

## بررسی وضعیت همه گیر شناسی بیماری سل در شهرستان اردبیل در سال های ۱۳۸۱-۸۴

فیدرورز امانی<sup>۱</sup>، دکتر جعفر بشیری<sup>۲</sup>، دکتر احمد سبزواری<sup>۳</sup>، دکتر باک گروسی<sup>۳</sup>، دکتر نگین نهان مقدم<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و دانشجوی دوره دکترا E-mail: famani@arums.ac.ir

<sup>۲</sup> پژوهش عمومی

### چکیده

**زمینه و هدف:** در تمام دنیا بیماری سل شایع ترین عامل عفونی کشنده بالغین است. بیماری سل در ترتیب و توالی بار جهانی بیماری ها در سال ۱۹۹۰ در رده هفتم بوده و پیش بینی می شود در سال ۲۰۲۰ هم در رده هفتم بار جهانی بیماری ها بر اساس شاخص DALY (Disability Adjusted Life Years) باقی بماند. این در صورتی است که اغلب بیماری های عفونی در این ترتیب و توالی به رده های پائین تر سقوط می کنند. بیماری سل در هر منطقه بر اساس عوامل موثر جغرافیایی و اجتماعی الگوی خاصی دارد. شناخت این الگو در برنامه ریزی برای کنترل بیماری سل موثر بوده و می تواند مورد استفاده واقع شود. تعیین الگوی توزیع بیماران بر اساس سن، جنس، محل سکونت (شهری- روستایی)، نوع بیماری و نتیجه اسپیر خلط هدف مطالعه حاضر می باشد.

**روش کار:** این مطالعه بصورت تصویبی مقطعی از نوع گذشته نگر بوده که بر روی ۲۳۲ نفر از بیماران مسلول تحت درمان مرکز پیدا شده شهرستان اردبیل در سال های ۱۳۸۱-۸۴ انجام شده است. اطلاعات لازم از دفتر سل شهرستان و پرونده های موجود بیماران در مراکز درمانی جمع آوری گردید. این اطلاعات با استفاده از روش های آمار توصیفی و تحلیلی در نرم افزار SPSS آنالیز شدند.

**یافته ها:** از کل بیماران ۵/۳۷٪ مرد و ۵/۶۵٪ زن بودند. همچنین از کل بیماران تعداد ۸۶ نفر مسلول ریوی اسپیر مثبت، ۴۴ نفر اسپیر منفی ریوی، ۹۸ نفر خارج ریوی و ۴ مورد را عود تشکیل می دادند. میانگین سنی بیماران  $42 \pm 19$  و دامنه سنی ۲ تا ۸۶ سال بود. در مناطق شهری سل ریوی اسپیر مثبت و خارج ریوی و در مناطق روستایی سل ریوی اسپیر منفی و عود بیشتر مشاهده شدند. بیماری ریوی اسپیر مثبت با  $3/59\%$ ، ریوی اسپیر منفی با  $3/67\%$  و خارج ریوی با  $4/67\%$  در خانم ها شیوع بیشتری داشت و عود در دو جنس برابر بود.

**نتیجه گیری:** نسبت بیماران مسلول ریوی اسپیر مثبت به کل موارد سل ریوی ثبت شده ۶۶٪ است که با شاخص ۶۵٪ اعلام شده در برنامه کنترل سل کشوری همخوانی دارد. نسبت موارد جدید سل ریوی اسپیر مثبت به موارد جدید سل ریوی اسپیر منفی و خارج ریوی ۶۰٪ می باشد که با نسبت یک به یک مورد انتظار تفاوت دارد. درصد موارد عود ۷/۱٪ بود و در مقایسه با شاخص مورد انتظار در حدود ۴٪ می توان نتیجه گرفت که نسبتاً پایین بوده و این می تواند نشان از موفقیت اجرای راهکار (DOTS) Directly Observed Treatment Short-Corse باشد.

**واژه های کلیدی:** سل، سل ریوی اسپیر مثبت، سل ریوی اسپیر منفی، سل خارج ریوی

دریافت: ۸۵/۷/۲۱ پذیرش: ۸۵/۱۱/۱۲

کار می رود، بیماران مبتلا به سل هنوز در بسیاری از نقاط کشور تشخیص داده نشده و تحت درمان مناسب قرار نمی گیرند. تا کنون یک سوم جمعیت جهان با

### مقدمه

اگر چه اصول درمان سل از ۵۰ سال قبل شناخته شده و درمان کوتاه مدت بیش از ۲۰ سال است که به

فاصله بسیاری وجود دارد. اهمیت تحقیق در امر مبارزه با سل تا حدی است که یکی از شش جزء اصلی استراتژی DOTS مطابق راهنمای کشوری مبارزه با سل، تحقیق در سیستم‌ها و خدمات بهداشتی درمانی (HSSR)<sup>۴</sup> مرتبط با بیماری سل می‌باشد [۱].

