

Značaj monitoringa rezistencije bakterija na antimikrobna sredstva *

Ružica Ašanin, D. Mišić, D. Krnjaić

S a d r Ź a j : Problem rezistencije bakterija na antimikrobna sredstva nije tako jednostavan kao u pionirskim danima njihove primene. Velika upotreba antibiotika i hemioterapeutika doprinela je da mnogi sojevi bakterija ispoljavaju ne samo rezistenciju već i multipnu rezistenciju na veći broj, a u nekim slučajevima i na sva korišćena antimikrobna sredstva. Imajući to u vidu, brojna naučna istraživanja ukazuju na kontinuirano pojavljivanje i širenje rezistencije kod bakterija i opravdan strah od pojave fatalnih infektivnih oboljenja bez mogućnosti efikasne antimikrobne terapije. Stoga je problem aktuelan ne samo na lokalnom već i na globalnom nivou, posebno ako se zna da antibiotici i hemioterapeutici deluju ne samo na patogene već i na saprofitne bakterije, dovodeći do supresije rasta ili eliminisanja osetljivih sojeva. Ova njihova osobina predstavlja ne samo zdravstveni već i ekološki problem zbog favorizovanja rasta malobrojnih rezistentnih sojeva bakterija. Kontinuiran i jak selektivni pritisak antimikrobnih sredstava korišćenih u humanoj, veterinarskoj medicini i poljoprivredi, udružen sa genetskim sposobnostima bakterija uzrokuje pojavu sve većeg broja rezistentnih sojeva patogenih bakterija. U intenzivnim uslovima držanja životinja, pojava većeg broja rezistentnih sojeva patogenih bakterija je još više potencirana primenom antibiotika i hemioterapeutika u preveniranju bolesti, zatim kao faktora rasta i u lečenju, ali u mnogo većim količinama. Iz tih razloga se i govori o prevalenciji rezistencije bakterija kod domaćih životinja koja je u direktnoj korelaciji sa količinom utrošenih antimikrobnih preparata. Ovo posebno ima značaja kada se radi o domaćim životinjama čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi.

Ključne reči: bakterije, rezistencija, antimikrobna sredstva

IMPORTANCE OF MONITORING BACTERIA RESISTANCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS

A b s t r a c t : Problem of bacteria resistance on antimicrobial agents is not as simple as in the first days of their application. Increased use of antibiotics and chemotherapeutics contributed that a lot of bacteria strains show not only resistance, but also a multiple resistance to a great number, in some cases even to all used antimicrobial agents. Having that in mind, a great many of scientific investigations pointed out a continual appearance and spreading of bacteria resistance as well as to a justified fear of fatal infectious diseases emerging, without possibility of an efficient antimicrobial therapy. Therefore, the problem becomes very relevant on both local and global levels, especially if it is well known that antibiotics and chemotherapeutics have the effect both on pathogenic and saprophyte bacteria, leading into a growth suppression or elimination of sensitive strains. This characteristic represents both health and ecological problem because of favouring growth of a small number of resistant bacteria strains. Continual and strong selective pressure of antimicrobial agents used in human veterinary medicine, together with genetic abilities of bacteria, brings about emergence of greater number of resistant pathogenic bacteria strains. In intensive farming the emergence of greater number of resistant pathogenic bacteria strains is strengthened by antibiotics and chemotherapeutics application in diseases prevention, as well as growth factor, and in healing, but in larger quantities. For these reasons, the prevalence of bacteria resistance in domestic animals, which is in direct correlation with quantity of applied antimicrobial agents, is discussed. This is especially significant in case of domestic animals which products are used in human nutrition.

Key words: bacteria, resistance, antimicrobial agent

PRIMENA ANTIBIOTIKA I HEMIOTERAPEUTIKA

Postoji značajna razlika između strategija primene antibiotika i hemioterapeutika u veterinarskoj i u humanoj medicini. Kod životinja, antibi-

otici se koriste kao stimulatori rasta, u preveniranju i terapiji bakterijskih bolesti, i istovremeno se daju velikom broju životinja. Kada su ljudi u pitanju, antibiotici se uglavnom primenjuju u terapiji obolelih osoba, isključivo pojedinačno. Primenu antibiotika i hemioterapeutika kod životinja u većini zemalja u svetu sprovodi veterinarska služba u okviru monitoringa upotrebe ovih sredstava.

