

مقایسه اثرات درمانی کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین بر تب تیفوئید

دکتر سید محمد علوی^۱، عبد الامام سعیدی^{**}

^{*}استادیار گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری و مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری - دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز،

^{**}کارشناس مبارزه با بیماریها - دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

تاریخ دریافت: ۱۵/۱۱/۱۲ تاریخ تأیید: ۱۶/۱/۳۰

چکیده:

زمینه و هدف: تب تیفوئید بیماری عفونی سیستمیکی است که توسط سالمونلا تیفی ایجاد می شود. بروز جهانی گونه های سالمونلا تیفی مقاوم به چند دارو (بخصوص کینولون ها) از مسائل مهمی است که توجه زیادی را به خود مشغول کرده است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثرات درمانی کوتریموکسازول با سیپروفلوکساسین در درمان امپریکال تب تیفوئید در بیماران سرپائی شهر اهواز می باشد. **روش بررسی:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۵۰ بیمار سرپائی مبتلا به تب تیفوئید در شهرستان اهواز به صورت تصادفی در دو گروه تحت درمان با سیپروفلوکساسین خوراکی ۷/۵ mg/kg دو بار در روز به مدت ۷ روز (گروه CIP) و تحت درمان با کوتریموکسازول ۲۴ mg/kg دو بار در روز به مدت دو هفته (گروه CTM) قرار گرفتند. از کلیه نمونه ها قبل از درمان، پایان درمان و سه هفته بعد از درمان نمونه خون اخذ و کشت خون جهت جدا سازی سالمونلا تیفی انجام شد. نتایج درمانی در بیمارانی که کشت خون آنها مثبت بود شامل پاسخ به درمان (قطع تب و منفی شدن کشت) شکست درمان (ادامه درمان و کشت خون مثبت) و عود (برگشت تب و مثبت شدن مجدد کشت) با استفاده از آزمونهای آماری t، کای دو و فیشر تجزیه و تحلیل گردید. **یافته ها:** میانگین سنی بیماران در گروه CIP ۲۲/۴±۵/۷ سال و در گروه CTM ۲۲/۱±۵/۵ سال بود (p>۰/۰۵). پاسخ به درمان با سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول به ترتیب ۸۱/۸۱٪، ۷۸/۵۷٪ و شکست درمان به ترتیب ۱۳/۶۳٪ و ۱۴/۲۸٪ و عود بیماری به ترتیب ۴/۵۶٪ و ۷/۱۵٪ بود (p>۰/۰۵). **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه اثرات درمانی داروها کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین در درمان بیماران مبتلا به سالمونلاتیفی یکسان است. لذا با توجه به گزارشات اخیر مبنی بر مقاوم شدن روز افزون سالمونلاتیفی به سیپروفلوکساسین و محدودیت مصرف این دارو در کودکان و زنان باردار و شیرده پیشنهاد می شود از کوتریموکسازول برای درمان امپریکال تب تیفوئیدی استفاده شود.

واژه های کلیدی: تب تیفوئید، سیپروفلوکساسین، سالمونلا تیفی، کوتریموکسازول.

مقدمه:

بیشترین آنها در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند (۵-۱). علائم بیماری اکثراً غیر اختصاصی است ولی تب سردرد و شکم درد از علائم اصلی بیماری بوده و از بین آنها تب به عنوان نشانه اصلی بیماری شناخته می شود تا جایی که قطع آنرا نشانه

تب تیفوئید بیماری عفونی سیستمیکی است که توسط سالمونلا انتریتیکا زیر گونه انتریتیکا سروتپ تیفی ایجاد می شود. این بیماری از طریق خوردن غذا و آب آلوده منتقل می شود. هر سال حدود ۱۶ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری گرفتار می شوند که

^۱نویسنده مسئول: اهواز- خیابان فلسطین- بیمارستان رازی- مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری- تلفن: ۰۹۱۶۱۱۸۴۹۱۶، E-mail: alavi1329dr@yahoo.com