عوامل خطر مهمی که ممکن است بروز سل را افزایش دهند عبارتند از سن، عفونت HIV و چرخه فقر. در چرخه فقر، سوء تغذیه و ازدحام جمعیت در یک محیط احتمالاً مهم ترین عوامل هستند. تمام پدیده‌های فقر دست به دست هم می‌دهند تا ابتلاء به سل آسان تر گردد [۳].

با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در زمینه همه گیر شناسی بیماری سل در شهرستان اردبیل صورت نگرفته و همچنین نیاز سیستم‌های بهداشتی جهت برنامه‌ریزی برای کنترل بیماری سل، مطالعه حاضر در راستای تعیین الگوی توزیع بیماران بر اساس سن، جنس، محل سکونت (شهری- روستایی)، نوع بیماری و نتیجه اسمیر طراحی گردید.

## روش کار

این مطالعه بصورت توصیفی - مقطعي از نوع گذشته نگر می‌باشد. جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش کلیه بیماران مسلول به تعداد ۲۳۲ نفر در محدوده زمانی اول فروردین ۱۳۸۱ تا بیست و نهم اسفند ۱۳۸۴ بودند.

اطلاعات مورد نیاز برای بیماران از دفاتر سل، فرم‌های آماری بایگانی شده - فرم‌های ۷ و ۸ و ۱۰ و ۱۲ برنامه مبارزه با سل کشوری- در واحد مبارزه با بیماری‌های مرکز بهداشت شهرستان و پرونده‌های بیماران درمان شده که در مرکز بایگانی شده بودند، بدست آمد. در موقع مورد نیاز جهت تایید و تکمیل اطلاعات ثابتی، مراجعه به بیماران صورت گرفت.

بعضی از اطلاعات موجود در دفتر سل که مورد شک قرار گرفته یا ناخوانا بود با بررسی همزمان آمار ارایه شده و پرونده بیمار و با مراجعت به بیماران اصلاح

میکرب سل آلوده شده و سالانه ۱۰ میلیون مورد جدید سل بروز می‌کند که به موارد قبلی افزوده می‌شود. در حال حاضر بیش از ۲۰ میلیون نفر به بیماری سل مبتلا هستند. در هر ثانیه یک نفر به باسیل سل آلوده می‌شود، در هر ۴ ثانیه یک نفر به بیماری سل مبتلا می‌شود و در هر ۱۰ ثانیه یک نفر در اثر ابتلا به سل می‌میرد [۱].

آنچه که مشکلات و بار بیماری ناشی از سل را افزون می‌کند، روش‌های نادرست درمان، ایجاد باسیل های مقاوم به داروهای موجود و نقش پاندمی عفونت HIV<sup>۱</sup> به عنوان عامل مهمی در گسترش سل می‌باشد. به همین دلیل در سال ۱۹۹۳ سازمان جهانی بهداشت بیماری سل را به عنوان یک فوریت جهانی اعلام نمود [۲].

بیماری سل در ترتیب و توالی بار جهانی بیماری‌ها در سال ۱۹۹۰ در رده هفتم بوده و پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۲۰ نیز در رده هفتم بار جهانی بیماری‌ها بر اساس شاخص Y DALY<sup>۲</sup> باشد. این در صورتی است که اغلب بیماری‌های عفونی در این ترتیب و توالی به رده‌های پائین تر سقوط کرده اند [۳].

همسايگی ايران با دو کشور افغانستان و پاکستان و همچنین عراق - با بحران‌های چند ساله اخير آن- و کشورهای تازه استقلال یافته شمال کشور (با شیوع بالای سل مقاوم به چند دارو) ضرورت توجه بیش از پیش مارا به این بیماری متذکر می‌گردد [۴].

