

مقاومت آنتی بیوتیکی عفونتهای ادراری در کودکان تحت دیالیز صفاقی مراجعه کننده به مراکز درمانی کودکان مفید و لبافی نژاد

فاطمه فلاح^{۱*}، مصطفی شریفیان^۲، آرزو مرادی^۳، محمدعلی ملکان^۴، حمیده بهزاد نیا^۵، زری قلی نژاد^۶

۱. متخصص میکروبیولوژی بالینی، دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 ۲. فوق تخصص نفرولوژی اطفال، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 ۳. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان کودکان مفید
 ۴. کارشناس ارشد میکروبیشناسی بالینی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان کودکان مفید
 ۵. دکترای داروسازی
 ۶. تکنسین علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان کودکان مفید
- * نشانی برای مکاتبه: تهران - خیابان شریعتی - بالاتر از حسینیه ارشاد - مرکز درمانی مفید - مرکز تحقیقات عفونی اطفال، تلفن: ۰۲۲۲۶۹۴۱،
dr_fallah@yahoo.com
دریافت مقاله: شهر یور هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: آبان هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: تغییر الگوی مقاومت میکروبی در میکروارگانیزم های مولد عفونت ادراری در کودکان یک مشکل در حال افزایش است. با توجه به شیوع عفونت های ادراری در کودکان، تشخیص دشوار آن و عوامل مربوط به میزان مانند دیالیز که می توانند در آن نقش داشته باشند، و درمان پیشگیری با دوز پایین آنتی بیوتیک در این کودکان، تعیین الگوی مقاومت میکروبی جهت درمان مناسب بیماران امری ضروری است. هدف از این مطالعه تعیین علل میکروبی بیماری و مقاومت آنتی بیوتیکی آنها جهت مناسب ترین درمان آنتی بیوتیکی است.

روش کار: در این تحقیق از ۵۰ کودک دیالیزی شش ماهه تا هفده ساله که به بیمارستان های لبافی نژاد و کودکان مفید مراجعه کرده بودند نمونه ادرار گرفته شد. در صورت مثبت بودن کشت ادرار، رنگ آمیزی گرم و تست های بیوشیمیایی افتراقی برای شناسایی میکروارگانیزم انجام گرفته، سپس جهت بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی تست آنتی بیوگرام به روش «disk diffusion» به عمل آمد. یافته ها: اکثریت بیماران مورد مطالعه را دختران (۷۲ درصد) تشکیل می دادند. از ۳۴ مورد کشت مثبت از دختران (۲۶ نفر) و پسران (۸ نفر)، ۳۶ میکروارگانیزم جدا شد. شایع ترین عامل بیماری زا اشریشیاکلی با فراوانی ۷۵ درصد بود. میکروارگانیزم های دیگر به ترتیب شیوع: انتروکوک، استافیلوکوک اپیدرمیدیس، کینگلا، مخمر و قارچ بودند. از میان ۱۳ آنتی بیوتیک مورد بررسی جهت حساسیت آنتی بیوتیکی، باکتری های گرم منفی بیشترین مقاومت را نسبت به آموکسی سیلین (۷۱/۴ درصد) و کوتریموکسازول (۵۷/۱ درصد) و کمترین مقاومت را نسبت به آمیکاسین (۷/۱ درصد) و نیتروفورانتوئین (۲۱/۴ درصد) نشان دادند. همچنین در آزمایش های حساسیت آنتی بیوتیکی از میان ۹ آنتی بیوتیک مورد بررسی، باکتری های گرم مثبت بیشترین مقاومت را نسبت به سفیکسیم (۱۰۰ درصد)، کوتریموکسازول (۸۳/۳ درصد)، سفازولین (۸۳/۳ درصد)، و کمترین مقاومت را نسبت به آمیکاسین (۳۳/۳ درصد) نشان دادند.

نتیجه گیری: با توجه به یافته های این مطالعه پیشنهاد میشود از آمیکاسین جهت درمان عفونت های ادراری در این بیماران استفاده شود.