لاکشمی و همکاران در هندوستان (۱۰) و شریف زاده و همکاران در ایران (۱۴) تأیید کننده این موضوع است. تب تیفوئید اگر به موقع تشخیص داده نشود و بطور مناسب درمان نشود با عوارض ناتوان کننده و مرگ و میر بالائی همراه می شود (۶). این موضوع از آن جهت اهمیت ویژه ای می یابد که بیماری تب تیفوئید در مناطق محروم با شرایط اقلیمی نامناسب (نظیر خوزستان و سایر مناطق کشور) که از استانداردهای بهداشتی بی بهره یا کم بهره هستند بیماری شایعی محسوب می شود (۱۶،۱۵). در این مناطق اکثراً به علت فقر اقتصادی و بهداشتی دسترسی به امکانات آزمایشگاهی (کشت میکروبی و آنتی بیوگرام) مقدور نمی باشد و به دلیل تأخیر در تشخیص و درمان آنها منجر به عوارض خطرناک و مرگ و میر بالا می گردد (۱۶،۱۵). در این مناطق پزشکان بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک و علائم بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری تیفوئید (۱۷) و به صورت امپریکال درمان را شروع می کنند. داروئی که به عنوان انتخاب اول در کتب مرجع پزشکی (۸،۶) و دستورالعمل کشوری توصیه شده است، سیپروفلوکساسین است (۱۷). طبق گزارشات متعددی که وجود دارد مصرف بی رویه و فراوان این دارو باعث بروز سویه های میکروبی مقاومی شده است که سلامت و حیات این بیماران را با خطر جدی مواجه کرده است (۱۰،۹). با توجه به لزوم معرفی یک رژیم درمانی مؤثر و مفید به صورت امپریکال بر علیه سالمونلا تیفی در مناطق محروم با تکیه بر آنتی بیوتیک هائی با ویژگی در دسترس بودن، محدودیت مصرف کمتر (قابل استفاده در زنان باردار و شیرده و کودکان) و ریسک کم مقاوم شدن میکروارگانیسم به آن، این مطالعه با هدف مقایسه اثرات درمانی کوتریموکسازول با سیپروفلوکساسین در درمان تب تیفوئید انجام گرفت. علت انتخاب

بهبودی این بیماری می شناسند (۷،۶). گرچه برای تشخیص تیفوئید تست های سرولوژیک وجود دارد ولی بعلت واکنش متقابل بین سالمونلا و سایر میکروارگانیسم های گرم منفی و همچنین عفونت قبلی استفاده از این آزمایشات در مناطق اندمیک جای تأمل دارد. لذا تشخیص قطعی بیماری از طریق جدا کردن عامل ایجاد کننده بیماری از خون یا مدفوع یا ضایعات پوستی و یا مایعات بدن امکان پذیر است (۸،۶).

بروز جهانی گونه های سالمونلا تیفی مقاوم به چند دارو و همچنین گونه های سالمونلا که حساسیت شان به داروهای کینولون کاهش یافته است از مسائل مهمی است که توجه زیادی را به خود مشغول کرده است (۱۰،۹). تا قبل از بروز گونه های مقاوم سالمونلا به داروها، درمان انتخابی تب تیفوئید کلرامفنیکل و در درجه بعد آمپی سیلین یا کوتریموکسازول بود (۱۱). ولی بعد از بروز مقاومت سالمونلا به این داروها توجه متخصصین به کینولون ها معطوف شد (۱۲). در اوائل، مصرف این داروها در درمان تیفوئید با موفقیت زیاد همراه بود و میزان شکست در درمان و عود بیماری به شدت کاهش یافت. از موارد محدودیت مصرف این دسته داروها به خصوص سیپروفلوکساسین می توان به زنان (هنگام بارداری و شیردهی) و کودکان (کمتر از ۱۶ سال) اشاره کرد (به علت اثر بر غضروف مفصلی در حیوانات آزمایشگاهی) (۸،۶). یکی از مشکلات درمان با این داروها ریسک زیاد مقاوم شدن میکروب ها به آنها حتی حین درمان می باشد (۶). با گذشت چند سال مجدداً موارد مقاومت سالمونلا به این داروها از گوشه و کنار جهان گزارش می شود (۱۳،۹). امروزه توجه متخصصین به این نکته جلب شده است که سالمونلا تیفی مجدداً به داروهای سنتی قبلی یعنی کلرامفنیکل و آمپی سیلین و کوتریموکسازول حساس شده است و گزارشات محققین زیادی از جمله

کوتریموکسازول از بین سه داروی فوق الذکر ارزان بودن، عوارض جانبی کمتر و در دسترس بودن آن می باشد.

