

Antibiyotik Direncinin Sıklığı Üzerine Antibiyotik Kullanımının Etkisi

Levent Doğanç

Giriş

Antibiyotik çağından önce izole edilip saklanan bakterilerde direnç faktörlerinin bulunmadığı ve bugün pratikte kullanılan hemen hemen tüm antibiyotiklere bu bakterilerin duyarlı oldukları kanıtlanmıştır (1). Bugün için ise klinik önemi bulunan bakterilerde antibiyotik dirençliliği ile ilgili 100'den fazla gen bulunduğu bilinmektedir. Bu mutasyon, hiç kuşkusuz ki antibiyotik çağının ve bu çağın getirdiği bilinçsiz antibiyotik kullanımının sonucunda oluşmaktadır. Zamanımız içinde, yeni bir antibiyotiğin bulunup, pratikte kullanılabilir hale gelmesi için yaklaşık 100-300 milyon dolarlık bir masraf yapmak gerekmektedir. Ayrıca geliştirilen antibiyotiğe pratik kullanımını takiben son derece hızlı bir şekilde dirençlilik gelişebilmektedir (2-4). Örneğin penisilin'in 1941 yılında pratik kullanım alanına girmesinden bir yıl sonra Ramelkamp ve Maxon, *Staphylococcus aureus* suşlarında dirençlilik olduğunu bildirmişler, iki yıl sonra ise bu bakteriden penisilinaz enzimi ekstrakte edilerek direncin genetik doğası ortaya konulmuştur. Bir diğer yünden dirençlilik yayılabilir bir özelliktir ve oluştuktan sonra, büyük bir hızla sadece aynı tür ve cinsler içinde değil, plazmid ve transpozonlar gibi aktarılabılır genetik materyallerle diğer bakterilere de geçirilebilmektedir. Bu genetik aktarıma en güzel örnek *Enterobacteriaceae* içindeki genetik alışverişidir.

Direncin Kaynağı ve Yayılması

Dirençli mikroorganizmalar artık sadece hastane kaynaklı (nozokomiyal) değil, toplumda da boy göstermeye başlamışlar ve bakteriyel hastalıkların tedavisinde alternatiflerin tükenmesi gibi bir sonuç doğurmuşlardır (örneğin pnömokoklarda ve gonokoklarda gözlenen çoğul ve yüksek oranlı direnç gelişimi). Bakterilere karşı antibiyotik silahı ile yapılan savaşta çok erken ilan edilen zafer, şu andaki rasyonel değerlendirmelerle yerini endişeli bir bekleyişe bırakmıştır. Gerçekten de 1962 Nobel Ödülü'nü kazanan Sir McFarlane Burnet'in ödül töreninde dile getirdiği "20. yüzyılın ortası infeksiyonların kesin eliminasyona uğratılacağı tarihi bir an olacaktır" ifadesi, 1988 yılında bir diğer Nobel Ödüllü Dr. Joshua Lederberg tarafından şu şekilde değiştirilmekteydi: "İnsanlık AIDS'e benzer birçok yeni infeksiyöz felaketle karşı karşıya kalacak ve dünya üzerindeki yaşam için yarıştığımız mikroorganizmalar, bu gezegen üzerindeki etkilerini daha da fazla hissettireceklerdir". Dirençlilik global bir sorundur ve hızlı ulaşım, insanlarla birlikte dirençli mikroorganizmaların da hızla tüm dünya üzerine yayılmasına neden olabilmektedir (Tablo 1) (5).

Gelişmekte olan ülkelerde yaşanan ve hiç antibiyotik

kullanmamış bebeklerin bile kolon floralarında yüksek düzeyde direnç genleri taşıyan bakteriler bulunabilmektedir (6). Kalkınmada geri kalmış bu ülkelerde problemin çok daha ağır epidemiyolojik sonuçları görülmektedir.