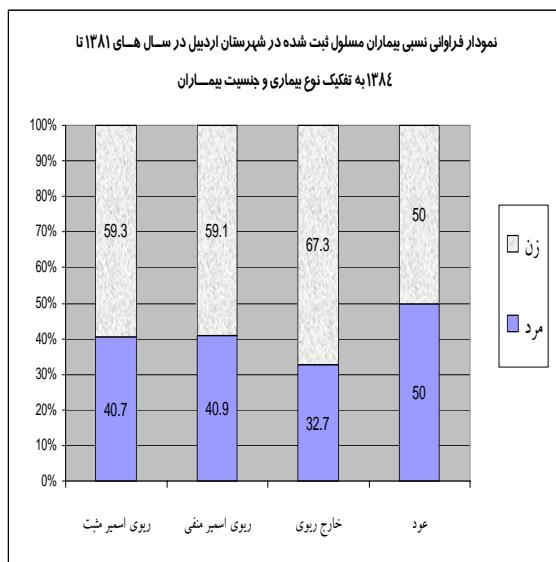
شهرستان اردبیل با ۵۳۵۴۱ نفر جمعیت شامل ۴۲۷۱۱۳ نفر شهری و ۱۱۴۲۸ نفر روستایی، از نظر بیماری سل جزو مناطق با درصد شیوع پائین در کشور می‌باشد. هیچ شکی نیست که در عرصه کنترل سل کار بزرگی انجام شده است. مطابق اعلام مرکز بهداشت استان اردبیل از سال ۱۳۷۵ اجرای استراتژی DOTS<sup>۳</sup> در استان آغاز و به تدریج در تمام شهرستان‌ها گسترش یافته و پوشش به ۱۰۰٪ رسیده است. اما هنوز هم تا رسیدن به اهداف برنامه کشوری مبارزه با سل

<sup>1</sup> Human Immunodeficiency Virus

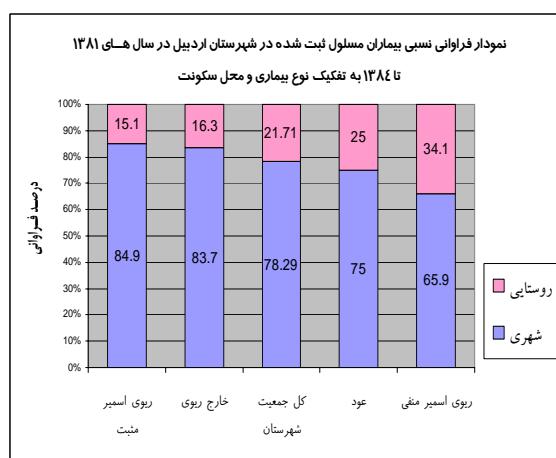
<sup>2</sup> Disability Adjusted life years

<sup>3</sup> Directly Observed Treatment Short-Course

معنی دار نبود. بیشترین موارد سل ریوی اسمیر مثبت در گروه سنی ۱۵-۲۴ سال و بعد در گروه سنی بالای ۶۵ سال بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود.



از نظر محل سکونت بیماران به دو گروه شهری و روستایی تقسیم شدند که مطابق نمودار ۲ از بیماران مسلول ریوی اسمیر مثبت  $84/9\%$ ، ریوی اسمیر منفی  $75/9\%$ ، خارج ریوی  $7/83\%$  و از موارد عود  $7/65\%$  شهری بودند. این در حالی است که نسبت جمعیت شهری به کل جمعیت شهرستان  $29/28\%$  می‌باشد (نمودار ۲).



و سپس ثبت گردید. با توجه به بررسی تمام مسلولین ثبت شد، روش نمونه گیری حاضر از نوع کل شماری بود. اطلاعات بدست آمده با استفاده از روش‌های آماری توصیفی در قالب جداول و نمودار و استفاده از آزمون کای دو برای بررسی ارتباط بین دو متغیر کیفی و آزمون  $\chi^2$  برای مقایسه میانگین سنی بیماران در گروه‌های مورد بررسی با نرم افزار آماری SPSS جهت آنالیز استفاده شده است.

