

# AKUT DİARELİ OLGULARDAN İZOLE EDİLEN SHIGELLA TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARI

Tuncer HAZNEDAROĞLU\*, Mehmet BAYSALLAR\*, Ayten KÜÇÜKKARAASLAN\*\*, Hüseyin GÜN\*\*\*

Anahtar Terimler: Shigella serovarları, Antibiyotik duyarlılıkları.

Key Words: Shigella species, Antibiotic susceptibility.

## ÖZET

Shigella cinsi bakteriler özellikle gelişmekte olan ülkelerde belirgin bir mortalite ile seyreden basilli dizanterinin etkenidir. Hastalığın insidansı özellikle 1-5 yaş grubunda en yüksektir. Etken patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı direnci türler arasında farklılık gösterirken, çoklu antibiyotik direnci saptanan suşların sayısı da süratle artmaktadır.

Bu çalışmada akut ishal yakınması nedeniyle çeşitli kliniklere başvuran 735 hastanın dışkı örnekleri kültür yöntemleri ile incelenmiş, 79'unda (% 10.7) Shigella cinsi bakteri izole edilmiştir. S.sonnei (% 44.3) en sık izole edilen tür olarak saptanırken, bunu sırasıyla S.boydii (% 24.0), S.flexneri (% 22.8) ve S.dysenteriae (% 8.3) izlemiştir. Etken izole edilen olguların yaş ortalaması 12.85 olup, olguların 0-5 yaş grubunda yoğunlaştığı (% 41.8) görülmüştür. Tedavide yakın zamana kadar yaygın olarak kullanılan tetrasiklin, ampisilin ve trimetoprim-sülfametoksazole (SXT)'e karşı yüksek direnç oranları tespit edilirken, kinolon grubu antibiyotikler ve üçüncü kuşak sefalosporinler in-vitro en yüksek antibakteriyel aktivite gösteren ajanlar olarak bulunmuştur.

## SUMMARY

### Distribution and Susceptibilities to Various Antibiotics of Shigella Strains Isolated from Patients with Acute Diarrhea

Shigellae are responsible for bacillary dysentery which causes high morbidity especially in developing countries. In this study stool samples of 735 patients with acute diarrhea were examined and Shigella spp. were isolated in 79 (10.7 %). S.sonnei (44.3 %) was the most frequently isolated pathogen followed by S.boydii (24.0 %) S.flexneri (22.8 %) and S.dysenteriae (8.9 %) respectively. The mean age of patients was 12.85 and 0-5 age group had the highest frequency with a rate of 41.8 %. High resistance rates were found against tetracycline, ampicilline and trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) which were the drug of

\* GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Yrd.Doç.Dr.

\*\* GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Bil.Uzm.

\*\*\* GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Bşk. Doç.Dr.

choice for the therapy of shigellosis until recent years, while quinolones and third generation cephalosporins were found to have highest in-vitro antibacterial activity.

## GİRİŞ

Shigella bakterileri, kolonun lokalize ülseratif bir infeksiyonu olan, abdominal ağrı, kanlı-mukuslu ishal ve ateşle karakterize basilli dizanteri hastalığının etkenidir. Bu gruptaki bakteriler antijen yapıları ve bazı biyokimyasal özelliklerine göre A,B,C ve D olmak üzere dört alt gruba ayrılırlar. A alt grubunda; S.dysenteriae (A1) ve S.schmitzi (A-2) ayrıca S.arabinotarda (A3-7) ve (A8-9), B alt grubunda; S.flexneri, C alt grubunda S.boydii ve D alt grubunda S.sonnei serovarları bulunur(1,2,3).