Mikroorganizmalarda dirençliliğin ortaya çıkması genellikle mutasyon ve selektif baskılanma sonucudur. Ayrıca genetik transferle de direnç oluşur. Popülasyonda bulunan direnç belirginleşir ve yayılır (diseminasyon) (7,8). Bu mekanizmaları destekleyen bazı objektif kanıtlar bulunmaktadır (9):

[a] Antibiyotik kullanımındaki değişiklik, dirençlilik prevalanslarının değişmesine yol açmaktadır (Örnek: Gentamisin yerine amikasin tercih edildiğinde 1-2 yıl gibi bir sürede Gram-negatif bakterilerdeki gentamisin direnci düşmekte, amikasin direnci ise aksine yükselmektedir) (Şekil 1) (10).

[b] Nozokomiyal etkenlerde dirençlilik, toplum kaynaklı bakterilere göre çok daha fazla orandadır (Örnek: *S.aureus* suşları).

[c] Nozokomiyal salgınlardan daha çok etkilenen hastalar, infeksiyondan önce daha sık olarak antibiyotik kullanmış olanlardır.

[d] Daha yüksek doz ve daha yoğun antibiyotik kullanan kliniklerde dirençli mikroorganizma sıklığı daha yüksektir (selektif baskılanma). Örneğin yoğun bakım birimlerinden izole edilen bakteriler arasında dirençlilik oranları, hastanenin diğer bölümlerinden izole edilmiş bakterilere kıyasla çok daha yüksektir.

[e] Daha uzun süre antibiyotik kullanmış hastalar, daha sık dirençli mikroorganizma kolonizasyonu gösterirler.

Seçici Baskılanma

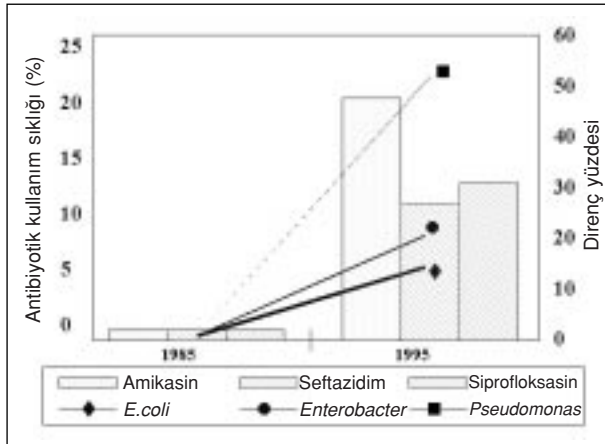
Mikroorganizmalarda antibiyotik uygulanmasına bağlı seçici baskılanma ("selective pressure") nasıl olmaktadır? Bu fenomen, en iyi Veldkamp ve arkadaşları (11) tarafından yapılan basit bir deneyle gösterilmiştir: Sıvı bir besiyerine belli bir antibiyotiğe duyarlı bir milyar bakteri ile birlikte bir adet dirençli bakteri konulur ve bu belli antibiyotikle birlikte bir gecelik inkübasyona bırakılan besiyerinde, ertesi gün canlı ve çoğalma fazında en az bir milyar dirençli bakteri meydana gelir. Deney tüpünde gerçekleşen bu olay, günlük yaşamımızda da uygunsuz antibiyotik kullanımının ortaya çıkarttığı bir sonuç olarak karşımıza çıkar (12). Seçici baskılanma değişik mikroorganizma ve antibiyotik kombinasyonlarında, değişik zaman dilimleri içinde karşımıza çıkmış, ancak bütün yanlış kullanımlara ve irrasyonel antibiyotik politikalarına rağmen bazı bakteriler, belirtilen seçici baskılanmadan kendilerini kurtarabilmişlerdir. Bunların en tipik örneği hâlâ çok düşük penisilin MIC değerlerine sahip (MIC₉₀ 0.012 olarak 50 yıldır devam etmektedir) A grubu β-hemolitik streptokoklar, *Tre-*

