

نقش شیگلا، اشریشیاکلی مهاجم و آنتامباهیستولیتیکا در اسهال خونی کودکان و حساسیت میکروبی آنها

محسن جوادزاده (M.D.)* سروش دبیری (M.D.)** مهدی زنگی آبادی (M.Sc.)***

چکیده

سابقه و هدف : دیسانتری یا اسهال خونی یکی از بیماری‌های حاد دستگاه گوارشی است که عوامل متنوعی باعث ایجاد آن در کودکان می‌شود. تنوع عوامل و بروز مقاومت دارویی، درمان تجربی را با مشکل مواجه می‌سازد. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نسبی عوامل ایجاد کننده اسهال خونی کودکان در زاهدان و نیز بررسی حساسیت دارویی عوامل باکتریال ایجاد کننده بیماری صورت گرفت.

مواد و روش ها : در این بررسی که از ابتدای سال ۱۳۷۷ تا اواسط سال ۷۸ به مدت یک و نیم سال انجام شد، تعداد ۱۵۵ نمونه مدفوع از کودکان ۶ ماهه تا ۶ ساله‌ای که به دلیل اسهال خونی به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) مراجعه نموده بودند، مورد آزمایش‌های باکتری‌شناسی، سرولوژی و انگل‌شناسی قرار گرفت.

یافته ها : در ۴۳ مورد (۲۸ درصد) شیگلا، ۲۰ مورد (۱۳ درصد) اشریشیاکلی مهاجم و دو مورد آنتامبا هیستولیتیکا مشاهده گردید. از ۴۳ مورد شیگلا، ۳۵ مورد (۸۱ درصد) گونه فلکسری و ۸ مورد (۱۹ درصد) گونه دیسانتری (سروتیپ یک) بودند. نالیدیکسیک اسید، موثرترین آنتی‌بیوتیک مورد آزمایش بود و تنها یک مورد (شیگلا) مقاومت مطلق نسبت به آن دیده شد.

استنتاج : با توجه به این که مقاومت قابل ملاحظه‌ای نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، فورازولیدون، سیپروفلوکسازین و سفالکسین مشاهده شد، توصیه می‌شود از تجویز تجربی (امپریکال) آنها خودداری شود. همچنین با توجه به میزان اندک آنتامبا هیستولیتیکا بهتر است تجویز داروی ضد آمیب نیز صرفاً در موارد تشخیص آزمایشگاهی صورت گیرد.

واژه های کلیدی : اسهال خونی (دیسانتری)- در نوزادان و کودکان، کودکان- میکروبی‌شناسی، شیگلا- در نوزادان و کودکان، اشریشیاکلی- در کودکان

مقدمه

در کودکان، شیگلا ذکر شده است. ولی باکتری‌های دیگری مثل انواع مهاجم اشریشیاکلی و به درجات کم‌تری، باکتری‌هایی مثل کمپیلوباکتر، یرسینیا و سالمونلا

بیماری‌های اسهالی هنوز یکی از مهم‌ترین علل ابتلا و مرگ‌ومیر کودکان در کشورهای در حال توسعه می‌باشند (۱). از مهم‌ترین عوامل دیسانتری یا اسهال خونی

✉ زاهدان : خیابان آزادی، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)
*** مربی انگل‌شناسی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

* متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
** دکترای علوم آزمایشگاه

تاریخ دریافت: ۸۱/۹/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۱/۱۶ تاریخ تصویب: ۸۲/۳/۷

