

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA AZITHROMYCIN VÀ GATIFLOXACIN TRONG ĐIỀU TRỊ THƯƠNG HÀN Ở TRẺ EM

TS BS Nguyễn Ngọc Rạng và BS Dương Thanh Long , BV An Giang*

Abstract:

Azithromycin versus gatifloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in children in An giang province

To assess the efficacy of the agents for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children, an open randomized trial was performed at Pediatric department in An giang general hospital between January 2004 and June 2005. A total of 136 children with positive blood culture for *S. typhi* or *S. paratyphi*, aged 1-14 years were randomized to receive azithromycin (20 mg/kg once daily for 7 days) or gatifloxacin (20 mg/kg orally twice a day for 7 days). A total of 66 (95%) of the 69 patients treated with azithromycin and 66 (98%) of the 67 patients treated with gatifloxacin were cured ($P>.05$). No clinically significant side-effects were noted. The mean fever clearance time for patients treated with azithromycin and gatifloxacin were 115 ± 50 and 126 ± 48 hrs, respectively ($p>.05$). More than 96% strains of *Salmonella typhi* in An giang province were resistant to chloramphenicol, ampiciline, cotrimoxazole, nalidixic acid. 28% of these strains were also resistant to ciprofloxacin. **Conclusion:** Oral azithromycin or oral gatifloxacin are effective and well tolerated for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children in An giang, a region endemic with nalidixic-acid-resistant *S. typhi* infection.

Tóm tắt: Để đánh giá hiệu quả của các kháng sinh điều trị thương hàn không biến chứng ở trẻ em, một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên được thực hiện tại khoa Nhi bệnh viện An giang từ tháng 1/2004 –tháng 6/2005. 136 trẻ bệnh, cấy máu *S. typhi* hoặc *S. paratyphi* (+), từ 1-14 tuổi ngẫu nhiên được điều trị với azithromycin (20mg/kg uống liều duy nhất mỗi ngày x 7ngày) hoặc gatifloxacin (20mg/kg chia 2 lần uống x 7ngày). 66/69 (95%) bệnh nhân điều trị azithromycin và 66/67 (98%) bệnh nhân điều trị với gatifloxacin được chữa khỏi. Cả 2 loại thuốc không xảy ra tác dụng phụ đáng kể. Thời gian cắt sốt trung bình của azithromycin và gatifloxacin lần lượt là 115 ± 50 và 126 ± 48 giờ ($p>0,05$). Hơn 96% các chủng *S. typhi* ở An giang đề kháng với chloramphenicol, ampiciline, cotrimoxazole, nalidixic acid. 28% các chủng này cũng đề kháng với ciprofloxacin. **Kết luận:** Azithromycin hoặc gatifloxacin uống có hiệu quả và an toàn để điều trị thương hàn không biến chứng ở trẻ em tại An giang nơi mà tỷ lệ các chủng vi khuẩn thương hàn đề kháng với nalidixic acid rất cao.

Thương hàn là một bệnh nhiễm trùng toàn thân gây ra do vi khuẩn *Salmonella enterica* serovar typhi. Ước tính mỗi năm trên thế giới có 16 triệu trường hợp mắc và 600 ngàn trường hợp chết do bệnh thương hàn, hầu hết xảy ra ở các nước châu Á và châu Phi. Tại Việt nam, bệnh thương hàn thường gặp nhiều ở các tỉnh miền Nam, tỉ suất mới mắc hàng năm ở đồng bằng sông Cửu Long là 198/100.000 dân (Lin *et al.*, 2000). Hầu hết các chủng thương hàn gây bệnh ở châu Á và một số vùng ở châu Phi đều đề kháng với chloramphenicol, ampicilline và cotrimoxazole, vì vậy fluoroquinolones là thuốc được chọn lựa để điều trị bệnh thương hàn đa kháng ở các quốc gia này (Parry, 2004). Chính sự sử dụng rộng rãi các fluoroquinolones trong những năm gần đây đã gây ra sự bùng phát các chủng *Salmonella typhi* giảm nhạy cảm với fluoroquinolones. Tại Việt Nam, các chủng thương hàn kháng với quinolone đã xuất hiện từ năm 1993 và ngày càng tăng dần (Wain *et al.*, 1997). Hiện nay, các loại kháng sinh có thể dùng để điều trị các chủng thương hàn kháng quinolone gồm: ceftriaxone, cefixime, aztreonam và azithromycin. Ceftriaxone là thuốc rất hiệu lực để điều trị bệnh thương hàn đa kháng nhưng mắc tiền và phải tiêm tĩnh mạch. Azithromycin (AZI) là loại thuốc uống, dung