Tablo 1. Direnç Sorunu ile Sık Karşılaşılan Bazı Mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Dirençlilik	Özellik	Epidemiyoloji
VR-MRSA	Vankomisin	Tedavi alternatifi yok	ABD, Japonya
VRE	Vankomisin	Tedavi alternatifi yok	ABD (%50)
PPNG	Penisilin ve diğer β-laktamlar	Kısıtlı alternatif, ekonomik kayıp	Rusya (%70)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Sülfonamid	Kısıtlı alternatif, ekonomik kayıp	Tüm dünya
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	β-laktam direnci	Daha pahalı ve kombinasyon tedavileri, daha invazif hastalık	Tüm dünya
<i>Salmonella-Shigella</i> spp.	Tetrasiklinler, TMP/SMX, kinolon, aminoglikozid, sefalosporin	Alternatif yok, pahalı tedavi	Tüm dünya
<i>Vibrio</i> spp.	Tetrasiklinler, TMP/SMX, aminoglikozid, sefalosporin	Pahalı tedavi	Tüm dünya
ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i>	β-laktam antibiyotikler	Pahalı ve kombine alternatifler	Tüm dünya
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Streptomisin, INH, rifampisin, ETB	Alternatif yok	Tüm dünya
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	İmipenem, sefalosporin	Alternatif yok	Tüm dünya
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampisilin, TMP/SMX	Pahalı alternatif	Tüm dünya

VR-MRSA (vankomisine dirençli, metisiline dirençli *S. aureus*), VRE (vankomisine dirençli enterokok), PPNG (penisilinaz üreten gonokok), ESBL (genişlemiş spektrumlu β-laktamaz)

ponema pallidum spiroketi ve anaerop Gram-pozitif sporlu bakterilerdir. O halde, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda mikrobiyolojik sonuçlar penisilinlerin hâlâ seçilmesi ilk gereken antibiyotikler olduğunu işaret etmektedir. Ancak ülkemizdeki uygulamalar, özellikle üst solunum yolları enfeksiyonlarındaki uygunsuz antibiyotik kullanım alışkanlıkları, yukarıdaki bağlamı desteklemekten uzaktır. Antibiyotik kullanımı konusunda hiçbir kuruluşumuzda, en ufak bir denetim mekanizması bulunmaması da bu “özgürlüğü” artırmaktadır.



Şekil 1. Antibiyotik kullanım-direnç ilişkisi [Doç.Dr. Murat Hayran'ın izniyle (10)].

Direnç sorununa sadece medikal uygulamalar neden olmamaktadır. Özellikle veterinerlik hizmetlerinde ve besin endüstrisinde kullanılan antibiyotik ve benzeri maddeler yaygın bir direnç oluşumuna yol açmaktadır. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) sorunu ve tetrasikline dirençli *Escherichia coli*'nin yaygınlaşması bu tür dirençliliğe en güzel örneklerdir (13).

Çapraz Kontaminasyon

Hastanelerin değişik bölümlerinde dirençliliğin değişik olması, özellikle yoğun bakım birimlerinde daha dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların gözlenmesi, çapraz kontaminasyon olarak adlandırılan hastadan hastaya veya hastadan personele ve tekrar hastaya bulaşma şeklinde gelişir ki, bu bulaşmanın önlenmesinde “izolasyon” ve “dekontaminasyon” pratiklerinin önemi yadsınamaz (13). Yoğun bakım birimlerinde sık karşılaşılan kardiyopulmoner arrest veya ağır bir arteriyel kanama gibi stres-kriz anlarında asepsi ve antisepsinin ikinci plana itilmesi de çapraz kontaminasyonun belirginleşmesinde diğer bir faktördür. İnfekte ve kolonize olmuş hastaların başka birim, hastane, şehir ve hatta ülkelere transferleriyle de, bu dirençlilik geniş bir yayılma potansiyeli gösterebilecektir. Ayrıca yoğun bakım birimleri daha yüksek doz antibiyotik tedavilerinin sık olarak uygulandığı, yani seçici baskılanmanın daha yoğun yaşandığı yerlerdir ve bu uygulamalar birçok mikroorganizma için lineer bir dirençlilik oranı oluşturur (10,15,16).

