

دانشور

پزشکی

تغییر الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های کلینیکی شیگلا در شهر مشهد طی یک دوره ۱۰ ساله

نویسندگان: دکتر کیارش قزوینی^{۱*}، معصومه ملک‌جعفریان^۲ و لاله پروین‌نیا^۳

۱. استادیار میکروبی‌شناسی و ویروس‌شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲. مربی میکروبی‌شناسی گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی و بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳. کارشناس علوم آزمایشگاهی

Email: kiarash_ghazvini@yahoo.com

* نویسنده مسئول: دکتر کیارش قزوینی

چکیده

سابقه و هدف: باکتری شیگلا از عوامل شایع اسهال‌های عفونی می‌باشد که درمان آن علاوه بر جایگزین کردن آب و الکترولیت‌ها، شامل استفاده از آنتی‌بیوتیک نیز می‌شود. امروزه با گسترش مقاومت این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول درمان این بیماری با مشکلاتی روبه‌رو شده است. بر این اساس، در این پژوهش سعی شده که ضمن تعیین الگوی مقاومت شیگلای جدا شده از بیماران، به ارزیابی تغییر الگوی مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در سویه‌های جدا شده در شهر مشهد طی یک دوره ۱۰ ساله بپردازیم.

روش بررسی: این پژوهش بر روی نمونه‌های مربوط به سال‌های ۷۲-۷۱ و ۸۲-۸۱ انجام گرفت. برای جداسازی و تأیید جنس شیگلا از روش‌های استاندارد استفاده شد و به وسیله آنتی‌سرم‌های اختصاصی گونه و سروگروه شیگلا تعیین گردید. حساسیت گونه‌های شیگلا نسبت به ۱۲ آنتی‌بیوتیک رایج به روش کربی بائر [disc diffusion] ارزیابی گردید.

یافته‌ها: در این دو دوره مجموعاً ۸۱ مورد شیگلا جداسازی و تأیید شد. سویه‌های شیگلای مورد بررسی بیشترین مقاومت را در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های تتراسایکلین، تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول، استرپتومایسین و کلرامفنیکل نشان داده است. بررسی تغییر الگوی مقاومت در طی این دو دوره نشان داد که هر چند میزان مقاومت در برابر تقریباً تمام آنتی‌بیوتیک‌ها قدری افزایش یافته، ولی این افزایش مقاومت در مقابل هیچ کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها به جز کانامایسین معنی‌دار نیست.

بحث و نتیجه‌گیری: تحقیق حاضر نشان می‌دهد که با توجه به بالا بودن مقاومت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج باید در استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان شیگلوز تجدید نظر شود و قبل از به کار بردن آن‌ها، آزمایش آنتی‌بیوگرام انجام گردد.

واژه‌های کلیدی: مقاومت آنتی‌بیوتیکی، شیگلا، اسهال

دوماهنامه علمی - پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال چهاردهم - دوره جدید

شماره ۶۹

تیر ۱۳۸۶

وصول: ۸۴/۱۲/۷

ارسال اصلاحات: ۸۵/۳/۳

دریافت اصلاحات: ۸۵/۴/۳

پذیرش: ۸۵/۴/۲۴

مقدمه

باکتری شیگلا از عوامل اصلی اسهال‌های عفونی به‌ویژه اسهال خونی (شیگلوز) است. این عفونت می‌تواند به‌صورت حاد یا مزمن ظاهر شود [۱]. از آنجایی که انتشار بیماری از طریق مدفوعی دهانی براحتی صورت می‌پذیرد این بیماری در مناطق با آب و هوای گرم بسیار شایع می‌باشد و بخصوص در مناطق پرازدحام که از لحاظ رعایت مسائل بهداشتی نیز ضعیف باشند با شیوع بالا گزارش شده است. این اسهال‌ها و عوارض آن به‌ویژه در کشورهای جهان سوم و در حال توسعه از معضلات بهداشتی محسوب می‌شوند [۲]. معمولاً درمان این بیماری علاوه بر جایگزین کردن آب و الکترولیت‌ها، شامل استفاده از آنتی‌بیوتیک نیز می‌شود [۱].

