

BACTERIAL RESISTANCE IN HOSPITALIZED PATIENTS

Marija Darkovska-Serafimovska

Faculty of Medical Sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of Macedonia

marija.darkovska@ugd.edu.mk

Tijana Serafimovska

Faculty of Pharmacy, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of Macedonia

Vaso Taleski

Faculty of Medical Sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of Macedonia

Abstract: Hospital associated infections contribute to 99,000 deaths each year in the United States and 25.000 in Europe. Bacterial resistance complicate the treatment and represents a major healthcare issue. Irrational use of antibiotics is known to be one of the main causes of increase in bacterial resistance. In April 2016, WHO expressed regret that health services in the world are not doing enough when it comes to the use of antibiotics, which leads to increasing resistance to them, sometimes results in death, even in cases where disease usually can be easy to treat. Seriousness of the situation regarding the development of bacterial resistance requires extensive research on this phenomenon, constantly monitoring the spread of resistance in bacteria and publishing the results.

The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) is the largest system for antimicrobial resistance (AMR) surveillance in Europe, reporting only data from invasive isolates (blood and cerebrospinal fluid). EARS-Net data have important impact in raising awareness at the political level, among public health officials, in the scientific community, and among the public. Appointed representatives report routine clinical antimicrobial susceptibility data from local and clinical laboratories to ECDC from the Member States. CAESAR is a network of national AMR surveillance systems and includes all countries of the WHO European Region that are not part of the EARS-Net (including Republic of Macedonia).

In a new report released by the US Center for Control and Prevention of Disease, report that the reason for a number of previously routinely curable diseases to become incurable is the lack of new antibiotics, together with excessive prescribing of existing ones. According to official data, bacterial resistance is lowest in countries where guidelines for prescribing and use of antibiotics are consistently implemented, such as the Scandinavian countries, the Netherlands, Germany and Great Britain. In this paper, as a source of data on the phenomena of bacterial resistance, have been used published scientific papers in relevant journals (PUBMED) in the last fifteen years. As a criterion for evaluating the study were used potential analyzes, diagnostic criteria, appropriate selection of patients with infections caused by bacteria and therapy. The results for the average use of antibiotics show the existence of seasonal variations in the prescribing of antibiotics, for example, the prescription in the winter period is about 15% higher than in the summer period. Although the bactericidal effect of penicillin is still relatively well preserved, their use in hospitals in many European countries is low. The results of analysis showed that amikacin and a combination of ampicillin + sulbactam were the most used in children up to the age of two. The most common is use of antibiotics in treatment of respiratory infections, at the pulmonary departments. The most common cause of urinary tract infections is *Escherichia coli*. In the samples of the gastrointestinal tract, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa* are most often isolated. Studies conducted at neonatal departments showed increase of isolated coagulase negative *Staphylococcus* spp. in blood samples. *E. coli* as the most common cause of urinary tract infections has shown resistance (about 30%) to ceftriaxone. High resistance and multiresistance according to the literature data shows coagulase negative *Staphylococcus* spp. *Enterococcus* spp. takes a more prominent place among the causes of hospital infections. The percentage of resistance of these bacteria to gentamicin ranges from 48-66.7%.

Keywords: antibiotics, bacterial resistance, multidrug resistance.

БАКТЕРИСКАТА РЕЗИСТЕНЦИЈА КАЈ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Марија Дарковска-Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“–Штип, Република Македонија

marija.darkovska@ugd.edu.mk

Тијана Серафимовска

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“–Скопје, Република Македонија

Васо Талески

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“–Штип, Република Македонија

Резиме: Болнички стекнатите инфекции причинуваат околу 99,000 смртни случаи секоја година во САД и 25.000 во Европа. Бактериската резистенција ја компликува терапијата и претставува голем здравствен проблем. Нерационалната употреба на антибиотици е една од најзначајните причини за зголемување на резистенцијата. Во април 2016 година, СЗО изрази жалење поради тоа што здравствените служби во светот не прават доволно кога станува збор за употребата на антибиотиците, што оди во прилог на сè поголемата отпорноста кон нив и резултира и со смртни исходи, дури и во случаи кога станува збор за болести кои вообичаено релативно лесно се лекуваат. Сериозноста на состојбата во однос на развојот на бактериската резистенција, бара опширно истражување на овој феномен, постојано следење на ширењето на резистенцијата на бактериите и објавување на резултатите кои се поврзани со овој проблем.

