

# مطالعه ۱۶۳ کودک بستری شده با تشخیص اولیه بالینی تب تیفوئیدی سخت در بخش عفونی مرکز طبی کودکان تهران.

دکتر فرتاج خطایی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Study of 163 Children with Invasive Salmonella Infection in Pediatric Medical Center ABSTRACT

Invasive Salmonellosis is common in tropical areas. This study examines the performance of a clinical definition for its recognition among children ages 1 to 14 years admitting to a referral pediatric hospital in Tehran.

60 Children were enrolled into the study during a period of 51 months. To facilitate analysis, cases were divided into 5 categories according to the likelihood of invasive salmonellosis with category A representing microbiologically confirmed salmonella bacteremia 17 (28.3%) and 6 (10%) with positive bone marrow cultures. And Category D representing those cases in which an alternative diagnosis was firmly established. Salmonella serology supported invasive salmonellosis as the diagnosis in 17 (28%) of the nonbacteremic children (Category B and C).

Salmonella serology suggested that invasive salmonellosis without detectable bacteremia was common. Blood culture proved and serologically diagnosed cases shows that the definition has a specificity of at least 60%.

**Key Words:** Salmonella typhi; Bacteremia; Pediatric; Serology; Invasive Salmonellosis

## چکیده

مثبت بود. ۱۷ نفر از کل بیماران (۲۸/۳٪) باکتری می سالمونلایی داشتند. در گروه با کشت مثبت خون، مغز استخوان یا مدفوع ۲۴ مورد (۴۰٪) و در بیماران با کشت منفی ۱۳ مورد (۲۱/۶٪) سرولوژی مثبت بوده است. در ۹ مورد (۱۵٪) از بیماران تشخیص اولیه بالینی تب تیفوئیدی تقریباً رد شد. در موقع برخورد با بیماران تبار حاد از جمله سالمونلوز مطالعه دقیق از نظر تاریخچه، اپیدمیولوژی و معاینه فیزیکی اهمیت خاصی دارد و با توجه به موارد کشت مثبت و سرولوژی، تشخیص بالینی سالمونلوز دارای ویژگی بیش از ۶۰٪ است.

## مقدمه

در کشورهای در حال توسعه و نیز در مناطق گرمسیری فرم مهاجم سالمونلوز در بین بچه‌ها شایع است. با توجه به وضعیت اپیدمیولوژیک این بیماری در ایران و جهت روشن شدن اهمیت تشخیص سریع و درمان آن مطالعه حاضر صورت گرفته است. از ۱۶۳ کودک، پرونده ۶۰ کودک ۱-۱۴ ساله که از مرداد ۱۳۷۳ تا آبان ۱۳۷۷ با احتمال اولیه تیفوئید در بخش عفونی مرکز طبی کودکان تهران بستری شده بودند انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفت. بیماران پس از گرفتن نمونه‌های لازم خون، مغز استخوان، ادرار، مدفوع جهت کشت و نیز سرولوژی تحت درمان یا سفتراکسون (از نسل سوم سفالوسپورین‌ها) قرار گرفته بودند. در ۲۳ مورد کشت مثبت خون و مغز استخوان (به ترتیب ۱۷ و ۶)، ۴ مورد کشت مدفوع مثبت و ۱ مورد کشت از راش جلدی برای سالمونلاتیفی

در بسیاری از نواحی گرمسیری تب تیفوئیدی همانند مالاریا و

بخش ویزیت روزانه و کشت‌های مختلف خون، ادرار، مدفوع و مغز استخوان انجام شد. با توجه به بدی حال عمومی داروی سفتریاکسون با دوز  $100 \text{ mg/kg/day}$  تقسیم به دو دوز شروع می‌شد. علت انتخاب این آنتی‌بیوتیک اثر بسیار عالی آن بر سالمونلاتیفی بود، زیرا تنها ۲ بیمار از ۲۸ مورد به داروهای آمپی‌سیلین، کلرامفنیکل و کوتریموکسازول حساس بودند.

اطلاعات کافی در مورد بیمار و شرایط زندگی از والدین بویژه مادر در تمام موارد گرفته می‌شد و موارد بیماری با کشت مثبت به مرکز بهداشت غرب اطلاع داده می‌شد تا کشت از اطرافیان بیمار و نیز اقدام لازم برای تجسس از آب آشامیدنی، غذا، نحوه شستشوی میوه و سبزی و نیز محل زندگی به عمل آید (موارد کشت مثبت از نظر سالمونلاتیفی جهت کشت مدفوع از اطرافیان بیمار به عمل می‌آمد).