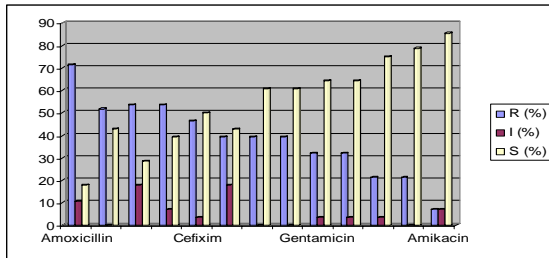
واژگان کلیدی: کودکان دیالیزی، عفونت های ادراری، آنتی بیوگرام

مقدمه

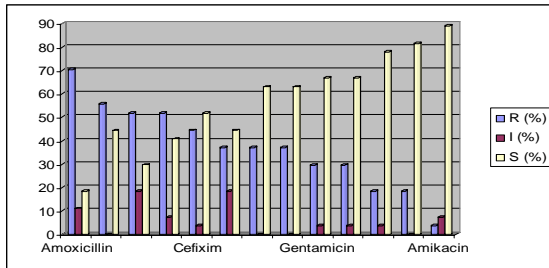
طرفی عفونت های ادراری ۴۰-۳۰ درصد از عفونت های بیمارستانی را تشکیل داده و مهمترین منشاء سپتی سمی گرم منفی در بیماران بستری در بیمارستان بشمار می روند (۲ و ۳). عفونت ادراری عامل مهمی در ایجاد اسکار و تخریب پیشرونده ساختمان کلیه ها، نارسایی مزمن کلیه، سوء رشد، سنگ های ادراری و هیپرتانسیون در کودکان است (۱).

عفونت سیستم ادراری (Urinary Tract Infection) یکی از شایع ترین عفونت های باکتریال در کودکان است. سه تا پنج درصد دختران و یک درصد پسران در دوران کودکی دچار عفونت ادراری می شوند (۱). از

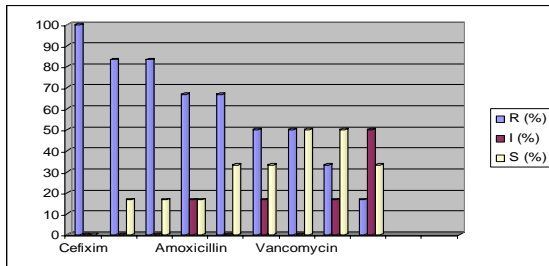
توزیع بیماران دارای کشت مثبت از نظر جنس معنی دار نبود. از ۱۱ بیمار ۶ ماهه تا ۵ ساله ۴ نفر، ۱۸ بیمار ۶ تا ۱۲ ساله ۱۱ نفر و ۲۱ بیمار ۱۳ تا ۱۷ ساله ۱۹ نفر دارای نتیجه مثبت کشت ادراری بودند ($P < 0.006$). با افزایش سن درصد کشت مثبت افزایش نشان داد که این روند به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.0013$). شایعترین جرم مسبب عفونت ادراری، اشریشیا کولی (*E. coli*) با فراوانی ۷۵ درصدی بود. دیگر ارگانیزم های جدا شده از ادرار شامل انتروکوکوس و استافیلوکوک اپیدرمیدیس (هر کدام ۸/۳ درصد)، کینگلا، مخمر و قارچ (هر کدام ۲/۸ درصد) بودند. باکتری های گرم منفی (*E. coli* و *kingella*) بیشترین مقاومت را نسبت به آموکسی سیلین (۷۱/۴) و کوتریموکسازول (۵۷/۱)، و کمترین مقاومت را نسبت به آمیکاسین (۷/۱) و نیتروفورانئوتین (۲۱/۴) نشان دادند (نمودار ۱). اشریشیا کولی که شایعترین عامل عفونت ادراری در کودکان مورد مطالعه بود، بیشترین مقاومت را نسبت به آموکسی سیلین (۷۰/۴ درصد) و کوتریموکسازول (۵۵/۶ درصد) و کمترین مقاومت را نسبت به آمیکاسین (۳/۷ درصد) و نیتروفورانئوتین (۱۸/۵ درصد) نشان داد (نمودار ۲). حدود ۴۵ درصد از اشریشیا کولی ها به طور همزمان نسبت به آموکسی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بودند. در حالی که هیچ کدام از آن ها به طور همزمان نسبت به نیتروفورانئوتین و آمیکاسین مقاوم نبودند. همچنین در آزمایش های حساسیت آنتی بیوتیکی، باکتری های گرم مثبت (انتروکوک و استافیلوکوک اپیدرمیدیس) بیشترین مقاومت را به ترتیب نسبت به سفیکسیم (۱۰۰ درصد)، کوتریموکسازول و سفازولین (۸۳/۳ درصد) و کمترین مقاومت را نسبت به آمیکاسین (۳۳/۳ درصد) نشان دادند (نمودار ۳).