امروزه با گسترش مقاومت این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول، درمان این عفونت با مشکلاتی روبه‌رو شده است [۳، ۴، ۵]. به‌علاوه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های غیرمؤثر با توجه به عدم درمان کامل بیماری می‌تواند باعث شیوع و گسترده‌گی آلودگی گردد [۳]. البته نباید از یاد برد که یکی از دلایل شیوع و آندمی شدن بیماری‌ها در یک منطقه مقاوم شدن باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و مورد استفاده است [۶]. براین اساس و با توجه به گزارش جداسازی مواردی از شیگلا با مقاومت گسترده به آنتی‌بیوتیک‌ها در نقاط مختلف دنیا، ضروری است الگوی مقاومت شیگلای جدا شده از هر منطقه در فواصل منظم بررسی گردد [۷، ۸، ۹، ۱۰].

با توجه به این مطلب و با عنایت به مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور ما، در این پژوهش سعی شد ضمن تعیین الگوی مقاومت شیگلای جدا شده از بیماران، به ارزیابی تغییر الگوی مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، در سویه‌های جدا شده در شهر مشهد طی یک دوره ۱۰ ساله پردازیم.

امید است با ارائه نتایج مربوط به الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی شیگلا، از مصرف نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها در این بیماری جلوگیری شود و همچنین با توجه به تغییر الگوی مقاومت شیگلا در ۱۰ سال گذشته، در سیاست‌گذاری درمان، راهکارهایی اتخاذ گردد که از افزایش و شیوع مقاومت پیشگیری شود.

روش بررسی

در این پژوهش، نمونه‌های مدفوع مربوط به بیماران اسهال مراجعه کننده به بیمارستان دانشگاهی قائم (عج) شهر مشهد مورد بررسی قرار گرفتند. مرکز پزشکی قائم (عج) از مراکز اصلی پذیرش بیماران در سطح شهرستان مشهد می‌باشد. برای جداسازی باکتری شیگلا، نمونه‌های مدفوع دریافت شده در شرایط مناسب به آزمایشگاه منتقل و بر روی محیط کشت‌های مناسب از قبیل مک کانکی آگار و سالمونلا- شیگلا آگار (SS agar) کشت داده شدند [۱۱]. پس از جداسازی کلنی‌های با خصوصیات شیگلا، از تست‌های بیوشیمیایی استاندارد برای تأیید جنس باکتری استفاده شد [۱۱]. سپس گونه و سروگروه شیگلای تأیید شده به وسیله آنتی‌سرم‌های اختصاصی گونه (ساخت بهار افشان و MAST) به روش ایجاد آگلوتیناسیون بر روی اسلاید تعیین گردید [۱۱].

برای تعیین حساسیت و مقاومت سویه‌های شیگلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، تست آنتی‌بیوگرام با روش استاندارد کربی‌بائر (disc diffusion) (با کمک دیسک‌های Difco و MAST) بر روی محیط مولر هیتون آگار انجام شد [۱۲]. در این روش، حساسیت باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها پس از انکوباسیون پلیت‌ها در ۳۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۸ ساعت بر اساس توصیه کمیته بین‌المللی استانداردهای آزمایشگاه‌های بالینی (NCCLS) تعیین و تفسیر گردید [۱۳]. در این پژوهش، حساسیت باکتری‌ها نسبت به ۱۲ آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در درمان عفونت‌های شیگلایی تعیین شد. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده عبارت بودند از:

جتتامایسین، کلرامفنیکل، سفالوسپورین، آمپی‌سیلین، کاربنی‌سلین، تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول، کانامایسین، استرپتومایسین، آمیکاسین، نئومایسین، تتراسایکلین و سیپروفلوکساسین.

در این پژوهش الگوی مقاومت شیگلای جدا شده از نمونه‌های مربوط به سال‌های ۷۱ و ۷۲ و نمونه‌های مربوط به سال‌های ۸۱ و ۸۲ تعیین گردید. برای ارزیابی تغییر الگوی مقاومت در دو دوره ۲ ساله ۷۲-۱۳۷۱ و ۸۲-۱۳۸۱ الگوی مقاومت شیگلای جدا شده ثبت و با یکدیگر مقایسه شدند.