برای تمام بیماران علاوه بر کشت، CBC، ESR، CRP، تستهای کبدی، اوره و کراتینین، الکترولیت و در صورت لزوم الکتروفورز Hb از نظر تالاسمی و سیکل سل به عمل می‌آمد. فروتی ضخیم از نظر مالاریا در بیماران منفی بود. از حیث باکتریولوژی ۲ الی ۵ میلی‌لیتر خون به دفعات ۲-۳ بار از هر بیمار جهت کشت فرستاده می‌شد و به مدت ۱۴ روز در درجه حرارت  $35^{\circ}\text{C}$  نگهداری می‌شد. در صورت مثبت بودن (کدورت) ساب‌کالچر به عمل می‌آمد. از آگار مک‌کانکی، آگار شوکولاتی و آگار خونی جهت ساب‌کالچر (کشت بعدی) استفاده می‌شد. مدفوع و ادرار در آگار مک‌کانکی و XLD و SS کشت می‌شدند (۸،۷،۴).

گونه‌های سالمونلا با استفاده از محیط TSI (سه قندی + آهن) و گاهی با آگلوتیناسیون بر روی اسلاید با پلی O، پلی H و نیز آنتی‌سرم Vi مشخص می‌شدند. حساسیت تمامی ایزوله‌ها به روش دیسک - دیفوزن نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها تعیین می‌شد.

تست ویدال بر روی ۴ ml از سرم بیماران انجام می‌شد و تیترو  $\frac{1}{16}$  به بالا جهت آنتی‌بادی‌های O و H با ارزش تلقی می‌شد. البته در مواردی آنتی‌بادی O منفی ولی آنتی‌بادی H بطور بالا رونده مثبت می‌شد.

## یافته‌ها

در اکثر بچه‌ها پس از ۳-۵ روز و در ۵ مورد (۱۲٪) پس از ۷-۹ روز بعد از شروع درمان تب قطع شد. از ۴۰ مورد بیمار که تشخیص

سل از بیماریهای شایع کودکان است. به همین جهت در مواردی که با تب بیش از یک هفته بدون کانون موضعی همراه با بی‌اشتهایی، بی‌حالی و خستگی مواجه هستیم حتماً باید به فکر این بیماری بود (۲،۱). غالباً این بیماران بویژه بچه‌ها با مراجعه به مراکز درمانی مختلف درمان آنتی‌بیوتیکی آنهم بطور ناقص دریافت می‌نمایند و در نتیجه بیماری مهاجم با کشت منفی دارند. حتی گاهی بدون دریافت آنتی‌بیوتیک کشت‌های بیمار منفی است. در نتیجه گزارش شده که تقریباً ۲۰٪ بچه‌هایی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند و در ادرار آنها مشخص بود، تشخیص بیماری با غفلت روبرو شده بود (۳). هرچند که کشت مغز استخوان و حتی پس از مصرف دارو کشت مدفوع در پاره‌ای از موارد کمک‌کننده است ولی تشخیص بالینی و نیز یافته‌های اپیدمیولوژیک در واقع رل مهمی را در تمام موارد گزارش شده از شیوع و بروز تیفوئید ایفاء می‌نماید (۵،۶). با توجه به اینکه تب تیفوئیدی سخت گاهی یک اورژانس طب اطفال است، طی چند سال گذشته با ملاحظه علایم بالینی بدون باکتری می ثابت شده با کشت خون، پس از گرفتن نمونه‌های مختلف جهت سرولوژی و کشت خون، مغز استخوان، ادرار و مدفوع بیماران را تحت درمان قرار داده و تعقیب نمودیم (۱،۳).