Korišćenje antibiotika i hemioterapeutika kao faktora rasta u subterapijskim dozama kod domaćih životinja je prethodnih godina kritikovano od strane

* Uvodni rad saopšten na međunarodnom 53. savetovanju industrije mesa 13-15. juna 2005. godine, Vrnjačka Banja

AUTORI: dr Ružica Ašanin, redovni profesor, Dušan Mišić, asistent pripravnik, dr Dejan Krnjaić, docent, Katedra za mikrobiologiju, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

naučnih krugova i šire javnosti upravo zbog potencijalne opasnosti od pojave i širenja rezistentnih sojeva bakterija. Po prvi put primenu antimikrobnih sredstava u cilju poboljšanja proizvodnje kod domaćih životinja razmatrali su *Moore i sar.* 1946. godine. Kasnije su, na osnovu istraživanja 1949. godine, *Stokstad i sar.*, kao i *Jukes*, izneli podatke da hlortetraciklin primenjen u niskim, subterapijskim dozama u stočnoj hrani za piliće i svinje, doprinosi boljoj konverziji hrane, a time i bržem prirastu. Prema podacima iz literature, primena antibiotika i hemioterapeutika doprinosi povećanju proizvodnje čak za 8-10 procenata. U SAD, Food and Drug Administration (FDA) je u ove svrhe odobrila primenu penicilina i hlortetraciklina 1951., zatim 1953. godine i oksitetraciklina. U zavisnosti od načina uzgoja životinja, upotreba antimikrobnih sredstava kod životinja se drastično razlikuje od države do države. Kod intenzivnog načina držanja životinja, za razliku od ekstenzivnog, upotrebljavaju se mnogo veće količine antibiotika i hemioterapeutika, posebno kod živine i svinja. Tako se, na primer, u koncentraciji nižoj od 200 g po toni stočne hrane u SAD utroši 88% celokupne količine antimikrobnih sredstava kod domaćih životinja, uključujući 80% populacije živine, 75% svinja, 60 % tovnih junadi i 75% krava muzara. Rezistencija *E.coli* izolovane od životinja u intenzivnoj proizvodnji na tetraciklin i ampicilin prisutna je kod 49-96%, odnosno, 13-77% ispitanih sojeva sa velikog broja farmi u U.S.A. (Committee on Human Health, 1989). U ranijim ispitivanjima Siegela i saradnika, 1974. godine, prevalencija rezistencije bila je značajno niža i kod goveda u Montani, gde su svi ispitani sojevi *E.coli* bili osetljivi na tetraciklin, a samo 1% sojeva odlikovao se rezistencijom na ampicilin.

Brennenkmeiyer je 1996. godine izneo podatke koji govore o ostvarivanju efikasnosti hemioterapijskih sredstava kao faktora rasta primenjenih u subterapijskim dozama na više načina:

- Supresijom rasta oportunističkih bakterija koje mogu dovesti do pojave blagih i inaparentnih infekcija;
- Smanjivanjem produkcije toksina bakterija koji mogu dovesti do slabijeg rasta;
- Manjim iskorišćavanjem hranljivih sastojaka od strane bakterija;
- Većim stvaranjem vitamina i određenih hranljivih jedinjenja od strane bakterija;
- Povećanjem absorpcije hranljivih materija iz lumena creva;
- Snižanjem produkcije amonijaka u crevima;

- Izostajanjem imunološkog "stresa", smanjenom sintezom antitela i povećanom sintezom proteina mišićne mase.

U svetu se u periodu od 1960. do 1990. godine u ove svrhe koristilo između 40% i 50% celokupne količine proizvedenih antibiotika i hemioterapeutika. Antibiotici se i danas koriste kao faktori rasta u svim zemljama sveta izuzev Švedske i Danske. U zemljama EU postoji restriktivna upotreba antimikrobnih sredstava kao promotera rasta. Međutim u SAD se i dalje koriste penicilini i tetraciklini za ovu namenu, a njihova primena kao promotera rasta je zabranjena u Velikoj Britaniji još pre 30 godina. Veliki broj autora ističe neophodnost upotrebe antibiotika i hemioterapijskih sredstava u postojećim tehnološkim uslovima proizvodnje. Izbacivanje njihove primene kao promotera rasta dovelo bi do povećanja morbiditeta i mortaliteta životinja, smanjenja prirasta i povećanja troškova proizvodnje. Viši troškovi proizvodnje automatski bi se odrazili i na cene namirnica animalnog porekla.