اسهالی به گونه‌ای تظاهر و پیشرفت می‌کنند که معمولاً تشخیص یا پیش‌گویی عامل ایجاد کننده آنها براساس تابلوی علائم بالینی، بسیار مشکل است. از طرف دیگر بیماری‌های اسهالی و به‌ویژه اسهال خونی، تدابیر درمانی بسیار فوری را به منظور حفظ جان بیمار طلب می‌کند. این مسأله به ویژه در اطفال، بسیار حایز اهمیت است و این در حالی است که در مقابله با عوامل مختلف ایجاد کننده اسهال خونی، رژیم‌های درمانی متفاوتی مورد نیاز است و امروزه مقاومت دارویی برخی عوامل نیز درمان را با مشکل مواجه ساخته است (۶، ۸، ۹، ۱۱، ۱۲). بنابراین به منظور انجام درمان فوری و به ویژه در مواقعی که دسترسی به امکانات تشخیصی آزمایشگاهی مطمئن وجود نداشته‌باشد، اطلاع از الگوی آلودگی‌های مختلف و چگونگی مقاومت دارویی در هر جامعه‌ای ضروری است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، جمعیت مورد بررسی اطفال ۶ ماهه تا ۶ ساله‌ای بودند که از فروردین ماه ۱۳۷۷ تا مهر ماه ۱۳۷۸ با شرح حال اسهال خونی به بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر (ع) زاهدان مراجعه نمودند. پس از مصاحبه دقیق و اطمینان کامل از عدم مصرف آنتی‌بیوتیک یا هر داروی دیگری، تعداد ۱۵۵ بیمار وارد مطالعه شدند. به همراه ثبت اطلاعات لازم در پرسشنامه، نمونه مدفوع کودک مبتلا مورد آزمایش‌های باکتری‌شناسی (کشت اختصاصی، آنتی‌بیوگرام و سرم‌شناسی) و انگل‌شناسی (مشاهده لام مستقیم و رنگ‌آمیزی) قرار گرفت.

طی مراحل آماده‌سازی، ابتدا توسط یک آنس‌استریل بخشی از نمونه که حاوی چرک بود، روی محیط کشت مکانیکی آگار جهت بررسی تخمیر لاکتوز، و محیط SS^۱ برای بررسی رشد شیگلا منتقل می‌شد.

و انگل‌هایی همچون آنتامبا هیستولیتیکا نیز به عنوان عامل ایجاد کننده اسهال خونی مطرح شده‌اند (۱، ۲). مطالعات انجام شده طی سال‌های اخیر نیز نشان‌دهنده نقش اساسی شیگلا در ایجاد دیسانتري کودکان در گوشه و کنار جهان می‌باشد. در اردن ۹ درصد موارد گاسترو آنتريت اطفال یک تا چهار ساله ناشی از شیگلا و گونه شایع آن، فلکسنری، بوده است (۳). در مطالعه انجام شده در مکزیک، شیگلا شایع‌ترین عامل (۳۵ درصد موارد) و بعد از آن کمپیلوباکتر (۲۹ درصد) بوده است (۴). در مالای (آفریقای مرکزی) ۲۶ درصد افراد مبتلا به گاسترو آنتريت، آلودگی میکروبی داشتند و شایع‌ترین جرم مولد بیماری، شیگلا بوده است (۵). در بنگلادش نیز شایع‌ترین عامل دیسانتري، شیگلا معرفی شده ولی گونه دیسانتري با ۶۷ درصد، عامل اول و بعد از آن گونه فلکسنری به عنوان دومین عامل، مطرح شده است (۶). در ۴۱ درصد کودکان مبتلا به اسهال خونی در کشور بولیوی، حداقل یک ارگانیزم وجود داشته که بیش از ۷۰ درصد آنها، شیگلا بوده است (۷). به دنبال یک بررسی ۱۰ ساله در سال ۱۹۹۳ مشخص شد که در کشور آفریقایی رواندا نقش شیگلا فلکسنری در ایجاد موارد اسهال خونی رو به افزایش است و حدود ۷ درصد موارد را تشکیل می‌دهد (۸). در اتیوپی نیز شیگلا فلکسنری، شایع‌ترین جرم (۵۸/۵ درصد) عامل اسهال خونی بوده است (۹). در پاکستان شیگلا در ۱۹ درصد موارد اسهال وجود داشته و شایع‌ترین گونه (۴۱ درصد)، فلکسنری بوده است (۱۰). همچنین نتایج مطالعه‌ای در کویت نیز شایع‌ترین گونه را فلکسنری معرفی نموده است (۱۱).