جدول ۲ فراوانی و درصد سويه‌های مقاوم شيگلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف طی سال‌های ۱۳۷۱-۷۲ و ۱۳۸۱-۸۲

آنتی‌بیوتیک	میزان مقاومت در سالهای ۱۳۷۱-۱۳۷۲	میزان مقاومت در سالهای ۱۳۸۱-۱۳۸۲
آمپی سیلین	۳۷ (٪۶۲/۷۱)	۱۴ (٪۶۳/۶۳)
سفالوسپورین	۳۴ (٪۵۷/۶۲)	۱۳ (٪۵۹/۰۹)
کاربنسیلین	۳۸ (٪۶۴/۴۰)	۱۵ (٪۶۸/۱۸)
تری متوپریم- سولفامتوکسازول	۴۷ (٪۷۹/۶۶)	۱۶ (٪۷۲/۷۲)
جتتامایسین	۵ (٪۸/۴۷)	۲ (٪۹/۰۹)
کانامایسین	۱۲ (٪۲۰/۳۳)	۱۶ (٪۷۲/۷۲)
استرپتومایسین	۴۶ (٪۷۷/۹۶)	۱۷ (٪۷۷/۲۷)
نئومایسین	۱۵ (٪۲۵/۴۲)	۶ (٪۲۷/۲۷)
آمیکاسین	۴ (٪۶/۷۷)	۲ (٪۹/۰۹)
تتراسایکلین	۵۴ (٪۹۱/۵۲)	۲۱ (٪۹۵/۴۵)
کلرامفنیکل	۴۱ (٪۶۹/۴۹)	۱۵ (٪۶۸/۱۸)
سیپروفلوکساسین	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)

در عوض، سويه‌های جدا شده شيگلا نسبت به آمیکاسین، جتتامایسین، کانامایسین و نئومایسین نسبتاً حساس تر بوده‌اند.

قابل توجه است که در این مطالعه در بین سويه‌های مورد بررسی شيگلا در منطقه، تقریباً مقاومتی نسبت به سیپروفلوکساسین دیده نشد (جدول ۲).

بررسی تفاوت الگوی مقاومت سويه‌های شيگلا در طی این دو دوره با فاصله ۱۰ سال نشان می‌دهد که هر چند درصد و میزان مقاومت در برابر تقریباً تمام آنتی‌بیوتیک‌ها قدری افزایش یافته است ولی این افزایش مقاومت در مقابل هیچ کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها به‌جز کانامایسین معنادار نیست و می‌توان اظهار داشت که میزان مقاومت دارویی شيگلا در طی سال‌های اخیر تقریباً ثابت بوده است (جدول ۲).

در مورد آنتی‌بیوتیک کانامایسین، میزان مقاومت از (٪۲۰/۳۳) در سال‌های ۱۳۷۱-۱۳۷۲ به (٪۷۲/۷۲) در سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۸۲ افزایش داشته است که افزایشی معنادار است ($p < 0/001$).

جدول ۱ فراوانی و درصد گونه‌های مختلف شيگلا در طی دوره ۱۳۷۱-۱۳۷۲ و ۱۳۸۱-۱۳۸۲

گونه شيگلا	فراوانی و درصد	
	۱۳۷۱-۱۳۷۲	۱۳۸۱-۱۳۸۲
شيگلا فلکسنتری (سرگروه B)	۳۶ (٪۶۱)	۱۱ (٪۵۰)
شيگلا سونتی (سرگروه D)	۱۲ (٪۲۰/۳۳)	۵ (٪۲۲/۷۲)
شيگلادیسانتری (سرگروه A)	۶ (٪۱۰/۱۶)	۳ (٪۱۳/۶۳)
شيگلا بوییدی (سرگروه C)	۵ (٪۸/۴۷)	۳ (٪۱۳/۶۳)
جمع	۵۹	۲۲

نتایج

در این دو دوره ۲ ساله از ۲۳۱۶ نمونه مدفوع که به آزمایشگاه میکروبی شناسی بیمارستان قائم ارسال شده بودند، ۸۱ مورد شيگلا جداسازی و تأیید شد (٪۳/۴۹). در این مطالعه فراوانی شيگلای جدا شده در دوره ۲ ساله ۱۳۷۱-۱۳۷۲ ۵۹ مورد بود که در دوره ۲ ساله ۱۳۸۱-۱۳۸۲ به ۲۲ مورد کاهش یافته است. فراوانی گونه‌های مختلف شيگلا در طی این ۲ دوره مشخص گردید که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول مشاهده می‌گردد شيگلا فلکسنتری در هر دو دوره، بالاترین میزان شیوع را به خود اختصاص داده و پس از آن، شيگلا سونتی، شيگلا دیسانتری و شيگلا بوییدی به ترتیب در رتبه‌های بعدی قرار دارد. در مقایسه این دو دوره به نظر می‌رسد میزان شیوع شيگلا فلکسنتری در سال‌های ۱۳۸۱ و ۱۳۸۲ قدری کاهش یافته و برخلاف آن سه گونه دیگر قدری افزایش نشان می‌دهند. نتایج بررسی مقاومت سويه‌های شيگلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج نشان داد که میزان مقاومت سويه‌های جدا شده نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها بالا است (جدول ۲). همان‌طور که در جدول ۲ ملاحظه می‌گردد سويه‌های شيگلای مورد بررسی بیشترین میزان مقاومت را در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های تتراسایکلین، تری متوپریم- سولفامتوکسازول، استرپتومایسین و کلرامفنیکل نشان داده‌اند.