Većina antibiotika i hemioterapeutika koji se koriste kao faktori rasta kod domaćih životinja, izuzev flavomicina, karbadoksa i olakvindoksa, deluje uglavnom na Gram pozitivne bakterije (*Witte*, 1997). Veći broj radova ukazuje na pojavu unakrsne rezistencije kod bakterija koje, ako su rezistentne na tilozin i virdžiniamicin, reaguju rezistentno i na druge antibiotike iz grupa makrolida, linkozamida i streptogramina. Takođe, upotreba avoparcina kao promotera rasta dovodi do rezistencije bakterija na vankomicin i teikoplanin koji se inače koriste u humanoj medicini. Primena antibiotika i hemioterapeutika može dovesti do disbalansa mikroorganizama unutar digestivnog trakta kod životinja i na taj način omogućiti lakšu kolonizaciju patogenim bakterijama, uključujući i *Salmonella spp.*

Iako se ne može precizno odrediti koliki je uticaj upotrebe antibiotika i hemioterapeutika kod domaćih životinja na pojavu rezistentnih bakterija kod ljudi, ima dovoljno dokaza za ozbiljnu zabrinutost i opreznost. Razlozi za ovo su nedostatak eksperimentalnih dokaza i poteškoće u određivanju transfera bakterija ili faktora rezistencije sa životinja na ljude, zatim, nemogućnost utvrđivanja stepena patogenosti rezistentnih bakterija poreklom od životinja i broja infekcija ljudi izazvanih ovim bakterijama, kao i gena rezistencije poreklom od životinja.

Svi prethodno izneti podaci ukazuju na značaj i neophodnost monitoringa rezistencije bakterija koja predstavlja globalni zdravstveni i ekološki problem. Postojeći programi monitoringa obuhvataju otkrivanje i prevenciju prenošenja rezistentnih bak-

terija i determinanti rezistencije sa životinja na ljude direktnim putem ili namirnicama animalnog porekla, kao i racionalnu i odgovornu upotrebu antibiotika i hemioterapeutika kod životinja i ljudi.

POJAVA I ŠIRENJE REZISTENCIJE

Brojni faktori doprinose pojavi i širenju rezistencije od kojih su najvažniji postojanje determinanti rezistencije i upotreba antimikrobnih sredstava. Međusobni odnos ova dva faktora određuje jednačinu rezistencije prema antimikrobnim sredstvima - "drug resistance equation" (Levy, 1994). Zajedničko prisustvo oba faktora obezbeđuje pojavu i širenje rezistentnih sojeva bakterija. U slučajevima masovne primene antibiotika ili hemioterapeutika uz prisustvo gena rezistencije jedino prežive i ubrzo se multiplikuju rezistentni sojevi. Ako se određeno hemioterapijsko sredstvo ne koristi ili ne postoje geni rezistencije na njega, izostaje sinergističko delovanje ovih faktora i ne dolazi do favorizovanja rezistentnih sojeva. Prevalencija rezistentnih sojeva bakterija se povećava iz godine u godinu i usmerena je na sve veći broj različitih antimikrobnih sredstava. Antimikrobna sredstava ne deluju samo na patogene bakterije nego eliminišu i senzitivne saprofitne bakterije iz određene sredine. Ovaj neželjeni efekat doprinosi narušavanju prirodnog balansa i dovodi do dugotrajnih promena u kvantitativnom odnosu između rezistentnih i osetljivih sojeva bakterija i to ne samo kod ljudi i životinja nego u užim i širim ekosistemima. Narušavanje prirodne ekologije bakterija može dovesti do pojave potpuno novih sojeva ili multirezistentnih već poznatih sojeva bakterija. Determinante rezistencije od saprofitnih mogu se preneti na patogene bakterije, što značajno može uticati na efikasnost antimikrobne terapije. Pojava multiple rezistencije bakterija može se objasniti prisustvom većeg broja gena rezistencije na istom plazmidu ili "efflux sistema", koji obezbeđuje aktivno izbacivanje antimikrobnog sredstva iz ćelije. Ipak, čest uzrok multipne rezistencije bakterija je nezavisno prisustvo determinanti rezistencije na određene antibiotike i hemioterapeutike. U radovima većeg broja autora dokazana je mogućnost prenošenja rezistentnih sojeva bakterija poput *Escherichia coli* sa životinja na ljude. Tako su Levy i saradnici 1986. godine pratili odnos rezistentnih i osetljivih sojeva *E.coli* kod pilića tokom jednonedeljne primene tetraciklina umešanog u hranu. Komparativno su izvršili ispitivanje osetljivosti sojeva *E.coli* izolovanih od pilića i od radnika na farmi. Rezistenciju na tetraciklin ustanovili su kod

