

Antibiyotiklerin Kullanılmasında

Temel İlkeler

Dr. Zeki ÖZÜNER (*)

Hiç kuşkusuz antibiyotikler özellikle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde elimizde bulunan en etkin araçlardır. Fakat sıklıkla gereksiz veya yanlış uygulanmaktadır. Hatta sorunun önemini vurgulamak için çoğu kez ateş düşürücü (antipiretik) gibi kullanıldığını söylemek aşırı bir abartma olmasa gerektir. Bu bakımdan iyi bir antibiyotik tedavisinin yapılabilmesi için bilinmesi gereken temel ilkeler üzerinde durmak istiyoruz. Organizmanın zararlı etkenlere karşı güçlü bir savunması vardır. Bunu iki ana gruba ayırabiliriz :

1 — Hücresel savunmada özel olmiyan (non-spesifik) deri ve mukoza engelleri ve bunlar aşıldığı anda işe karışan fagositoz yeteneği olan lökosit, monosit, histiosit gibi hücreler vardır. Ayrıca etkene özgü (spesifik) T- lenfositleri savunmada işe karışırlar. 2 — Humoral savunma: a — Etkene özgü (spesifik) immunglobulinler (G. A. M. E. D). Sonuç olarak organizmanın savunma gücü çoğu kez basit enfeksiyonları alt etmeğe yeterlidir. Gereksiz yere sık sık antibiyotik kullanılması bağışıklık sisteminin gelişmesini de engeller ve bu kişiler çok daha sık ve kolay olarak enfeksiyonlara yakalanırlar. Her basit enfeksiyonda ve gereksiz yere antibiyotik uygulanma-

(*) İ. Ü., Cerrahpaşa Tıp Fak., Farmakoloji Kürsüsü Doçenti.

malıdır. Diğer önemli bir ilke antibiyotik, konak ve mikroorganizma arasında üçlü bir ilişki olduğunun unutulmamasıdır. 1 — Antibiyotiğin konak üzerine etkisi: İstenmeyen yan ve toksik etkilerin hepsini içerir. Burada özellikle teratojenik ve mutajenik (sütle çocuğa geçiş) etkileride göz önünde tutulmalıdır. Bu hususları bilen bir hekim, antibiyotiği uygulamadan evvel hastanın özel durumlarını da bilmek zorunluluğunu (gebelik, süt emzirme, böbrek bozukluğu vs..) duyacaktır. Başka bir deyimle her hastaya her antibiyotik uygulamamaz (3, 4, 11, 14, 27, 28).

2 — Antibiyotiklerin mikroorganizmaya etkisi: Antibiyotikler ya bakte.isid (mikroorganizmaları öldürücü) veya bakteriyostatik (gelişmelerini engelleyici) etki gösterirler. Bakterisid etki genellikle gelişen çoğalan genç mikroorganizmalar üzerinde görülür. Bu iki grup arasında kesin bir sınırlama yoktur. Bu etkilerin ortaya çıkışında antibiyotiğin türü, mikroorganizmanın yaşı ve çoğalma halinde olup olmaması, çevrenin özelliği, uygulanan doz ve süresi önemli etkenlerdir. Bakteriyostatik bir antibiyotikte uzun süre ve yüksek doz kullanılmakla bakterisid etki gösterebilir. Önemli bakterisid etkili antibiyotikler: Beta-laktam grubu (penisilin, sefalosporin), aminoglikozid grubu (streptomisin, kanamisin, gentamisin, neomisin, tobramisin, paromomisin vs..), polimiksin veya polipeptid grubu (polimiksin B ve E), vankomisin, skloserin gibi antibiyotiklerdir. Bakteriyostatik etkili olanlar: Makrolid grubu (eritromisin, spiramisin, oleandomisin, triasetiloleandomisin, karbomisin), geniş spektrumlu antibiyotikler (kloramfenikol, tetrasiklin grubu), asid fusidik, linkomisin bu grubun önemli antibiyotiği birlikte kullanmak gerekiyorsa bu iki grup arasında antagonizma olduğu için genellikle birlikte uygulanmamalıdır (1, 7, 19, 25).

