

بررسی سویه های سالمونلا تیفی با مقاومت آنتی بیوتیکی چند گانه مراکز عفونی تبریز، ۷۶-۱۳۷۱

دکتر ژینوس بیات ماکو^۱، روشک بیات ماکو^۲

چکیده

زمینه و هدف: ظهور سویه های سالمونلا تیفی با مقاومت چند گانه آنتی بیوتیکی در سراسر جهان، درمان تب تیفوئیدی را با مشکلاتی نظیر هزینه بالای داروهای جدید، عوارض دارویی و امکان بروز مقاومت در برابر داروهای جدید مواجه می سازد. با اطلاع از وضعیت حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلا تیفی در منطقه می توان برنامه مناسبی جهت درمان موثر بیماری و پیشگیری از عوارض دارویی و بروز مقاومت پایه ریزی نمود.

روش کار: این مطالعه به صورت Case Series و گذشته نگر و با مطالعه پرونده بیماران و دفاتر آزمایشگاهی بر روی ۳۹۷ بیمار با تشخیص قطعی تیفوئید بر اساس کشت های خون و مدفوع طی ۶ سال (۷۶-۱۳۷۱) بر اساس نتایج آنتی بیوگرام باسیل های سالمونلا تیفی جدا شده از کشت خون و مدفوع بیماران انجام گرفت.

یافته ها: از ۳۹۷ بیمار مورد بررسی ۲۳۷ مورد مرد و ۱۶۰ مورد زن بوده است. تمام بیماران مورد بررسی سن بالای ۱۲ سال داشتند. درصد مقاومت سویه سالمونلا تیفی جدا شده از کشت های خون و مدفوع حداقل به یک آنتی بیوتیک به ترتیب ۷۶/۹٪ و ۷۹/۶٪ بود و بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین، آموکسی سیلین، کوتریموکسازول و کلرامفنیکل بوده است. از ۶۰ مورد سویه با مقاومت آنتی بیوتیکی چند گانه ۳۴ مورد از کشت خون و ۲۶ مورد از کشت مدفوع جدا شده است. درصد میکروارگانیزم های با مقاومت آنتی بیوتیکی چند گانه جدا شده از کشت های خون و مدفوع به ترتیب ۸/۵۷٪ و ۶/۵۵٪ و در مجموع ۱۵/۱۲٪ بوده است.

نتیجه گیری: مصرف آنتی بیوتیک ها بدون اطلاع از حساسیت و مقاومت باکتری می تواند مسئله مقاومت در باکتری را پیچیده تر و مشکلتر نماید و لازم است در تمام بیماران کشت و آنتی بیوگرام انجام گرفته و بر مبنای حساسیت دارو تجویز گردد.

واژه های کلیدی: سالمونلا تیفی، تب تیفوئید، مقاومت، مقاومت چند دارویی

۱- مؤلف مسئول: استاد یار بیماری های عفونی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- مربی بیوشیمی دانشکده پزشکی - دانشگاه آزاد اسلامی تبریز

مقدمه

تب تیفوئید، یک بیماری سیستمیک است که با *Salmonella Enterica Serotype Typhi* ایجاد می شود. این پاتوژن خاص انسان بوده و حضور آن در میزبان به بقا و انتقال آن کمک می نماید [۱-۳]. سندرم تب روده کلاسیک به صورت بیماری حاد با تب و حساسیت شکمی تظاهر می یابد [۲-۴]. تب تیفوئید علت مهم بیماری و مرگ در مناطق پر ازدحام و مکانهای روستایی با بهداشت ضعیف سالم سازی آب در آمریکا و اروپا در قرن ۱۹ بود. بهبود سالم سازی آب و فاضلاب منجر به کاهش واضح در انسیدانس تیفوئید در این مناطق گردید. امروزه بیشترین رخداد آن در کشورهای در حال توسعه با وضعیت های بهداشتی ضعیف است [۱]. تخمین دقیق بیماری در این مناطق به علت عدم تسهیلات انجام کشت خون و نیز درمان سرپایی در ۹۰٪ بیماران مشکل است. اخیراً انسیدانس سالانه در Mekong Delta Region ویتنام ۱۹۸ در صدهزار و در دهلی هند ۹۸۰ در صدهزار گزارش شده است [۱].