The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) е најголемиот систем за следење на антимикуробната резистенција (AMR) во Европа, и дава податоци само за инвазивни изолати (од крв и цереброспинална течност). Податоците од EARS-Net имаат важно влијание во подигање на свеста на политичко ниво, кај здравствените авторитети, во научната заедница и кај народот. Назначени претставници, податоците за клиничка антимикуробна осетливост добиени од локалните лаборатории од рутинска работа ги доставуваат до European Center for Disease Control (ECDC) од земјите членки на EU. CAESAR е мрежа на национални AMR системи за надзор која ги вклучува сите земји во европскиот регион кои не се членки на EARS-Net (вклучително и Република Македонија).

Во новиот извештај објавен од страна на американскиот Центар за контрола и превенција на болести се вели дека причината за тоа што голем број претходно рутински болести стануваат неизлечиви е недостигот од нови антибиотици, заедно со прекумерното препишување на постојните. Според официјалните податоци, бактериската резистенција е најниска во земјите во кои насоките за пропишување и користење на антибиотици доследно се спроведуваат, како на пример Скандинавските земји, Холандија, Германија и Велика Британија. Во овој труд како извор на податоци за феноменот на бактериската резистенција користени се публикувани научни трудови во последните петнаесет години во релевантни списанија (PUBMED). Како критериум за оценување на студијата користени се потенцијални анализи, дијагностички критериуми, соодветна селекција на пациенти со инфекции предизвикани од бактерии и терапијата. Резултатите за просечна употреба на **антибиотици** покажуваат постоење на сезонски варијации при пропишување на антибиотиците, со тоа што пропишувањето во зимскиот период е за околу 15% поголемо во однос на летниот период. Иако бактерицидното дејство на пеницилините е сè уште релативно добро зачувано, нивната употреба во болниците во многу европски земји е мала. Резултатите од анализата покажале дека кај деца до двегодишна возраст најмногу биле користени амикацин и комбинација на ампицилин + сулбактам. Најчеста е употребата на антибиотици кај респираторните инфекции, на одделенијата за пулмологија. Најчест причинител на инфекции на уринарниот тракт е *E. coli*. Во примероците на гастроинтестиналниот тракт, најчесто се изолираат *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Студиите спроведени на неонатални одделенија покажале пораст на изолиран коагулаза негативни *Staphylococcus* spp. во примероци од крв. *E. coli* како најчест причинител на инфекции на уринарниот тракт покажала резистенција (околу 30%) на цефтриаксон. Висока резистенција и мултирезистенција според литературните податоци покажува коагулаза негативен *Staphylococcus* spp. *Enterococcus* spp. зазема се позначајно место меѓу причинителите на болнички инфекции. Процентот на резистенција на оваа бактерија на гентамицин се движи од 48 – 66,7%.

Клучни зборови: антибиотици, резистенција, мултирезистенција.

ВОВЕД

Резистенцијата на бактериите е природен биолошки феномен во нивната борба за опстанок. Истата може да биде вродена (конститутивна) и стекната (индуцирана). Здравствената и научната јавност во светот придава големо значење на следењето на резистенцијата на различни соеви на бактерии. Според резултатите од мултинационалната студија EASAC (European Academies Science Advisory Council, 2007) во земјите на

Европската Унија (ЕУ), годишно се хоспитализираат околу два милиони жители поради инфективни заболувања, а умираат околу двесте илјади. Поради сериозноста на ситуацијата во поглед на развојот на бактериската резистенција, неопходно е опсежно истражување на овој феномен, постојано следење на ширењето на бактериската резистенција и објавување на резултатите кои се однесуваат на овој проблем.^[1,2] Пријавувањето на резистенцијата на бактериите и следењето на употребата на антибиотиците, денес е обврска на сите земји. Најзагрозена популација за заболување од акутна инфективна болест кај која причинител е некоја резистентна бактерија се децата. Како причини за често заболување на децата од бактериски инфекции во литературата се наведуваат: колективното сместување (градинки, училиште), нехигиенски услови на живот, недоволно ефикасен имун систем, како и нерационално, емпириско и преобемно давање на антибиотици (особено неоправдано кај вирусни инфекции).^[2-6] Бактериите изолирани кај деца до двегодишна возраст покажуваат поголем процент на резистентност на антибиотици во однос на бактериите изолирани кај постари деца.^[7,8] Бактериите изолирани во болниците се порезистентни од оние изолирани во примарната здравствена заштита.^[9-11] Ситуацијата е особено проблематична на универзитетските клиници каде доаѓаат пациенти и од други регионални болници, а кои веќе примале некаква антибактериска терапија, што ја зголемува можноста за појава на резистентни и мултирезистентни бактериски соеви.^[12]