## یافته‌ها

در محدوده زمانی تحقیق انجام شده تعداد ۲۳۲ بیمار در حوزه شهرستان اردبیل شناسایی شده و در دفاتر سل شهرستان ثبت شدند که از این تعداد ۸۶ نفر ( $37/1\%$ ) بیمار مسلول ریوی اسمیر مثبت، ۴۴ نفر ( $19/1\%$ ) ریوی اسمیر منفی و ۹۸ نفر ( $42/2\%$ ) خارج ریوی و ۴ مورد ( $1/7\%$ ) عود بودند. میانگین سنی بیماران  $45/45 \pm 42$  سال با انحراف معیار  $19/45$  و دامنه سنی ۲ تا ۸۶ سال بود. تعداد بیماران ریوی اسمیر مثبت در سال  $81$  برابر  $24$  نفر، سال  $82$  برابر  $27$  نفر، سال  $83$  برابر  $20$  نفر و سال  $84$  برابر  $15$  نفر بود. بیشترین تعداد بیماران ریوی اسمیر مثبت شناخته شده مربوط به سال  $1382$  با  $27$  مورد بود که از سال  $82$  به بعد روند نزولی داشته است. این اختلاف با استفاده از آزمون کای دو مشخص شد که از نظر آماری معنی دار نیست. از کل ۲۳۲ بیمار شناخته شده  $87$  نفر ( $37/5\%$ ) مرد و  $145$  نفر ( $62/5\%$ ) زن بودند که مطابق نمودار (۱) از بیماران ریوی اسمیر مثبت  $59/3\%$ ، ریوی اسمیر منفی  $59/1\%$  و خارج ریوی  $67/3\%$  زن بودند و موارد عود زن و مرد مساوی بود (نمودار ۱). در خانم‌ها بیشترین درصد با  $47/4\%$  اسمیر دو مثبت و در آقایان بیشترین درصد با  $41/7\%$  اسمیر یک مثبت بود (جدول ۱). این اختلاف با استفاده از آزمون کای دو مشخص شد که از نظر آماری معنی دار بود. بیشترین درصد در مناطق شهری اسمیر دو مثبت با  $43/4\%$  و در مناطق روستایی اسمیر یک مثبت با  $46/2\%$  بود که این اختلاف با استفاده از آزمون آماری کای دو

وحود نداشته باشد نباید بیشتر از ۴٪ باشد که با توجه به اینکه در شهرستان اردبیل تا کنون موردی از سل مقاوم به دارو گزارش نشده است. درصد موارد عود ۷٪ به دست آمده موارد انتظار می باشد.

در مطالعه دکتر عباسی و همکاران در استان گلستان سال ۷۷-۷۰ شیوع سل مقاوم به دارو کمتر از ۵٪ گزارش شد و ۶۴٪ موارد بعنوان عود تحت درمان گروه ۲ قرار گرفته اند [۶].

از کل ۲۳۲ بیمار شناخته شده ۸۷ نفر مرد (۳۷٪) و ۱۴۵ نفر زن (۶۲٪) بودند که چنانچه در نمودار یک مشاهده می شود از بیماران ریوی اسмир مثبت ۳٪، اسмир منفی ۱٪ و خارج ریوی ۳٪ زن بودند که با مطالعه ناصحی در سال ۸۰ از میان ۴۰۰ بیمار ریوی اسмир مثبت ۵۱٪ زن و مابقی مرد بودند تقریباً مطابقت داشت [۷].

در مطالعه انجام گرفته در سال ۱۳۷۸ در شهر زاهدان از بیماران شناخته شده ۱۶۸٪ زن بودند [۸]. همچنین در مطالعه بم بین سال های ۱۳۸۲-۱۳۸۵ از ۱۰ بیمار شناخته شده ۵۳٪ زن بودند [۹]. در مطالعه هشت رو آذربایجان شرقی ۱۳۷۶-۱۳۷۳ زنان با ۵۸٪ از ۶۲ نفر شناخته شده درصد بالاتری را به خود اختصاص دادند [۱۰]. در مطالعه سال های ۱۹۹۸ در شمال هلند از ۳۸۶ نفر ۵۸٪ مرد بودند [۱۱]. در مطالعه ویتنام سال ۱۹۹۹ از ۱۰۲۷ نفر اسмир مثبت ۷۴٪ مرد بودند [۱۲].

شیوع بالای سل در زنان اردبیل بر خلاف نسبت توزیع کشوری و جهانی هر چند اختلاف معنی داری ندارد، تاحدودی می تواند گویای وضعیت بد معیشتی ایشان و تعیض های اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی باشد. در حال حاضر در کشور این نسبت نزدیک به یک و اندکی در مردان بیشتر است. لزوم تحقیق بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد.

میانگین سنی بیماران این مطالعه با میانگین سنی ناصحی ۱۳ [۱۳] و مطالعه سروش [۱۴] و مطالعه رادرجر [۱۵] و مطالعه ویتنام [۱۲] همخوانی دارد.