تاخیر و درمان نامناسب با میزان مرگ و میر ۳۰-۱۰ درصد به خصوص در گونه های با مقاومت چند گانه همراه بوده است [۳و۲] این بیماری هم چنان یک مشکل بهداشتی باقی مانده و بر اساس آخرین مطالعات، رخداد سالانه تب تیفوئید حداقل ۱۶ میلیون با مرگ و میر ۶۰۰۰۰۰ مورد تخمین زده می شود [۳-۱]. در سال های اخیر از اکثر نقاط جهان سروتیپ هایی با مقاومت چند گانه سالمونلا تیفی گزارش شده است [۱-۴]، که شیوع این گونه ها به خصوص در کشورهای در حال توسعه می تواند موربیدیتی و مرگ و میر بالایی داشته باشد [۳و۲].

ظهور این گونه ها در اثر علل مختلفی می باشد که از مهمترین آنها مصرف وسیع و بیش از حد آنتی بیوتیک بدون توجه به الگوی حساسیت و مقاومت

میکروارگانیزم نسبت به درمان به کار رفته می باشد [۵-۷]. رواج اخیر تیفوئید با مقاومت چند گانه آنتی بیوتیک در شبه قاره هند و خاور دور و آمریکای لاتین دلیل بارز آن است [۱-۴].

آنتی بیوتیک هایی نظیر کلرامفنیکل، کوتریموکسازول، بتالاکتام ها، کینولون ها و اخیراً آزیترومایسین و آرترونام در درمان تیفوئید موثر می باشند. کلرامفنیکل درمان انتخابی تیفوئید از زمان معرفی آن در سال ۱۹۴۸ بود ولی از سال ۱۹۷۲ به علت مقاومت بالای دارویی و عوارض، دیگر درمان ایده آلی برای تیفوئید نیست [۱-۴]. این سروتیپ های سالمونلا تیفی با مقاومت به کلرامفنیکل نسبت به سولفونامید، تتراسایکلین و استرپتومایسین هم مقاومت داشتند ولی آموکسی سیلین و کوتریموکسازول درمان های جایگزین موثر در آن سال ها بودند [۱].

در سال های ۹۰-۱۹۸۰ گونه هایی از سالمونلا تیفی با پیشرفت مقاومت به تمام داروهای خط اول (کلرامفنیکل، کوتریموکسازول و آمپی سیلین) بروز نمودند و انفجارهایی از این گونه ها در هند، پاکستان، بنگلادش، ویتنام، خاور میانه و آفریقا رخ داد. اکنون گونه های سالمونلاتیفی با مقاومت چند دارویی در تمام مناطق آسیا شایع است، گرچه هنوز هم در مناطقی این گونه ها به داروهای خط اول حساس باقی مانده اند. اکنون در مناطقی از جهان سویه هایی با مقاومت سطح بالا به سفالوسپورین های نسل سوم (هر چند نادر) و فلئوروکینولون ها گزارش شده است که در این موارد استفاده از آرترونام و آزیترومایسین موثر بوده است [۱].

داروهای جدید علاوه بر هزینه گزاف عوارض ناخواسته ای هم دارند [۲-۴]. مصرف بی رویه و غیر منطقی آنتی بیوتیک ها بدون توجه به الگوهای حساسیتی و مقاومتی ارگانیزم می تواند باعث ظهور سویه هایی شود که حتی به درمان های جدید مقاومت

داشته باشند و ظهور اخیر سویه هایی با مقاومت به فلئوروکینولون ها و سفالوسپورین های نسل سوم مؤید این امر مهم است [۱].

این مطالعه برای اطلاع از الگوهای حساسیتی و مقاومت آنتی بیوتیکی سالمونلا تیفی جدا شده از بیماران بستری در بخش عفونی انجام گرفته است تا با استفاده از این الگوها و انتخاب دارو بر اساس نتایج کشت و آنتی بیوگرام با انتخاب درمان آنتی بیوتیکی مؤثر علاوه بر درمان قطعی بیماری از ظهور سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک های مختلف و صرف هزینه های گزاف درمانی و عوارض بیماری جلوگیری گردد.