3 — Antibiyotiğin konak- mikroorganizma arasındaki ilişkilere etkisi: Bunuda bağışıklık ve doku cevabının değişmesi, flora değişiklikleri ve ikincil enfeksiyonlar olmak üzere üç ana grupta inceleyebiliriz.

a — Doku cevabının değiştirilmesi: Antibiyotiğin iyi seçilmesi yeterli doz ve süre kullanılmaması akut bir enfeksiyonun süregelen (kronik) duruma geçmesine neden olabilir. Örneğin akut osteomyelitin kronikleşmesi gibi.

b — Bağışıklık cevabının değişmesi: Organizmanın güçlü bir savunma mekanizması vardır. Bunlardan immun sistem (bağışıklık dizgesi) enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir yer tutar. Etke-

ne özgü (spesifik) olan bu yol humoral (immunglobulinler: G, A, M, E, D) ve hücreli (T- lenfositleri) kısımlardan oluşur. İmmün cevap mikroorganizmanın antijenik yapısına bağlıdır. Gereksiz yere sık sık antibiyotik kullanılması bağışıklık sisteminin gelişmesini engeller ve bu kişiler çok daha sık ve kolay olarak enfeksiyonlara yakalanırlar. Ancak özel bazı durumlarda bağışıklık cevabını engellemek isteriz. Örneğin post- streptokoksik bulaşlar sonucu ortaya çıkabilecek romatizma gibi hastalıkları engellemek amacıyla antijenik uyarıyı azaltan veya ortadan kaldıran antibiyotiklerle uzun süreli koruyucu (profilaktik) tedavi uygularız (9, 12, 24).

c — Mikrop florasının bozulması: Antibiyotikler kullanıldıkları amaç dışında, organizmanın mikrop florasının (ağız boşluğu, sindirim sistemi, genital bölgedeki patojen olmayan mikroorganizmalar) duyarlı türlerini de etkilerler. Bunların özellikle iki önemli görevi bulunmaktadır. Birincisi sindirim sistemindeki floranın bazı vitaminlerin yapılmasındaki görevi, ikincisi ise patojen bakterilerin gelişmesini engellemek. Dolayısı ile uzun süre ve gereksiz yere antibiyotik kullanılmakla özellikle B- vitamin yetersizliğine bağlı belirtiler ortaya çıkabileceği gibi, mantar enfeksiyonları (candida vs..) görülür. Fakat en önemlisi florada oluşan boşluklardan dolayı antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlar (stafilokok, pseudomonas) oluşabileceği unutulmamalıdır. Bu düşünce ile bu tip enfeksiyonlara etkili olabilecek antibiyotikler gereksiz olarak her yerde kullanılmamalı, son araç olarak saklanmalıdır.

Antibiyotiklerin sorumsuz olarak kullanılmasının sakıncaları :

- 1 — Mikroorganizmalarda direnç oluşumu ve topluma yayılması
- 2 — Toplumda geniş ölçüde duyarlılık (allerjik) tepkilerinin görülmesi
- 3 — Organizmanın normal florasının bozulması ve bunun sonucu ikincil enfeksiyonların ortaya çıkması
- 4 — Enfeksiyonların maskelenmesi
- 5 — Antibiyotiklerin toksik etkisine ait bozukluklar
- 6 — Ekonomik zarar

şeklinde özetlenebilir. Sorumsuzca kullanılmayan antibiyotiklerin etkilerinin kaybolmasına sebep olduğu gibi yalnız kullanan kişinin değil toplumun sağlığına zararlı sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Antibiyotik tedavisinde yapılan önemli hatalar :

