف است. برای تشخیص قطعی تب تیفوئید و تعیین آزمون‌های حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها و مطالعات اپیدمیولوژیک، انجام کشت سالمونلاتیفی ضروری است. جداسازی سالمونلاتیفی از اسپیراسیون مغز استخوان روش تشخیصی استاندارد طلایی برای تب تیفوئید است که میزان حساسیت آن از کشت خون بیشتر است. البته

حمایتی منحرف نماید و روند معالجه بیمار را با اختلال مواجه سازد. بنابراین تشریح موضوع و اهمیت آن برای مسئولان و کارشناسان آزمایشگاهی و ارایه پروتکل‌های مناسب به‌منظور تعیین هویت این گروه از باکتری‌ها می‌تواند راه‌گشای این مساله باشد.

## نتیجه‌گیری

بیمارستان‌های مورد بررسی در تهران براساس امکانات باکتری‌شناسی موجود، فقط توان تشخیص سالمونلا را تا حد سروگروه‌های A, B, C و D دارند. از این رو متأسفانه اغلب بدون انجام آزمون‌های تکمیلی افتراقی از جمله استفاده از آنتی‌سرم‌های اختصاصی سروتایپ‌ها، در گزارشات به‌نادرستی سروتایپ باکتری اعلام می‌شود. این گزارش نادرست باعث می‌شود پزشک نتواند راه‌کارهای مناسب درمانی و حمایتی را اتخاذ نماید.

## منابع

- 1- Su LH, Wu TL, Chia JH, Chu C, Kuo AJ, Chiu CH. Increasing ceftriaxone resistance in *Salmonella* isolates from a university hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:846-52.
- 2- Lesser C, Miller SI. Salmonellosis. In: Fauci F, Braunwald E, Isselbacher KJ, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 3- Baumler AJ, Tsois RM, Ficht TA, Adams LG. Evolution of host adaptation in *Salmonella enterica*. *Infect Immun*. 1998;66:4579-87.
- 4- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick and Adelberg's medical microbiology. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
- 5- Walker ST. *Microbiology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
- 6- Patrick R, Murray P, Kenneth S, Rosenthal L, Michael A, Faller P. *Medical Microbiology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
- 7- Ranjbar R, Giammanco GM, Aleo A, Plano MRA, Naghoni A, Owlia P, et al. Characterization of the first extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing nontyphoidal *Salmonella* strains isolated in Tehran, Iran. *Foodborne Pathog Dis*. 2010;7:91-5.
- 8- Ranjbar R, Naghoni A, Izadi M, Jonaydi N, Panahi Y. Isolation and antimicrobial resistance pattern of *Salmonella typhimurium*. *Mil Med*. 2009;11(2):115-8. [Persian]
- 9- Parry CM. Typhoid fever. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6:27-33.
- 10- Dutta S. Evaluation of new-generation serologic tests for the diagnosis of typhoid fever: Data from a community-based surveillance in Calcutta, India. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56:359-65.
- 11- Wain J, Diep TS, Bay PV, Walsh AL, Vinh H, Duong NM, et al. Specimens and culture media for the laboratory diagnosis of typhoid fever. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2:469-74.
- 12- Farooqui BJ, Khurshid M, Ashfaq MK, Khan MA. Comparative yield of *Salmonella typhi* from blood and bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *J Clin Pathol*. 1991;44:258-9.
- 13- Gasem MH, Dolmans WMV, Isbandrio BB, Wahyono H,

گروه بررسی شدند، برای تعیین این‌که به کدام سروتایپ اختصاص دارند، با آنتی‌سرم اختصاصی سروتایپ، مورد آزمایش قرار گرفتند که تمام ایزوله‌های جداسازی شده سالمونلا، به ۱۴ سروتایپ مختلف غیرتیفوئیدی اختصاص داشتند.