Tablo 2. Gelişmekte Olan Ülkelerde Toplumsal Kaynaklı Epidemik Özelliğe Sahip Bakterilerde Dirençlilik Artışı

Patojen	Antibiyotik	Ülke (Yıl)	Kaynak
<i>S. flexneri</i>	AMP+TET+SULFON	Bangladeş (1983-1990)	20
<i>S. dysenteriae</i>	AMP+TET+TMP/SMX	Brezilya (1988-1993)	21
	NAL	Ruanda (1983-1993)	22
		Tayland (1981-1995)	23
		Hindistan (1993-1995)	24
<i>V. cholerae</i>	AMP+TET+TMP/SMX	Türkiye (1994)	25
<i>S. typhi</i>	NAL+AMG		
	AMP+CHL+TMP/SMX	Tayland (1981-1995)	23
<i>Campylobacter</i> spp.	FLQ	Tayland (1987-1995)	23
<i>M. tuberculosis</i>	INH+STP+RIF	Kenya (1981-1990)	26
		Fas (1992-1994)	27

AMP: ampicilin, TET: tetrasiklin, SULFON: sülfonamidler, TMP/SMX: trimetoprim-sülfametoksazol, NAL: nalidiksik asid, AMG: aminoglikozidler, CHL: kloramfenikol, FLQ: fluorokinolonlar, INH: izoniazid, STP: streptomisin, RIF: rifampisin

Risk Faktörleri

Antibiyotik direncinin önenebilmesi için risk faktörlerinin doğruluk ve açıklıkla belirlenmesi gereklidir. Etkili ve doğru kontrol yöntemleri ancak bu şekilde oturtulabilir. Bu konuda gösterilebilecek en ufak bir gevşeklik, tüm programın başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açacaktır. Sık, devamlı, tekrarlayan gereksiz antibiyotik uygulamaları ve en önemlisi gereksiz profilaktik uygulamalar direnç sorununa yol açan faktörlerdir. Bu faktörler dikkate alınarak yapılan propaganda ve eğitim, dirençliliğin göreceli bir şekilde azalması sonucunu getirmiştir (17,18). Ancak özellikle gelişmekte olan veya geri kalmış ülkelerde bu konudaki eğitimin gereğince yaygınlaştırılmaması, bir taraftan da ilaç endüstrisinin yanlış pazarlama uygulamaları, epidemik bir do-

ğaya sahip bazı infeksiyonlarda bu problemin çok daha ciddi boyutlara ulaşmasına neden olmuştur (Tablo 2) (19). Gelişmiş ülkelerde ise risk faktörlerinin açıklıkla belirlenmesi, etkili ve doğru kontrol önlemlerinin alınmasına yardımcı olmaktadır. Pnömonoklardaki çoklu antibiyotik direncine karşı İzlanda'da yapılan bir çalışmada nazofaringeal taşıyıcılığın esas kaynak olduğu ve uygunsuz antibiyotik kullanımının en sık okul öncesi çağda bulunan oyun çocuklarındaki kolonize pnömokokların dirençli hale gelmesine neden olduğu belirlenmiştir. Devamlı sık, tekrarlayan ve sürekli uygunsuz TMP/SMX ve β-laktam kullanımları dirençli bakteri popülasyonlarının oluşmasına yol açmaktadır (17). Hem kişisel antibiyotik kullanımına hem de toplumun genel antibiyotik tüketimine bağlı olarak belirginleşen bu direnç artışı, özellikle invazif pnömokok infeksiyonlarına çok daha duyarlı olan iki yaş altı çocuklarda yaygınlaşır (28). Yanlış kullanıma karşı yapılan eğitim, bu dirençlilik oranlarında belirgin bir azalma gerçekleştirebilmiştir. Çalışmanın yapıldığı bölgenin dar ve İzlanda Adası gibi izole bir çevre olması da sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır (17,28).