- 1 — Gerekli olmadığı halde antibiyotik kullanmak (virus hastalıklarında, her ateşli hastalıkta vs..) : En sık yapılan hatalardan biridir. Organizmanın güçlü bir savunma mekanizması vardır. Her basit enfeksiyonda antibiyotik kullanılmamalıdır. Antibiyotikler bazı büyük viruslar dışında virüslara etkisizdir ve bu gibi hastalıklarda kullanılmamalıdır. Ayrıca temiz cerrahi yaralarda gereksizdir. Hastayı görmeden antibiyotik ögütlemek veya ilaç firmalarının reklamlarına uyarak farmakolojik özelliklerini bilmeden antibiyotik uygulamak yanlıştır.
- 2 — Antibiyogram yapmadan gelişmiş güzel antibiyotik uygulamak : Mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı direnç oluşumu sorumsuz kullanılışı sonucu her geçen gün artmaktadır. Bu bakımdan elimizde olanak varsa mikrobiyolojik teşhis için uygun olan maddelere alınmış laboratuvara gönderilmelidir. Özellikle örneğin stafilokok, proteus, pseudomonas gibi klasik bilgilerimize göre antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla oluştuğu düşünülen bulaşlarda veya tedavi edilmediği zaman genellikle öldürücü seyreden örneğin menenjit, septisemi gibi durumlarda veya bakteriyel endokardit, akut osteomyelit gibi bakterisid ve duyarlı bir antibiyotiğin gerekli olduğu durumlarda antibiyogramın zorunlu olduğunu unutmamalıdır.
- 3 — Antibiyotik tedavisinin iyi uygulanmaması : En sık görülen yanlışlıklardandır. a — yeterli dozda vermemek, b — yeterli süre uygulamamak, c — dozlar arasındaki aralıkların uzun tutulması, d — uygulama şeklinin yanlış seçilmesi (per os, parenteral vs..) gibi (5, 6, 8).
- 4 — Uygulanan antibiyotiğin etkisiz olduğuna erken karar vermek : Bu hususta en önemli nokta yalnız ateşin esas olarak alınmayıp hastalığın seyrindeki diğer değişikliklerinde dikkatle izlenmesi ve en aşağı üç gün geçmeden antibiyotik değiştirilmemesidir. Hiç kuşkusuz sürenin belirlenmesinde enfeksiyonun cinsinde önemli bir etkendir.
- 5 — Antibiyotikleri gelişigüzel birlikte kullanmak : Bu şekilde bilgilili bir tedavi yapabilmek için önce birden çok antibiyotiğin beraber kullanılmasında neler görülebileceğini bilmek gereklidir. : a — Herhangi bir ayrıcalık görülmemesi (indifference) : Antibiyotiklerin teker teker kullanılması ile elde edilen etkilerle birlikte kullanılması durumunda ortaya çıkan etkide belirli bir ayrılık görülmez. Bu du-

rumda birlikte kullanılan antibiyotik boş yere uygulanmış olmaktadır ve önemli sakıncaları (direnc oluşması vs..) vardır. b — Karşıt yönde etki-etkinin azalması (antagonizma) : Birlikte etki, her antibiyotiğin ayrı ayrı kullanılması durumunda elde edilen etkiden daha azdır. Burada bakterisid ve bakteriyostatik etkili antibiyotiklerin birlikte kullanılmasından kaçınılmasını yukarıda belirtmemize rağmen anımsatmak isteriz (1, 7, 25).

c — Aynı yönde etki (sinerji) : Grekçe ergo (work) ve syn (with) kelimelerinden oluşmuştur. Etkinin başlaması, şiddeti ve süresinde artma olmaktadır. Etkilerin eklenmesi (additif sinerji) : Burada toplam etki her antibiyotiğin tek tek etkilerinden daha çok ve genellikle de toplamına eşittir. Etkinin artması (pozitif summasyon) : Sonuç etki teker teker etkilerin toplamından daha çoktur. Hiç kuşkusuz en çok istenilen etki sinerjik etkidir. Birden fazla antibiyotiği birlikte (kombine) uygularken bu etkilerin göz önünde tutulması gereklidir. Bunların dışında birbirlerinin emilmesini engelleyen (oral penisilin ve neomisin gibi) veya toksik etkileri aynı yönde olan (örneğin böbrek üzerine zararlı etkileri bakımından basitrasin, polimiksin, kanamisin, gentamisin vs..) antibiyotiklerin birlikte kullanılmamasına da özen göstermek gerekir. Sonuç olarak birden fazla antibiyotik sorumsuzca uygulanmamalıdır. Tedaviyi tek bir antibiyotikle yürütebilmek için her çaba harcanmalıdır. Birlikte verilmesi zararlı olabilecek antibiyotikler iyi bilinmelidir. Kombine antibiyotik tedavisi : a — tedavi edilmediği zaman genellikle öldürücü seyreden hastalıklarda (menenjit, septisemi..) b — karışık (mikst enfeksiyonlar) mikroorganizmaların sorumlu olduğu durumlarda, c — Tüberküloz gibi kronik (süregen) seyreden hastalıklarda direnc oluşumunu geciktirmek ve güçleştirmek için uygulanmalıdır.