nap tốt và rất hiệu quả để điều trị bệnh thương hàn không biến chứng ở người lớn và trẻ em (Tribble *et al.*, 1995; Butler *et al.*, 1999; Girgis *et al.*, 1999; Chinh *et al.*, 2000; Frenck *et al.*, 2000, 2004;). Một chọn lựa khác để điều trị các chủng *S. typhi* kháng quinolone là gatifloxacin (GAT), một loại thuốc fluoroquinolone thế hệ mới. Hiện nay chưa có báo cáo nào về sử dụng thuốc này trong điều trị bệnh thương hàn đa kháng, tuy nhiên theo một báo cáo của chương trình giám sát vi khuẩn kháng thuốc SENTRY thì GAT là thuốc có tác dụng mạnh nhất trên các chủng *Salmonella spp.* được phân lập (Gales *et al.*, 2002).

Từ những ghi nhận trên, mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá tính hiệu quả và an toàn của AZI và GAT trong điều trị thương hàn đa kháng không biến chứng ở trẻ em, đồng thời nhận xét về tính kháng thuốc của các chủng thương hàn được phân lập tại tỉnh An giang, Việt Nam.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Mẫu nghiên cứu. Tất cả trẻ em dưới 14 tuổi nhập viện tại khoa Nhi, bệnh viện An giang từ tháng 1, 2004 đến tháng 6, 2005 với chẩn đoán nghi ngờ thương hàn trên lâm sàng. Tiêu chuẩn để chọn vào lô nghiên cứu gồm: bệnh nhân có nhiệt độ nách $\geq 38^{\circ}C$, có triệu chứng sốt ≥ 3 ngày trước khi nhập viện kèm theo ≥ 2 các triệu chứng sau: biếng ăn, lười đi, tiêu chảy nhẹ, bụng trướng, gan và lách to. Các tiêu chuẩn loại trừ gồm dị ứng với thuốc GAT hoặc thuốc thuộc nhóm macrolides, thương hàn có biến chứng (viêm phổi, xuất huyết tiêu hóa, lủng ruột, sốc hoặc hôn mê), không uống được thuốc, có dùng thuốc kháng sinh điều trị bệnh thương hàn trong 5 ngày trước đó. Chỉ bệnh nhân có cấy máu và/hoặc cấy phân (+) với *S. typhi* hoặc *S. paratyphi* mới được phân tích kết quả.

Phương pháp tiến hành:

Chọn ngẫu nhiên và điều trị. Sau khi bệnh nhân đã đủ tiêu chuẩn để chọn lựa, sẽ được bắt thăm chọn ngẫu nhiên hoặc gatifloxacin (TEQUIN) của hãng Bristol-Myers-Squibb, 10mg/kg/ngày chia 2 lần uống trong 7 ngày, hoặc azithromycin (ZITHROMAX) dạng bột của hãng Pfizer, 20mg/kg/ngày, uống 1 liều duy nhất trong 7 ngày. Cả 2 loại thuốc được cung cấp bởi Welcome Trust.

Đánh giá bệnh nhân. Sau khi bệnh nhân được chọn, bác sĩ trong nhóm nghiên cứu sẽ hỏi bệnh sử, thăm khám lâm sàng và điền vào bộ bệnh án đã soạn sẵn. Nhiệt độ ở nách và các dấu hiệu sinh tồn được ghi nhận mỗi 6 giờ. Thăm khám lâm sàng mỗi ngày cho đến khi bệnh nhân được xuất viện.