نمودار ۱. مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم منفی عامل عفونت های ادراری در کودکان تحت دیالیز صفاقی



نمودار ۲. مقاومت آنتی بیوتیکی اشریشیا کولی شایع ترین عامل عفونت های ادراری در کودکان تحت دیالیز صفاقی



نمودار ۳. مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم مثبت عامل عفونت های ادراری در کودکان تحت دیالیز صفاقی

در بسیاری موارد عفونت های ادراری در نتیجه یک بیماری زمینه ای در سیستم ادراری ایجاد می شوند (۴). مستعد بودن میزبان، وجود ناهنجاری های ساختاری در سیستم ادراری و بیماری زایی میکروارگانیزم از مهم ترین عوامل اولیه در پیدایش و عود UTI به شمار می آیند (۴). دیالیز شوندهگان به علت سیستم ایمنی ضعیف نسبت به سایر افراد، بیشتر مستعد ابتلا به این عفونت ها هستند. از آنجائیکه کودکان تحت دیالیز جهت پیشگیری از عفونت، آنتی بیوتیک با دوز پایین مصرف می کنند، اگر یک کودک دیالیزی مبتلا به عفونت ادراری گردد، مقاومت آنتی بیوتیکی باید در او مشخص شده و رژیم درمانی صحیح انتخاب گردد (۵و۶). لذا مراقبت از تمامی بیماران به ویژه این گروه از کودکان امری ضروری است و در این راستا مصرف آنتی بیوتیک ها حتی به عنوان پیشگیری باید به نحو صحیحی انجام گیرد زیرا اگر در این زمینه دقت کافی مبذول نگردد، عاملی برای پیدایش میکروارگانیزم های مقاوم دیگری شده که روند درمان را با مشکل روبه رو خواهد کرد (۹-۷). هدف از این مطالعه اطلاع از باکتری های عامل عفونت های ادراری در کودکان دیالیزی و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به آن ها جهت انتخاب آنتی بیوتیک مناسب برای پیشگیری و درمان است.