بحث

باکتری شیگلا از عوامل اصلی و شایع اسهال‌های عفونی می‌باشد که معمولاً درمان آن، علاوه بر جایگزین کردن آب و الکتrolیت‌ها، شامل استفاده از آنتی‌بیوتیک است [۱]. امروزه با افزایش مقاومت این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول، درمان این بیماری دشوارتر شده است [۵، ۱۴]، به ویژه از آنجا که کشت مدفوع و آنتی‌بیوگرام باکتری جدا شده اغلب نیاز به زمانی در حدود ۴۸ ساعت دارد. اغلب پزشکان ترجیح می‌دهند در مواجهه با بیماران مبتلا به اسهال، درمان آنتی‌بیوتیکی را بدون انجام کشت و آنتی‌بیوگرام شروع کنند که این رویکرد با توجه به شرایط ذکر شده قطعاً مشکلات درمان را مضاعف می‌کند. با توجه به فراوانی مقاومت شیگلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در نقاط مختلف دنیا و عواقب مشکل‌آفرینی که انتخاب آنتی‌بیوتیک نامناسب در پی دارد [۱۵، ۱۶، ۱۷]. در این مطالعه تلاش گردید تا الگوی مقاومت شیگلای جدا شده از بیماران در شهر مشهد تعیین و اعلام گردد تا ضمن پیشنهاد درمان مناسب، از مصرف نابه‌جای آنتی‌بیوتیک‌ها نیز پرهیز شود و بویژه با ارزیابی تغییر الگوی مقاومت سویه‌های جدا شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، در سیاست‌گذاری درمان راهکارهایی اتخاذ گردد که از شیوع مقاومت بیشتر پیشگیری شود [۱۷].

همان‌گونه که ملاحظه گردید در این دو دوره ۸۱ سویه شیگلا از نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه بیمارستان قائم جداسازی و تأیید شد که با در نظر گرفتن تعداد بیماران، خوشبختانه میزان شیوع عفونت‌های شیگلایی در شهر مشهد زیاد نیست. مهم‌تر این‌که در دوره دوم از فراوانی آن نیز به نحو محسوس کاسته شده است. همان‌طور که ذکر گردید در این مطالعه شیگلا فلکسنری در بین شیگلای جدا شده بالاترین میزان شیوع را به خود اختصاص داده بود که بر این اساس، الگوی فراوانی گونه‌های شیگلا در شهر مشهد مشابه دیگر نقاط در حال توسعه دنیا است [۱۸]. در این راستا باید توجه داشت که برخی مطالعات در کشورهای توسعه یافته و حتی برخی کشورهای خاورمیانه، برتری دیگر گونه‌های شیگلا بخصوص شیگلا سونئی را نسبت به شیگلا فلکسنری نشان داده‌اند [۱۰، ۱۸، ۱۹]. در این مطالعه در بین سویه‌های شیگلای مورد بررسی، بیشترین میزان مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های

تتراسایکلین، تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول، استرپتومایسین، کلرامفنیکل و آمپی‌سیلین ملاحظه گردید که آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که در گذشته به فراوانی برای درمان شیگلوز استفاده می‌شده‌اند [۱۶]. برعکس، سویه‌های جدا شده شیگلا نسبت به آمیکاسین، جنتامایسین، کانامایسین و نئومایسین که کم‌تر برای درمان استفاده شده‌اند نسبتاً حساس‌تر بوده‌اند و تقریباً مقاومتی نسبت به سیپروفلوکساسین در بین سویه‌های مورد بررسی شیگلا در منطقه دیده نشد.