80% ispitanih radnika i članova njihovih porodica i samo 7% kod ispitanika koji nisu imali kontakta sa farmom.

Prethodnih godina izolovani su sojevi *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Pseudomonas aeruginosa* koji su rezistentni na sve postojeće antibiotike i hemioterapeutike. Sojevi *Staphylococcus aureus* rezistentni na vankomicin su tokom 1997. godine otkriveni na tri geografski udaljena mesta u svetu (Levy, 1998). S obzirom da su već mnogi sojevi *Staphylococcus aureus* rezistentni na sva druga hemioterapijska sredstva bilo je realno očekivati pojavu fatalnih infekcija izazvanih ovom bakterijom.

Sam problem rezistencije bakterija potenciran je prekomernom i neadekvatnom upotrebom antibiotika i hemioterapeutika u mnogim zemljama sveta, kako u humanoj tako i u veterinarskoj medicini i poljoprivredi. U mnogim nerazvijenim zemljama kao i onim u razvoju, antimikrobna sredstva su lako dostupna bez dozvole i recepta lekara i veterinara. Na ovaj način se širokom i neadekvatnom primenom antibiotika i hemioterapeutika pospešuje pojava i širenje rezistentnih sojeva bakterija. Međutim, u razvijenim zemljama EU i SAD postoje strogi zakonski propisi o primeni antimikrobnih sredstava, i njihova upotreba, iako ponekad prekomerna, regulisana je dozvolama i receptima veterinara i lekara. Istraživanja ukazuju na to da se antibiotici i hemioterapeutici masovno koriste i kod klinički nespecifičnih pa čak i virusnih oboljenja.

POSLEDICE POJAVE REZIDENTNIH SOJEVA BAKTERIJA

Primarna posledica pojave rezistentnih sojeva patogenih bakterija jeste neefikasnost empirijske terapije bakterijskih infekcija životinja izazvanih ovim sojevima, koju prati povećani morbiditet, mortalitet i ekonomske štete. Primenom antimikrobnih sredstava drugog izbora moguća je adekvatna terapija infektivnih bolesti koja zbog više cene ovih preparata povećava i troškove proizvodnje. Tako na primer, na farmama krava gde je prevalencija rezistencije sojeva *Staphylococcus aureus* na penicilin niska i iznosi između 5% i 15%, moguće je primeniti jeftine preparate u lečenju mastitisa, a u slučajevima visoke prevalencije rezistencije (preko 90%) moraju se koristiti znatno skuplja antimikrobna sredstva sa širim spektrom delovanja (Aarestrup i sar., 1998).

Prevalencija rezistencije bakterija kod domaćih životinja je u direktnoj korelaciji sa količinom

antibiotika i hemioterapeutika utrošenih u terapiji, profilaksi ili kao promotera rasta.

Posledice nekontrolisane primene antibiotika i hemioterapeutika se ogledaju u:

- Povećanju pojave rezistentnih bakterija kod životinja kao i mogućnosti prenošenja rezistentnih patogena ljudima direktnim kontaktom ili konzumiranjem kontaminirane hrane ili vode;
- Mogućnosti transfera gena rezistencije od bakterija životinja u patogene bakterije ljudi;
- Povećanju pojave infekcija ljudi izazvanih rezistentnim sojevima bakterija;
- Neefikasnosti antimikrobne terapije kod ljudi i životinja.