## روش و مواد

پرونده تمام کودکان بین ۱ تا ۱۴ سال را که از مرداد ۱۳۷۳ تا آبان ۱۳۷۷ با تشخیص تب بالا، بیحالی و رنگ‌پریدگی با احتمال اولیه تیفوئید در بخش عفونی بستری می‌شدند مورد مطالعه قرار می‌دادیم. تشخیص بالینی از تیفوئید در بیمارانی مطرح می‌شد که: بیش از ۷ روز تب ۳۹ درجه و بالاترگاهی همراه با لرز، بی‌اشتهایی، سردرد، خستگی، رنگ‌پریدگی و کسالت و حتی هذیان داشته و به نظر یک پزشک متخصص اطفال با تجربه بیمار به حدی ناخوش بود که نیاز به بستری در بیمارستان داشت. بیمارانی که در معاینه بالینی نشانه‌ای از عفونت موضعی داشتند، مگر مواردی که دچار نفخ شکم یا سایر عوارض بیماری شده بودند، کنار گذاشته شدند. در مجموع ۶۰ کودک (۵۸٪ پسر، میانگین سنی ۸ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. تمام بیماران از نظر سابقه طبی و داروئی، خصوصیات دموگرافیک، سابقه مسافرت و سیر بیماری فعلی بررسی شده و معاینه کامل صورت گرفت. بیماران تا ۳ ماه پس از مراجعه اول و موصخ شدن از بیمارستان تحت نظر قرار گرفتند. طی بستری در

مسجل داشتند ۳ مورد عود بفاصله ۲ هفته پس از مرخصی داشتند (۵٪ بیماران) که کاملاً علائم آنها شبیه به بار اول مراجعه بود با درمان مجدد و بستری بهبود یافتند (درمان با سفتریاکسون). جهت سهولت مطالعه بیماران به ۵ گروه تقسیم شدند. گروه A: بیمارانی بودند که کشت خون یا مغز استخوان مثبت از نظر سالمونلاتیفی (S.Typhi) داشتند. گروه B: کشت مدفوع یا ادرار یا نمونه از راش جلدی آنها مثبت بود.

گروه C: ۱- کشت‌ها منفی ولی علائم بالینی مثبت یا سرولوژی (ویدال) مثبت بالا رونده طی ۱۰-۱۴ روز داشتند. ۲- یا کشت و

سرولوژی هر دو منفی ولی علائم بالینی مثبت داشتند و در پیگیری بعدی و مراجعه به درمانگاه کشت مدفوع مثبت یا سرولوژی مثبت شده (منفی تبدیل شده به مثبت) داشتند. گروه D: تشخیص سالمونلوز برای آنها رد شد: ۱- باکتری می همراه با کشت خون مثبت غیر سالمونلایی ۲- بیماری دیگری غیر از عفونت سالمونلایی و بدون کشت مثبت.

گروه E: فقط ۱ مورد بیمار بود که چون رضایت به بررسی از نظر انجام آزمایشات لازم نداد فقط دارو برای وی تجویز شده بود. در جدول ۱ گروه‌بندی و تعداد بیماران هر گروه نشان داده شده است.

جدول ۱- طبقه‌بندی بیماران مبتلا به سالمونلوز ویم برحسب یافته‌های بالینی و باکتریولوژیک

نام گروه	تشخیص	تعداد	درصد
A	سالمونلوز ویم با کشت مثبت خون یا مغز استخوان	۲۳ (مغز استخوان ۶ و خون ۱۷)	۳۸/۳
B	سالمونلوز با کشت مدفوع، ادرار یا نمونه از راش جلدی مثبت	۵ (راش ۱ و مدفوع ۴)	۸/۳
a	کشت‌ها منفی همراه علائم بالینی و سرولوژی مثبت، ثابت یا بالا رونده	۱۳	۲۱/۶
b	کشت و سرولوژی منفی همراه نشانه‌های بالینی مثبت در پیگیری	۹	۱۵
a	بیماری عفونی غیر سالمونلایی همراه باکتری می با کشت خون مثبت	۵	۸/۳
b	بیماری غیر عفونی	۴	۶/۷
E	غیر قابل بررسی	۱	۱/۷
مجموع		۶۰	۱۰۰

۹ نفر در گروه C قرار گرفتند که با توجه به پاسخ بیماری آنها به داروی سفتریاکسون، در هنگام مرخصی سرولوژی سالمونلا و کشت مدفوع از بیمار و اطرافیان او برای آنها درخواست شد و جداگانه در مراجعه بعدی مطالعه شدند که ۴ نفر کشت مدفوع مثبت و ۵ نفر ویدال (H) بیش از  $\frac{1}{80}$  داشتند در حالیکه در اوایل بررسی سرولوژی منفی بوده است.