در سبب‌شناسی اسهال خونی کودکان، کمتر به آمیب‌هیستولیتیکا اشاره شده است. نتایج مطالعه انجام شده روی ۱۳۳ کودک مبتلا در کشور بولیوی تنها یک مورد آلودگی را نشان داده است (۷). اساساً بیماری‌های

1. Salmonella Shigella agar

۲۴ ساعت بررسی شد و میزان حساسیت میکروب به سه گروه حساس، حد واسط و مقاوم تقسیم گردید. جهت تشخیص آمیب هیستولیتیکا علاوه بر لام مستقیم، رنگ آمیزی با روش تریکروم انجام شد و لام‌ها به دقت مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

مجموعاً ۱۵۵ نمونه مدفوع از کودکان مبتلا به اسهال خونی شامل ۵۲ دختر و ۱۰۳ پسر مورد بررسی قرار گرفت. از نظر سنی، ۲۰ کودک زیر یکسال، ۷۱ کودک یک تا دو ساله و ۶۴ کودک ۲ تا ۶ ساله، وارد مطالعه شدند. شیگلا در ۴۳ مورد (۲۸ درصد)، اشریشیاکلی مهاجم در ۳۴ مورد (۲۲ درصد) و آمیب هیستولیتیکا تنها در دو مورد، شناسایی گردید. در ۷۶ نمونه (۴۹ درصد)، سایر باکتری‌ها رشد نمودند.

شیگلا شایع‌ترین باکتری، در تمام گروه‌های سنی بود. از ۴۳ مورد شیگلای بدست آمده، ۳۵ مورد (۸۱ درصد)، فلکسنری و ۸ مورد (۱۹ درصد)، دیسانتری بودند. هیچ موردی از گونه‌های سونئی و بوئیدی مشاهده نشد.

در آنتی بیوگرام انجام شده، نالیدیکسیک اسید، مؤثرترین آنتی‌بیوتیک بود. از ۴۳ مورد شیگلای جدا شده، ۳۵ مورد (۸۱ درصد) نسبت به آن حساسیت کامل داشتند. ۷ مورد، حساسیت نسبی و تنها یک مورد شیگلا نسبت به آن مقاوم بود. مؤثرترین آنتی‌بیوتیک به تفکیک گونه‌های فلکسنری و دیسانتری و نیز اشریشیاکلی مهاجم در جداول یک تا سه ارایه شده است.

بعد از نالیدیکسیک اسید، مؤثرترین آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول بود که ۱۹ مورد شیگلا (۴۴ درصد) به آن حساس و ۱۴ مورد (۳۳ درصد)، نسبت به آن مقاوم بودند.

نمونه پس از گسترش بر روی محیط‌های فوق، به اتوکلاو ۳۷ درجه سانتی‌گراد منتقل شده و بقیه نمونه برای مطالعه انگل‌شناسی، استفاده می‌شد.

صفحات پس از ۲۴ ساعت، بررسی شده و کلیه کولونی‌های کرم‌رنگ (لاکتوز منفی) با استفاده از محیط آگار خونی و مکانکی، کشت مجدد می‌شدند. و سپس بر روی محیط‌های افتراقی TSI^۱ و SIM^۲ و اوره آز سیترا ت برده می‌شدند.

پس از ۲۴ ساعت، کولونی‌ها به عنوان کولونی‌های اوره‌آز و گلوکز مثبت، که تحرک، ایندول، سیترا ت، گاز از گلوکز و لاکتوز آنها منفی بود، مشکوک به شیگلا و اشریشیاکلی مهاجم تلقی شده و مورد آزمایش سرولوژی قرار می‌گرفتند.

در این مرحله ابتدا سوسپانسیون میکروبی معادل نیم مک‌فارلن تهیه شد و جهت بررسی آگلوتیناسیون از آن با استفاده از پلی‌والانت‌های گونه‌های شیگلا از جمله سونئی، دیسانتری، فلکسنری و بوئیدی مورد آزمایش قرار گرفت.

در صورت منفی بودن کلیه جواب‌ها، سوسپانسیون یک ساعت جوشانده می‌شد و مجدداً از نظر سروتایپ، بررسی می‌شد. در صورت تکرار پاسخ منفی، به عنوان منفی قطعی تلقی می‌شد.

جهت شناسایی اشریشیاکلی مهاجم از آنتی سرم واجد دو نوع پلی‌والانت و مجموعه‌ای از آنتی‌ژنهای (O) شامل 28ac-112ac-124-136-143-144-152-164 استفاده گردید و آگلوتیناسیون با هر یک از دو گروه پلی‌والانت، به معنای وجود اشریشیای مهاجم تلقی گردید.