در مرور گزارش‌هایی که در مورد مقاومت شیگلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد مشاهده می‌شود که در خاورمیانه و منطقه مدیترانه شرقی، در دهه گذشته حدود نیمی از گونه‌های شیگلا نسبت به آمپی‌سیلین، تتراسایکلین، تری‌متوپریم و کلرامفنیکل مقاوم بوده‌اند و این داروها در واقع جایگاهی در درمان نخواهند داشت [۷، ۱۰، ۱۹]. در مطالعه ما، مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها حتی بالاتر از این مقدار است و هشدار جدی در درمان شیگلایا به حساب می‌آید. در مقام مقایسه با دیگر نقاط دنیا که از نظر بهداشت سطح پایین‌تری دارند به گزارشی از کشور آفریقای رواندا بر می‌خوریم که مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های تتراسایکلین (۸۵٪)، استرپتومایسین (۸۶٪) و تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول (۸۷٪) بسیار بالاتر از مطالعه ما بوده است که به نظر می‌رسد به علت شیوع بالای عفونت و مصرف گسترده این آنتی‌بیوتیک‌ها باشد [۲۰]. در مقایسه با مطالعات مشابهی که در کشور ایران بر روی مقاومت آنتی‌بیوتیکی شیگلایا انجام شده نیز ملاحظه می‌گردد که در شهر تهران در سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰ میزان حساسیت شیگلایا جدا شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون و سفتری‌زوکسیم بیش از ۹۵ درصد، نسبت به نالیدیکسیک اسید بالای ۷۰ درصد و نسبت به کوتریموکسازول، تتراسایکلین، آمپی‌سیلین و فورازولیدون کمتر از ۵۰ درصد بوده است [۲۱]. یا در کاشان میزان حساسیت آنتی‌بیوتیکی شیگلایا نسبت به سیپروفلوکساسین ۹۹٪، سفتری‌زوکسیم ۹۷ درصد، کلرامفنیکل ۸۴ درصد، نالیدیکسیک اسید ۷۴ درصد، کوتریموکسازول ۵۸ درصد، داکسی‌سیکلین ۵۴ درصد، سفازولین ۴۷ درصد، فورازولیدون ۳۵ درصد، آمپی‌سیلین

قدری افزایش یافته ولی این افزایش مقاومت در مقابل هیچ کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها به‌جز کانامایسین معنادار است و می‌توان اظهار داشت که میزان مقاومت شیگلا در شهر مشهد در طی سال‌های اخیر تقریباً ثابت بوده است. با در نظر گرفتن نتایج دیگر مطالعات مبنی بر افزایش مقاومت شیگلای جداسده از مناطقی که عفونت‌های گوارشی شیوع بالایی دارند مانند کشورهای آفریقایی و برخی نقاط خاورمیانه و ثابت بودن و یا حتی کم شدن میزان مقاومت در مناطقی از دنیا که عفونت‌ها شیوع کم‌تری دارند، یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج کشورهای که شیوع کمتری از عفونت شیگلایی را داشته‌اند و بنابر این مصرف آنتی‌بیوتیک در آن‌ها پایین بوده مشابهت دارد [۱۰، ۱۴، ۱۷، ۲۰، ۲۳].

تشکر و قدردانی

به‌جا است سپاس خویش را از راهنمایی‌های ارزنده جناب آقای دکتر جواد قناعت استاد و مدیر گروه میکروبی‌شناسی و ویروس‌شناسی و از همکاری صمیمانه پرسنل آزمایشگاه میکروبی‌شناسی بیمارستان قائم [عج] اعلام داریم.

۳۳ درصد و سفالوتین ۲۲ درصد بوده است [۲۲] که این وضعیت در مورد برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها، مشابه یافته‌های مطالعه حاضر است. تحقیق حاضر نشان می‌دهد که با توجه به بالا بودن مقاومت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج در میان شیگلایا در شهر مشهد بایستی در استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان شیگلا تجدید نظر شود. به‌ویژه جریان جهانی در حال ازدیاد مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاب می‌کند که قبل از به کار بردن آن‌ها، آزمایش آنتی‌بیوگرام انجام شود [۱۰، ۱۴، ۱۶].

در مواقعی نیز که امکان انجام آزمون تعیین حساسیت سویه‌های جدا شده شیگلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها فراهم نیست، بهتر است انتخاب داروی مناسب برای درمان عفونت با توجه به الگوی حساسیت انجام شود که در این انتخاب، سیپروفلوکساسین می‌تواند در شهر مشهد انتخاب مناسبی محسوب شود، هر چند ذکر این مورد نباید به این معنا تلقی گردد که در درمان هر اسهالی فوراً به آنتی‌بیوتیک‌تراپی متوسل شویم و از تعیین علت اسهال، شدت بیماری و نوع داروهای مؤثر باز بمانیم [۱].