در جدول ۲ اجرام میکروبی جدا شده از کشت خون، مغز استخوان و مدفوع ملاحظه می‌شود. جمعاً ۲۱ مورد (۴۲٪) بیماران مبتلا به سالمونلوز ویم قبلاً آنتی‌بیوتیک مصرف نموده بودند. علائم بالینی بیماران در زمان بستری به هم شبیه بود. مدت تب بویژه بعد از ظهرها بطور متوسط ۱۰ روز، شیوع استفراغ در ۴۹٪ موارد، اسهال ۱۸٪، درد شکمی بطور متوسط در ۶۲٪ موارد، یبوست ۵۸٪، تنفس تند (۴۹/min) در ۳۲٪، سرفه خفیف گاهگاهی در ۴۳٪ بیماران ملاحظه می‌شد. طحال در ۷۵٪ موارد و کبد در ۵۵٪ بیماران بزرگ شده بود. در ۱۰٪ بیماران راش جلدی بویژه در ناحیه

سینه و قسمت فوقانی شکم که مشخص تب تیفوئید (Rose spot) بود به چشم می‌خورد. ۲۰٪ بیماران ایکتر خفیف و نیز آنزیم‌های کبدی بالا (۳-۴ برابر نرمال) داشتند. در گروه A و B بیماران ترومبوسیتوپنی کمتر از ۵۰ هزار بدون خونریزی (۲۵٪ آنها) گزارش شد.

در گروه A ۳۵٪ بیماران ESR بالای ۶۰ mm/1hr و در گروه B و C ۵۵٪ موارد ESR بیش از ۶۵ mm/1hr بود. گروه D که بیماران غیر سالمونلایی بودند ESR بیش از ۹۰ mm/1hr داشتند. بین گروه A و D از نظر ESR اختلاف معنی‌داری ملاحظه می‌شود ( $P < 0/05$ ).

سرولوژی به ترتیب در ۲۰ مورد از گروه A، ۴ مورد گروه B، ۱۲ مورد از گروه C مثبت بوده است. تیترویدال از  $\frac{1}{160}$  به بالا را مثبت تلقی نمودیم و حداکثر تیترویدی برای سالمونلاتیفی در گروه C حدود  $\frac{1}{1280}$  بود. با توجه به ۶۰ مورد بیمار مشکوک به تب تیفوئیدی سخت که ۲۸ مورد آنها کشت مثبت (۴۷٪) و سرولوژی

آنها در ۳۷ مورد (۶۰٪) مثبت بود رویهم رفته نتیجه می شود که ویژگی معیارهای بالینی تشخیصی با افزودن موارد مثبت کشت و نیز تأیید سرولوژی از ۴۷٪ حداقل به ۶۱٪ می رسد.

## بحث

عفونت سالمونلائی در مطالعات مختلف از اکثر نقاط دنیا بویژه نواحی تروپیکال از جمله آفریقای جنوبی، نیجریه، کنیا، گامبیا، رواندا و نیز جنوب شرقی آسیا از جمله هند، پاکستان بویژه افغانستان و نیز ایران گزارش می شود (۵،۲). در کشور ما ایران بویژه در فصول گرم و معتدل معمولاً از اواخر خرداد ماه تا تقریباً اواخر مهر ماه و حتی آبان در سالهای ۷۴-۷۲ شیوع زیادی داشت که خوشبختانه به تدریج به علت تجهیز پرسنل بهداشتی و اقدامات مؤثر این سازمانها در کنترل آب آشامیدنی، وضع فاضلابها و بهداشتی کردن نحوه تهیه مواد غذایی، از میزان آن کاسته شد. هر چند هنوز مواردی بویژه در کودکان در نقاط مختلف گزارش می شود.

