

Toplumdan Edinilmiş Patojenlerde Antibiyotik ve Direnç İlişkisi

Hakan Erdem¹, Mehmet Bakır²

Giriş

Toplumdan edinilmiş patojenlerde gözlenen bakteriyel antibiyotik direncinin belli temalara odaklandığı bilinmektedir. *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella dysenteriae* tip 1, *Salmonella typhi* ve *Vibrio cholerae* O139 suşlarında gözlenen çoklu antibiyotik direnci, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* izolatlarında kendini gösteren penisilin direnci ve pnömokoklarda, *Streptococcus pyogenes* suşlarında saptanan makrolid direnci başlıca ilgi alanlarıdır (1-8). Bunun dışında, toplumda infeksiyon oluşturan tüm mikroorganizmaların savurgan ve ölçsüz antibiyotik tüketim politikalarından etkilenmeyeceğini ileri sürmek mümkün değildir. Dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonların duyarlı izolatlarla karşılaştırıldığında daha yüksek tedavi giderlerine neden oldukları, mortalite ve morbiditeyi artırdıkları bilinmektedir (9). Gelişmekte olan ülkelerde açlık, yoksulluk, azalmış su kaynakları, kötü hijyenik koşullar, yetersiz nütrisyonel faktörler ve HIV infeksiyonunun neden olduğu sorunlar nedeniyle antibiyotik direncinin yayılması hızlanırken, gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun ve bağışıklık sistemi baskılanmış insan sayısının artışı sorununun katlanmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, antibakteriyel direncin yayılmasındaki ana etkenin antibiyotik kullanımındaki ivmelenme olduğunu ileri süren pek çok çalışma mevcuttur (1,10,11). Bu nedenle, antibiyotik tüketim analizi verilerini içeren farmakolojik sürveyans çalışmaları, bakteriyel direnci takip ve irdelemede vazgeçilmez unsurlardan birisidir (12). Bu sürveyansın sunduğu antibiyotik tüketim verileri, konuya duyarlı ülkelere kaynak israfını engellemeyi amaçlayan ulusal politikaları yönlendirmekte ve direnç artışına gem vurmaya hedeflenmektedir (13). Bunun dışında, hastanelerde antibiyotik tüketimi ile bakteriyel direnç arasında sınırları belirgin bir korelasyonun varlığı bilinmesine karşın (3,14-17), toplum kaynaklı infeksiyonlarda ciddi bir veri eksikliği bulunmaktadır ve bakteriyel direncin boyutları ne yazık ki yeterince ortaya konamamaktadır (2,10,18-22).

Antibiyotik Suistimali

Tıbbi gerekçeler dışında direnç artışına katkıda bulunan ve çoğu hekimin yeterince önemsemediği kimi etkenlerin varlığı bilinmektedir. Ülkemiz de dahil olmak üzere pek çok ülkede çamaşırhanelerde kullanılan antibiyotik katkılı temizlik maddelerinden antibakteriyel emdirilmiş yataklara, çarşaflara, terliklere ve havlulara kadar pek çok alanda antiinfektif ilaçlar yer bulmuşlardır. Günümüzde cilt temizliğinde kullanılan maddeler, diş macunları, el losyonları ve

biyosidler artık antibiyotiklerle iç içedirler. Banyo ve yatak odalarını döşeyen yapı malzemelerine bile bu moleküllerin girmeleri, sorunun boyutlarını bir kez daha gözler önüne sermektedir. Bu çılgınlığın doruk noktasını, belki de antibakteriyel cam temizleyicileri ve sofrta takımları simgelemektedir (23). Hele uzun yıllar boyunca hayvanların antibiyotikli yemlerle beslenmiş olmaları ne ile açıklanabilir? Günümüzde, Türkiye’de bu katkılı yemlerde en çok furazolidon, oksitetrasiklin (Rostres, Roche) ve flavomisin (Flavomisin Besi, Topkim) kullanıldığı bilinmektedir. Yirminci yüzyılda gelişmiş ülkelerdeki yarı aydın toplum, ölümcül mikroorganizmalar korkusuyla antibiyotik tüketen bir yaşam biçimine yönlendirilmiştir (23). Bu eğilimlerin bizim gibi gelişmekte olan ülkelere aktarılması da doğal olarak kaçınılmaz olmuştur.