جهت آنتی بیوگرام، پس از تهیه سوسپانسیون معادل نیم مک‌فارلن با استفاده از محیط مولر-هینتون آگار و دیسک‌های آنتی‌بیوتیک، هاله عدم رشد بعد از

1. Tripple Sugar Iron Agar
2. Sit₂-Indole Motility medium

در آزمایش انگل‌شناسی لام مستقیم از ۱۵۵ نمونه فوق در آزمایشات روتین ۵۰ مورد آنتامبا گزارش گردید. ولی وجود آنتامباهیستولیتیکا تنها در ۲ مورد با رنگ آمیزی تریکروم به اثبات رسید.

بحث

شایع‌ترین باکتری مولد اسهال خونی در این مطالعه، شیگلایعمدتاً از گونه فلکسری و بعد از آن اشریشیاکلی مهاجم بوده است. مؤثرترین آنتی‌بیوتیک، نالیدیکسیک اسید شناخته شد. سهم آمیب هیستولیتیکا در ایجاد اسهال ناچیز و تنها در دو مورد (کمتر از ۲ درصد) بوده است. نتایج بررسی حاضر، نشان‌دهنده آن است که حداکثر موارد اسهال خونی در سنین زیر دو سال روی می‌دهد که این مسأله از نظر آموزشی-بهداشتی درخور توجه است. شیگلا از ۲۸ درصد موارد مورد بررسی و اشریشیاکلی مهاجم از ۲۲ درصد موارد، جدا گردید که این دو عامل به ترتیب شایع‌ترین باکتری‌های مولد اسهال خونی در کودکان زیر شش سال زاهدان می‌باشند. در مطالعه انجام شده روی کودکان زیر پنج سال شهر کرمان، شایع‌ترین عامل، اشریشیاکلی مهاجم و بعد از آن شیگلا فلکسری بوده است (۱۳). در مطالعه انجام شده در قزوین، شایع‌ترین گونه، شیگلا فلکسری بوده است (۱۴).

در سبب‌شناسی اسهال خونی اطفال در گوشه و کنار جهان، نقش شیگلا بسیار قابل توجه بوده است. مطالعات انجام شده در اردن، مکزیک، بنگلادش، بولیوی، روآندا، اتیوپی، پاکستان، و کویت نیز شیگلا را به عنوان شایع‌ترین باکتری مولد اسهال خونی اطفال، نشان داده‌اند (۳، ۴، ۶ تا ۱۱). همانند مطالعه حاضر، در بررسی‌های انجام شده در اردن، روآندا، اتیوپی، پاکستان و کویت نیز گونه غالب جدا شده، شیگلا فلکسری بوده است. مطالعات انجام شده در تعدادی از مراکز بهداشتی-درمانی تهران در ۶/۲ درصد اطفال مبتلا به اسهال حاد، شیگلا را مشخص ساخته است که به مراتب کم‌تر از مطالعه حاضر است. همچنین اشریشیاکلی آنتروپاتوژن

در رابطه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، تنها ۱۲ مورد شیگلا نسبت به سیپروفلوکسازین حساس بودند و سه آنتی‌بیوتیک دیگر یعنی آمپی‌سیلین، فورازولیدون و سفالکسین، کارایی قابل ملاحظه‌ای نداشتند.

جدول شماره ۱: نتایج آنتی‌بیوگرام ۳۵ مورد شیگلا فلکسری جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال خونی

آنتی‌بیوتیک	مقاوم	حدواسط	حساس	جمع
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	ع
آمپی‌سیلین	۲۰ (۵۷)	۶ (۱۷)	۹ (۲۶)	۳۵
کو‌تریموکسازول	۱۰ (۲۸)	۶ (۱۸)	۱۹ (۵۴)	۳۵
نالیدیکسیک اسید	۰ (۰)	۳ (۸)	۳۲ (۹۲)	۳۵
فورازولیدون	۱۰ (۲۸)	۱۹ (۵۴)	۶ (۱۸)	۳۵
سیپروفلوکسازین	۱۰ (۲۸)	۱۵ (۴۳)	۱۰ (۲۸)	۳۵
سفالکسین	۲۱ (۶۰)	۱۰ (۲۸)	۴ (۱۲)	۳۵