روشن بررسی:

در یک مطالعه کار آزمائی بالینی که از خرداد ۱۳۸۳ تا مهر ۱۳۸۵ در شهرستان اهواز انجام شد. ۹۶ بیمار تبار مشکوک به تیفوئید از بین بیماران سرپائی مراجعه کننده به مطب شخصی متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری و کلینیک تخصصی بیمارستان امیرکبیر انتخاب شدند. معیارهای ورود بیماران به مطالعه عبارت بودند از: ۱- علائم مطرح کننده بیماری شامل تب بیش از ۱۰ روز همراه با سردرد، شکم درد، بزرگی طحال (اسپلنومگالی)، رزاسپوت و عدم تناسب تب با تعداد ضربان قلب (۸). ۲- عدم تمایل بیمار به بستری شدن در بیمارستان ۳- نداشتن حال عمومی بد ناشی از عوارض خطرناک تیفوئید ۴- عدم سابقه مصرف دارو ۵- سن بالاتر از ۱۷ سال ۶- نداشتن بیماری یا حالت زمینه ای نظیر دیابت، بیماری خونی، مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، بارداری و شیردهی ۷- داشتن رضایت از ورود به مطالعه.

قبل از شروع درمان از بیماران نمونه خون جهت کشت میکروبی اخذ گردید. برای جدا کردن سالمونلاتیفی کشت خون بر اساس معیارهای استاندارد تشخیص باکتریولوژیکی از محیط کشت جامد مک کونگی یا هکتون آگار و تست بیوشیمی تغییر لاکتوز انجام شد (۹، ۱۸).

بیماران پس از دادن خون به ترتیب روزهای زوج و فرد مراجعه به دو گروه درمانی خوراکی امپریکال تقسیم شدند. ۴۳ نفر تحت درمان با سیپروفلوکساسین ۷/۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت به مدت یک هفته (گروه CIP) و ۵۳ نفر در گروه تحت درمان

با کوتریموکسازول ۲۴ mg/kg (تریمتوپریم ۴ mg/kg) هر ۱۲ ساعت به مدت دو هفته (گروه CTM) قرار گرفتند (۶). بیماران در اولین مراجعه بعد از شروع درمان (۳-۷ روز بعد بر اساس زمان آماده شدن نتایج آزمایشگاه) ویزیت شدند در صورتی که نتیجه آنتی بیوگرام نشانگر وجود مقاومت میکروبی در مقابل داروی مصرف شده بود یا بیمار تب داشت و یا حال عمومی بیمار بد بود (عوارض تیفوئید) بیمار برای بررسی و ادامه درمان به بیمارستان رازی بخش عفونی ارجاع می شد. چنانچه کشت خون منفی گزارش می شد ولی تب بیمار قطع شده بود ضمن ادامه درمان از مطالعه خارج می شد. پیگیری بعدی در روز پایان درمان انجام شد در این ویزیت بیماران از نظر تب بررسی و نمونه خون برای کشت سالمونلا به آزمایشگاه ارسال می شد. سه هفته بعد از خاتمه درمان افراد تحت مطالعه از نظر عود علائم بیماری پیگیری شدند. اگر بیمار در پایان درمان همچنان بدون تب و کشت خون وی نیز منفی بود به عنوان پاسخ کامل به درمان و در غیر اینصورت به عنوان شکست درمان و چنانچه سه هفته بعد مجدداً علائم اولیه بیمار بر می گشت (تب مجدد) با شک به عود بیماری از وی کشت خون بعمل می آمد و در صورت مثبت شدن از نظر سالمونلا به عنوان عود بیماری تلقی می شد (۶). ابزار جمع آوری اطلاعات پرسشنامه حاوی اطلاعات فردی، اپیدمیولوژیک، علائم بالینی، تاریخ انجام کشت خون، آزمایشگاه انجام دهنده آزمایش، نتیجه کشت و آنتی بیوگرام، زمان قطع تب، زمان منفی شدن کشت خون و نتایج کشت های بعدی با ذکر تاریخ آنها بود که برای هر فرد تکمیل گردید. داده ها با استفاده از آزمون های t و کای دو و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

جدول شماره ۱: مقایسه نتایج درمانی سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول در بیماران مبتلا به تب تیفوئید

گروه CTM (n=۲۸)		گروه CIP (n=۲۲)		نتیجه درمان
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۷۸/۵۷	۲۲	۸۱/۸۱	۱۸	پاسخ کامل به درمان
۱۴/۲۸	۴	۱۳/۶۳	۳	شکست درمان
۷/۱۵	۲	۴/۵۶	۱	عود بیماری

- CIP بیماران که با سیپروفلوکساسین درمان شدند. CTM بیماران که با کوتریموکسازول درمان شدند.