جدول ۱. درصد نتایج اسмир خلط بیماران مسلول ریوی اسмир مثبت به تفکیک جنس و محل سکونت بیماران

| درجه اسмир | یک مثبت | دو مثبت | سه مثبت | جنس |
|------------|---------|---------|---------|-----|
| مرد        | ۴۱/۷    | ۳۳/۳    | ۲۵      |     |
| زن         | ۴۳/۱    | ۴۷/۱    | ۹/۸     |     |
| محل سکونت  |         |         |         |     |
| شهری       | ۴۱/۹    | ۴۳/۲    | ۱۴/۹    |     |
| روستایی    | ۴۶/۲    | ۳۰/۸    | ۲۳      |     |

## بحث

از کل بیماران شناخته شده ۳۷٪ ریوی اسмир مثبت، ۱۹٪ ریوی اسмир منفی و ۴۲٪ خارج ریوی و ۱٪ عود بودند.

مطابق شاخص های ارزشیابی برنامه سل نسبت سل ریوی اسмир مثبت به کل موارد سل ریوی ثبت شده می باستی حدوداً ۶۵٪ باشد که این نسبت در اردبیل ۸۶ نفر به ۱۳۰ نفر، برابر ۶۶٪ می باشد و با شاخص های ارزشیابی همخوانی دارد.

همچنین نسبت موارد جدید سل ریوی اسмир مثبت به موارد جدید سل ریوی اسмир منفی و خارج ریوی می باشد که تقریباً یک به یک باشد که این نسبت در این مورد ۸۶ نفر به ۱۴۲ نفر برابر ۶۰٪ می باشد این امر می تواند به دلیل عدم شناسایی موارد جدید سل ریوی اسмир مثبت و یا درمان بدون تشخیص قطعی موارد سل ریوی اسмир منفی و خارج ریوی باشد. که نتیجه حاضر با مطالعه انجام شده در کردستان با نسبت ۲۲۵ نفر به ۳۷۲ یعنی ۶۰٪ مطابقت داشت [۵].

بیشترین موارد سل ریوی اسмир مثبت شناسایی شده مربوط به سال ۸۲ و از سال ۸۲ به بعد روند نزولی داشت که از نظر آماری با سال های دیگر تفاوت معنی داری نداشت ( $p=0.28$ ) یعنی می توان نتیجه گرفت که تعداد بیماران کشف شده از روندی نسبتاً ثابت برخوردار بودند.

مطابق شاخص میزان شکست درمان موارد جدید سل ریوی اسмир مثبت در شرایطی که مقاومت دارویی

در کتب مرجع نیز سل بیماری مخصوص مناطق شهری ذکر شده است [۱۶]. اصولاً در مناطق با تراکم جمعیتی بالا و فقیر نشین انتظار شیوع بالاتری از بیماری سل می‌رود.

در مقایسه نتایج خلط بیماران اختلاف معنی داری بین جنس و درجه اسمیر مثبت شدن خلط بدست آمد ( $p = 0.0117$ ) در مقایسه درجه مثبت شدن اسمیر خلط در مناطق شهری و روستایی تفاوت معنی داری ملاحظه نگردید ( $p = 0.14$ ).

### نتیجه گیری

الگوی نوزیع درجه اسمیر بین خانم‌ها و آقایان یکسان نبوده ولی به تفکیک محل سکونت یکنواخت می‌باشد.

در کل میانگین سنی بیماران با بقیه نقاط کشور تفاوت معنی داری ندارد و در همان محدوده سنی بوده و بدینه است که میانگین سنی پائین تر نشانگر وضعیت بدتر و میانگین سنی بالاتر نشانگر وضعیت بهتر کنترل سل در منطقه می‌باشد.

در مطالعه کاشان در سال‌های ۱۳۷۲-۱۳۷۵ از کل بیماران  $54/6\%$  شهری و  $45/4\%$  روستایی بودند [۱۵]. البته در این مطالعه نسبت جمعیت شهری و روستایی تعیین نشده است.

در مطالعه بیم در سال‌های ۱۳۷۵-۱۳۸۰ از کل بیماران  $46/6\%$  شهری و  $53/4\%$  روستایی بودند [۹]. که در کل حاکی از شیوع بیشتر در مناطق روستایی بود هر چند در این مطالعه نیز نسبت جمعیت شهری به روستایی تعیین نشده است.