6 — Hastaya her antibiyotiği düşünmeden uygulamak : Hekim hastanın özel durumlarını bilmek zorundadır (gebelik, süt emzirme, böbrek bozukluğu vs..)

7 — Organizmada bulunan engelleri düşünmemek,

a — Doğal : kan-beyin seddi, plasenta vs.

b — Patolojik : abse, ampiyem vs..

Bunların düşünülmemesi önemli yanılığara sebep olur. Örneğin kan-beyin seddini geçmeyen antibiyotikle menenjit tedavisi veya abseyi boşaltmadan tedaviden sonuç beklemek gibi.

8 — Organizmanın azalmış savunma gücünün göz önünde tu-

tulmaması : a — Hastalıklar : İmmun sistemde bozukluklar, diabet vs., b — İmmunosupressif tedavi uygulandığı hallerde.

Antibiyotiklerin intravenöz enfüzyon şeklinde uygulanışında göz önünde tutulması gereken uyuşmazlıklar :

Pratikte genellikle perfüzyon sıvısına hastaya bu yolla uygulanması düşünülen bütün ilaçlar doldurulur ve bekleme süreside düşünülmeden uygulanır. Bu çok yanlış bir yöntemdir. Konumuz olmasına rağmen önemli bir sorun olduğu için bu uyuşmazlıklara birkaç örnek vermek istiyoruz :

a — Eritromisin : uyuşmazlık olan droglar (kloramfenikol, tetrasiklin, sefalotin, B ve C vitaminleri, heparin, aminofilin, barbiturat vs..)

b — Kanamisin : uyuşmazlık (metisilin, sefalotin, B ve C vitaminleri, sulfisokzasol, heparin vs..)

c — Penisilin-G : uyuşmazlık (linkomisin, amfoterisin-B, C vitamini, heparin, deksametazon, heparin vs..)

d — Kloramfenikol : uyuşmazlık (eritromisin, tetrasiklin, vankomisin, sefalotin, barbiturat, hidrokortison vs..)

e — Sefalotin : uyuşmazlık (eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin, kanamisin, vankomisin, heparin, aminofilin, barbiturat vs. (16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 25).

Bu örnekler çoğaltılabilir. Sonuç olarak antibiyotikler intravenöz uygulanışda tek olarak uygulanmalıdır.

İyi bir antibiyotik tedavisi nasıl uygulanmalı?

1 — Klinik bulgular dikkatle değerlendirilerek ön teşhis konmalı

2 — Olanak varsa mikrobiyolojik teşhis ve direnç testleri için tedaviden evvel muayene maddeleri alınıp laboratuvara gönderilmeli

3 — Antibiyotik tedavisi gerekli ise, etken olarak düşünülen mikroorganizmaya etkili olduğu bilinen bir antibiyotikle tedaviye başlanmalı (ivedili olmiyan ve özellikle klasik bilgilerimize göre antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen enfeksiyonlarda -stafilokok, proteus, pseudomonas vs.- antibitogram sonuçları beklenmeli).