## بحث

نتایج نشان داد بدون استثنا، در تمام موارد، ایزوله‌های غیرتیفوئیدی سالمونلا به اشتباه توسط آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های مورد بررسی تحت عنوان *سالمونلا تیفی* (عامل تب تیفوئید) گزارش شده بود. طبقه‌بندی سالمونلا به‌علت شباهت زیاد بین گونه‌های مختلف آن بسیار پیچیده است، زیرا به‌جای یک گونه مشخص، مجموعه‌ای از گونه‌های مختلف را تشکیل می‌دهند. اعضای جنس سالمونلا اساساً بر مبنای اپیدمیولوژی، نوع میزبان، واکنش‌های بیوشیمیایی و ساختار آنتی‌ژن‌های O, H, Vi (در صورت وجود) طبقه‌بندی می‌شوند. اولین طبقه‌بندی در سال ۱۹۲۹ توسط وایت پایه‌گذاری، سپس توسط کافمن تکمیل و اصلاح شد که هر سروتایپ سالمونلا را به‌عنوان یک گونه سالمونلای مجزا معرفی می‌کرد. سیستم طبقه‌بندی دیگر سیستم *ادواردز-اوبینگ* بود که سالمونلا را در ۳ گونه (*سالمونلا کلرا سوتیس*، *سالمونلا انتریتیدیس* و *سالمونلا تیفی*) و ۱۰۰ سروتایپ تقسیم‌بندی می‌کرد [۴، ۵، ۶، ۹]. آخرین طبقه‌بندی نیز براساس آنالیز دقیق همسانی DNA در سال ۱۹۸۹ ارایه شد که نشان‌دهنده این واقعیت است که جنس سالمونلا شامل ۲ گونه *سالمونلا انتریکا* و *سالمونلا بونگوری* است. در این طبقه‌بندی بیشتر سرووارهای بیماری‌زای انسانی در تحت گونه *انتریکا* قرار دارند. *سالمونلا انتریکا* خود به ۶ گونه تقسیم می‌شود که تحت گونه *انتریکا* بیشترین سویه‌های بیماری‌زای انسانی را در خود جای داده است [۶]. اما به‌لحاظ تاریخی در اکثر کتب و مقالات از همان روش نام‌گذاری قدیمی استفاده می‌شود. تاکنون در حدود ۲۵۰۰ سروتایپ سالمونلا براساس آنتی‌ژن‌های O و H شناسایی شده است [۴].

هرچند طبقه‌بندی سالمونلا در مرحله اول بر سروتایپینگ آنتی‌ژن‌های سطحی استوار است، اما سروتایپ تیفی را باید از این لحاظ از بقیه سروتایپ‌ها مجزا دانست. زیرا طبقه‌بندی این سروتایپ براساس رفتارهای بیوشیمیایی خنثی است. سروتایپ تیفی در همه آزمون‌های سیمون‌سیترات، اورنی‌تین‌دکربوکسیلاز، تولید گاز از گلوکز، تخمیر دولسیتول، آرابینوز، رامنوز و موسینات و مصرف استات، نتایج منفی نشان می‌دهد. این ویژگی‌ها مهم هستند، زیرا این سروتایپ مسئول بیشترین موارد تب‌های روده‌ای است. معمولاً سروتایپ‌های دیگر عامل انتریت هستند [۳، ۵].

بسیار روشن است که استراتژی درمان در مورد عفونت‌های تیفوئیدی و غیرتیفوئیدی متفاوت است، لذا توجه به نوع ایزوله جداسازی شده در اتخاذ روش درمانی بسیار حایز اهمیت است. گزارش نادرست سروتایپ‌ها می‌تواند پزشک را از اتخاذ راه‌کارهای مناسب درمانی و

16- Iranshahi N, Ranjbar R. Nalidixic acid susceptibility test to evaluate for screening clinical isolates of Salmonella found reduced sensitivity to ciprofloxacin. Iran J Med Microbiol. 2008;2(3-4):39-45. [Persian]

17- Bopp CA, Brenner FW, Wells JG, Strockbine NA. Escherichia, Shigella and Salmonella. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manual of clinical microbiology. 7<sup>th</sup> ed. Washington: American Society for Microbiology; 1999.

Keuter M, Djokomoeljanto R. Culture of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi from blood and bone marrow in suspected typhoid fever. Trop Geogr Med. 1995;47:164-7.

14- Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM. Zinsser microbiology. 20<sup>th</sup> ed. California: Appleton and Lange; 1992.

15- Ranjbar R, Naghoni A, Tabaraei B. Inconsistencies of aminoglycosides resistance patterns among clinical isolates of Salmonella in Tehran. Iran J Med Microbiol. 2008;2(2):27-33. [Persian]