روش کار

این تحقیق یک مطالعه توصیفی است که در آن نمونه گیری به صورت مستمر انجام شد بطوریکه تمام بیماران تحت دیالیز صفاقی دارای علائم بالینی UTI، که به بیمارستان های کودکان مفید و لبافی نژاد مراجعه کردند، وارد مطالعه شدند. جمعیت مورد مطالعه ۵۰ کودک (۳۶ دختر و ۱۴ پسر) ۶ ماهه تا ۱۷ ساله بود که در طی مدت شش ماهه اول سال ۱۳۸۵ تحت بررسی قرار گرفتند. کودکان دارای علائم بالینی عفونت ادراری که دیالیز نمی شدند، کودکان تحت همودیالیز و بیماران مبتلا به سایر بیماری های ضعف سیستم ایمنی از مطالعه ما حذف شدند. پس از اخذ شرح حال و معاینه بالینی از بیمارانی که وارد مطالعه شدند، نمونه ادرار به طریق Midstream clean catch گرفته شد. (از شیرخواران به روش urine bag نمونه تهیه شد). تمام نمونه ها از ادرار صبحگاهی گرفته شده، سپس در ظروف نگهدارنده استریل جمع آوری و به آزمایشگاه فرستاده شدند. زمان بین گرفتن نمونه ادرار و کشت آن ۲ ساعت بود و در صورت تاخیر زمانی در انجام تست مذکور، نمونه ها در یخچال ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. از رسوب ادرار سانتیفریوژ شده، جهت تهیه کشت ادرار استفاده شد بطوریکه ادرار در یک لوله مدرج استریل ریخته شده، ۵ دقیقه با دور ۳۰۰ rpm سانتیفریوژ گردید. سپس با استفاده از لوپ استریل از رسوب آن برداشته و به روش Streak Method (۱۰) در سطح محیط بلاد آگار (BA) جهت شمارش باکتریال، و انوزین متیلین بلو (EBM) جهت رشد باکتری های گرم منفی، کشت داده شد. در صورت رشد، ضمن شمارش کلنی ها، بررسی مرفولوژی و شناسایی باکتری با استفاده از رنگ آمیزی گرم و بکارگیری تست های بیوشیمیایی افتراقی انجام شد. مواردی که منحصر یک ارگانیزم با تعداد بیش از یکصد هزار کلنی کانت در یک میلی لیتر ادرار داشتند یا کلنی کانت در محدوده ده هزار تا صد هزار کلنی در میلی لیتر به همراه لکوسیتوری در آزمایش کامل ادرار (تعداد بیش از ۵ عدد گلبول سفید در درشت نمایی بزرگ میکروسکوپ) داشتند، بعنوان کشت ادرار مثبت تلقی گردید. در صورت عدم رشد، به مدت ۲۴ ساعت در انکوباسیون ۳۷ درجه سانتی گراد، جواب منفی گزارش گردید. داده ها با استفاده از آزمون مربع کای تحلیل شد و $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از ۵۰ کودک مورد مطالعه، ۳۶ نفر (۷۲ درصد) دختر و ۱۴ نفر (۲۸ درصد) پسر بودند. ۲۶ دختر و ۸ پسر کشت ادرار مثبت دال بر عفونت ادراری داشتند.

بحث

عفونت‌های ادراری به خصوص پیلونفریت در کودکان بیماری مهاجم و تخریب کننده نسج کلیه می‌باشد که بهتر است به موقع با آنتی‌بیوتیک مناسب درمان گردد. بیمارانی که مبتلا به عفونت پیچیده و سخت می‌باشند احتیاج به بستری شدن در بیمارستان و درمان آنتی‌بیوتیکی خاص و بررسی از نظر نقائص آناتومیکی و عملکردی دارند(۱۱). انتخاب آنتی‌بیوتیک جهت درمان عفونت ادراری باید بر اساس خاصیت، فعالیت و اثر آن دارو بر روی میکروب‌های بیمارزای شایع باشد. همچنین به محل عفونت، طیف و خواص فارموکودینامیک دارو و سابقه ذاتی بیمار هم باید توجه گردد. خوشبختانه اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها توسط فیلتراسیون گلوبولین ترشح می‌گردند و یا ترشح لوله‌ای دارند بنابراین غلظت آنها در ادرار بالا می‌باشد(۱۲).

درمان نامناسب عفونت‌های ادراری در کودکان دیالیزی می‌تواند آن‌ها را دچار عفونت‌های مکرر کلیه کرده، توسعه این امر به تخریب بافت کلیه و در نهایت بدتر شدن نارسایی کلیوی منجر گردد. مهمترین هدف از درمان به ویژه در کودکان دیالیزی ریشه‌کنی باکتری‌های مولد عفونت است. بهبود علائم بالینی و کاهش احتمال توسعه عفونت به مناطق دیگر هم اهداف مهمی هستند که باید در نظر گرفته شوند(۷). مطالعه ای در سال ۲۰۰۴ در لهستان بر روی کودکان تحت دیالیز صفاقی انجام شد که در آن شایع ترین پاتوژن مسبب عفونت ادراری، اشریشیا کولی (۲۲/۸) و استرپتوکوک فکا لیس (۲۲/۸) گزارش شد. گونه های اشریشیا کولی حساسیت به نسل دوم کینولون ها و سفنازیدیم، و حساسیت نسبی به آموکسی سیلین همراه کلاولونیک اسید و آمینوگلیکوزیدها نشان دادند. گونه های استرپتوکوک فکالیس حساسیت متوسط به نیتروفورانئوئین، وانکومایسین و تیکوپلانتین داشتند(۱۳).