4 — Kullanılan antibiyotiğin farmakolojik özelliklerini iyi bilmeli ve yeterli doz, yeterli süre ve kanda gerekli seviyeleri sağlayacak zaman aralıklarında verilmesine özen gösterilmeli

5 — Antibiyotik tedavisine başlanmışsa, antibiyogram sonuçlarına göre gerekli değişiklikler ve eklemeler yapılmalı

6 — Klinik iyileşmeden sonra antibiyotiği hemen kesmemeli ve en aşağı üç gün (genellikle 5-7 gün) devam etmeli. Hiç kuşkusuz bu hususta kesin bir koşul olmayıp, enfeksiyonun türüne göre değişebilir.

Organizmanın belirli bölgelerindeki enfeksiyonlarda genellikle etken olan mikroorganizmalar ve antibiyotik seçimi :

Bu hususların iyi bilinmesi iki açıdan önemlidir. Birincisi hekimin elinde mikrobiyolojik teşhis ve direnç testlerinin yapılmasına olanak her zaman yoktur. İkincisi sıklıkla bu sonuçları beklemeden tedaviye başlamak gereklidir.

1 — Menenjitler : Etken olan mikroorganizmalar genellikle gram negatif (meningokok, hemofilus influenza) ve gram pozitif (pnömokok) dur. Seçilecek antibiyotikler doğal penisilinler ve geniş spektrumlu yarı sentetik penisilinler (ampisilin) ve kloramfenikoldür.

2 — Kulak-Burun-Boğaz enfeksiyonları : Genellikle gram pozitif etkenler (streptokok, stafilokok, pnömokok) sorumludur. Gram negatif olarak (H. İnfluenza) düşünülmelidir. Seçilecek antibiyotikler geniş spektrumlu penisilinler (ampisilin), mide asidi ve penisilinaza dayanıklı olan (oksasilin vs..), uzun etkili sulfonamidler, makrolid grubu (eritromisin vs..) ve Co-trimoxazole (bactrim vs..) dir.

3 — Solunum sistemi enfeksiyonları : Gram pozitif olarak (pnömokok, streptokok, stafilokok), gram negatif olarak H. İnfluenza ve virus, riketsiyalar. Seçilecek antibiyotikler geniş spektrumlu penisilinler (ampisilin), tetrasiklin grubu, makrolid grubu (eritromisin vs..), co-trimoxazole, linkomisin, klindamisin gibi antibiyotiklerdir.

4 — Genitoüriner sistem enfeksiyonları : Genellikle gram negatif ve dirençli mikroorganizmalar sorumludur (Proteus, pseudomonas, E. coli, gonokok vs..) Gram pozitif olarak (streptokok faecalis) düşünülmelidir. Seçilecek antibiyotikler geniş spektrumlu penisilinler (ampisilin, carbenesilin vs..), aminoglikozid grubu (gentemisin, kanamisin, tobramisin), benzilpenisilin, kloramfenikol, sefalosporin, ve

antibiyotik dışında nalidiksik asid, furodantin, co-trimoxazole gibi droglardır.

5 — Sindirim sistemi enfeksiyonları : Etken olan mikroorganizmalar gram negatif (salmonella, shigella, E. coli, proteus, enterobacter, pseudomonas) olanlardır. Seyrek olarak gram pozitif etkenler özellikle uzun süreli por os ntibiyotik tedavisi sonucu (stafilokoksik enterokolitler) gelişebilir ve dirençli olmaları bakımından önem kazanır. Seçilecek antibiyotikler kloramfenikol, geniş spektrumlu penisilinler (ampisilin), aminoglikozid grubu (streptomisin), tetrasiklin grubudur.

6 — Kemik enfeksiyonları : Gram pozitif stafilokok veya karışık mikroorganizmalar sorumludur. Seçilecek antibiyotikler linkomisin, oksasilin, metisilin gibi ilaçlardır. Bunlar arasında linkomisinin kemik dokusuna yayılması diğerlerinden daha güçlüdür.

Özet olarak antibiyotikler enfeksiyonlara karşı elimizde bulunan en güçlü araçlardır. Fakat yarar ve sakıncalarının iyi bilinmesi, gereksiz yere kullanılmaması gerekmektedir. Bilinçsiz kullanılmaları yalnız kullanan kişi için değil toplum için zararlı sonuçlar doğurur (direnç oluşması, allerjik belirtiler vs..). Antibiyotikerin hangi durumlarda kullanılmıyacağını ve nasıl kullanılması gerektiğini iyi bilmek zorunludur.