بررسی تفاوت الگوی مقاومت سویه‌های شیگلا در طی این دو دوره با فاصله ۱۰ سال نشان می‌دهد که هر چند درصد و میزان مقاومت در برابر تقریباً تمام آنتی‌بیوتیک‌ها

منابع

- Dupont HL: *Shigella species [Bacillary Dysentery]*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R [eds]: Principles and practice of infectious diseases. (Churchill Livingstone) New York: 2004; PP: 2128-44.
- Ashkenazi Shai. Shigella Infections in Children: New Insights. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15:246-252.
- Kariuki S, Hart CA. Global aspects of antimicrobial-resistant enteric bacteria. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:579-86.
- Phadake AY, Jain NB, Phadake SA, et al.: Increase in drug resistance among *Shigella dysenteriae* and *Shigella boydii*. *Br Med J*. 1982; 284:133-6.
- Lopez-Brea M, Colloado L, Vincente F, Perez-Diaz JC: Increasing antimicrobial resistance of *Shigella sonnei*. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 598-9.
- Guerin PJ, Brasher C, Baron E, et al. Case management of a multidrug-resistant *Shigella dysenteriae* serotype 1 outbreak in a crisis context in Sierra Leone 1999-2000. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 635-643
- Ahmed AA, Osman H, Mansour AM, et al. Antimicrobial agent resistance in bacterial isolates from patients with diarrhea and urinary tract infection in the Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:259-63.
- Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the U.S.A. The importance of international travelers. *J Infect Dis* 1990; 162:1107-1111.
- Bennish ML, Salam MA, Hossain MA, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990. Increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1055-1560.
- Mates A, Eyny D, Philo S. Antimicrobial Resistance Trends in *Shigella* Serogroups Isolated in Israel, 1990-1995 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 108-111 Q Springer-Verlag 2000.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Enteric Gram-Negative Rods. In: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. Lange Medical Books/McGraw-Hill, International Edition 2001; PP: 224-225.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turk N: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am J Clin Pathol* (1966) 45:493-496.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards, (1998) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Approved standard M100-S8, Wayne, PA:NCCLS.
- Voogd CE, Schot CS, Van Leeuwen WJ, Van Klingeren B: Monitoring of antibiotic resistance in *Shigella* isolated in the Netherlands 1984-1989. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:164-167.

15. Dipak Kumar H, Swapan Kumar N, Kumar R. Epidemic Strain *Shigella dysenteriae* Type 1 Dt66 Encodes Several Drug Resistances by Chromosome. Arch Med Res 2005; 36: 399-403.
16. Dromigny JA., Macondo EA., Juergens-Behr A., et al. The distribution and antibiotic susceptibility of *Shigella* isolates in Dakar, Senegal (2000-2002). Int J Antimicrob Agents 2004; 24:109-110.
- 17- Bonfiglio G, Simpoire J, Pignatelli S, et al. Epidemiology of bacterial resistance in gastro-intestinal pathogens in a tropical area. Int J Antimicrob Agents 2002; 20:387-389.
18. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ 1999; 77:651-666.
19. Rawashdeh MO, Ababneh AM, Shurman AA. Shigellosis in Jordanian children. A clinico-epidemiological prospective study and susceptibility to antibiotics. J Trop Pediat 1994; 40:355-359.
20. Bogaerts J, Verhaegen J, Munyabikali JP, et al. Antimicrobial resistance and serotypes of *Shigella* isolates in Kigali, Rwanda (1983-1993): increasing frequency of multiple resistance. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 28:165-71.
۲۱. سید محمدجواد حسینی، محمود نبوی، بهرام نصری رازین، سیدرضا حسینی دوست، سهیلا حکمت. بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تعیین سروتیپ شیگلاهای جدا شده از بیماران مبتلا به شیگلوز در بیمارستان بوعلی تهران، ۸۰-۱۳۷۸. فصلنامه پژوهشی پژوهنده ۱۳۸۲؛ دوره ۸، شماره ۳۱: صفحات ۳۵-۳۸.
۲۲. حسن افضلی، عباس تقوی اردکانی، حسن رسا. بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی شیگلا، سالمونلا و ویبریوکلا کشت داده شده از مدفوع بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به آزمایشگاه رفرانس کاشان در سال ۷۹-۱۳۷۸. فصلنامه علمی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی کاشان (فیض) ۱۳۸۰؛ دوره ۵، شماره ۱۹: صفحات ۴۷-۵۸.
23. Iversen ER, Colding H, Petersen L, et al. Epidemic *Shigella dysenteriae* in Mumias, western Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998;92:30-1.