گروهی از محققین در ژاپن با استفاده از اطلاعات جمع آوری شده از ده مرکز بیمارستانی در کشورشان هر سال حساسیت و مقاومت میکروب های ایجاد کننده عفونت ادراری به آنتی بیوتیک های مختلف را استخراج می نمایند که میتواند راهنمای خوبی جهت استفاد پزشکان در آن کشور باشد. بررسی این مطالعات نشان می دهد که حساسیت باکتری ها به آنتی بیوتیک ها مرتباً در حال تغییر است. به علاوه عوامل میکروبی ایجاد کننده عفونت ادراری در حال تغییر است(۱). مطالعه داهایفر بر روی ۸۴ کودک بستری در بیمارستان کودکان تهران از سال ۱۳۷۳ تا ۱۳۷۹ اشریشیاکلی تنها میکروبی بود که از ادرار همه بیماران جدا شد(۱۴). بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی عفونت‌های ادراری کودکان زیر ۶ سال بستری در بیمارستان کودکان ملیورن استرالیا در سال ۲۰۰۴ ، فراوان ترین باکتری‌ها را اشریشیاکلی(۹۰درصد) و پروتئوس(۵درصد) اعلام کرد(۱۵). ناوا در سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۱ بر روی ۳۴۳۴ کودک مبتلا به عفونت ادراری که در بخش‌های اورولوژی بیمارستان‌های چند کشور اروپایی بستری شده بودند، تحقیقی انجام داد. در نتایج آن اشریشیاکلی(۷۰درصد)، کلبسیلا و سودوموناس(۴/۳درصد) به عنوان شایع‌ترین عوامل اعلام شدند(۱۶). اشریشیاکلی(۶۳/۱درصد) و استافیلوکوک اورئوس(۱۱/۱درصد)فراوان ترین باکتری‌های مولد عفونت ادراری در نتایج تحقیق کالتنیز بودند که در سال ۲۰۰۳ در یک بیمارستان کودکان در لیتوانی انجام شده بود(۱۷). طرهانی و کاظمی اشریشیاکلی(۷۳/۳درصد) و پروتئوس(۱۲/۹درصد) را به عنوان فراوان ترین باکتری‌های مولد عفونت ادراری کودکان زیر ۱۴ سال بستری در بیمارستان مدنی خرم آباد در سال ۸۱-۱۳۸۰ اعلام کردند(۱۸). در تحقیقی که ما انجام دادیم باکتری اشریشیاکولی مانند سایر مطالعات ذکر شده، شایع ترین عامل ایجاد عفونت ادراری بود که بیشترین مقاومت را نسبت به آموکسی سیلین، کوتریموکسازول، سفازولین و سفیکسیم، و بیشترین حساسیت را نسبت به آمیکاسین و نیتروفورانئوئین داشت. این یافته ها با مطالعه

بیمارستان ملیورن استرالیا که در آن اشریشیاکولی بالاترین مقاومت را نسبت به آمپی سیلین و آموکسی سیلین نشان داد (۱۵) و مطالعه کالتنیز که در آن اشریشیاکولی بود نسبت به نیتروفورانئوئین و جنتامایسین بسیار حساس بود (۱۷) مطابقت دارد. در مطالعه ای که بر روی ۷۹۸ کودک مبتلا به عفونت ادراری بستری در یک مرکز پزشکی در چین طی سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳ انجام شد، باکتری های شایع بیشترین مقاومت را نسبت به آمپی سیلین و کوتریموکسازول و بیشترین حساسیت را به آمیکاسین و نیتروفورانئوئین نشان دادند(۱۹). مطالعات فیهیمی در بیمارستان کودکان بهرامی تهران در سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۲ نیز نشان داد که پاتوژن‌های ادراری نسبت به کوتریموکسازول و آمپی سیلین بیشترین مقاومت و نسبت به آمیکاسین، نیتروفورانئوئین، سفتریاکسون، سفتی زوکسیم، نالیدیکسیک اسید بیشترین حساسیت را داشتند (۲۰). آمپی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها در نتایج بررسی داهایفر بودند(۱۴). البته نتایج مقاومت آنتی‌بیوتیکی به شایع ترین پاتوژن مسبب عفونت ادراری(اشریشیاکولی) در تعدادی از تحقیقات با نتایج مطالعه ما متفاوت می‌باشند که در ذیل آمده است:

در تحقیقی که در سال ۲۰۰۴ در یک آکادمی پزشکی در لهستان روی کودکان دیالیزی انجام شد پاتوژن های شایع نسبت به سفنازیدیم، وانکومایسین و نیتروفورانئوئین بیشترین حساسیت را نشان دادند(۱۳). مقایسه حساسیت آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی در درمان عفونت‌های ادراری در دو دوره زمانی ۱۹۹۹-۱۹۹۱ و ۲۰۰۳-۱۹۹۹ که در تعدادی از مراکز پزشکی کودکان در اروپا انجام شد، نشان داد که در هر دو دوره بیشترین مقاومت نسبت به آمپی سیلین بود ولی بیشترین حساسیت در سال‌های ۱۹۹۹-۱۹۹۱ نسبت به نیتروفورانئوئین و سفالکسین و در سال‌های ۲۰۰۳-۱۹۹۹ نیتروفورانئوئین و کوتریموکسازول گزارش شدند(۲۱). دکتر ناوا در نتایج خود در بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی عفونت‌های ادراری تحتانی کودکان بستری در سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۸ در چند کشور اروپایی نشان داد که پاتوژن های شایع بیشترین مقاومت را نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم دارا هستند(۱۶). نیز باکتری‌های مولد عفونت‌های ادراری در کودکان زیر ۱۴ سال بستری در بیمارستان مدنی خرم آباد در سال ۸۱-۱۳۸۰ بالاترین حساسیت را نسبت به سفیکسیم نشان دادند(۱۸).

نتیجه گیری

مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های مولد عفونت ادراری بطور نگران کننده ای در حال افزایش است، بنابراین انجام کشت ادرار و تست حساسیت آنتی بیوتیکی قبل از شروع درمان اصلی و انتخاب آنتی بیوتیک مناسب (با توجه به محل عفونت، طیف و خواص فارماکودینامیک دارو) امری ضروری است. جهت جلوگیری از ایجاد سوش های مقاوم حتی الا مکان باید از تجویز بدون ضرورت دارو اجتناب شده و در صورت تجویز در موارد مورد نیاز، مصرف صحیح آنتی بیوتیک ها توسط بیماران باید گوشزد گردد. از طرف دیگر توصیه میشود جهت جلوگیری از انتشار عفونت با سوبه های مقاوم در بیمارستان(برای کنترل عفونت های بیمارستانی)، بیمار ایزوله شده و آنتی بیوتیک مناسب تجویز گردد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت بی شائبه استاد ارجمند، جناب آقای دکتر عبدا... کریمی و شورای محترم پژوهشی مرکز تحقیقات عفونی اطفال تشکر و قدردانی می گردد . لازم است از همکاری صمیمانه پرسنل مرکز درمانی شهید لبافی نژاد(در امر نمونه گیری) بخصوص سرکار خانم دکتر میرزایی و جناب آقای دکتر پروین نیز تشکر شود.