- $p > 0.05$ در هر سه متغیر بین دو گروه

یافته ها:

از مجموع ۹۶ بیمار ۵۱ نفر (۵۳/۱۲٪) که کشت خون مثبت برای سالمونلا تیفی داشتند در مطالعه باقی مانده و بقیه از مطالعه خارج شدند. از گروه CTM یک نفر به علت ادامه تب و مقاومت میکروبی به کوتریموکسازول در روز چهارم درمان از مطالعه خارج شد. در مجموع ۵۰ نفر در مطالعه باقی ماندند (۲۲ نفر در گروه CIP و ۲۸ نفر در گروه CTM)، در گروه CIP میانگین سنی $22/4 \pm 5/7$ سال و در گروه CTD میانگین سنی $22/1 \pm 5/5$ سال بود ($p > 0.05$). در گروه CIP ۲۲ نفر (۵۱/۱۵٪) و در گروه CTM ۲۸ نفر (۵۲/۸۳٪) کشت خون مثبت داشتند که از این نظر تفاوت معنی داری نداشتند ($p > 0.05$). میانگین قطع تب در گروههای CIP و CTM به ترتیب $3/6 \pm 0/96$ و $3/57 \pm 0/9$ روز بود ($p > 0.05$). ۱۳/۶۳ درصد بیماران در گروه CIP در روز ۷ بعد از درمان و ۱۴/۲۸ درصد بیماران در گروه CTM روز ۱۴ بعد از درمان هنوز کشت خون مثبت داشتند. در هیچکدام از گروهها عارضه قابل توجهی که منجر به قطع درمان باشد مشاهده نشد. با استفاده از آزمون t بین دو دارو از نظر پاسخ به درمان، عود بیماری و زمان قطع تب تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($p > 0.05$) (جدول شماره ۱).

بحث:

در مطالعه حاضر میزان جدا شدن سالمونلا تیفی از بیماران تحت مطالعه ۵۳/۱۲ درصد بود که در مقایسه با مطالعه Manchanda و همکاران که در دهلی هندوستان انجام داده اند بیشتر است. این محقق در بررسی کودکان تب دار در حدود ۱۰ درصد موارد سالمونلا تیفی را مسئول بیماری دانسته است (۲۰). علت این اختلاف در انتخاب شرایط ورود به مطالعه در بررسی ماست. میزان مثبت شدن کشت خون در مطالعه ما کمتر از حد انتظار ما بود زیرا بیماران که وارد مطالعه شده بودند از نظر بالینی و اپیدمیولوژیک موارد محتمل تب تیفوئیدی بودند (۱۷). علت این امر ممکن است مصرف قبلی ناگفته آنتی بیوتیک توسط بیمار باشد و یا ممکن است به علت مشکلات فنی در انجام کشت خون باشد. در این مطالعه میزان پاسخ درمانی به سیپروفلوکساسین مشابه بررسی Rahman و همکاران می باشد (۱۳) که اثر بخشی این دارو را ۸۱/۸ درصد گزارش نموده است. میزان پاسخ درمانی به کوتریموکسازول در مطالعه ما به مراتب کمتر از مطالعاتی است که دیگران انجام داده اند. Lefebvre و همکاران در مطالعه خود که در سنگال انجام دادند میزان حساسیت سالمونلا را به کوتریموکسازول را

حالی که Pegue و همکاران (۲۴) متوسط قطع تب را با کوتریموکسازول حدود ۶ روز می‌داند. این تفاوت شاید بعلت این باشد که در مطالعه ما بیماران سرپائی و غیر کمپلیکه شرکت داشتند.

در این مطالعه میزان عود بیماری با سیپروفلوکساسین ۴/۵ درصد و با کوتریموکسازول ۷/۱ درصد بود که تفاوت معنی داری بین این دو دارو وجود نداشت. Parry و همکاران (۱۲) میزان عود بیماری را بعد از درمان با سیپروفلوکساسین ۱ درصد و با کوتریموکسازول ۷ درصد گزارش کرده است. مقایسه این مطالعات نشان می‌دهد که در مطالعه ما سیپروفلوکساسین با عود بیشتر و کوتریموکسازول با عود کمتری نسبت به مطالعات دیگران همراه بوده است. در مورد عود بیماری در سالهای اخیر مطالعات قابل توجه بیشتری نیافتیم. لذا مقایسه جامع با مطالعات دیگران میسر نشد. در این مطالعه بر خلاف آنچه که در کتب رفرانس درمانی آمده است (۲۵) هیچگونه عارضه دارویی جانبی با کوتریموکسازول (نظیر: گوارشی، ضایعات پوستی، فتوسنسیتیویتی و خارش) و سیپروفلوکساسین (نظیر: عدم تحمل گوارشی، سردرد، گیجی، هیپو یا هیپر گلیسمی) مشاهده نشد.