جدول شماره ۲: نتایج آنتی‌بیوگرام ۸ مورد شیگلا دیسانتری جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال خونی

آنتی‌بیوتیک	مقاوم	حدواسط	حساس	جمع
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
آمپی‌سیلین	۴ (۵۰)	۴ (۵۰)	۰ (۰)	۸
کو‌تریموکسازول	۳ (۳۷/۵)	۳ (۳۷/۵)	۲ (۲۵)	۸
نالیدیکسیک اسید	۱ (۱۲/۵)	۲ (۲۵)	۵ (۶۲/۵)	۸
فورازولیدون	۵ (۶۲/۵)	۳ (۳۷/۵)	۰ (۰)	۸
سیپروفلوکسازین	۳ (۳۷/۵)	۴ (۵۰)	۱ (۱۲/۵)	۸
سفالکسین	۲ (۲۵)	۵ (۶۲/۵)	۱ (۱۲/۵)	۸

جدول شماره ۳: نتایج آنتی‌بیوگرام ۲۰ مورد اشریشیاکلی مهاجم ELEC جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال خونی

آنتی‌بیوتیک	مقاوم	حدواسط	حساس	جمع
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
آمپی‌سیلین	۱۴ (۷۰)	۳ (۱۵)	۳ (۱۵)	۲۰
کو‌تریموکسازول	۹ (۴۵)	۵ (۲۵)	۶ (۳۰)	۲۰
نالیدیکسیک اسید	۰ (۰)	۲ (۱۰)	۱۸ (۹۰)	۲۰
فورازولیدون	۱۱ (۵۵)	۴ (۲۰)	۵ (۲۵)	۲۰
سیپروفلوکسازین	۳ (۱۵)	۴ (۲۰)	۱۳ (۶۵)	۲۰
سفالکسین	۱۳ (۶۵)	۳ (۱۵)	۴ (۲۰)	۲۰

عرضه کننده آنتی بیوتیک نیز مورد توجه قرار گیرند؛ هرچند که امروزه در بسیاری از مطالعات تجویز نالیدیکسیک اسید را در صورت مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک های دیگر توصیه می کنند، نتایج مطالعات دیگری نشان دهنده برخی اثرات زیان بار این ترکیب دارویی از جمله احتمال ایجاد تومورهای کاذب مغزی به خصوص در شیرخواران کم سن می باشد (۲۱).

از مهم ترین نتایج مطالعه حاضر، فراوانی اندک آنتامباهیستولیتیکا می باشد. این در حالی است که شناسایی قطعی آمیب مولد اسهال خونی نیازمند دقت، اطلاعات و تجربه کافی است. ولی در آزمایش های روزمره به میزان نسبتاً زیادی گزارش می شود. در مطالعه حاضر، تنها دو مورد آمیب هیستولیتیکا بعد از رنگ آمیزی دایمی، تأیید گردید و این در شرایطی بود که تکنیسین های آزمایشگاه در نتیجه آزمایش انگل شناسی ۱۵۵ نمونه مورد بررسی، وجود آمیب را در ۵۰ نمونه گزارش کردند که در واقع ۴۸ مورد آن (۹۶ درصد) مثبت کاذب بود و نتیجه آن استفاده بی دلیل از داروهای ضد آمیب می باشد.

مطالعه صورت گرفته روی ۱۳۳ نمونه مدفوع کودک مبتلا در کشور بولیوی نیز نهایتاً تنها یک مورد آلودگی به آمیب مولد اسهال خونی را تأیید کرده است (۷) و در بسیاری از بررسی های دیگر نیز به لزوم جلوگیری از مصرف نابجای داروهای ضد آمیب اشاره شده است (۴).