Các xét nghiệm. Cấy máu và cấy phân được thực hiện ngay khi bệnh nhân được chọn vào lô nghiên cứu trước khi được cho kháng sinh. Lấy 3ml máu bệnh nhân cấy vào môi trường Bactec (Becton Dickinson). Khi nghi ngờ có vi khuẩn mọc, cấy chuyển qua môi trường thạch máu. Định danh vi khuẩn thương hàn bằng phản ứng sinh hóa và băng kháng huyết thanh *Salmonella* chuẩn.

Làm thêm các xét nghiệm khác như đếm tế bào máu toàn bộ, các xét nghiệm men gan (AST, ALT) và bilirubin.

Kháng sinh đồ được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán trên thạch của Bauer-Kirby, đo vòng ức chế và đọc kết quả dựa theo hướng dẫn của NCCLS. Các đĩa kháng sinh chloramphenicol, ampicillin, cotrimoxazol, nalidixic acid, ceftriaxone, ofloxacin và ciproxacin do trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh cung cấp.

Vào ngày 7 sau khi ngưng điều trị, cấy máu tìm trực khuẩn thương hàn, các xét nghiệm huyết học, men gan. Cấy phân lại được thực hiện vào ngày 8. Bệnh nhân được yêu cầu tái khám và cấy phân 1 và 3 tháng sau khi ngưng điều trị.

Đánh giá hiệu quả của điều trị. Khởi lâm sàng được định nghĩa nếu các triệu chứng lâm sàng (sốt, mệt mỏi, biếng ăn...) giảm hoặc biến mất sau 7 ngày điều trị. Khởi vi sinh nếu cấy máu vào ngày 7 âm tính. Thất bại lâm sàng nếu triệu chứng bệnh không giảm hoặc có biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột sau 5 ngày điều trị.

Tái phát được định nghĩa khi sốt lại và có triệu chứng gợi ý bệnh thương hàn và cấy máu dương tính với *S. typhi* hoặc *S. paratyphi* vào thời điểm 1 tháng sau khi ngưng điều trị. Cắt sốt được định nghĩa khi nhiệt độ đo ở nách $\geq 37^{\circ}5$ và duy trì ≥ 48 giờ.

Phân tích số liệu. Sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 12.0. Các số liệu của 2 nhóm điều trị có phân phối bình thường dùng phép kiểm T Student. Các số liệu phân bố bất thường dùng phép kiểm Mann-Whitney U. Sự khác biệt giữa 2 tỉ lệ dùng test chính xác Fisher. Các test có ý nghĩa khi $p < 0.05$.

KẾT QUẢ.

Có tất cả 215 bệnh nhân đủ chuẩn để chọn vào nhóm nghiên cứu. Sau khi loại bỏ 78 trường hợp cấy máu hoặc phân âm tính và 1 trường hợp bị dị ứng với AZI, còn lại 136 trường hợp cấy máu hoặc cấy phân dương tính với *S. typhi* hoặc *S. paratyphi* được phân tích.

Đặc điểm trước khi điều trị của 136 bệnh nhân thương hàn với kết quả cấy máu hoặc cấy phân dương tính được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của 136 trường hợp cấy *S. typhi* hoặc *S. paratyphi* dương tính

Thông số	Azithromycin	Gatifloxacin
Số lượng bệnh nhân	69	67
Tuổi (năm)		
Dao động	01-14	02-14
Trung bình	8.9	8.9
Giới nam	37	30
Giới nữ	32	37
Số ngày sốt trước khi nhập viện		
Dao động	2-30	3-15
Trung bình	8.0	7.9
Số lượng bệnh nhân với:		
Cấy máu <i>S. typhi</i> (+)	67	66
Cấy máu <i>S. paratyphi</i> A (+)	2	1
Cấy phân:		
<i>S. typhi</i>	1	1
<i>S. paratyphi</i> A	0	0
Trị số xét nghiệm trung bình \pm SD		
Hematocrit (%)	34 \pm 6	34 \pm 5
Bạch cầu ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.7 \pm 3.0	8.3 \pm 3.1
Tiểu cầu ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	172 \pm 63	184 \pm 83
Bilirubin trực tiếp (mg/100 ml)	0.3 (0.0-5.9)*	0.2 (0.0-6.0)*
Bilirubin gián tiếp (mg/100ml)	0.4 (0.0-6.7)*	0.3 (0.0-4.4)*
AST (IU)	79 (18-2650)*	48 (15-358)*
ALT (IU)	61 (11-734)*	50 (10-215)*