Sa povećanjem pojave i raširenosti infekcija izazvanih rezistentnim sojevima, u bolnicama i među stanovništvom se neminovno nameće pitanje koliko je eskalacija rezistencije bakterija kod ljudi rezultat upotrebe ovih sredstava kod domaćih životinja. Mikrobiološka ispitivanja i klinički nalazi ukazuju na mogućnosti da se rezistentne bakterije ili determinante rezistencije prenose od životinja na ljude dovodeći do infekcija koje se veoma teško leče. Životinje nesumnjivo, teorijski i praktično predstavljaju važan izvor gena rezistencije koji se mogu preneti ljudima direktnim kontaktom ili indirektno. U digestivnom traktu može doći do prenošenja ovih faktora rezistencije na patogene bakterije za ljude. Značaj životinja kao rezervoara rezistencije kodirane plazmidima je znatno veći nego rezervoara hromozomske rezistencije. Prenosnje rezistencije putem plazmida sa animalnih na humane bakterije je moguće čak i u slučajevima odsustva kolonizacije digestivnog trakta ljudi ovim bakterijama poreklom od životinja. Prenosivost hromozomske rezistencije može biti značajna samo ako su prisutne rezistentne bakterije patogene i za ljude (*Smith i Lewin, 1993.*) Na osnovu istraživanja, primena avoparcina kod domaćih životinja dovela je do pojave i širenja rezistencije i na druge glikopeptidne antibiotike zahvaljujući vanA genu ugrađenom u plazmide prisutne kod *Enterococcus spp.* Ispitivanja u Nemačkoj ukazuju na prenošenje vankomicin rezistentnih enterokoka od životinja na ljude putem namirnica animalnog porekla. Tehnikama molekularne biologije dokazano je prisustvo vanA gena rezistencije i kod enterokoka izolovanih od ljudi.

U okviru ove problematike posebna pažnja je usmerena na uzročnike zajedničke za životinje i

ljude. Na osnovu podataka iz literature može se zaključiti da najveći rizik po zdravlje ljudi postoji od gastrointestinalnih infekcija izazvanih rezistentnim sojevima bakterija poreklom od životinja. Mogućnost prenošenja i kolonizacije rezistentnih bakterija bliskim kontaktom ljudi sa domaćim životinjama, prvi put je izneto za *Salmonella spp.* kada je dokazano prenošenje rezistentnih sojeva *Salmonella* sposobnih da izazovu infekcije (*Holmberg i sar., 1984.*). Ranije, nisu postojali adekvatni podaci za utvrđivanje rizika prenošenja *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* ili enteropatogenih sojeva *E.coli* sa životinja na ljude. Međutim, uvođenjem primene fluorokvinolonskih preparata kod živine povećan je rizik za nastanak infekcija ljudi rezistentnim sojevima *Salmonella* i *Campylobacter* (*Endtz i sar., 1991.*). Primena avoparcina kod živine može indukovati kod ljudi infekciju sa malim brojem salmonela (*Smith, 1975; Barrow, 1984.*). Takođe, neželjena posledica terapije ili profilakse određenim antibioticima i hemioterapeuticima je pojava često fatalnih infekcija kod konja kao i kod ljudi izazvanih sa *Clostridium difficile* i *Clostridium perfringens* (*Baverud i sar., 1997.*).

Noviji podaci iz literature ukazuju na veoma česte infekcije ljudi izazvane rezistentnim sojevima *Salmonella* i *Campylobacter spp.* (*Jorgensen F. i sar., 2002, Sopwith W. i sar., 2003, Boyanova Lyudmila i sar., 2004.*) Dokazana je korelacija između infekcija ljudi izazvanih rezistentnim sojevima *Campylobacter* na fluorokvinolone i upotrebe ovih preparata kod živine u mnogim evropskim zemljama upravo zahvaljujući praćenju rezistencije bakterija.