Günümüzün tıp uygulamalarında antibakteriyel kullanımıyla ilgili temel problemler, ilaçların yanlış ve aşırı kullanımını olarak özetlenebilir. Bunun dışında, eski ilaçlar üzerine belirgin bir üstünlüğü olmayan, pahalı ve yeni moleküller hekimlerin deneyim azlığına rağmen çekincesiz kullanılmaktadır (12,14). Her ne kadar uygun antibiyotik seçimini vurgulamada ulusal ve uluslararası çok sayıda antibiyoterapi rehberi güncellenmişse de, pratikte henüz çözümlenemeyen sorunlar bulunmaktadır. Özellikle, her hekimin kendi dağarcığına göre bireyselleşmiş antimikrobik tedavi uygulamaları yanında hekim, eczacı, hasta ve ebeveynlere yönelik olgunlaşmamış eğitim stratejileri başlıca problemler gibi görünmektedir. Ülkemizde akut tonsillit, akut sinüzit ve nonkomplike idrar yolu infeksiyonu gibi kolaylıkla ampirik tedavi ile aşılabilecek toplum kaynaklı pek çok infeksiyon etkin, parenteral ve pahalı antibiyotiklerle hepimizin gözü önünde sağaltılmaktadır. Hukuki düzenlemelerimizin kısıtlılığı ve yaptırım gücünün olmaması nedeniyle infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji zamanının da eli kolu bağlı kaldığı bilinen bir gerçektir. Ama, birçok ülkenin çoktan akılcı çözümlere yöneldiği ve geçerli politikalar oluşturduğu da bilinmektedir (15,16).

Antibiyotik Kullanımı ve Direnç Arasındaki İlişki

Antibakteriyel direncinin dinamikleri multifaktöriyel olmakla birlikte, reçetelerin özenle kısıtlandığı İskandinav ülkelerinde bile antibiyotiklere duyarsızlık ve antibiyotik tüketimi arasında doğrusal bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (24). Benzer şekilde, pnömokok, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* spp. gibi toplumdan edinilmiş patojenlerde dünyadaki en yüksek bakteriyel direnç oranlarına sahip ülkelerden birisi kabul edilen İspanya’da da bu durum, toplam ilaç tüketiminin %92’sini oluşturan antibiyotiklerin aşırı tüketimine bağlanmaktadır (12). Kutu bazında Danimarka, İngiltere ve Almanya’nın antibiyotik tüketiminin, İspanya’nın ancak dörtte birine eriştiği bildirilmektedir. Bu durum, İspanya’da bu ülkelere kıyasla çok da-

(1) Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Sivas

(2) Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

ha yüksek bulunan antibiyotik direncinin kaynağını vurgulamaktadır (12,25,26). İngiltere’de 1990’ların ikinci yarısında en çok tercih edilen penisilin grubu antibiyotikleri, makrolidler, sülfonamidler, tetrasiklinler, sefalosporinler ve kinolonların izlediği bilinmektedir (27). Yine aynı dönemde Danimarka’da ilk sıradaki penisilinleri makrolidler, tetrasiklinler, sülfonamidler, trimetoprim ve kinolonlar izlemektedir (28). Antibakteriyel direncin bu ülkelerdeki antibiyotik tüketimi ile korele olduğu ifade edilmektedir (27,28).