*** trung vị (độ dao động)**

Đáp ứng điều trị và các chỉ số huyết học và sinh hóa sau 7 ngày điều trị được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Thông số	Số bệnh nhân hoặc trung bình \pm SD	
	Azithromycin	Gatifloxacin
Số lượng bệnh nhân	69	67
Thất bại vi sinh (Cấy máy <i>Salmonella</i> + vào ngày 7 sau điều trị)	2	3
Thất bại lâm sàng	3	1
Thời gian cắt sốt ($\leq 37^{\circ}5$) (giờ)	115 \pm 50 ^a	126 \pm 48 ^a
Tái phát	0	0
Trị số xét nghiệm vào ngày 7 \pm SD		
Hematocrit (%)	29 \pm 6	31 \pm 5
Bạch cầu ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.5 \pm 2.1	7.2 \pm 2.4
Tiểu cầu ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	286 \pm 138	254 \pm 119
Bilirubin trực tiếp (mg/100 ml)	0.4 (0.0-5.9)*	0.4 (0.0-2.1)*
Bilirubin gián tiếp (mg/100 ml)	0.6 (0.0-4.0)*	0.7(0.0-5.9)*
AST (IU)	69 \pm 56	57 \pm 35
ALT (IU)	65 \pm 44	54 \pm 34

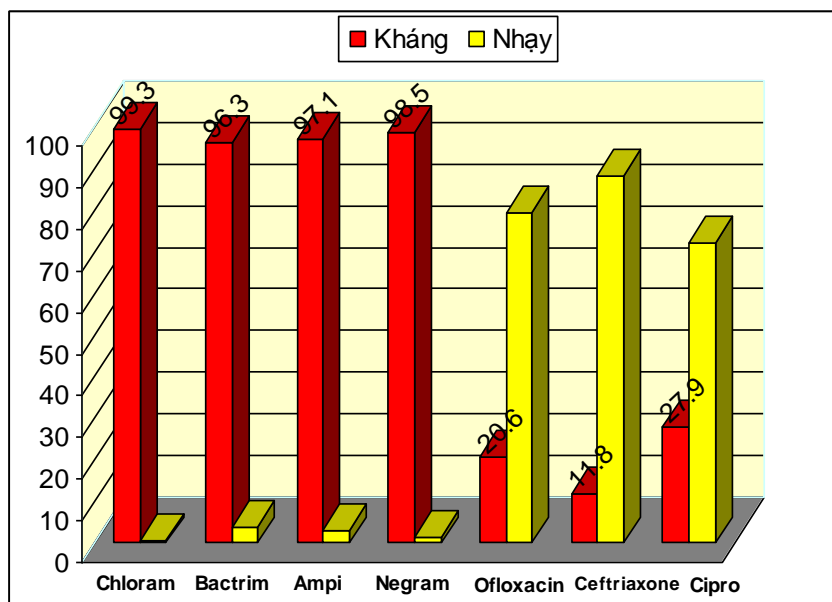
^a Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với Student's t test ($P > 0.05$).

*** trung vị (độ dao động)**

Về phản ứng bất lợi của thuốc chỉ có 1 trường hợp bệnh nhân bị dị ứng với azithromycin (ngứa và nổi mề đay).

Có 4 bệnh nhân không đáp ứng điều trị trên lâm sàng (3 bệnh nhân uống AZI và 1 bệnh nhân uống GAT) sau khi đổi ceftriaxone tiêm mạch, cả 4 bệnh nhân đều khỏi bệnh sau đó.