مواد و روش ها

این بررسی به روش Case Series و گذشته نگر با مطالعه روی پرونده بستری و دفاتر آزمایشگاهی ۳۹۷ بیمار با تشخیص قطعی تیفوئید بر اساس کشت های خون و مدفوع در طی ۶ سال (۷۶-۱۳۷۱) انجام گرفته است. بیمارانی که نتایج کشت خون و مدفوع نامعلوم و یا منفی ولی سرولوژی مثبت داشتند از این مطالعه کنار گذاشته شدند.

روش بررسی به صورت گرفتن نمونه های خون و مدفوع و انجام کشت آنها و بررسی نتایج آنتی بیوگرام بوده است. نمونه گیری های مدفوع مستقیماً از خود بیمار بوده و فقط در موارد عدم امکان این روش ندرتاً توسط سوآپ کشت گرفته شد، نمونه گیری های خون در مواقع تب دار بیمار صورت گرفت و به روش کاملاً استریل به محیط کشت انتقال یافت. نمونه های خون و مدفوع در محیط SS آگار و دزوکسی کولات سترات آگار به مدت ۷۲-۴۸ ساعت انکوبه گردید و نتایج آنتی بیوگرام در صورت مثبت بودن تست حساسیت به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. سپس حساسیت ارگانیزم ها در برابر آنتی بیوتیک های مورد استفاده مطالعه گردید. مقاومت به آنتی بیوتیک های خاص بر

اساس مرجع استاندارد قطر مرجع بود و ایزوله با منطقه حد واسط مهاری به عنوان حساس در نظر گرفته شد.

نهایتاً نتایج آنتی بیوگرام های انجام شده در آزمایشگاه میکروبیولوژی بیمارستان از محتوای پرونده های بیماران و دفاتر آزمایشگاهی استخراج و مورد بررسی قرار گرفت و مقاومت چند دارویی در صورت مقاومت به بیش از دو عامل آنتی بیوتیکی عنوان شد.

یافته ها

در این بررسی در مجموع ۳۹۷ بیمار با تشخیص قطعی تب تیفوئید در مرکز عفونی تبریز بستری شده بودند، که ۲۳۷ مورد مرد (۵۹/۷٪) و ۱۶۰ مورد زن (۴۰/۳٪) بودند.

در مقطع بررسی ۶ ساله به طور کلی ۵۷/۹٪ موارد تیفوئید از طریق کشت خون و ۴۲/۰۶٪ از طریق کشت مدفوع تشخیص داده شدند (جدول ۱).

جدول ۱. درصد موارد کشت های مثبت خون و مدفوع سالمونلا تیفی نسبت به کل موارد ابتلا

سال	تعداد موارد ابتلا	درصد کشت خون مثبت	درصد کشت مدفوع مثبت
۱۳۷۱	۱۰۱	۶۱/۴	۳۸/۶
۱۳۷۲	۶۳	۵۵/۶	۴۴/۴
۱۳۷۳	۷۶	۶۵/۸	۳۴/۲
۱۳۷۴	۹۱	۵۰/۵	۴۹/۵
۱۳۷۵	۴۲	۵۴/۸	۴۵/۲
۱۳۷۶	۲۴	۵۸	۴۲
جمع	۳۹۷	۵۷/۹	۴۲/۰۶

درصد مقاومت سویه های سالمونلا تیفی ایزوله شده از کشت های خون و مدفوع حداقل به یک آنتی بیوتیک به ترتیب ۷۶/۹٪ و ۷۹/۶٪ بود و بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین، آموکسی سیلین، کوتریموکسازول و کلرامفنیکل بود.

نشان می دهد، البته این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد. در منابع خارجی ابتدا در هر دو جنس یکسان گزارش شده است [۳ و ۲].