İnfeksiyon global bir dağılım gösterir. Bununla birlikte özellikle hastalığın endemik olduğu sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde insidans, mortalite ve morbidite oranı gelişmiş ülkelere göre belirgin şekilde yüksektir. Söz konusu bölgelerde, çoklu antibiyotik direnci görülen organizmalarla meydana gelen basilli dizanteri özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda fatal seyrebilmektedir(4,5,6,7). Günümüzde çoklu antibiyotik direnci görülen suşların sayısı süratle artarken, antibakteriyel ajanlara karşı direnç oluşumu türler arasında önemli farklılıklar göstermektedir.(8,9).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; 1.8.1993-30.9.1993 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile İnfeksiyon Hastalıkları polikliniklerine akut ishal yakınması nedeniyle başvuran 735 hastanın dışkı örnekleri Shigella bakterileri yönünden incelenmiştir. Hastalardan alınan taze dışkı veya rektal sürüntü örnekleri, boyasız fresh preparatların mikroskopik incelenmesiyle eş zamanlı olarak Selenit F çoğaltıcı besiyerine, 6-8 saat sonra buradan Salmonella-Shigella agar (SS agar) ve Eozin metilen mavili agar (EMB) besiyerlerine tek koloni ekimleri yapılmıştır. İnokulumlar, aerop şartlarda 24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Shigella cinsi, standart biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmış, serogruplandırma spesifik polivalan grup antiserumları (Bacto-Shigella antisera set, Detroit Michigan USA) kullanılarak lam aglutinasyon yöntemiyle yapılmıştır(2,10). İzole edilen Shigella suşlarınının 22 adet farklı antibakteriyel ajana karşı duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir(11).

## BULGULAR

Akut ishal yakınması olan 735 hastanın dışkı örneklerinden 79 (% 10.7)'undan Shigella cinsi bakteri izole ve identifiye edilmiştir. En sık izole edilen serovar

S. sonnei (% 44.3) olarak belirlenirken bunu sırasıyla S. boydii (% 24.0), S. flexneri (% 22.8) ve S. dysenteriae (% 8.9) takip etmiştir. Shigella izole edilen olguların yaş ortalaması 12.85 olarak hesaplanırken, yaş grubu dağılımında 0-5 yaş grubunun 33 (% 41.8) olgu ile ilk sırayı aldığı görülmektedir (Tablo I).

Tablo I: İzole Edilen Shigella Suşlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

Yaş Grubu	Shigella izole edilen olgu sayısı	%
0-5	33	41.8
6-10	9	11.4
11-15	7	8.9
16-20	14	17.7
≥21	16	20.2
Toplam	79	100.0

İzole ve identifiye edilen Shigella suşlarının sırasıyla tedavide yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere, kinolon grubu ve sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlılıkları Tablo II, III ve IV'te gösterilmiştir. Dirençlilik ve duyarlılık gözönüne alındığında, çalışmada test edilen antibiyotiklere karşı en fazla direnç gösteren serovarlar sırasıyla S. flexneri ve S. boydii olarak tespit edilmiştir. En yüksek duyarlılık ise S. dysenteriae'de görülmüştür.

Tablo II: İzole edilen Shigella Suşlarının Yaygın Kullanılan Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıkları.

Antibiyotik	S. dysenteriae n=7 (%)			S. flexneri n=18 (%)			S. boydii n=19 (%)			S. sonnei n=35 (%)			Toplam n=79 (%)		
	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I
AM	57.1	42.9	0.0	27.8	66.7	5.5	21.0	73.7	5.3	77.2	17.1	5.7	50.6	44.3	5.1
SAM	71.4	28.6	0.0	44.4	55.6	0.0	57.9	42.1	0.0	88.6	11.4	0.0	69.6	30.4	0.0
SXT	100.0	0.0	0.0	50.0	50.0	0.0	31.6	68.4	0.0	54.3	45.7	0.0	51.9	48.1	0.0
TE	71.4	14.3	14.3	16.7	61.1	22.2	52.6	26.3	21.1	20.0	60.0	20.0	31.7	48.1	20.2
C	85.7	14.3	0.0	50.0	50.0	0.0	31.6	68.4	0.0	94.3	5.7	0.0	68.3	31.7	0.0
GM	85.7	0.0	14.3	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	98.7	0.0	1.3

S=duyarlı R=dirençli I=az duyarlı

AM:Ampisilin, SAM:Sulbaktam/ampisilin, SXT:Trimethoprim-sulfametaksazol, TE:Tetrasiklin, C:Kloramfenikol, GM:Gentamisin

Tablo III: İzole edilen Shigella suşlarının kinolon grubu antibiyotiklere karşı duyarlılıkları.

Antibiyotik	S.dysenteriae n=7 (%)			S.flexneri n=18 (%)			S.boydii n=19 (%)			S.sonnei n=35 (%)			Toplam n=79 (%)		
	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I
NA	100.0	0.0	0.0	88.9	11.1	0.0	89.5	10.5	0.0	100.0	0.0	0.0	94.9	5.1	0.0
NOR	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	94.7	5.3	0.0	100.0	0.0	0.0	98.7	1.3	0.0
ENO	100.0	0.0	0.0	94.4	0.0	5.6	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	98.7	0.0	1.3
OFX	100.0	0.0	0.0	94.4	0.0	5.6	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	98.7	0.0	1.3
CIP	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0

S=duyarlı R=dirençli I=az duyarlı

NA:Nalidiksik asit, NOR:Norfloksasın, ENO:Enoksasin, OFX:Ofloksasin, CIP:Siprofloksasin

Tablo 4: İzole edilen Shigella suşlarının Sefalosporin Grubu Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıkları.