به هر حال با توجه به نتایج به دست آمده، توصیه می شود در برخورد با کودکان مبتلا به دیسانتری، ضمن توجه دقیق به علایم بالینی و الگوی آلودگی های جامعه، درمان با در نظر داشتن وضعیت مقاومت های دارویی صورت گیرد. همچنین کنترلی کیفی آزمایشگاه های تشخیص طبی و آموزش کارکنان آنها و نیز انجام تحقیقات دوره ای به منظور اطلاع از الگوی آلودگی هر جامعه و تعیین مناسب ترین داروهای مورد نیاز، ضروری به نظر می رسد.

در ۷/۷ درصد موارد، گزارش شده است و احتمالاً اختلافات نتایج با مطالعه حاضر مرتبط با سیر بیماری و علایم بالینی است (۱۵) در مطالعه انجام شده در ساری، در ۱۲ درصد از نمونه های مربوط به کودکان زیر یکسال مبتلا به اسهال، اشریشیاکلی آنتروپاتوژن مشاهده شده که با نتایج مطالعه حاضر، بسیار نزدیک است (۱۶).

صرف نظر از تنوع گونه های عوامل ایجاد کننده دیسانتری که در مطالعات مختلف تاحدی با یکدیگر متفاوت است، از مهم ترین مسایلی که امروزه به ویژه در درمان اطفال مبتلا به اسهال ظاهر شده، مسأله مقاومت دارویی است که در بسیاری مطالعات نیز به روند رو به افزایش آن اشاره شده است (۹،۸). نتایج یک مطالعه ۱۰ ساله در کشور ویتنام، نشان دهنده افزایش تدریجی مقاومت شیگلا نسبت به انواع آنتی بیوتیک ها بوده است (۱۷). نتایج مطالعه دیگری که در کشور نیجریه صورت گرفته نیز نشان دهنده افزایش مقاومت دارویی شیگلا در دهه ۱۹۹۰ میلادی است. در آن مطالعه بیش از ۱۰ درصد نمونه ها، حتی به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان دادند (۱۸).

در مطالعه حاضر، مؤثرترین آنتی بیوتیک نالیدیکسیک اسید و بعد از آن تاحدی کوتریموکسازول بوده است. مطالعات انجام شده در بولیوی، اتیوپی، اوگاندا و پاکستان نیز نالیدیکسیک اسید را مؤثرترین آنتی بیوتیک در درمان اسهال خونی اطفال معرفی نموده اند (۲۰، ۱۹، ۱۶، ۹، ۷). ر بررسی های انجام شده در کرمان و قزوین نیز نالیدیکسیک اسید، مؤثرترین آنتی بیوتیک بوده است (۱۴، ۱۳). همچنین در مطالعه انجام شده در تهران بیشترین حساسیت مربوط به نیترو فورانتوئید، نالیدیکسیک اسید و آمیکاسین بوده است (۱۶). در رابطه با حساسیت و مقاومت دارویی، علاوه بر ویژگی های باکتری (مثلاً تغییرات ژنتیکی و آنزیمی) که احتمالاً در مناطق مختلف با هم متفاوت هستند بایستی تفاوت شرایط آزمایشگاهی و کمپانی

سپاسگزارى

بدینوسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه که پشتیبانی مالی این پژوهش را انجام داده و نیز از پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان تخصصی اطفال حضرت

علی اصغر (ع) زاهدان و نیز بخش میکروب شناسی آزمایشگاهی رفرانس استان که به ترتیب در انجام نمونه گیری و آزمایشات همکاری داشته اند، قدردانی می گردد.