Меѓу болестите кои се прогласени за „алармантна закана“ се тешки форми на дијареа предизвикани од клостридиум, инфекции предизвикани од гонореја, но најсериозни според податоците се ентеробактериите кои предизвикуваат релативно нови и ретки, но смртоносни инфекции, а се отпорни на антибиотиците – карбапенеми. За таквите инфекции се наведува дека не можат да бидат излекувани ниту со т.н. „резервни антибиотици“. Факт е дека веќе подолг временски период не е синтетизиран ниту еден нов антибиотик, што дополнително ја отежнува борбата против бактериските соеви.^[13-15]

Постојат изразени географски варијации во учеството на поедини резистентни соеви, како предизвикувачи на бактериските инфекции и обемот на пропишување на антибактериските лекови. Следењето на обемот на употребата на антибиотиците и бактериската резистенција е од големо значење, бидејќи обезбедуваат адекватни податоци за делотворноста на антибиотиците, што овозможува пропишување на најефикасна терапија и придонесува за рационална употреба на истите.^[16]

Глобалната криза предизвикана од антимицробната резистенција, ја алармираше СЗО да усвои Глобален план за акција (GAP) за борба против антимицробна резистенција, во 2015 година. Овој план опфаќа пет стратешки цели:

- подобрување на свеста и разбирањето за антимицробната резистенција преку ефикасна комуникација, едукација и обука;
- зголемување на знаењата преку надзор и научно истражувачка работа;
- намалување на инциденцата на инфекциите преку ефективни санитарни мерки, хигиена и превентивни мерки;
- оптимизирање на употребата на антимицробните лекови кај луѓето и животните;
- Развој на економски одржливи инвестиции за нови лекови, дијагностички системи и вакцини.

ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРНИТЕ ПОДАТОЦИ

Како извор на податоци за феноменот на бактериската резистенција користени се публикувани научни трудови во последните петнаесет години во релевантни списанија (PUBMED). Како критериум за оценување на студијата користени се потенцијални анализи, дијагностички критериуми, соодветна селекција на пациенти со инфекции предизвикани од бактерии и терапијата. Во сите овие студии, бактерискиот сој се смета за мултирезистентен доколку истовремено е резистентен на три или повеќе класи на антибиотици. Идентификувани и вклучени во обработката на податоците беа 42 оригинални студии.

Употреба на антибиотици

Анализираните податоци достапни од базата за податоци за болници и општа пракса во рамките на проектот SACAR (Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance)[17], покажуваат постоење на сезонски варијации при пропишување на антибиотиците, со тоа што пропишувањето во зимскиот период е за околу 15% поголемо во однос на летниот период.

Овие разлики меѓу одделни годишни времиња најмалку се изразени во северните земји на ЕУ, а најмногу во источно-европските земји каде и употребата на антибиотици била значително поголема.[17,18]

Иако бактерицидното дејство на пеницилините е сè уште релативно добро зачувано, нивната употреба во болниците во многу европски земји е мала.[16]. Студијата спроведена на Универзитетот во Калифорнија Сан

Франциско (University of California San Francisco - UCSF, 2013), потврдува дека од 16 класи на антибактериски лекови кои се употребувале, пет класи се сметаат за безбедни за педијатриска употреба: бета-лактами + инхибитор, перорални и парентерални цефалоспорини, макролиди и аминокликозиди. Слични резултати опишани се и после испитувањето на спроведено во Кина во периодот од 2002 – 2006 год., каде е утврдено дека најчесто употребувани антибиотици во пет детски болници се амоксицилин + клавулинска киселина, како и парентерални цефалоспорини.[19] Резултатите од двомесечната студија[20] на Универзитетската клиника во Бари, Италија, покажале дека кај деца до двегодишна возраст најмногу биле користени амикацин и комбинација на ампицилин + сулбактам. Најчеста е употребата на антибиотици кај респираторните инфекции, на одделенијата за пулмологија.[2,21,22] Резултатите од мултицентричната мултинационална студија, спроведена во рамките на проектот ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children) во септември 2011.год., во рамките на која се обработени еднодневни податоци за употребата на антимикробни лекови кај хоспитализирани деца во 73 болници во светот, укажува на висок обем на употреба на антибиотици има и на одделенијата за детска хематологија/онкологија.[23] Студија спроведена во текот на 1992 година во три Универзитетски болници во Естонија, Шведска и Шпанија покажала дека употребата на антибиотици на хируршките одделенија е за 30-50% поголема во однос на останатите одделенија.[24]