Sonuç ve Önerilebilecek Çözümler

XXI. yüzyıla lokal savaşlar, çevre kirliliği, ozon tabakasındaki delinme ve global ısınma gibi birçok problemle uğraşarak giren insanlığı, bir yandan da aynı ekosistemi paylaşmak zorunda kaldığı bakterilerde gözlenen antibiyotik dirençliliğinde ki artışın devam etmesi durumunda, elindeki en etkili tedavi ajanını da kaybedecektir (29). Antibiyotik çağı

Tablo 3. Antibiyotik Dirençliliğinin Önlenmesinde Stratejik Hedefler*

Hedef	Strateji	Başlıca Önlem Alacak Klinikler
Profilaktik kullanım	Antibiyotik çeşit ve tedavi süresinin belirlenmesi (ve kısıtlanması)	Genel Cerrahi, KBB, Jinekoloji, Üroloji, Diğer Cerrahiler
Ampirik kullanım	Antibiyotik çeşit ve tedavi süresinin belirlenmesi (ve/veya kısıtlanması)	Tüm klinikler (Nötropenik, onkolojik ve transplant yapılmış hastalar için özel durumlar vardır)
Reçete yazılımı	Eğitim ve kısıtlama	Tüm klinikler ve pratisyenler,
Antibiyotik dirençliliği	Konsültasyon (İnfeks. Hast.)	Acil Servis, Poliklinikler
Antibiyotik kullanımı (Genel)	Monitörizasyon	Mikrobiyoloji, İnfeksiyon Kontrol Komitesi.
İzolasyon-dezenfeksiyon	Geri Besleme	Antibiyotik Kontrol Komitesi, Klinik Eczanesi
	El kitapçıkları ve kılavuzlar	Tüm klinikler, Yoğun Bakım, Ameliyathaneler, Anestezi.
	“Üniversal Önlemler”	

* Kaynak 8'den değiştirilerek aktarılmıştır.

öncesi hekimlerin pnömoni, streptokoksik hastalıklar, veba, tularemi ve kolera gibi günümüzde kolay tedavi edilebilir enfeksiyonlarda yaşadıkları çaresizliği yeni yüzyılda tekrar yaşamamak için bazı önlemler gerekmektedir (Tablo 3).

Bu hedefleri daha yakından irdeleyecek olursak, aşağıdaki kriterlerin değişik büyüklükteki merkezler için ayrı ayrı değerlendirilerek göz önünde bulundurulması gerekir. Optimal ve rasyonel antibiyotik tedavileri için el kitapçıkları oluşturulmalı ve antibiyotik yazan tüm hekimlerin kullanabileceği bu manuellere pratik bir başvuru kaynağı olması sağlanmalıdır (30). Uzun ve ameliyat bekleme indikasyonlarıyla hastane yatışlarının sınırlandırılması, özellikle cerrahi bölümlerde “ayaktan cerrahi” uygulamalarıyla (“outpatient-surgical treatment”) kontamine olmayan cerrahi girişimlerde profilaktik ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından vazgeçilmesi açısından cerrahi klinikleriyle yakın bir işbirliği içinde olmak gereklidir. Antibiyotiklerin asepsi-antisepsi yerine ve hekimin veya cerrahın özgüvenini artırmak için kullanılmalarının önlenmesi, daha etkili bir enfeksiyon kontrolü, hastane enfeksiyon komitelerine bağlı etkin bir antibiyotik alt komitesinin oluşturulması, gerek duyarlılıkların korunması gerekse ekonomik açılardan zorunlu görülmektedir (31).