از آنجائی که مصرف روتین و مکرر و زیاد داروها از علل بروز مقاومت میکروبی هستند پیشنهاد می‌شود دانشگاههای علوم پزشکی هر ۳-۵ سال یکبار با انجام مطالعات گسترده و منطقه ای حساسیت میکروبی سالمونلاتیفی و سایر سروتیپ های سالمونلا را بررسی کرده و مناسب ترین آنتی بیوتیک را برای درمان امپریکال آن معرفی نمایند.

نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که اثرات درمانی کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین یکسان است. در

۹۱/۸ درصد گزارش کرده است (۷). Butt و همکاران در راولپندی پاکستان میزان حساسیت به کوتریموکسازول را ۸۶ درصد گزارش کرده است (۲۱). بنظر می‌رسد علت این امر مصرف بیرویه و زیاد آنتی بیوتیک به صورت خودسرانه یا با تجویز پزشکان می‌باشد (۱۴). در مجموع در این مطالعه از نظر آماری اختلاف معنی داری بین این دو آنتی بیوتیک از لحاظ پاسخ بالینی مشاهده نگردید.

در مطالعه حاضر میزان شکست در درمان با سیپروفلوکساسین ۱۳/۶ درصد می‌باشد که تقریباً با نتایج Chowta و همکاران که در هندوستان انجام دادند نزدیک می‌باشد. این محقق میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین را ۱۸ درصد دانسته است (۲۲) ولی در مقایسه با بررسی Rahman و همکاران (۱۳) در بنگلادش (۴۷٪) و همچنین Lakshmi و همکاران (۱۰) در حیدرآباد هندوستان (۳۱٪) بسیار کمتر می‌باشد. در مطالعه ما میزان شکست با کوتریموکسازول ۱۴/۲۸ درصد است که مشابه با گزارش Butt و همکاران با میزان مقاومت میکروبی ۱۴ درصد می‌باشد (۲۱). ولی در مقایسه با کارهای Lefebvre و همکاران (۷) با میزان مقاومت میکروبی ۸/۲ درصد و مطالعه Tohme و همکاران با میزان مقاومت ۷ درصد، بیشتر می‌باشد (۲۳). علت این تفاوت ها را باید در مصرف بی رویه آنتی بیوتیک در کشورمان دانست (۱۶).

در این مطالعه بین سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول از نظر شکست درمانی تفاوت معنی داری مشاهده نگردید ($p > 0.05$). در مطالعه ما میانگین زمان قطع تب در بیمارانی که با سیپروفلوکساسین درمان شده بودند $3/5 \pm 0/5$ روز و با کوتریموکسازول $3/6 \pm 0/91$ روز یعنی بطور متوسط ۴ روز بود. Parry و همکاران (۱۲) متوسط قطع تب را با سیپروفلوکساسین ۴ روز ذکر می‌کند که با مطالعه ما همخوانی دارد در

تشکر و قدر دانی:

در خاتمه بر خود لازم می دانیم از کارکنان و مسئولین آزمایشگاههای گلستان، ابوذر، پاستور و دکتر جلالی، از کارکنان کلینیک تخصصی امیر کبیر و همچنین از آقای دکتر سید رضا علوی عضو هیئت علمی گروه آمار و انفورماتیک دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و سپاسگزاری می کنیم.

شرایط یکسان از دارویی استفاده می شود که از نظر اقتصادی و دسترسی و ریسک مقاوم شدن و محدودیت مصرف (مثلاً در کودکان و زنان باردار و شیردهی زنان) قابل قبول تر باشد لذا می توان نتیجه گرفت که در مجموع کوتریموکسازول داروی مورد قبول در این خصوص باشد.