### منابع

- ۱- میرحقانی لیلا، ناصحی مهشید. راهنمای کشوری مبارزه با سل، چاپ اول، ایران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مرکز مدیریت بیماریها، ۱۳۸۱، صفحات ۹ و ۱۱۱.
- ۲- کریستوفر موری، آلن لوپز. بارجهانی بیماری‌ها. ترجمه شادپور پ، چاپ اول، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و یونیسکو، ۱۳۷۷، صفحه ۶.
- ۳- کرافتون جان، هورن نورمن، میلر جان. سل بالینی، چاپ اول. تهران: اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماری‌ها، ۱۳۷۹، صفحه ۴۹۵.
- ۴- سالک سالک، معتمدی هدوی، میرحقانی لیلا ناصحی مهشید. ویژه نامه روز ملی مبارزه با سل، گاہنامه مشارکت در نظام مراقبت بیماری سل، ایران: وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، اداره سل و جذام، مهر ۱۳۸۳.
- ۵- مرادی قباد. بررسی میزان بروز و وضعیت اپیدمیولوژیک بیماری سل در استان کردستان. پایان نامه تخصصی در رشته بهداشت عمومی. تهران، دانشکده بهداشت و انسیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، ۱۳۸۲.
- ۶- عباسی عبدالله، گلعلی پور محمد جعفر. بررسی مقاومت دارویی ضد سل در بیماران اسمیر مثبت. افق دانش: مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد، ۱۳۸۳، دوره ۱۰، شماره ۱، صفحات ۳۸ تا ۴۱.
- ۷- ناصحی مهشید. بررسی وضعیت تأخیر در تشخیص بیماران مبتلا به سل عفونت زا و عوامل موثر بر آن در ایران در سال ۱۳۸۱. پایان نامه تخصصی در رشته اپیدمیولوژی، تهران، دانشکده بهداشت و انسیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، ۱۳۸۲.
- ۸- پیشکار مفرد زهرا، سبزواری سکینه، محمد علیزاده سکینه. بررسی دانش و نگرش بیماران مبتلا به سل ریوی در مورد بیماری سل و رعایت رژیم درمانی توصیه شده در مراجعه کنندگان مراکز مبارزه با سل شهر زاهدان در سال ۱۳۷۸-
- ۹- احمد رجبی، رویا ابازری. بررسی وضعیت اپیدمیولوژی سل در شهرستان بم در سال‌های ۷۵-۸۱. زیر چاپ، ۱۳۸۲.

- ۱۰- رفیع عبدالناصر ، میرزا قازاده احمد ، قربانی حق جو امیر، نقیلی بهروز. مطالعه اپیدمیولوژیک سل در منطقه هشتگرد استان آذربایجان شرقی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۱۳۸۰، سال ۳۵، شماره ۴۹، صفحات ۳۹ تا ۴۴.
- 11- van Deutekom H, Hoijng SP, de Haas PE, Langendam MW, Horsman A, van Soolingen D, Coutinho RA. Clustered tuberculosis cases Do they represent recent transmission and can they be detected earlier Am J Respir Crit Care Med. 2004 Apr 1; 169(7):806-10. Epub 2003 Dec 18.
- 12- N.H.Long, E. Johansson,K. Lonnroth,B. Eriksson,A. Winkvist,V. K.Diwan, Longer delays in tuberculosis diagnosis among women in Vietnam .Int J Tuberc lung Dis. 1999;345:388-393
- ۱۳- سروش داود. بررسی اپیدمیولوژی سل در بیماران مراجعه کننده به مرکز مبارزه با بیماری های ریوی شهر ایلام. پایان نامه دکترای پزشکی عمومی، کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، ۱۳۷۶.
- 14- Rodger A ,Shabbar J ,Stuart P ,Hayward A .Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000; analysis of Surveillance data. <http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/326/7395/909>
- ۱۵- خلیفه سلطانی سید احمد، افضلی حسن، ابادر محسن. بررسی اپیدمیولوژیک بیماری سل در مراجعین به مرکز مبارزه با سل کاشان طی سال های ۱۳۷۲-۷۵. فصلنامه علمی پژوهشی فیض: مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان، ۱۳۷۶، شماره ۴، صفحات ۸۱ تا ۸.
- 16- Gerald L. Mandell, Principles and practice of infections disease. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2000: Chapter 240, 2576.