فهرست منابع

- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson's textbook of pediatrics, 16th ed, Philadelphia. Pensylvania: WB Saunders. 2000; 848-850.
- MC Millan J, De Angelis C, Feigin R, Warchaw J. Oski's *Principles and practice of pediatrics*, third edition Philadelphia, Pensylvania: lippincott Williams and Wilkins. 1999; 1006-1009.
- Rawashdeh MO, Ababneh AM, Shurman AA. Shigellosis in Jordanian children: A clinico-epidemiologic prospective, *J Trop Pediatr*, 1994 Dec; 40 (6): 355-9.
- Torres J, Gonzalez-Arroyo S, Perez R. Inappropriate treatment in children with bloody diarrhea, clinical and microbiological studies, *Arch Med Res*, 1995 Spring; 26(1): 23-9.
- Pitman C, Amali R, Kanyerere H, Siyasiya A, Phiri S, Phiri A. Trans R Soc *Trop Med Hyg*, 1996 May-Jun; 90(3): 284-7.
- Jahan Y, Hossain A. Multiple drug resistant shigalla dysenteriae type 1 in Rajbari district, Bangladesh, *J-Diarrheal Dis Res*, 1997 Mar; 15(1): 17-20.
- Townes JM, Quick R, Gonzales OY, Linares M, Damiani E. Etiology of bloody diarrhea in Bolivian children: implications for empiric therapy, *J Infect Dis*, 1997 Jun; 175(6): 1527-30.
- Borgarets J, Berhagen J, Muniabikali JP. Antimicrobial resistance and serotypes of shigella isolates in kigali Rwanda (1988 to 1993); increasing frequency of multiple resistance; *Diagn Microbiol infect Dis*. 1997 Aug; 28(4): 165-71.
- Aseffa A, Gedlu E, Asmelash T. Antibiotic resistance of prevalent salmonella and shigella strains in northwest Ethiopia, *East-After-Med-J*, 1997 Nov; 74(11): 708-13.
- Khalil K, Khan SR, Mazhar K. Occurance and susceptibility to antibiotics of shigella species in stools of hospitalized children with bloody diarrhea in pakistan, *Am J trop Med Hyg*. 1998 Jun; 58(6): 800-3.
- Jamal WY, Rotimi VO, Chugh TD. Prevalence and susceptibility of shigella species to 11 antibiotics in a Kuwait teaching hospital, *J Chemother*, 1998 Aug; 10(4): 285-90.
- ابراهیم زاده آزاده، سعادت جو علیرضا، مقایسه رژیم های درمانی (نالیدیکسیک اسید،

- کوتریموکسازول، آمپی سیلین) در درمان گاسترو آنتریت‌های شیگلایی بالغین، طب و تفریح، شماره ۳۳، ۱۳۷۸، ص ۲۱-۱۶.
۱۳. منصوری شهلا، بررسی باکتریهای مولد اسهال کودکان زیر پنج سال شهر کرمان، *مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان*، دوره اول شماره ۳، تابستان ۷۳ ص ۱۱۳-۱۰۸.
۱۴. مهیار ابوالفضل، شیگلوز و بررسی ۳ ساله آن در کودکان مراجعه کننده به مراکز آموزشی درمانی قدس شهرستان قزوین، *نبض*، سال هفتم، شماره ۵، ۱۳۷۶ ص ۴۰-۳۶.
۱۵. مدرس شهاب، بررسی عوامل باکتریایی اسهال حاد کودکان زیر پنج سال در تهران، *مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران*، سال هفدهم، شماره سوم، ۱۳۷۸، ص ۲۵-۲۲.
۱۶. شریف مهدی، نصراللهی محترم، مطالعه میزان شیوع اسهال از اشیریشیاکلی آنتروپاتوژن در کودکان زیر یکسال مبتلا به اسهال در ساری، *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد*، سال هفتم، شماره سوم ۱۳۷۸، ص ۳۰-۲۶.
17. Anh NT, Cam PD, Dalsgaard A. Antimicrobial resistance of shigella spp isolated from diarrheal patients between 1989 and 1998 in Vietnam, *Southeast Asian J Trop Med public Health*, 2001 Dec; 32(4): 856-62.
18. Iwalokun BA, Gbenle GO, Smith SI. Epidemiology of Shigellosis in Lagos Nigeria, trends in antimicrobial resistance, *J Health Popul Nutr*. 2001 Sep; 19(3): 183-91.
19. Legros D, Ochola D, Lwanga N. Antibiotic sensitivity of endemic shigella in Mbarara Uganda, *East Afr Med J*. 1998 Mar; 75(3): 160-1.
20. Mache A. Antibiotic resistance and serogroups of shigella among pediatric outpatients in Southwest Ethiopia, *East Afr Med J*, 2001 Jun; 78(6): 296-9.
21. Riyaz A, Aboobakre CM, Sreelatha PR. Nalidixic acid and induced pseudomotor cerebri in children, *Journal of Indian Medical Association*, 1998 Oct; 96(10): 308-314.