Анализа на бактериолошки наоди

Еден од предусловите за оптимално делување на антибиотиците е пред почетокот на терапијата да се земе примерок од пациентите за микробиолошка анализа и од него да се изолира причинителот на инфекцијата. Најчесто изолирана бактерија од хемокултурите е коагулаза негативен *Staphylococcus* spp., која вообичаено е нормално присутна на кожната флора на човекот. Затоа, многу важна е правилна интерпретација на бактериолошки позитивен наод на хемокултура,[25] Студија во Англија, спроведена на неонатални одделенија во периодот од 1992 до 2005 год. покажала пораст за 112% на изолирани коагулаза негативни *Staphylococcus* spp. во примероци од крв, што делумно било објаснето со зголемената употреба на централни васкуларни катетери во тој период.[17] Во студија спроведена во тригодишен период (2001 - 2004 год.) во болницата во Хјустон (САД), во примероци од респираторен тракт, опишан е двојно зголемен број на изолати во кои има *S. aureus* (771/1562), што е објаснето со зголемената вируленција на оваа бактерија.[26] *E. coli*, која е најчест причинител на инфекции на уринарниот тракт, била најчесто изолирана бактерија од примероци на урина.[27,28] Во примероците на гастроинтестиналниот тракт, најчесто се изолирани *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* (16,5%) и *Pseudomonas aeruginosa* (15,8%). Резултатите од ретроспективната студија спроведена во болница во Каракас (Венецуела) од 1997 до 2003 год. покажуваат присуство на *Pseudomonas aeruginosa* кај 7% од позитивните примероци од ГИТ.[29]

Резистенција и мултирезистенција на најчесто изолирани бактерии

Според литературните податоци, нивото на резистенција на бактериите изолирани во болниците е поголемо во однос на општата пракса.^[30] Болниците најчесто се сметаат за жаришта за појава на резистенција и мултирезистенција.^[1] *E. coli*: едногодишна проспективна студија спроведена во Анкара (Турција) покажала резистенција на *E. coli*, изолирана при уринарни инфекции, кај околу 30% на цефтриаксон. Резистенцијата на ампицилин опишана во оваа студија е 74,2%.^[27] Многу автори сметаат дека вака високиот процент на резистенција на *E. coli* е последица на нерационална, профилатичка и преобемна употреба на антибиотици во општата пракса.^[27,28,31,32]

S. aureus: оваа бактерија најчесто е изолирана од примероци од респираторниот тракт и во релативно мал процент е мултирезистентна (околу 10%). Врз основа на резултатите од петгодишни ретроспективни студии спроведени во 300 болници ширум САД, утврден е пораст на метицилин-резистентен *S. aureus* (MRSA) изолиран од брис на грло (11,8% во 2001, 28,1% во 2006 год.).^[33]

Коагулаза негативен *Staphylococcus* spp: според литературните податоци е високо резистентен и мултирезистентен, за што повторно како причина се наведува неадекватна употреба на антибиотици.^[34] Оваа бактерија изолирана е во главно од примероци од крв и брисеви од катетер. Осетливоста на оваа бактерија останала сочувана единствено на ванкомицин и теикопланин. На фусидинска киселина забележана е резистенција од околу 30%. Исто така, изолати од болнички материјал, покажале значителна резистентност на оваа бактерија на линкозамин и макролиди.^[25]

K. pneumoniae која како причинител на сепса кај новороденчиња, особено во земјите во развој каде предизвикува сериозни компликации, била најчесто изолирана од примероци на респираторниот тракт и покажала висок процент на резистенција на многу класи на антибиотици: на цефотаксим (повеќе од 50%), на ампицилин и гентамицин (повеќе од 70%), што е нотирано во студиите спроведени во Азија, Африка и

Јужна Америка.^[25] Изолатите на оваа бактерија од хемокултури покажала значително голема резистенција на аминокгликозиди.^[28] Според резултатите од студијата спроведена во Анкара (Турција), изолатите од *K. pneumoniae* од примероци од урина покажале резистентност и на инхибитори на синтеза на фолат, околу 35%.^[27]