REFERENCES

۱. اسماعیلی مرتضی. بررسی اثر آنتی بیوتیک ها بر باکتری های مسبب عفونت ادراری کودکان، مجله بیماری های کودکان ایران، ۱۳۸۴ ، شماره ۲، دوره ۱۵، ۱۶۵-۱۷۳
2. Krachmer LB, Grianetta ET, Strain BA, Farr BM. A randomized crossover study of silver-coated urinary catheters in hospital patients. Arch-Intern-Med 2000; 160(20) : 3294-3298.
3. Robin RH, Conran RS, Tolckoff-Robin NE. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In: Brenner BM. Brenner and Rector's the Kidney, 5th ed, Saunders, 1997; pp:1597-1654.
۴. یدالهی حسین. بررسی علل میکروبی و آنتی بیوگرام عفونت های ادراری کودکان در استان چهارمحال و بختیاری در سال ۷۶-۱۳۷۱. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد، ۱۳۸۱، شماره ۱، دوره ۴۵-۴۰، ۴۵-۵۰
5. Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 3th ed, Churchill Livingstone, 2004; p: 533, 534.
۶. زارع نرگس. بررسی میزان حساسیت برخی از پر مصرف ترین آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت های ادراری ناشی از باکتری های گرم منفی، پایان نامه دکترای دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران.
7. Behrman RE, Kliegman RM, Janson HB. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed, Saunders, 2004; pp:1767-1775, 1785-1790.
۸. انصاری فرهاد. بررسی الگوی مصرف آنتی بیوتیک ها در مرکز درمانی بوعلی، پایان نامه دکترای داروسازی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۶.
9. Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference, Vol 1, 34th ed, Pharmaceutical Press, 2005; p: 153.
10. Winn W, Allen A, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; pp:30-1
11. Lefnon - Guibout V, Ternat G, et al. Exposure co - amoxiclav as a risk factor for co- amoxiclav- resistant Escherichia coli, J Antimicrob Chemother 2002 feb; 49(2): 367-371.
12. Hempel C, Gillitzer R, et al, The disturbing development of resistance in UTIs, Urologe A 2003 Jan; 42(1): 27-33.
13. Szczepanska M, Szprynger K, Adamczyk P. Effect of urinary tract infections in children with chronic renal failure on peritoneal dialysis. Pol Merkur Lekarski, 2004 Mar, 16(93):223-7
۱۴. داهیفیر حسین. تاثیر سفالوتین در عفونت ادراری شیرخواران و کودکان، مجموعه مقالات همایش سالانه تازه های طب و اطفال و بیست و پنجمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب، اردیبهشت ۱۳۸۳؛ ۹۶-۶۸۸.
15. Mehr SS, Powell CV, Curtis N. Cephalosporin resistant urinary tract infections in young children, J Paediatr Child Health 2004 Jan – Feb; 40(1-2): 48-52.
16. Romeo Nava LE , Rodriguez s, et al. Ginecol Obstet Mex 2003 Oct; 71: 508-514.

17. kaltenis P, Murauskaite G, Bernatoniene G. Urinary microflora in children from different pediatric departments , *Medicine (kaunas)* 2003; 39(Suppl 1): 94-97.

۱۸. طرهانی فریبا، کاظمی امیر هومن. بررسی مقاومت به آنتی‌بیوتیک در عفونت ادراری کودکان بستری در بیمارستان مدنی خرم‌آباد در سال ۸۱-۱۳۸۰، مجموعه خلاصه مقالات پانزدهمین همایش بین‌المللی بیماری‌های کودکان، مهر و آبان ۱۳۸۲؛ ص: ۷-۱۳۶.

19. Shao HF, Wang WP, Zhang XW, Li ZD. Distribution and resistance trends of pathogens from urinary tract infections and impact on management, *Internal Journal of Antimicrobial Agents* 2004 Mar; 23 (Suppl): 2-5.

۲۰. فهیمی داریوش، سیف‌الهی علی، رهبری منش علی اکبر، مقایسه نوع میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده عفونت ادراری و حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنها در کودکان مبتلا به عفونت ادراری، مجموع مقالات همایش سالانه تازه‌های طب و اطفال و بیست و پنجمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب، اردیبهشت ۱۳۸۳؛ ۴-۱۴۳.

21. Prais D, Avitzur Y , Amir J, et al. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infections, *Arch Dis Child* 2003 Mar; 88(3): 215-218.