Kháng sinh đồ được thực hiện ở 88 mẫu bệnh phẩm dương tính được trình bày theo tỷ lệ % đề kháng trong biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đề kháng các kháng sinh của vi khuẩn thương hàn (%)

BÀN LUẬN:

Qua kết quả so sánh ngẫu nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy cả 2 loại thuốc AZI và GAT đều có hiệu quả cao trong điều trị bệnh thương hàn không biến chứng ở trẻ em. Tỷ lệ khỏi bệnh lâm sàng và khỏi bệnh vi sinh đều >95%. Không có trường hợp nào tái phát sau 1 tháng ngưng điều trị. Tỷ lệ khỏi bệnh lâm sàng ở nhóm GAT cao hơn nhóm AZI (98% so với 95%), nhưng ngược lại tỷ lệ khỏi bệnh vi sinh ở nhóm AZI cao hơn nhóm GAT (97% so với 95%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 loại thuốc trên.

Hiệu quả điều trị bệnh thương hàn với AZI của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu điều trị thương hàn ở trẻ em tại Hy Lạp (Frenck *et al.*, 2000, 2004) và cũng tương đương với các nghiên cứu trước đây trong điều trị thương hàn không biến chứng ở người lớn (Girgis *et al.*, 1999; Chinh *et al.*, 2000).

Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhi gần như đều dung nạp với AZI, chỉ có 1 trường hợp bệnh nhân dị ứng với AZI. Chúng tôi ghi nhận một vài trường hợp bệnh nhi có rối loạn tiêu hóa nhẹ nhưng khó phân biệt với triệu chứng của chính bệnh thương hàn.

Thời gian cắt sốt của nhóm được điều trị với AZI (115 ± 50 giờ) cũng tương tự như nghiên cứu của Frenck *et al.* (2000) trong điều trị bệnh thương hàn ở trẻ em tại Hy Lạp, tuy nhiên thời gian cắt sốt này ngắn hơn so với điều trị bệnh thương hàn không biến chứng ở người lớn tại BV Chợ Quán trước đây (135 giờ [72-186]) (Chinh *et al.*, 2000).

GAT là một kháng sinh mới, phổ rộng thuộc nhóm fluoroquinolones, khả năng dung nạp tốt, có tác dụng tốt trên hầu hết các vi khuẩn gram(+), gram(-) và kể cả các dòng *Salmonella spp.* (Fish, 2001; Gales, 2002; Almer, 2004). Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào về điều trị thương hàn với GAT. Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy hiệu quả điều trị bệnh thương hàn không biến chứng ở trẻ em và mức độ dung nạp của GAT cũng tương tự như với AZI. Tỷ lệ thất bại lâm sàng thấp hơn nhóm AZI (1,5% so với 4,3%), nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Mặc dù GAT là thuốc mới trong nhóm fluoroquinolones và lần đầu tiên được dùng điều trị bệnh thương hàn ở trẻ em, nhưng thời gian cắt sốt vẫn kéo dài (126 ± 48 giờ) so với các trường hợp thương hàn trước đây tại Việt Nam được điều trị với ofloxacin hoặc ciproxacin có thời gian cắt sốt rất nhanh từ 2-3 ngày (Smith *et al.*, 1994; Hien *et al.*, 1995; Vinh *et al.*, 1996). Điều

này chứng tỏ các chủng *Salmonella spp.* ở vùng đồng bằng Cửu Long ngày càng có tỷ lệ đề kháng với nalidixic acid rất cao.

Các chủng thương hàn đa kháng thuốc đã xuất hiện nhiều ở các nước châu Á, châu Phi từ những năm 80 (Parry *et al.*, 2002). Gần đây ở một số nước, mức độ đề kháng với các kháng sinh đã giảm dần (Rodrigues *et al.*, 2003; Wafsy *et al.*, 2002), vì vậy các tác giả đề nghị dùng lại chloramphenicol như thuốc chọn lựa đầu tiên để điều trị thương hàn.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các chủng vi khuẩn thương hàn tại tỉnh An giang vẫn đề kháng rất cao (>96%) với chloramphenicol, ampicillin và cotrimoxazole, tương tự các nghiên cứu trước đây ở BV Chợ Quán (Vinh, 1996). Ngoài ra, các chủng thương hàn tại Việt Nam ngày càng đề kháng với nalidixic acid gây giảm nhạy cảm với các fluoroquinolones (Parry, 2004). Qua nghiên cứu này 98,5% các chủng thương hàn tại An giang đề kháng với nalidixic acid. Các chủng thương hàn cũng đã đề kháng cao (27,9%) với ciprofloxacin làm cho việc điều trị bệnh thương hàn ngày càng khó khăn.