Belirli hastalıklara önceden belirlenmiş ve standard tedavilerin uygulanması, bu standard dışına taşılması için poliklinik hastalarında da tıbbi dosya zorunluluğu ve dosyalar ile reçetelerin sık olarak taranarak, hekimlerimizdeki aşırı antibiyotik “özürlülüğünün” klinikopatolojik toplamlarla sorgulanması, yararlı ve zorlayıcı bir yöntem olarak belirlenmektedir. Sürekli ve belirli bir zorunluluk getirilmiş hizmet içi eğitimle, her seviyedeki hekimin bazı hastalıkların sistemik antibiyotik tedavisi gerektirmediği açısından eğitilmesi ülkemiz için elzem görülmektedir (Örnek: Akut invazif olmayan diyareler, üst solunum yolları enfeksiyonlarının %80’i, vaginal akıntı ile seyreden nonspesifik vaginitlerin büyük bir çoğunluğu) (32). Aynı eğitimin, antibiyotik tedavisi gerektiren bazı hastalıkların spektrum dışına taşılması ve gereksiz genişlikte spektrum kullanılarak tedavi edilmelerinden vazgeçilmesi açısından da yararlı olacaktır (Örnek: A grubu β-hemolitik streptokoklarda hâlâ duyarlı olan penisilin yerine β-laktamaz inhibitörlü amoksisilin veya azitromisin-klaritromisin gibi yeni ve pahalı makrolidlerin, hatta kinolonların kullanılması, toplumda kazanılmış pnömoni tedavilerinde II. kuşak sefalosporin yerine III. veya IV. kuşak sefalosporinlerin kullanılmaları, *Clostridium difficile*’ye bağlı diyarelerde nitroimidazol türevleri yerine vankomisin kullanılması) (33,34). Bakterilerdeki duyarlılıkların korunması açısından bir diğer yöntem de özellikle alt solunum yolları enfeksiyonlarında uygulanan dar spektrumlu parenteral tedaviler veya bağlanmış ampirik geniş spektrumlu tedavinin klinik etkinlik sağlandıktan ve patojen izole edildikten sonra per oral kullanımına geçilmesi ile sağlanabilmektedir (35). Antibiyotiklerin gerek yatan, gerek ayaktan hastalar için toplu alım yolu ile alınması ve belli antibiyotik grupları için sadece bilimsel geçerliliği olan antibiyotik üyelerinin eczanede bulundurulması (SSK hastaneleri uygulamaktadır) belirgin bir kısıtlılık getirecektir. Antibiyotik reçetelerinin bilgisayar ortamında izlenmesi ve gerekirse hekim-klinik bazında daha çok kısıtlama da uygulanabilir bir yöntemdir. Hızlı mikrobiyolojik yöntemlerin

günün her anında kullanımında bulunmaları, bunun reçete yazan tüm hekimler tarafından bilinmesi, merkezde saptanan dirençliliğin izlenmesi (monitorizasyon) ve belirli periyodlarla yayımlanması mikrobiyoloji laboratuvarlarının sorumluluğundadır. Poliklinik, klinik ve yoğun bakım birimlerinde “üniversal önlemlerin” her an ve optimal düzeyde uygulanması da selektif baskılanma sonucu oluşan dirençli bakterilerin yayılmasını önleyecektir (11,16,17).

Hatalı antibiyotik kullanımları konusunda etrafımızda gözlemlediğimiz birçok güncel örnek ve bunların oluşturduğu olumsuzluklar bu bölümün çerçevesi dışında tutulmuş olmakla birlikte, kalite kontrol pratiklerinin gerek laboratuvar ve gerekse klinik dallarda yaygın olarak kullanılmaları, bu olumsuzlukların giderilmesinde tam olarak etkili olmasa da önemli bir kilometre taşı olacaktır (18).