منابع:

- 1.Colomba C, Saporito L, Infurnari L, Tumminia S, Titone L. Typhoid fever as a cause of opportunistic infection: case report. BMC Infect Dis. 2006 Feb; 6: 38.
- 2.Luxemburger C, Dutta AK. Overlapping epidemiologies of hepatitis A and typhoid fever: the needs of the traveler. J Travel Med. 2005 Apr; 12 Suppl 1: S12-21.
- 3.Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. Lancet. 2005 Aug; 366(9487): 749-62.
- 4.Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ. 2004 May; 82(5): 346-53.
- 5.Graham SM. Salmonellosis in children in developing and developed countries and populations. Curr Opin Infect Dis. 2002 Oct; 15(5): 507-12.
- 6.Mandel GI, Bonnet JE, Dolin R. Principle and practice of infectious disease. NewYork: Churchill Livingstone; 6th ed. 2005. p: 2636-55.
- 7.Lefebvre N, Gning SB, Nabeth P, Ka S, Ba-Fall K, Rique M, et al. Clinical and laboratory features of typhoid fever in Senegal: a 70-case study. Med Trop (Mars). 2005 Nov; 65(6): 543-8.
- 8.Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longe DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. NewYork: McGraw Hill Company; 2005. p: 898-900.
- 9.Kundu AK. Drug-resistant Salmonellosis. J Indian Med Assoc. 2005 Jun; 103(6): 327-31.
- 10.Lakshmi V, Ashok R, Susmita J, Shailaja VV. Changing trends in the antibiograms of Salmonella isolates at a tertiary care hospital in Hyderabad. Indian J Med Microbiol. 2006 Jan; 24(1): 45-8.
- 11.Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Multidrug-resistant Salmonella typhi: a worldwide epidemic. Clin Infect Dis. 1997; 24(suppl 1): S106-9.
- 12.Parry CM, Hien TT, Dougan G. Typhoid fever. N Eng J Med. 2002; 347: 1770-82.
- 13.Rahman M, Siddique AK, Shoma S, Rashid H, Salam MA, Ahmed QS, et al. Emergence of multidrug-resistant salmonella enteric serotype typhi with decreased ciprofloxacin susceptibility in Bangladesh. Epidemiol Infect. 2006 Apr; 134(2): 433-8.
14. شریف زاده علی، همت زاده فرهید، نامجو عبدالرسول، دانش آذر. 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 به باکتری E.Coli k12. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد. ۱۳۸۳، ۶(۱): ۱-۶.

۱۵. ساغری هوشنگ. عفونت های سالمونلائی. در کتاب: عزیزی فریدون، حاتمی حسین، جانقربانی محسن. اپیدمیولوژی و کنترل بیماری های شایع در ایران. تهران: نشر اشتیاق. ۱۳۷۹، ۶۲-۳۴۸.
۱۶. مرندی علیرضا، عزیزی فریدون، لاریجانی باقر، جمشیدی حمیدرضا. سلامت در جمهوری اسلامی ایران، انتشارات یونیسف. تهران، ۱۳۷۷، ۲۶۲-۱۷۴.
۱۷. مرکز مدیریت بیماری ها. دستورالعمل مبارزه با تیفوئید. وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی. ۱۳۸۲.
18. Gill VJ, Fedorko DP, Witebsky FG. The clinician and the microbiology laboratory in: Mandel GI, Bonnet JE, Dolin R. Principle and practice of infectious disease. New York: Churchill Livingstone; 6th ed. 2005. p: 203-55.
19. Mhon CR, Manuselis G. Textbook of diagnostic microbiology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2nd ed. 2000. p: 1003-4.
20. Manchanda V, Bhalla P, Sethi M, Sharma VK. Treatment of enteric fever in children on the basis of current trends of antimicrobial susceptibility of Salmonella enteric serovar typhi and paratyphi A. Indian J Med Microbiol. 2006 Apr; 24(2): 101-6.
21. Butt T, Ahmad RN, Salman M, Kazmi SY. Changing trends in drug resistance among typhoid salmonella in Rawalpindi, Pakistan. East Mediterr Health J. 2005 Sep-Nov; 11(5-6): 1038-44.
22. Chowta MN, Chowta NK. Study of clinical profile and antibiotic response in typhoid fever. Indian J Med Microbiol. 2005 Apr; 23(2): 125-7.
23. Tohme A, Zein E, Nasnas R. Typhoid fever: clinical and therapeutic study in 70 patients. J Med Liban. 2004 Apr-Jun; 52(2): 71-7.
24. Pegue DA, Ohl ME, Miller SI. Salmonella species, including Salmonella typhi. In: Mandel GI, Bonnet JE, Dolin R. Principle and practice of infectious disease. New York: Churchill Livingstone; 6th ed. 2005. p: 2636-55.
25. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The sanford guide to antimicrobial therapy. Washington: Hyde Park Vt; 36th ed. 2006. p: 67-73.