موارد مثبت کشت خون و مدفوع از لحاظ تعداد و درصد کل موارد در همان سال بررسی و مقایسه شده است. در کل ۵۷/۹٪ موارد ابتدا به سالمونلا تیغی از طریق کشت خون و ۴۲/۰۶٪ از طریق کشت مدفوع تشخیص داده شده است. در مطالعات سایر کشورها ۵۰-۷۰ درصد موارد ابتدا به سالمونلا تیغی از طریق کشت خون و ۹۰٪ از طریق کشت مدفوع تشخیص داده شده است [۱-۴].

حساسیت کشت های خون در هفته اول بیماری و حجم بیشتر خون کشت داده شده بالا بوده و با استفاده قبلی آنتی بیوتیک کاهش می یابد. حساسیت کشت های مدفوع بستگی به مقدار مدفوع کشت شده دارد و میزان مثبت شدن آن با گذشت زمان (هفته سوم بیماری) افزایش می یابد. کشت های مدفوع در بیماران با تب تیفوئیدی حاد در ۳۰٪ موارد مثبت می باشد [۱].

همچنانکه ملاحظه می شود نتایج کشت خون در مطالعه انجام گرفته و مطالعات کشورهای دیگر تقریباً مشابه بوده است. در رابطه با کشت مدفوع با توجه به اینکه این مطالعه در بیماران بستری که بیماری حاد علامت دار داشته اند انجام گرفته نتایج کشت مدفوع (۴۲/۰۶٪) با موارد تب تیفوئیدی حاد (۳۰٪) مشابه مطالعات دیگر می باشد.

در آنتی بیوگرام انجام گرفته از کشت های خون و مدفوع، ۷۶/۹٪ سویه های حاصله از کشت خون و ۷۹/۶٪ از کشت مدفوع حداقل به یک آنتی بیوتیک مقاومت نشان داده و بیشترین مقاومت به ترتیب نسبت به آمپی سیلین، آموکسی سیلین، کوترموکسازول و کلرامفنیکل بوده است.

جمعاً ۶۰ مورد سویه با مقاومت چند گانه جدا شد که ۳۴ مورد از کشت خون و ۲۶ مورد از کشت مدفوع بود که ۲۵ مورد زن و ۳۵ مورد مرد بودند (جدول ۲).

جدول ۲. تعداد موارد ایزوله های با مقاومت دارویی چند گانه (MDR) بر حسب ایزوله از مدفوع یا خون بر حسب سال

سال	ایزوله مولتی رزیستانت از کشت خون	ایزوله مولتی رزیستانت از کشت مدفوع
۱۳۷۱	۱	۱
۱۳۷۲	۱	۱
۱۳۷۳	۳	۰
۱۳۷۴	۱۵	۱۴
۱۳۷۵	۸	۶
۱۳۷۶	۶	۴
جمع	۳۴	۲۶

تعداد و درصد سویه های مقاوم سالمونلا تیغی نسبت به کل موارد کشت خون و مدفوع به ترتیب ۸/۵۷٪ و ۶/۵۵٪ و در کل ۱۵/۱۲٪ بود (جدول ۳).

جدول ۳. نسبت درصد ایزوله های با مقاومت چند دارویی (MDR)

سال	تعداد ایزوله MDR	ایزوله MDR از B/C	ایزوله MDR از S/C	ایزوله MDR از B/C و S/C
۱۳۷۱	۲	۰/۹٪	۰/۹٪	۱/۸٪
۱۳۷۲	۲	۱/۵٪	۱/۵٪	۳٪
۱۳۷۳	۳	۳/۹٪	۰٪	۳/۹٪
۱۳۷۴	۲۹	۱۶/۴۸٪	۱۵/۴٪	۳۱/۸۶٪
۱۳۷۵	۱۴	۱۹/۰۴٪	۱۴/۳٪	۳۳/۳٪
۱۳۷۶	۱۰	۲۵٪	۱۶/۴٪	۴۱/۶۶٪
جمع	۶۰	۸/۵۷٪	۶/۵۵٪	۱۵/۱۲٪

بحث

در این مطالعه از تعداد ۳۹۷ مورد ثابت شده تب تیفوئید بر اساس نتایج مثبت کشت خون و مدفوع، ۱۶۰ مورد زن (۴۰/۳٪) و ۲۳۷ مورد مرد (۵۹/۷٪) بود که با موارد ذکر شده در سایر منابع اندکی تفاوت

مدفوع (۶/۵۵٪) جدا شده است و بیشترین طرح مقاومت به آموکسی سیلین، آمپی سیلین، کلرامفنیکل و کوتریموکسازول بوده است. در گزارش مشابه از آفریقای جنوبی، از سه کودک بیمار سالمونلاتیفی با مقاومت چند گانه ایزوله شده و مقاومت آن بیشتر به آمپی سیلین، آموکسی سیلین و کوتریموکسازول و کلرامفنیکل بوده است [۱۳].