Makrolidler 1980’lerde dünya oral antibiyotik pazarının %10-15’ini oluştururken, 1990’larda pazar payları %18’e yükselmiştir (12,17). *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae*’de makrolid direncindeki artışta aynı dönemde korelasyon bildirilmektedir (1,4,5). Kişi başına yüksek antibiyotik tüketimi olan ülkelerde artmış direnç oranlarının olduğu bilinmektedir. Özellikle bu durum *H. influenzae*’deki ampisilin, pnömokoklardaki penisilin-makrolid ve *S. pyogenes*’teki makrolid dirençleri için geçerlidir (1,3). Yine makrolid reçetelerine kısıtlama getirildiği durumlarda, *S. pyogenes*’te direnç düzeylerinde doğru orantılı düşmeler görülmektedir (4,5). Örneğin, Slovakya’da altı senelik bir periyotta makrolid tüketiminde gözlenen iki katlık bir artış, *S. pyogenes* ve üst solunum yolu pnömokoksik izolatlarında lineer direnç artışına paralel seyretmiştir (6).

Peki ülkemizde durum nasıldır? Ne yazık ki şu ana dek antibakteriyel ajanlara yönelik etkin bir farmakolojik süreyans Türkiye’de oluşturulamamıştır. Dolayısıyla herkesin bildiği antibiyotik tüketim çılgınlığımızın boyutlarını tam olarak ortaya koyabilmek mümkün değildir. Ama görünen bir gerçek vardır ki, toplum kaynaklı infeksiyonlarda Türkiye’de ivmelenmiş bir direnç paterni izlenmektedir. Bu konuda en güzel örnek akut otitis media, akut sinüzit, toplum kaynaklı pnömoni ve akut bakteriyel menenjitin birincil etkeni olan pnömokoklardan verilebilir (29). Pnömokoklarda penisilin direncinin gelişim aşamaları ve epidemiyolojik özellikleri Baquero’ya göre birkaç evrede gerçekleşmektedir (30). Bunlardan ilki “gizli dönem”dir. Gizli dönemde dirençli suşların sayısı ve kolonizasyon oranları düşüktür. Bu dönemde, özelde β -laktam antibiyotiklerle karşılaşmaya, genelde ise savurgan antibakteriyel tüketimine bağlı olarak mutasyonlar görülmekte ve sayıca az olan bu tip mutant suşlarda gizli bir seleksiyon devam etmektedir. Bu evreyi “kritik dönem” izler. Kritik dönemde bir yandan mutasyonlar devam ederken, diğer yandan da kolonizasyon oranlarında artış görülmektedir. Bu dönem, toplumda direnç seviyesinin ilk olarak belirlediği, istatistiksel verilerin ortaya çıktığı ve çeşitli önlemlerin alınmasının gerektiği bir dönemdir. Son periyod ise “penetrasyon dönemi”dir. Bu evre dirençli suşların kolonizasyon oranlarının yüksek değerlere ulaştığı ve bireyler arasında süratle yayılım gösterdiği bir dönemdir. Ülkemizde pnömokoklarda penisilin direncini saptamaya yönelik ilk çalışma 1989-90 yılında yapılmış ve direnç %12.3 olarak saptanmıştır (31). Ardından yeni çalışmalar birbirini izlemiştir. Epidemiyolojik açıdan 1980’li yılların ikinci yarısı ülkemizin kritik döneminin başlangıcı olarak kabul edilebilir. Yaklaşık 10 yıla yayılan kritik dönemin ardından ise penetrasyon döneminin izleri ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunun nedeni, yapılan çalışmalarda 1990’lı yılların ikinci yarısından itibaren direnç seviyesinin %30’lara dayanması ve yüksek düzey dirençli izolatların da istatistiksel olarak belirdiğinin görülmesidir (30,32-41) Bu

kadar kısa sürede ve bu denli gelişen antibakteriyel direnç oranları, antibiyotik tüketimini ciddi bir disiplin olarak ele almadığımız gerçeği dışında başka ne ile açıklanabilir? Bir yönüyle, antibiyotik tüketim eğilim ve alışkanlıklarımızın bilinmesi, ülkemizde gelecekte uygulamaya girebilecek muhtemel önlemlerin önünü açabilir, savurgan reçeteleri sınırlayabilir ve dolayısıyla direnç düzeylerinde ivmelenmeye sebep olması beklenen antimikrobiyal selektif baskısını en aza indirebilir (13).