Antibiyotik	S.dysenteriae n=7 (%)			S.flexneri n=18 (%)			S.boydii n=19 (%)			S.Sonnei n=35 (%)			Toplam n=79 (%)		
	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I
CR	85.7	14.3	0.0	77.8	11.1	11.1	58.0	21.0	21.0	71.4	11.4	17.2	70.9	13.9	15.2
CZ	85.7	14.3	0.0	88.9	11.1	0.0	89.5	10.5	0.0	94.4	2.8	2.8	91.1	7.6	1.3
CXM	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	97.2	2.8	0.0	98.7	1.3	0.0
FOX	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
CFM	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	89.5	0.0	10.5	94.4	2.8	2.8	94.9	1.3	3.8
CTX	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	97.1	2.9	0.0	98.7	1.3	0.0
CFP	100.0	0.0	0.0	94.4	0.0	5.6	94.7	5.3	0.0	100.0	0.0	0.0	97.4	1.3	1.3
SCFP	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
CRO	100.0	0.0	0.0	94.4	0.0	5.6	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	98.7	0.0	1.3
ZOX	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
CAZ	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0

S=duyarlı R=dirençli I=az duyarlı

CR:Sefalotin, CZ:Sefazolin, CXM:Sefuroksim, FOX:Sefoksitin, CFM:Sefiksım, CTX:Sefotaksim, CFP:Sefoperazon, SCFB:Sulbaktam/sefaperazon, CRO:Seftriakson, ZOX:Seftizoksım, CAZ:Seftazidim.

İzole edilen Shigella suşlarına karşı en yüksek antibakteriyel etki gösteren antibiyotikler; kinolon grubundan siprofloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporinler olarak tespit edilmiştir. İzolatların % 72.2'si  $\geq 1$ , % 60.8'i  $\geq 2$  ve % 43.0'ü  $\geq 3$  antibiyotiğe karşı dirençli bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Shigella bakterileri tüm dünyada halen en önemli bakteriyel ishal nedenlerinden birisidir ve insidans 1-5 yaş grubunda en yüksektir (7,8). Kontamine su ve yiyecekler en önemli bulaş kaynağı olarak rol oynar. Hastalığın oluşabilmesi için 10-200 bakterinin alınması yeterlidir. Bu infeksiyöz doz diğer birçok enterik bakteriden 100-100.000 kez daha düşüktür ve etkenin kişiden kişiye kolayca

taşınmasına neden olur (12).

İnfeksiyon, bölgeden bölgeye değişmekle birlikte mevsimsel paternler gösterir. Ilıman ve tropik bölgelerde *Shigella* türleri daha çok yaz aylarında izole edilirken (8), piklerde sinek sayısındaki artışın da etken olabileceği bildirilmektedir(13,14).

Basilli dizanterinin epidemiyolojisi Avrupa ve Uzak Doğu'da yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. En sık izole edilen tür olan *S.flexneri* Avrupa ve Kuzey Amerika'da yerini *S.sonnei*'ye bırakmıştır. Bu durum daha iyi kişisel ve çevresel hijyen koşullarına bağlanabilir(8,13). Yapılan çalışmalar gelişmiş ülkelerde *S.sonnei* dominansını gösterirken, gelişmekte olan ülkelerde *S.flexneri* ve *S.dysenteriae* sıklık olarak ilk iki sırayı almaktadır(8,9,12,13,15). Bizim çalışmamızda en sık izole edilen tür *S.sonnei* (% 44.3) olarak tespit edilmiş, bunu sırasıyla *S.boydii* (% 24.0), *S.flexneri* (% 22.8) ve *S.dysenteriae* (% 8.9) izlemiştir. Çalıştığımız olgu sayısı az olmakla birlikte hastanemize müracaat eden popülasyonu genelde orta veya daha yüksek sosyoekonomik şartlara haiz bireylerin oluşturması bu durumu açıklayabilir.