در مطالعه حاضر درصد و تعداد موارد ایزوله های با مقاومت دارویی چند گانه از سال های ۷۶-۱۳۷۱ روند صعودی داشته است. در مطالعه مشابهی که در مرکز عفونی تبریز انجام گرفته است از مجموع ۹۴ بیمار با تشخیص قطعی تب تیفوئید ۲۰ نفر مبتلا به بیماری با مقاومت چند دارویی (MDR) بودند که در کل ۲۱/۲۷٪ بیماران را تشکیل می دادند [۱۴] که در مقایسه با مطالعه حاضر تقریباً ۶٪ بر میزان بروز سویه های مولتی رزیستانت افزوده شده است که می تواند خطراتی از نظر افزایش پدیده MDR در منطقه آذربایجان شرقی در سال های اخیر باشد. این افزایش درصد مقاومت از طرفی می تواند در اثر تجویز بی رویه و غیر منطقی آنتی بیوتیک ها بدون ارزیابی نتایج کشت و آنتی بیوگرام از طرف پزشک باشد و یا در اثر قطع و یا تغییر دوز دارو توسط بیمار باشد، که نتیجه آن ایجاد ارگانیزم هایی با مقاومت دارویی چند گانه است که به درمان های ارزان و روتین پاسخ نمی دهند و منجر به استفاده از داروهای جدید از قبیل کینولون ها، سفالوسپورین های نسل سوم، مونوباکتام ها و آزیترومایسین و آرترونام می شوند [۷-۱].

البته با توجه به اینکه در کشورهای هم جوار، مناطق آندمیک با سویه های MDR وجود دارد، احتمال کسب گونه های MDR طی مسافرت هم باید در نظر گرفته شود [۱].

در حال حاضر فلئوروکینولون ها موثرترین داروهای ضد تیفوئید با مقاومت چند گانه، در مناطقی

در مطالعه مشابهی که در تهران انجام گرفت است، از مجموع ۴۰ سویه سالمونلا تیفی جدا شده از بیماران به سه داروی رده اول کلرامفنیکل، آمپی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بوده اند [۸] که الگوی مقاومتی مشابهی در این مطالعه بین این دو منطقه وجود داشته است.

در مطالعه نقلی و همکاران که در تبریز صورت گرفته است میزان مقاومت در رابطه با سالمونلاتیفی نسبت به داروهای خط اول بالغ بر ۶۸/۴٪ گزارش شد [۹] که ملاحظه می شود با گذشت زمان میزان مقاومت در مطالعه حاضر نسبت به داروهای خط اول در این شهر افزایش یافته است.

در مطالعه یادگاری نیز مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های رده اول در سال ۱۳۷۳ به میزان ۲۳/۵٪ گزارش شده است [۱۰]. در مطالعه دیگری که در اهواز انجام گرفته است مقاومت به آمپی سیلین ۷۲٪، کلرام فنیکل ۷/۳٪ و سفنی زوکسیم ۱/۶٪ بوده است [۱۱].

در مطالعه ظاهری در کرمانشاه تغییر چشمگیری در روند مقاومت نسبت به داروهای ضد سالمونلاتیفی مشاهده نگردیده است [۱۲].

ملاحظه می شود که در مناطق مختلف کشور حساسیت سالمونلاتیفی نسبت به داروهای رده اول متفاوت است. در جهان نیز الگو مقاومت سالمونلاتیفی متفاوت می باشد [۴-۱]. در حالیکه در هندوستان مقاومت نسبت به کلرامفنیکل [۴-۱] و در آفریقا به تمام داروهای رده اول وجود دارد [۱۳]، در عربستان سعودی تاکنون مقاومتی به داروهای رده اول گزارش نشده است [۴-۱].