Bakteriyel Direnç Sorununun Ekonomik Boyutu

Antibiyoterapi ile ilgilenen her sektör konuya kendi penceresinden bakmaktadır (42). Örneğin, ilaç endüstrisi bir yandan motivasyonunu kazanç güdüsünden alırken, öte yandan antibakteriyel direncin, ürünü daha az pazarlanabilir kılan ciddi bir rakip olduğunun da bilincindedir. Akademik kurumlar tarafından benimsenen sosyal yaklaşım ise toplumsal iyilik halini ve dirençle mücadeleyi esas almaktadır. Özel sağlık kurumları açısından ise hastanın hayatını kaybetmeden şifa bulması önem kazanmakta, fakat bu en düşük giderle gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. Ne yazık ki, antibakteriyel direnç sorununun maliyet ve yarar çerçevesini belirlemeye yönelik yöntemler henüz tam olgunlaşmamış ve pek çok soru yanıtlanmamıştır (43). Ancak, maliyet analizlerinin tanısal giderler de dahil olmak üzere hastalığın etkilediği tüm kaynakları kapsaması gerektiği ileri sürülmektedir (44).

Toplumdan Edinilmiş İnfeksiyonlarda Antibiyotik Direncinin Dizginlenmesi

Antibiyoterapi ve infeksiyon kontrol stratejileri, postantibiyotik dönem boyunca başa baş irdelenen iki temel konu başlığıdır. Antibiyoterapide bakteriyel direnç engelini aşılabilmesi için başlıca iki yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi yaklaşım, eldeki antibiyotiklerin akılcı kullanımı ve böylelikle gelecekteki infeksiyonlar için korunmaları olagelmıştır. İkinci yaklaşım ise yeni antibiyotikler keşfetmek ve en azından bu moleküller direnç gelişimi yoluyla kaybedilene dek belli bir dönem için sorunu ertelemektir.

İnfeksiyon Kontrol Stratejileri

Akut tedavi kurumlarını temel alan infeksiyon süreyansı 40 yılı aşkın bir süredir sürdürülmektedir. Ancak, hastaneler dışında antibiyotik direncini kontrol etmede hangi çözümler önerilebilir? Bu soru toplum kökenli infeksiyonlarda direncin sınırlanması açısından günümüzün bir çıkmazı gibi görünmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonların bakımevlerinde hem endemik hem de epidemik yayılım gösterebildikleri, bu kurumlarda yaşayan hastaların en azından bir kısmının, hastaneler ve bakımevleri arasında mekik dokudukları düşünülürse, dirençli mikropların transfer hareketleri de öngörülebilir (45). Günümüzde hastanede kalım süresini azaltmak için hastanın mümkün olan en kısa zamanda taburcu edilme eğilimi, hastane dışı kurumlarda ve evlerde infeksiyon kontrolünü zorunlu kılmaktadır. Hastalara evde bakım sağlayan sağlık çalışanları için infeksiyon kontrolünde yol gösterici olmak önemli de olsa, süreyans politikalarını içeren etkin önlemlerin sunulması için gerekli birikim henüz yeterli değildir (46). Türkiye’de Batı ülkelerinden farklı olarak bakım ve huzurevlerinin yaygın olmayışı buralardaki infeksiyon süreyansı gereksinimini maskeleymektedir. Ayrıca, tedaviden