Pseudomonas aeruginosa е чест причинител на болнички инфекции.^[35] Во најголем процент изолирана е од примероци од респираторен тракт, помалку од примероци од урина и ГИТ. Оваа бактерија покажува 100% резистентност на инхибиторите на синтеза на фолат и на цефтриаксон.^[36] Исто така, покажува висока резистентност (околу 90%) на антибиотици кои вообичаено се пропишуваат во општата пракса како: амоксицилин, нитрофурантоин и цефалексин.^[37] 60% од изолатите биле осетливи единствено на кинолони.^[28]

Acinetobacter spp.: исто така се покажал високорезистентен на повеќето испитувани антибиотици, а добри резултати во лекувањето постигнати се со комбинација на некој беталактамски антибиотик и аминокгликозид.^[38] Мултирезистенцијата на Грам-негативните бактерии претставува голем проблем во болниците, бидејќи лесно се пренесува преку контакт, а ширењето на резистенцијата погодува голем број болни на мал простор, особено кај имунолошки компромитирани пациенти.^[13]

Enterobacter spp. во земјите во развој е чест причинител на бактериемии и сериозни компликации кај новороденчиња. Студијата од ова истражување, на изолати од респираторниот и гастроинтестиналниот тракт, покажала висок процент на резистентност на пеницилини и цефалоспорини, што е последица на продукција на бета-лактамази.^[25] Во Шведска кај возрасни, оваа бактерија покажала резистентност на цефотаксим кај 20 – 33%.^[39]

Enterococcus spp. зазема се позначајно место меѓу причинителите на болнички инфекции.^[40] Изолатите од узорци од урина покажале најнизок процент на мултирезистенција (околу 36%), додека кај изолатите од ГИТ, крв и брисеви од катетери резистенцијата е далеку поголема (околу 88%) на сите испитувани класи на антибиотици.^[41] Според резултатите на меѓународниот проект SENTRY (The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program), кој вклучил околу 70 микробиолошки лаборатории ширум светот, во периодот од 1997 до 1999 год. утврден е поголем процент на резистенција на оваа бактерија на гентамицин (48 – 66,7%).^[42] Најзначајни бактериски причинители кои се мултирезистентни (MDR) со ограничени можности за терапија се:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Staphylococcus aureus* (MRSA)

ЗАКЛУЧОК

Согласно литературните податоци, најголем обем на употреба на антибиотици има на клиниките за хирургија. Најупотребувани антибиотици се парентерални и перорални цефалоспорини, комбинации на бета-лактами + инхибитор (клавулинска киселина), макролиди и аминокгликозиди. Просечната употреба на антибиотици во текот на летниот период е во просек помала за околу 15% во споредба со зимскиот период. Најчесто изолирани бактерии од примероците кај пациенти со болнички инфекции биле: *E. coli*, *S. aureus*, коагулаза негативен *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Enterobacter spp.* Мултирезистентност е потврдена кај скоро сите изолати од кои се изолирани *Enterobacter spp.* и *Acinetobacter spp.* Кај изолати на *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, резистентноста е потврдена кај повеќе од 50% од изолатите.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.
- [2] Henderson KL, Muller-Pebody B, Johnson AP, Goossens H, Sharland M; ARPEC Group. First set-up meeting for Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC). Euro Surveill. 2009 Nov 12;14(45). pii: 19404.