جدول ۲- اجرام میکروبی جدا شده از نمونه های کشت بیمار

نوع میکروب	نوع کشت شده	تعداد (درصد)
سالمونلاتیفی (S.Typhi)	سالمونلاتیفی	۱۷ (۲۸/۳٪)
Escherichia coli		۳ (۵٪)
Staphylococcus aureus		۱ (۱/۶٪)
Pseudomonas aeruginosa		۱ (۱/۶٪)
سالمونلاتیفی (S.Typhi)	مغز استخوان	۶ (۱۰٪)
سالمونلاتیفی (S.Typhi)	مدفوع	۴ (۶/۶٪)
سالمونلاتیفی (S.Typhi)	راش جلدی	۰۱ (۱/۶٪)

در مطالعه اهالی رواندا در ۲۰٪ بچه های بالای یک سال باکتری های جدا شده از مدفوع بیمارها بوده و از آنها ۵۰٪ سالمونلاتیفی و ۱۶٪ سالمونلا آنتریدیتیس بوده است (۶،۵،۲). در مطالعه ما در ۲۸ مورد کشت مثبت تمامی از نوع S.Typhi بود. در مطالعه ای که Checsbrough (۲) و همکارانش در زئیر انجام دادند، از ۲۲۸ مورد کودک بالای ۱/۵ سال که احتمال سالمونلا مهاجم داشتند ۴۵ مورد سالمونلاتیفی، ۱۶ مورد سالمونلاتیفی موریوم و ۲۸ مورد سالمونلا آنتریدیتیس جدا شد. هرچند که تشخیص بالینی با انجام سرولوژی به طریق تکنیک های جدید یعنی تست Anti-LPS EIA (آنتی لیپوپلی ساکارید آنزیم ایمونواسی) ارجح تر

است ولی در این مطالعه از تست غیراختصاصی ویدال (Widal) (۲،۱) استفاده شده زیرا امکان انجام تست جدید برای ما نبود. تست ویدال برای بالغین در نواحی آندمیک ویژگی ندارد ولی در بچه ها گزارش می شود که تست بهتری نسبت به بالغین هنوز می باشد و ارزش بیشتری دارد بطوری که گاهی تا ۹۰٪ هم برای آن حساسیت و ویژگی گزارش شده است (۱،۱۰). در مطالعه ما هیچکدام از بچه ها واکسینه نشده بودند (بر علیه سالمونلا) و آنتی بادی سالمونلائی با احتمال زیاد تا سنین ۱/۵-۱ سالگی از منشأ مادری مسلماً محو گردیده بود در نتیجه تست ویدال مثبت ارزشمند بنظر می رسید. در مطالعات مختلف بنظر می رسد که تست ویدال "O" که آنتی ژن غالب مربوط به LPS است تقریباً با LPS EIA (سنجش آنزیمی LPS) برابر می باشد (۹،۴). در یک مطالعه مقایسه ای گزارش شده که ۳۰ سرم از بیماران را که هم تست ویدال "O" و هم تست EIA بطور همزمان انجام شده بود دانسته اپتیکال می نیمم IgM در EIA همانند تیتراژ ویدال بوده است (۹،۸،۷). در واقع حداقل مرز دانسته اپتیک IgM برابر  $\frac{1}{320}$  گزارش گردید

$$\left(\frac{1}{320}\right) \text{ Lower cut off IgM optical density } (10,9)$$

در بیماران ما از ۳۷ مورد مبتلا به تیفوئید با سرولوژی مثبت، فقط در ۴ مورد افزایش بیش از ۲ برابر در تیتراژ ویدال پس از ۱۰ روز، شاید به علت دریافت قبلی آنتی بیوتیک، ملاحظه شد (۱۱٪). در مطالعه Sipple (۹،۷) افزایش بیش از ۵۰٪ در IgG فقط در ۴ تا از ۲۳ کودک مبتلا به تیفوئید ثابت شده گزارش می شود (۱۸٪). علت آن این است که در واقع در سرم مرحله حاد قبلاً سطح آنتی بادی بالا رفته و احتمال اینکه بعداً بیشتر شود (پدیده boost) وجود ندارد و یا احتمالاً مصرف قبلی آنتی بیوتیک توسط بیمار موجب عدم افزایش آنتی بادی می شود با وجودی که بیماری مشخص و محرز است (۷،۴،۱).

بنظر می رسد حتی بدون دریافت قبلی آنتی بیوتیک تعداد قابل ملاحظه ای از کودکان در هر سنی ممکن است مبتلا به بیماری بدون کشت مثبت باشند. گاهی حتی با دریافت آنتی بیوتیک کشت مغز استخوان، مدفوع و حتی خون مثبت می شود (۱۱). در این مطالعه ۲۱ مورد از بیماران (۴۲٪) آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند و نمونه های کشت در آنها منفی بود.