çok, uzun süreli bakıma gerek duyan hastaların odaklandığı rehabilitasyon birimleri, sanatoryumlar, psikiyatrik merkezler gibi kurumlarda veya evde tedavi gören hastalara yönelik infeksiyon kontrolü, henüz ülkemizde de kurumsallaşma aşamasına ulaşamamıştır. Ekonomik şartlarımızın olumsuzluğu, hastalara evde bakım verebilecek deneyimli sağlık personeli sağlayacak, eğitecek ve hastalarla buluşturacak sektörlerin oluşumunu en aza indirmekle birlikte, bireysel ilişkilerin varlığı da bilinmektedir. Teorik olarak, evlerde hasta bakımı esnasında karşılaşılabilecek infeksiyonlarda iki aşamalı kontrolün akılcı olabileceği bildirilmiştir (46). Birinci aşama, inflamasyonun dört kardinal bulgusunun ya da pürülan akıntının bakım hemşiresi/görevlisi tarafından saptanması, ikinci aşama ise konunun profesyonellerinden konsültasyon alınmasıdır. Bununla birlikte, rehabilitasyon birimleri gibi uzun süreli tedavi/bakım merkezlerinde invazif girişimlerin giderek artmasının mücadeleyi zorlaştıracığı da öngörülmektedir (47,48).

Teknolojik Yaklaşımlar

Bakteriyel direnci alt etmenin belki de en akılcı biçimi yeni antibiyotikler geliştirmektir. Bilindiği gibi farmasötik şirketler antibiyotikleri keşfeder, geliştirir ve pazarlarlar. Bu kuruluşlar bir yandan araştırma ve geliştirme faaliyetlerine kaynak ayırırken, bir yandan da artan giderleri karşılayabilmek için antibakteriyellerin yaygın kullanımını sağlamaya uğraşırlar. Günümüzde reçetelenen tüm yeni antibiyotikler 1960'lı yıllardan beri kullanımda olan temel moleküllerin modifikasyonlarıdır. Örneğin, penisilin 1944'te, vankomisin 1956'da, nalidiksik asid ise 1960'ta keşfedilmiştir. Ancak 1990'lı yıllarda finansal sorunlar nedeniyle önde gelen ilaç şirketlerinin antibiyotik araştırma-geliştirme programlarını %50 oranında düşürdükleri bildirilmektedir (49). Böyle bir şirket için yeni bir klinik antitenin maliyeti yaklaşık 300 milyon Amerikan dolarıdır. Peki bu denli yüksek maliyetler artık yeni moleküller keşfedilmesi sürecinde verimliliğin yok olduğu anlamına mı gelmektedir? Belki de... Ancak sorun biyoteknoloji endüstrisi sayesinde kısmen çözümlenebilir gibi gözükmektedir. Bu kuruluşlar, hem ilaç şirketlerine oranla daha az personel giderleri ve kurum harcamaları sahip olmaları nedeniyle, hem de üniversitelerle iç içe olmalarının yardımıyla ürün başına maliyeti 115 milyon dolara çekebilmişler ve sorunun çözümünde etkin olabilecek gibi görünmektedirler (50). Ancak her şeye rağmen, ne bu beklentilerin henüz sonuç verdiğini, ne de kayda değer antibakteriyel moleküllerin geliştirilebildiğini söyleyebilmek yakın gelecekte pek mümkün olacak gibi görünmemektedir (49,50).

Sonuç

Mikroorganizmalara karşı topyekün ve üstesinden gelemeyeceğimiz bir savaş açmanın, rakiplerimize kendi ellerimizle silah sunmaktan öte geçmeyeceğini artık kabullenmemiz gerekiyor. Bakteriler sadece infeksiyon nedeni olduklarında yok edilmelidirler. İnfeksiyon etkenlerini sınırlamada bugüne kadar uygulayageldiğimiz immünoprofilaksi ve diğer halk sağlığı önlemlerimiz, ülkemizin alt yapı olanakları ne yazık ki yeterli değildir ve ekonomik imkanlarımız kısıtlıdır. Doğal olarak sorunun katlanacağını öngörebiliriz. Ama en azından antibiyotiklerin yerinde sarfedilmesi, infeksiyon hastalıklarının sağaltımında hekimleri rahatlatacaktır.