Bütün bu önlemlere rağmen, antibiyotik dirençliliğini kesin olarak önleyebilecek çözüm yolları bulunmamaktadır. Bu nedenle pozitif bilim yavaş yavaş antibiyotik dışı bazı tedavi ve korunma araçları için büyük bir uğraş içine girmiş bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Hughes VM, Datta N. Conjugative plasmids in bacteria of the “pre-antibiotic” era. *Nature* 1983; 302: 725-6
2. O’Brien TF, Ross DG, Guzman MA, Medeiros AA, Hedges RW, Botstein D. Dissemination of an antibiotic resistance plasmid in hospital patient flora. *Antimicrob Agent Chemother* 1980; 17: 537-43
3. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319: 157-61
4. Başustaoglu AC, Gün H, Saraçlı MA, Baysallar M, Haznedaroğlu T. Development of resistance to imipenem among nosocomial isolates of *Pseudomonas aeruginosa* [Letter]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 469-70
5. The Aminoglycoside Resistance Study Groups. The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanism-combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* 1995; 7 (Suppl 2): 17-30
6. Lester SC, del Pilar Pla M, Wang F, Perez Schael I, Jiang H, O’Brien TF. The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela and in Qin Pu, China *N Engl J Med* 1990; 323: 285-9
7. McGowan JE Jr. Antibiotic resistance in hospital bacteria. *Rev Med Microbiol* 1991; 2:161-9
8. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society of Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:275-91 ve *Clin Infect Dis* 1997;25:584-99
9. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-48
10. Hayran M, Gür D, Uzun Ö, Ünal S, Akalın HE. Hastane enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı-direnç ilişkisi [Özet]. *Ankem Derg* 1993; 7:104
11. Veldkamp H, Van Germden H, Harder W, Laanbroek HJ. Competition among bacteria: an overview. In: Klug MJ, Reedy CA eds. *Current Perspectives in Microbial Ecology*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1984: 279-90
12. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria. A strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S139-45
13. Levy SB, Fitzgerald GG, Maccone AB. Changes in the intestinal

- flora of farm personnel after introduction of tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med* 1976; 295:583-8
14. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-5
 15. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:757-65
 16. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): 2-8
 17. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microbial Drug Resistance* 1997; 3(2): 117-23
 18. Tenover FC, McGowan JE Jr. Reasons for emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 1996; 311: 9
 19. Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:18-27
 20. Bennis ML, Salam MA, Hossain MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty J, Henry F, Ronsmans C. Antimicrobial resistance of Shigella isolates in Bangladesh, 1983-1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1055-60
 21. Lima AA, Lima NL, Pinho MC, Barros Junior EA, Teixeira MJ, Martins MC, Farr BM. High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol, and tetracycline isolated from patients with shigellosis in northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:256-9
 22. Bogaerts J, Verhaegen J, Munyabikali JP, Mukantabana B, Lemmens P, Vandeven J, Vandepitte J. Antimicrobial resistance and serotypes of Shigella isolates in Kigali, Rwanda (1983 to 1993): increasing frequency of multiple resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28:165-71
 23. Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, Pitarangsi C, Echeverria P. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 341-5
 24. Mukhopadhyay AK, Garg S, Mitra R, et al. Temporal shifts in traits of Vibrio cholerae strains isolated from hospitalized patients in Calcutta: a 3-year (1993-1995) analysis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2537-43
 25. Doğançlı L, Gün H, Baysallar M, Albay A, Çınar E, Haznedaroğlu T. Short-term quinolones for successful eradication of multiply resistant Vibrio cholerae in adult patients. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 425-6
 26. Githui WA, Kwamanga D, Chakaya JM, Karimi FG, Waiyaki PG. Anti-tuberculous initial drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Kenya: a ten year review. *East Afr Med J* 1993; 70: 609-12
 27. El Bagdadi J, Lazraq R, Ibrahim S, Bouayad Z, Guinet R, Benslimane A. Survey of primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Casablanca, Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 309-13
 28. Arason AV, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Mölstað S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *Br Med J* 1996; 313: 387-90
 29. Hawkey PM. Action against antibiotic resistance: no time to lose [Editorial]. *Lancet* 1998; 351: 1298-9
 30. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 28th ed. Vienna, Va: Antimicrobial Therapy Inc., 1998
 31. McGowan JE Jr. Cost and benefit of perioperative antimicrobial prophylaxis: methods for economic analysis. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 10): 879-89
 32. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotic in the community. *Br Med J* 1998; 317:663-5
 33. Buttler CC, Rolnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *Br Med J* 1998; 317:637-42
 34. Wyatt TD, Passmore CM, Morrow NC, Reilly PM. Antibiotic prescribing: the need for policy in general practice. *Br Med J* 1990; 300:441-4
 35. Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 2): 231-7