Çalışmamızda *Shigella* izole edilen olguların yaş ortalaması 12.85 olarak belirlenmiştir. Ayrıca *Shigella* türlerinin 33 izolat ile 0-5 yaş grubunda yoğunlaştığı dikkat çekmektedir. Etken mikroorganizmalar direkt temas yoluyla kişiden kişiye bulaşabildiğinden, kişisel hijyen kuralları hastalığın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. İnfeksiyonun okul öncesi çocuk grubunda yoğunlaşması, bu yaşlarda hijyenik alışkanlıkların tam anlamıyla edinilmemiş olmasına bağlanabilir.

Çoğu basilli dizanteri olgularında 5-7 gün içerisinde spontan iyileşme görülmektedir. Hastalığın süresi endemik bölgelerde muhtemelen organizma ile sık temas ve lokal edinilmiş bağışıklığa bağlı olarak daha kısadır (16). Bununla birlikte ağır basilli dizanteri olgularında antibiyotik kullanımının gerekli olduğu kabul edilmektedir. Hafif olgularda antimikrobiyal ajanların kullanımı konusunda ise farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar, bu tür olguların kendi kendini sınırlar nitelikte olduğunu ve antibakteriyel tedavinin çoklu antibiyotik direnci gösteren suşların ortaya çıkmasına yol açtığını, bu nedenle de antibiyotik tedavisi gerektirmediğini ileri sürmüşlerdir (8,15,17). Diğer yandan uygun şekilde kullanıldığında antibiyotik tedavisinin hastalığın süresini ve şiddetini azalttığı, daha da önemlisi mikroorganizmayı dışkıdan elimine ederek taşıyıcılığı önlediği bildirilmektedir. Bu nedenle böyle olgularda antibakteriyel tedavinin gerekliliğini vurgulayan araştırmacılar da vardır (13,18,19). Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda görülen basilli dizanteri olgularına bağlı yüksek mortalite ve morbidite oranlarına bakıldığında tanı konmuş çocukların tedavi edilmesinin daha uygun bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir (20).

*Shigella* bakterilerinin invaziv potansiyeli göz önüne alındığında, kullanılacak

antibiyotiğin hem intraluminal hem de doku düzeylerinin önemli rol oynayacağı açıktır. Ayrıca gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin değişken şartları ve farklı ilaç kullanım alışkanlıkları da ilaç seçimini etkileyici önemli bir faktör olarak görülmektedir.

Tetrasiklinler tek başına basilli dizanteri tedavisinde etkili değildir, çünkü farklı coğrafik bölgelerde izole edilen suşların büyük çoğunluğunda direnç saptanmıştır (13,15,20). Bizim çalışmamızda da tetrasikline karşı saptanan % 31.7'lik direnç oranı bu görüşü desteklemektedir.

Ampisilin ve SXT gerek ucuz olmaları gerekse oral preparasyonlarının bulunması ve çocuklarda güvenle kullanılabilmeleri bakımından uzun yıllar tedavide tercih edilen antibiyotikler olmuşlardır. Ancak özellikle son yıllarda bu ajanlara karşı saptanan yüksek direnç oranları, söz konusu antibiyotiklerin kullanımını sınırlamıştır (18,21,22,23). Bizim çalışmamızda da ampisilin ve SXT'a karşı sırasıyla % 49.4 ve % 48.1 oranlarında direnç saptanmıştır. İzolatların büyük çoğunluğu ampisiline dirençli iken sulbaktam varlığında direncin azaldığı gözlenmiştir(dirençli ve az duyarlı izolatların toplamı % 49.4'ten % 30.4'e düşmüştür). Bu nedenle sulbaktam/ampisilin kombinasyonu, ampisiline dirençli serovarların saptandığı bölgelerde alternatif olabilir. Bununla beraber Ling ve ark.(24) bu kombinasyonun in-vitro aktivitesinin de beklenildiği kadar yüksek olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda; ampisilin, TXS ve kloramfenikol direnci S.boydii'de, tetrasiklin direnci ise S.flexneri'de daha sık görülmüştür. Gentamisin ise tüm izolatlara karşı büyük ölçüde etkili bulunmuştur.

Kinolon grubu antibiyotikler genel olarak bakteriyel enteropatojenlere karşı en etkili ajanlardır. Oral alımı takiben iyi absorbe olarak yüksek doku konsantrasyonlarına ulaştıkları gibi, intestinal konsantrasyonları da yüksek kalır(25). Bizim çalışmamızda da izole edilen Shigella suşlarının kinolonlara karşı duyarlılıkları % 94.9 ile % 100.0 arasında değişmektedir. En yüksek duyarlılık ise siprofloksasine karşı tesbit edilmiştir.