Tıp uygulamalarında kullanılan antibiyotikler, antibakteriyel-direnç ilişkisine katkıda bulunan tek etken değildir. Ölümcül mikroplar ya da tehlikeli viruslar korkusuyla tüketim maddelerine antibakteriyel eklemek, hayvanları antibiyotikli yemlerle beslemek veya günlük yaşamda kullanılan eşyalara antiinfektif emdirmek bilimsel yaklaşımlar değildir. Bu kadar çok hijyen, ivmelenmiş direnç trendi olarak bize geri dönmektedir. Öncelikle cevaplanması gereken soru şudur: Mikroorganizmalar mı çok akılandı, yoksa biz mi soruna kayıtsız kaldık? Diyebiliriz ki, ülkemizde antibakteriyel dirençle mücadele yeterince anlaşılammış, sağlık politikaları güçlü ilaç sektörleri karşısında aksanmış, toplum ve hekimler antibiyotik kullanımı konusunda yeterince bilgilendirilememiş, temelde aşılama öncelik veren koruyucu hekimlik çalışmaları istenilen düzeye ulaşamamış ve özellikle toplum kaynaklı infeksiyonların izini süren akademik kurumlar henüz oluşturulamamıştır. Aksaklıkların somut bileşkesi ise kullandığımız antibiyotiklerin zaman içerisinde etkinliklerini yitirmesi korkusu, antibiyotik öncesi döneme dönme tedirginliği ve milyarlarca dolar tutacak kaynaklarımızın çöpe gitmesidir.

Ülkemizde, bu son derece önemli ve yoklukları kitlesel ölümlerle özdeş olabilecek ilaçlar ne yazık ki reçetesiz satılabilmekte, doğrudan tüketiciye yönelik reklamlara sınırlama getirilmemekte ve tüketim dolaylı olarak teşvik edilmektedir. Bu toplumsal sorunun aşılmasında ve bakteriyel direncin izlenmesinde antibiyotik tüketim alışkanlıklarının saptanmasının önemini bir kez daha vurguluyoruz. Bazı yazarlarda toplum kökenli izolatlardan nozokomiyal dirençte ana belirleyici olabileceği düşünceleri bile mevcuttur (51). Bu perspektiften bakıldığında, biz hekimler hastaneler dışında oluşan infeksiyonların buzdüğünün su altında kalan bölümü olduğunu asla gözardı edemeyiz.

Kaynaklar

1. Baquero F, Martinez- Beltrán J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28(Suppl C): 31-8
2. Hughes JM, Tenover FC. Approaches to limiting emergence of antimicrobial resistance in human populations. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):131-5
3. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (Suppl A):117-32
4. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337:441-6
5. Kataja J, Huovinen P, Muotiala A, et al. Clonal spread of group A streptococcus with the new erythromycin resistance. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis* 1998; 177:786-9
6. Iman M, Pokorn M, Seme K, Oraem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 475-7
7. Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1):93-7
8. Oppenheim BA. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): 98-101
9. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic

- impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9:1065-78
10. Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P. Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1378-85
 11. Arason V, Kristinsson K, Sigurdsson J, Stefansdottir G, Molsstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross-sectional prevalence study. *Br Med J* 1996; 313:387-91
 12. Bremón RA, Ruiz-Tovar M, Gorricho BP, Díaz de Torres P, López Rodríguez R. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 395-400
 13. Levy SB. Antibiotic availability and use: consequences to man and his environment. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(Suppl 2): 83-7
 14. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273:214-19
 15. Belongia E, Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. *Br Med J* 1998; 317:668-71
 16. Dowell S, Marcy SM, Phillips W, Gerber M, Schwartz B. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998; 101:163-5
 17. Kirst HA. New macrolides: expanded horizons for an old class of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:787-90
 18. Mölsted S, Eliasson I, Hovelius B, Kamme C, Schälén C. Beta-lactamase production in the upper respiratory tract flora in relation to antibiotic consumption: a study in children attending day nurseries. *Scand J Infect Dis* 1988; 20:329-34
 19. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microb Drug Resist* 1997;3:117-23
 20. Wallace RJ, Steele LC, Brooks DL *et al*. Ampicillin, tetracycline, and chloramphenicol resistant Haemophilus influenzae in adults with chronic lung disease. Relationship of resistance to prior anti microbial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:695-9
 21. Miller JK. Antimicrobial usage and microbial resistance in a university hospital during a seven-year period. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24:983-92
 22. Nava JM, Bella F, Garau J, *et al*. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 9:884-90
 23. Levy SB. Antibacterial household products. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(Suppl 3):512-5
 24. Pedersen G, Schønheyder HC, Steffensen FH, Sørensen HT. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:119-26
 25. Baquero F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? Task force of the general directorate for health planning of the Spanish Ministry of Health. *Clin Infect Dis* 1996; 23:819-23
 26. Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of task force 1. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 3):232-43
 27. Davey P, Bax RP, Newey J, *et al*. Growth in the use of antibiotics in the community in England and Scotland in 1980-93. *Br Med J* 1996;312: 613
 28. Fridodt-Moller N, Espersen F, Jacobsen B, Schlundt J, Meyling A, Wegener H. Problems with antibiotic resistance in Spain and their relation to antibiotic use in humans elsewhere. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 939-41
 29. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30:122-40
 30. Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Penisiline dirençli pnömokoklar ülkemiz için gerçekten bir sorun mu? *Flora* 1999;4(Suppl 2):3-23
 31. Erbaş Ö, Kurt B, Açar N, İçten B. Pnömonoklarda penisilin direncinin saptanması. *Ankara Hastanesi Tıp Bül* 1991;26:219-21
 32. Ak Ö, Oltan N, Ersöz G, Özer S. Steril bölgelerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve eritromisin direnci. *Flora* 1999;4:187-9
 33. Gönüllü N, Berkten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve sefotaksim MİK değerleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1999; 29:47-50
 34. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:440-1
 35. Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K. Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 1998;12:1-7
 36. Öncül O. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direncinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, 1997
 37. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in İstanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 1995;1:150
 38. Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydılek R. Pnömoni etkeni olarak izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1998;12:8-12
 39. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26:307-13
 40. Kanra G, Akan S, Ceyhan M, *et al*. Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996;30:25-31
 41. Mülazımoğlu L, Erdem I, Taşer B, Semerci I, Korten V. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (PenRSP) at day -care centers in İstanbul [Abstract]. In: *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vienna, Austria, March 26-30 1995) Abstracts. Taufkirchen: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995:62
 42. McGowan JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:286-92
 43. Nathwani D, Malek M. Cost considerations in the evaluation of new therapies for gram positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:71-8
 44. Chrischilles EA, Scholz DA. Dollars and sense: A practical guide to cost analysis for hospital epidemiology and infection control. *Clin Per Qual Health Care* 1999;7:107-11
 45. Strausbaugh LJ. Emerging health care-associated infections in the geriatric population. *Emerg Infect Dis* 2001;7:268-71
 46. Rhinehart E. Infection control in home-care. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:208-11
 47. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:1-17
 48. Nicolle LE. Preventing infections in non-hospital settings: Long-term care. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:205-7
 49. Bax RP. Antibiotic resistance: A View from the pharmaceutical industry. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1):151-3
 50. Hancock REW. The role of fundamental research and biotechnology in finding solutions to the global problem of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1):148-50
 51. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fifth ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997: 171-252