Iz prethodno iznetih podataka, na osnovu izolacije i identifikacije rezistentnih sojeva bakterija, kako patogenih tako i saprofitnih, indirektno se vrši monitoring upotrebe antimikrobnih sredstava kod različitih vrsta domaćih životinja. Pošto se u našoj zemlji, kao i u svetu, nekontrolisano koristi veliki broj različitih antibiotika i hemioterapeutika kod domaćih životinja kako u profilaksi tako i u terapiji, značaj monitoringa rezistencije bakterija je izuzetno važan, jer smo svedoci pojave selektivnog pritiska i eliminisanja osetljivih sojeva brojnih vrsta bakterija i dominacije rezistentnih pa čak i multirezistentnih sojeva kod domaćih životinja. Sve ovo ukazuje na opravdan strah ljudi od povratka čovečanstva u doba preantibiotiske ere i fatalnih infekcija izazvanih multirezistentnim sojevima bakterija bez mogućnosti efikasne antimikrobne terapije.

LITERATURA

- Aarestrup, F.M., Bager, F., Jensen, N.E., Madsen, M., Meyling, A., Wegener, H.C. - 1998.** Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark, *APMIS* 1998, Vol 106, No 6, 606-622;
- Barrow, P.A., Smith, H.W., Tucker, J.F. -1984.** The effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by chickens experimentally infected with natural sources of salmonella organisms, *J Hyg (Lond)*, Vol 93, No 3, 439-444;
- Baverud, V., Franklin, A., Gunnarsson, A., Gustafsson, A., Hellander-Edman A., - 1998.** Clostridium difficile associated with acute colitis in mares when their foals are treated with erythromycin and rifampicin for Rhodococcus equi pneumonia, *Equine Vet J* , Vol 30, No 6, 482-488;
- Boyanova, Lyudmila, et al., 2004.** Campylobacter infection in 682 Bulgarian patients with acute enterocolitis, inflammatory bowel disease and other chronic intestinal diseases. *Diagnostic Microbiology and Infectious disease*, 49. 71-74;
- Endtz, H., Ruijs, G.J., Van Kligeren, B., Jansen, W.H., Van Der Rayden, T., Mouton RP -1991.** Quinolone resistance in Campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol 27 , 199-208;
- Jorgensen, F. et al., 2002.** Prevalence and numbers of Salmonella and Campylobacter spp. On raw, whole chickens in relation to sampling methods. *International Journal of Food Microbiology*, 76. 151-164;
- Krnjaić D, Ružica Ašanin, Kostović, M., Gordana Pavlović, Ljiljana Ribar, 1999.** Značaj monitoringa rezistencije mikroorganizama kod domaćih životinja prema antimikrobnim sredstvima. Zbornik XIII savetovanja agronoma, veterinarina i tehnologa, Arandelovac, Vol 5, br. 1, 557-562;
- Krnjaić, D., 2000.** Ispitivanje rezistencije bakterija izolovanih od domaćih životinja prema hemoterapijskim sredstvima, 2000. Doktorska disertacija, Beograd;
- Krnjaić D., Ašanin Ružica 2001.** Odgovorna primena antimikrobnih sredstava kod domaćih životinja, Zbornik radova Clinica veterinaria , 96-100;
- Krnjaić D., Ružica Ašanin, 2000.** Upotreba antimikrobnih sredstava u veterinarskoj medicini i značaj monitoringa rezistencije bakterija kod domaćih životinja. Zbornik VIII Kongresa mikrobiologa Jugoslavije, 269-272;
- Lipsitch, M., Singer, S.R., Levin, R.B., 2004.** Antibiotics in agriculture: when is it time to close the barn door? 2002. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol.99, No. 9, 5752-5754.
- NCCLS. Performance 2004.** Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Fourteenth Informational Supplement;
- Siegel, Huber, W.G., Enloe, F., 1974.** Continuous non-therapeutic use of antibacterial drugs in feed and drug resistance of the gram-negative enteric flora of food-producing animals. *Antimicrob Agents Chemother.* Vol 6, No 6, 697-701;
- Smith, H.W., Lovell, M.A.** Escherichia coli resistant to tetracyclines and to other antibiotics in the faeces of U.K. chickens and pigs in 1980 , 1981, *J Hyg (Lond)* Vol 87, 477-483;
- Sopwith, W., et al., 2003.** Enhanced Surveillance of Campylobacter infection in the North West of England 1997-1999. *Journal of Infection*, 46. 35-45;
- Witte, W., 2004.** International dissemination of antibiotic resistant strains of bacterial pathogens. *Infection, Genetics and Evolution*, No. 4. 187-191.

Rad primljen: 21.04.2005.