Nalidiksik asidin basilli dizanteri tedavisindeki etkinliği birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir ve bu ajan ampisilin ve SXT'e dirençli olguların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır(8,16,26). Ancak nalidiksik aside dirençli olgular da bildirilmektedir. Bununla birlikte nalidiksik asid ile yeni kinolonlar arasında çapraz direnç görülmesi olağan değildir. Bizim bulgularımızda da görüldüğü gibi nalidiksik aside dirençli olan çoğu Shigella suşları yeni kinolonlara karşı duyarlıdır. Bu nedenle norfloksasin, enoksasin, ofloksasin ve siprofloksasin gibi yeni kinolonlar basilli dizanteri tedavisinde nalidiksik aside alternatif teşkil edebilir(18,20,22,24,27,28).

Sefalosporinlerin tedavideki etkinliği konusu ise halen tartışmalıdır. Birçok araştırmacı birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin basilli dizanteriye karşı

tatminkar klinik ve bakteriyolojik sonuçlar vermediğini öne sürerken(15,29,30), bazı araştırmacılar ise üçüncü kuşak sefalosporinlerin *Shigella* türlerine karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir(16,17). Bizim çalışmamızda da sefalosporin grubu antibiyotiklerin izole ettiğimiz *Shigella* cinsi bakterilere karşı genel olarak iyi etkinlik gösterdikleri tespit edilmiş ayrıca yeni kuşak sefalosporinlerin antibakteriyel aktivitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

*Shigella* bakterilerinde görülen spesifik antibiyotik dirençlilik paternleri muhtemelen sık kullanılan antibiyotiklerin cinsi ile ilişkilidir. Örneğin ampisilin, SXT, tetrasiklin ve kloramfenonikol'e karşı görülen belirgin direnç, bu ilaçların yaygın ve bilinçsiz kullanımına bağlı olabilir. Ağır olgularda antibakteriyel tedavi gerektiğine göre ve multirezistan *Shigella* suşları giderek arttığına göre yeni antibakteriyel ajanların etkinliklerinin iyi değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmamızda izole edilen *Shigella* suşlarının % 72.2'si)1, % 60.8'i)2 ve % 43.0'ü )3 antibakteriyel ajana karşı dirençli bulunmuştur. Bu şekilde multiresistan suşlar basilli dizanteri olgularının tedavisini güçleştirecektir. Ayrıca güvenilirliği kanıtlanmış terapötik ajanlar da sınırlıdır. Bu nedenle tedavide kullanılacak antibakteriyel ajanın seçiminde izolatların duyarlılık paternleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanısıra kişisel ve toplumsal hijyenik şartların iyileştirilmesi, temel hijyen kuralları konusunda toplumun bilinçlendirilmesi bulaşın ve hastalığın önlenmesinde hiç şüphesiz en önemli rolü oynayacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Bilgehan H.:Klinik Mikrobiyolojik tanı. Fakülteler Kitapevi İzmir, 1992, 386.
- 2- Echeverria P., Sethabutr O., Pitarangsi C.:Microbiology and diagnosis of infections with *Shigella* and enteroinvasive *Esherichia coli*. Rev Infect Dis, 13(suppl 4):220-5, 1991.
- 3- Farmer JJ., Kelly MT.:Enterobacteriaceae. In:Balows A, Hausler Jr WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ:Manual of Clinical Microbiology. 5 th ed, American society for Microbiology, Washington DC, 1991.
- 4- Bennish ML.:Potentially lethal complications of shigellosis. Rev Infect Dis, 13(suppl 4):319-24, 1991.
- 5- Bennish ML., Wojtyniak BJ.:Mortality due to shigellosis:community and hospital data. Rev Infect Dis, 13(suppl 4):245-51, 1991.
- 6- Goren A., Freier S., Passwell JH.:Lethal toxic encephalopathy due to childhood shigellosis in a developed country. Pediatrics, 89:1189-93, 1992.
- 7- Henry FJ.:The epidemiologic importance of dysentery in communities. Rev Infect Dis, 13(suppl 4):238-44, 1991.
- 8- Al-Eissa Y., Al-Zamil F., Al-Kharashi M., et al.:The relative importance of *Shigella* in the aetiology of childhood gastroenteritis in Saudi Arabia. Scand J Infect Dis, 24:347-351, 1992.