در موارد منفی بودن کشت خون، کشت مغز استخوان غالباً در یافتن جرم کمک کننده است زیرا سالمونلا جرم داخل سلولی است (۸،۳،۲). در بیماران ما ۶ مورد (۱۰٪) کشت مغز استخوان مثبت داشتند ولی در واقع تقریباً در تمام موارد علائم و یافته های

بالینی بسیار با ارزش و مهم بوده است.

سرفه و تنگی نفس در ۴۷٪ کودکان مبتلا به تیفوئید و در ۱۸٪ آنهایی که باکتری می سالمونلایی داشتند در مطالعه روانداییها گزارش شده است (۵، ۶). در گزارشی از گامبیا در فصول مرطوب از سال، ۵۰٪ بچه‌هایی که علائم پنومونی طبق تعریف WHO داشتند کشت خون مثبت از نظر گونه‌های سالمونلا دارا بودند (۱۱، ۱۲). در مطالعه ما از نظر علائم تنفسی ۴۳٪ بیماران ما سرفه خفیف و تک تک و ۳۲٪ تنفس تند ( $49/min$ ) داشتند.

در صورت شک بالینی به تیفوئید با علائم حاد، بهتر است درمان آنتی‌بیوتیکی که مؤثر بر گونه‌های سالمونلا باشد شروع گردد.

با توجه به مقاومت بالای سالمونلا در اکثر کشورهای در حال توسعه، انتخاب آنتی‌بیوتیک، باید بر مبنای الگوی مقاومت منطقه‌ای و بیوتایپ و سروتایپ‌های مازور سالمونلاهایی باشد که موجب بیماری با تظاهرات قابل ملاحظه می‌شود، (۲، ۴، ۸، ۱۱، ۱۲). البته تا کشف بیماری واقعی و عامل پاتوژن، از مصرف نابجای آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران باید اجتناب نمود. همچنین با توجه به شیوع عفونت‌های سالمونلایی بویژه در فصول گرم باید موارد بیماری را به مسئولین بهداشتی کشور اطلاع داد تا اقدامات پیشگیری کننده لازم را به عمل آورند.

## منابع

- 1- Chow CB, Wang PS, Cheung MW, yan WW, Leung NK. Diagnostic value of the widal test in childhood typhoid fever. *Pediatr Infect Dis. J* 1987; 6: 914-17.
- 2- Green SDR, Cheesbrough JS. Salmonella bacteraemia among young children at a rural hospital in western Zaire. *Ann. Trop paediatr.* 1998; 16: 48-59.
- 3- Hook EW. Salmonella species (including typhoid fever). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1700-16.
- 4- Isomaki O, Vuoto R, Granfors. Serological diagnosis of salmonella infections by enzyme immunoassay. *Lancet* 1989; 1: 1411-14.
- 5- Lepage P, Bogaerts J, Van Goethem C, et al. Community acquired bacteremia in African children. *Lancet* 1987; 1: 1458-61.
- 6- Nesbitt A, Mirza NB. Salmonella septicaemias in Kenyan children. *J Trop pediatr* 1994; 39: 73-8.
- 7- Nardietto S, pizzella T, Russo M, Galanti B. Serodiagnosis of typhoid fever by enzyme - linked immunosorbent assay determination of anti-salmonella typhi LPS antibodies. *J Clin Microbiol* 1994; 29: 718-21.
- 8- Report of the committee on Infectious Diseases, salmonella Infections, Red Book 1997; 24th ed. p: 462-68.
- 9- Sippl JE, Hanafy HM, Diab As, Prato C, Arroyo R. serodiagnosis of typhoid fever in paediatric patients by anti-LPS ELISA. *Tr Rsoe Trop Med Hyg* 1995; 81: 1022-6.
- 10- Shaheen HI, Girgis NI, Rodier, GR, Kamal KA. Evaluation of the response of human humoral antibodies to salmonella typhi LPS in an area of endemic typhoid fever. *Clin Infect Dis.* 1997; 21: 1012-13.
- 11- World Health Organisation. Expert committee on Malaria and salmonella Infections. 18th report. WHO Tech Rep Ser 1998; 547.
- 12- World Health Organisation. Programme for control of Acute Respiratory Infection in children: case management in developing countries. Geneva: WHO, 1999.