Kết luận: Cả 2 loại thuốc azithromycin hoặc gatifloxacin đều có hiệu quả và an toàn để điều trị bệnh thương hàn không biến chứng ở trẻ em đặc biệt ở những vùng mà các chủng vi khuẩn thương hàn đã đề kháng cao với nalidixic acid và giảm nhạy cảm với các loại thuốc quinolones cũ.

* Đây là công trình hợp tác nghiên cứu với BV Chợ Quán và Đại học Oxford, Anh Quốc.

Tài liệu tham khảo:

Butler T, Sridhar CB, Daga MK, Pathak K, Pandit RB, Khakhria R, Potkar CN, Zelasky MT, Johnson RB. Treatment of typhoid fever with azithromycin versus chloramphenicol in a randomized multicentre trial in India. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Aug;44(2):243-50.

Chinh NT, Parry CM, Ly NT, Ha HD, Thong MX, Diep TS, Wain J, White NJ, Farrar JJ. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Jul;44(7):1855-9.

Fish DN, North DS. Gatifloxacin, an advanced 8-methoxy fluoroquinolone. *Pharmacotherapy.* 2001 Jan;21(1):35-59.

Frenck RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, Bassily SB, Girgis YF, David J, Butler TC, Girgis NI, Morsy M. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *Clin Infect Dis.* 2000 Nov;31(5):1134-8. Epub 2000 Nov 6.

Frenck RW Jr, Mansour A, Nakhla I, Sultan Y, Putnam S, Wierzba T, Morsy M, Knirsch C. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2004 Apr 1;38(7):951-7. Epub 2004 Mar 12.

Gales AC, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. *Salmonella spp.* isolates causing bloodstream infections in Latin America: report of antimicrobial activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002 Nov;44(3):313-8.

Girgis NI, Butler T, Frenck RW, Sultan Y, Brown FM, Tribble D, Khakhria R. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jun;43(6):1441-4.

Hien TT, Bethell DB, Hoa NT, *et al.* Short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 917-23.

Lin FY, Ho VA, Bay PV, *et al.* The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:644-648

National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th ed. Approved standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.

Parry CM. Typhoid Fever. *Curr Infect Dis Rep.* 2004 Feb;6(1):27-33.

Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid Fever. *N Engl J Med* 2002; 347:1770-1782

Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004 Jul;98(7):413-22.

Parry CM. Typhoid Fever. *Curr Infect Dis Rep.* 2004 Feb;6(1):27-33.

Rodrigues C, Shenai S, Mehta A. Enteric fever in Mumbai, India: the good news and the bad news (Letter). *Clin Infect Dis* 2003; 36:535.

Smith MD, Duong NM, Hoa NT, *et al.* Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1716-20.

Tribble D, Girgis N, Habib N, Butler T. Efficacy of azithromycin for typhoid fever. *Clin Infect Dis.* 1995 Oct;21(4):1045-6.

Vinh H, Wain J, Hanh VTN, *et al.* Two or three days of ofloxacin for uncomplicated multi-drug resistant typhoid fever in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 958-61.

Wafsy MO, Frenck R, Ismail TF, *et al.* Trends of multiple-drug resistance among *Salmonella* serotype Typhi isolates during a 14-year period in Egypt. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1265-1268.

White NJ, Parry CM. The treatment of typhoid fever. *Curr Opin Infect Dis* 1996; 9: 298-302.

Wain J, Hoa NT, Chinh NT, *et al.* Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997;25:1404-1410.