در این مطالعه جهت تعریف سویه هایی با مقاومت چند گانه به صورت مقاومت به بیش از دو آنتی بیوتیک در نظر گرفته شده است.

در کل ۶۰ مورد ایزوله با مقاومت چند گانه، ۳۴ مورد از کشت خون (۸/۵۷٪) و ۲۶ مورد از کشت

۸- رسولی نژاد مهرناز، شکری مهیار، حمیدی کناری ابوالحسن. بررسی موارد سالمونلاتیفی مقاوم به آنتی بیوتیک های رده اول، پنجمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، تهران، آذرماه ۱۳۷۵.

۹- نقیلی بهروز، مقدس پور سید ابراهیم، مجیدپور علی، پهلوان زاده حسین. بررسی روند مقاومت سویه های سالمونلا نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف، پنجمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، تهران، آذرماه ۱۳۷۵.

۱۰- یادگاری داود. بررسی مقاومت چند دارویی در کودکان مبتلا به تیفوئید، ششمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی شیراز سال ۱۳۷۶.

۱۱- رفیعی شمس ا...، کجیاف محمدجواد. بررسی میزان مقاومت سالمونلا تیفی نسبت به آنتی بیوتیک ها در اهواز، هفتمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ۱۳۷۷.

۱۲- ظاهری شهرداد. مطالعه اپیدمیولوژیک و کلینیکال تب روده در پناهندگان عراقی که در سال ۱۳۷۰ در بیمارستان سینای کرمانشاه بستری گردیده اند. پایان نامه دکترا، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، سال ۱۳۷۶.

13- Covadia YM, Gathiram V, Bhamjee A, Garratt RM, Mlisana K, Pillay N, et al. An out break of multiresistant Salmonella typhi in south Africa. Q J Med. 1992 Feb; 82(298): 91-100.

۱۴- شرافتی بهزاد. بررسی و مقایسه عوارض ریوی تب تیفوئیدی در بیماران حساس به دارو و بیماران با مقاومت چند دارویی در بیمارستان های هفتم تیر و سینای تبریز طی سال های ۷۷-۱۳۷۳، پایان نامه دستیاری عفونی، ۱۳۷۷.

که مقاومت به کینولون ها پدیده ناشیایی است، به حساب می آیند سفالوسوپرین ها نظیر سفتریاکسون، سفیکسیم، سفوتاکسیم، سفوپرازون، ماکرولیدها و آزیترومایسین بر تیفوئیدهایی با مقاومت دارویی چند گانه موثرند [۴-۱].

با توجه به ظهور اخیر سویه های مولتی رزیستانت سالمونلاتیفی و روند صعودی آن در برخی از مناطق کشور، شروع منطقی درمان تیفوئید بر اساس نتایج کشت و آنتی بیوگرام توصیه می شود. از موارد دیگری که جهت کاهش مقاومت سالمونلاتیفی اهمیت دارد، آموزش به بیماران جهت تکمیل دوره درمانی می باشد.

منابع

- 1- Parry CM, Tinhchien T, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002; 347 (20): 1770-80.
- 2- Miller SI, Pegues DA. Salmonella species, including Salmonella typhi. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Disease 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2344-56.
- 3- Lesser CF, Miller SI. Salmonellosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 970-3.
- 4- Kaplana D, Colberg MB, Rubin RH. Salmonella Infectious In: Gorbach Infectious Disease. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 699-710.
- 5- Yousaf M, Sadick A. Ofloxacin in the treatment of typhoid fever unresponsive to chloramphenicol. Clinical Ther. 1990; 12(1): 44-7.
- 6- Glens T. Derriere to the future: Is It Time To Re think How we use Antimicrobial Agents? Clinical Inf Dis. 2001; 32(8): 1189-90.
- 7- Tenover FC. Development and spread of antimicrobial agents: an overview. Clin Infect Dis. 2001 Sep; 33(Suppl3): S108-15.