- [3] Quinonez J. Overview of Antimicrobial Resistance. American Academy of Pediatrics 2004. National Conference/Exhibition Highlights.
- [4] Hahn GH, Koch A, Melbye M, Molbak K. Pattern of drug prescription for children under the age of four years in a population in Greenland. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):99-106.
- [5] Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics.* 2004;113(6):1816-9.
- [6] Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sorethroat. *JAMA.* 2005;294(18):2315-22.
- [7] Bartoloni A, Pallecchi L, Benedetti M, Fernandez C, Vallejos Y, Guzman E, Villagran AL, Mantella A, Lucchetti C, Bartalesi F, Strohmeyer M, Bechini A, Gamboa H, Rodriguez H, Falkenberg T, Kronvall G, Gotuzzo E, Paradisi F, Rossolini GM. Multidrug-resistant commensal *Escherichia coli* in children, Peru and Bolivia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(6):907-13.
- [8] Al-Tawfiq JA. Antibiotic resistance of pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* in a Saudi Arabian hospital from 1999 to 2004. *Med Sci Monit.* 2006;12(11):CR471-5.
- [9] Al-Tawfiq JA, Anani AA. Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infections in a Saudi Arabian hospital. *Chemotherapy.* 2009;55(2): 127-31.
- [10] Al-Tawfiq JA. Increasing antibiotic resistance among isolates of *Escherichia coli* recovered from inpatients and outpatients in a Saudi Arabian hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(7):748-53.
- [11] Fritzsche M, Ammann RA, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(3):233-5.
- [12] Arsenijević Lj, Popović N, Gojnić M. Nozokomijalne infekcije u jedinici intenzivne terapije Klinike za Ginekologiju. *Med Pregl.* 2006;59(3-4):165-8.
- [13] Sharma R, Sharma CL, Kapoor B. Antibacterial resistance: current problems and possible solutions. *Indian J Med Sci.* 2005;59(3):120-9.
- [14] Cars O, Anthony S, Hogberg L, Manz C. Innovating for Antibacterial Resistance. *ESCMID News.* 2007;02:22-4.
- [15] Cars O, Hogberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS, So AD, Tomson G. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ.* 2008;337:a1438.
- [16] Cizman M, Beovic B, Krcmery V, Barsic B, Tamm E, Ludwig E, Pelemis M, Karovski K, Grzesiowski P, Gardovska D, Volokha A, Keuleyan E, Stratchounski L, Dumitru C, Titov LP, Usonis V, Dvorak P. Antibiotic policies in Central Eastern Europe. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(3):199-204.
- [17] Sharland M; SACAR Paediatric Subgroup. The use of antibacterials in children: a report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Aug;60 Suppl 1:i15-26.
- [18] Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H; ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jan;16(1):115-23.
- [19] Zhang W, Shen X, Bergman U, Wang Y, Chen Y, Huang M, Zeng Q, Wei J, Lu Q, Wang G, Deng L, Wang X, Yao K, Yu S, Yang Y. Drug utilisation 90% (DU90%) profiles of antibiotics in five Chinese children's hospitals (2002-2006). *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Sep;32(3):250-5.
- [20] Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007 Aug;29(4):361-7.
- [21] Sarahroodi S, Arzi A. Self medication with antibiotics, is it a problem among Iranian college students in Tehran. *J Biol Sci.* 2009;9:829-32.
- [22] Chiang WC, Teoh OH, Chong CY, Goh A, Tang JP, Chay OM. Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community-acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore. *Respirology.* 2007 Mar;12(2):254-61.
- [23] Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H; ARPEC Project Group Members. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):e242-53.
- [24] Kiiwet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, Berez R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(3):277-80.

- [25] Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005;365(9465):1175-88.
- [26] Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006 Jul;17(3):113-9.
- [27] Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M, Yalçinkaya F. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Nov;28(5):413-6.
- [28] Ilić K, Jakovljević E, Škodrić-Trifunović V. Social-economic factors and irrational antibiotic use as reasons for antibiotic resistance of bacteria causing common childhood infections in primary healthcare. *Eur J Pediatr*. 2012 May;171(5):767-77.
- [29] Rodriguez-Morales AJ, Rodriguez CN, Garcia A, Pastran B, Jimenez I, Mejjomil P. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pediatric infections. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):84-5.
- [30] Bradley JS, American Academy of Pediatrics (AAP). Antibiotic Resistance and the Impact on the Health of Children: the Need for More Safe and Effective Antibiotics and Better Antimicrobial Stewardship. Committee on Energy and Commerce Health Subcommittee, U.S. House of Representatives. June 9, 2010
- [31] Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, Uz E. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. *Int Urol Nephrol*. 2009 Dec;41(4):953-7.
- [32] Matto TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr*. 2009 Apr;21(2):203-6.
- [33] Naseri I, Jerris RC, Sobol SE. Nationwide trends in pediatric *Staphylococcus aureus* head and neck infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jan;135(1):14-6.
- [34] Kamat U, Ferreira A, Savio R, Motghare D. Antimicrobial resistance among nosocomial isolates in a teaching hospital in goa. *Indian J Community Med*. 2008 Apr;33(2):89-92.
- [35] Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1612-5.
- [36] Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al ed. *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. 2008;36(5):421-6.
- [37] Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and treatment. *Infection*.
- [38] Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S95-9.
- [39] Hanberger H, Burman LG, Cars O, Erlandsson M, Gill H, Nilsson LE, Nordlinder D, Walther SM; ICU STRAMA Study Group. Low antibiotic resistance rates in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp but not in *Enterobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa*: a prospective observational study in 14 Swedish ICUs over a 5-year period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Aug;51(7):937-41.
- [40] Turnidge J. Multiresistant organisms at the front line. *Aust Prescr*. 2010;33:68–71.
- [41] Kapoor L, Randhawa VS, Deb M. Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(2):101-3.
- [42] Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S81-93.