- 9- Ferreccio C., Prado V., Ojeda A., et al.:Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic Shigella infections in children in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol*, 134:614-27, 1991.
- 10- Baron EJ., Finegold SM.:Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 8 th ed, The CV Mosby Company, St Louis, 1990.
- 11- Barry AL., Thornsberry C.:Susceptibility tests:diffusion test procedures. In:Balows A, Hausler Jr WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ:Manual of Clinical Microbiology. 5 th ed, American society for Microbiology, Washington DC, 1991.
- 12- Thisyakorn U, Rienprayoon S.:Shigellosis in Thai children:epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*, 11:213-5, 1992.
- 13- Kagalwalla AF., Khan SN., Kagalwalla YA., et al.:Childhood shigellosis in Saudi Arabia. *Pediatr Infect Dis J*, 11:215-9, 1992.
- 14- Levine OS., Levine MM.:Houseflies (*Musca domestica*) as mechanical vectors of shigellosis. *Rev Infect Dis*, 13:688-96, 1991.
- 15- Eko FO., Utsalo SJ.:Antimicrobial resistance trends of shigellae isolates from Calabar, Nigeria. *J Trop Med Hyg*, 94:407-10, 1991.
- 16- Lolekha S., Vivulbandhitkit S., Poonyarit P.:Response to antimicrobial therapy for shigellosis in Thailand. *Rev Infect Dis*, 13(suppl 4):342-6, 1991.
- 17- Kabir I., Butler T., Khanam A.:Comperative efficacies of single intravenous doses of ceftriaxone and ampicillin for shigellosis in a placebo-controlled trial *Antimicrob Agents Chemother*, 29:645-8, 1986.
- 18- Gotuzzo E., Oberhelman RA., Maguina C., et al.:Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standart 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 33:1101-4, 1989.
- 19- Huilan S., Zhen LG., Mathan MM., et al.:Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries:a multicentre study in five countries. *Bull WHO*, 69:549-55, 1991.
- 20- Salam MA., Bennish ML.:Antimicrobial therapy for shigellosis. *Rev Infect Dis*, 13(suppl 4):332-41, 1991.
- 21- Gross RJ., Threlfall EJ., Ward LR., Rowe B.:Drug resistance in shigella dysenteriae, Shigella flexneri, and Shigella boydii in England and Wales:increasing incidence of resistance to trimethoprim. *Br Med J*, 288:784-6, 1984.
- 22- Lolekha S., Patanachareon S., Thanangkul B., Vibulbandhitkit S.:Norfloxacin versus cotrimoxazole in the treatment of acute bacterial diarrhoea:a placebo controlled study. *Scand J Infect Dis*, 56(suppl):35-45, 1988.
- 23- Meyer PW., Lerman S.:Rise and fall of Shigella antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 17:101-2, 1980.
- 24- Ling J., Kam KM., Lam AW., French GL.:Susceptibilities of Hong Kong isolates of multiply resistant Shigella spp. to 25 antimicrobial agents, including ampicillin plus sulbactam and new 4-quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*, 32:20-3, 1988.
- 25- DuPont HL.:Use of quinolons in the treatment of gastrointestinal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect dis*, 10:325-9, 1991.
- 26- Salam MA., Bennish ML.:Therapy for shigellosis:randomized, double blind trial of nalidixic acid in childhood shigellosis. *J Pediatr*, 113:901-7, 1988.
- 27- Carlson JR., Thornton SA., Dupont HL., et al.:Comperative in vitro activities of ten antimicrobial agents against bacterial enteropathogens. *Antimicrob Agents Chemother*, 24:509-13, 1983.
- 28- De Mol P., Mets T., Lagasse R., et al.:Treatment of bacillary dysentery:a comparison between enoxacin and nalidixic acid. *J Antimicrob Chemother*, 19:695-8, 1987.

- 29- Nelson JD., Haltalin KC.: Comparative efficacy of cephalexin and ampicillin for shigellosis and other types of acute diarrhea in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*, 7:415-20, 1975.
- 30- Orenstein WA., Ross L., Overturf GD., et al.: Antibiotic treatment of acute shigellosis: failure of cefamandole compared with trimethoprim/sulfamethoxazole and ampicillin. *Am J Med Sci*, 282:27-33, 1981.