Ö Z E T

Hiç kuşkusuz antibiyotikler özellikle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde elimizde bulunan en etkin araçlardır. Fakat sıklıkla gereksiz veya yanlış uygulanmaktadır. Bilinçsiz kullanılmaları yalnız kullanan kişiye değil toplum için zararlı sonuçlar doğurur. Bu bakımdan her hekim antibiyotiklerin hangi durumlarda kullanılmayacağını ve nasıl kullanılması gerektiğini çok iyi bilmek zorundadır.

S U M M A R Y

BASIC PRINCIPLES IN THE USE OF ANTIBIOTICS

Antibiotics are one of the most effective agents available against infectious diseases. However, most often they are used improperly. The consequences of this improper utilization are hazardous not only to the individual who has taken the drug, but also to the whole community. A medical doctor should be alert for this danger and should know very well when to use the antibiotics and when not to.

L I T E R A T Ū R

- 1 — **Barrett, F. F., Cacey, C. I., Finland, M.** : Infection and antibiotic use among patients at Boston City Hospital. *New Eng. J. Med.*, 278:5, 1968.
- 2 — **Cantanzaro, F. J., Stetson, C. A., Morris, A. J., et al.** : The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Amer. J. Med.*, 17:749, 1954.
- 3 — **Cluff, E. E., Reynolds, R. C., Page, D. L., Breckenridge, J. L.** : Staphylococcal bacteremia and altered host resistance. *Ann. Intern. Med.*, 69:859, 1968.
- 4 — **Craddock, C. G., Arquilla, E. R., Hildemann, W. H., et al.** : The immune system, immunoglobulins, and some disorders, of the lymphatic system. *Ann. Intern. Med.*, 64: 687, 1966.
- 5 — **Darell, J. E., Watterworth, P. M.** : Dosage og gentamicin for *Pseudomonas* infections. *Brit. Med. J.*, 1: 535, 1967.
- 6 — **Deal, W. B., Sanders, E.** : Efficacy of rifampin in treatment of meningococcal carriers. *New Eng. J. Med.*, 281, 641, 1968.
- 7 — **Dowling, H. F.** : Present status of therapy with combinations of antibiotics. *Amer. J. Med.*, 39: 796, 1965.
- 8 — **Farrar, W. E., O'Dell, N. M., Krause, J. M.** : Use of penicillinase resistant penicillins to increase the susceptibility of gram negative bacteria to antibiotics.
- 9 — **Felstein, A. R., Spagnuolo, M., Jonas, S., et al.** : Prophylaxis of recurrent rheumatic fever: therapeutic continuous oral penicillin vs. monthly injections. *J. A. M. A.*, 206: 65, 1968.
- 10 — **Goldstein, E., Daly, A. K., Seamans, C.** : *Haemophilus influenzae* as a cause of adult pneumonia. *Ann. Intern. Med.*, 66: 35, 1967.
- 11 — **Janeway, C. A.** : Progress in immunology: syndromes of diminished resistance to infection. *J. Pediat.*, 72: 885, 1968.
- 12 — **Karl, R. C., Mertz, J. J., Veith, F. J., Dineen, P.** : Prophylactic antimicrobial drugs in surgery. *New Eng. J. Med.*, 275: 305, 1966.
- 13 — **Lindemeyer, R. I., Turck, M., Petersdorf, R. G.** : Factors determining the outcome of chemotherapy in infection of the urinary tract. *Ann. Intern. Med.*, 58: 201, 1963.
- 14 — **Merler, E., Rosen, F. S.** : The gamma globulins. I. The structure and synthesis of the immunoglobulins. *New Eng. J. Med.*, 275: 480, 1966.
- 15 — **Nord, N. M., Hoepflich, P. D.** : Polymyxin B and colistin: a critical comparison. *New Eng. J. Med.*, 270: 1030, 1964.
- 16 — **Prescott, L. F.** : Pharmacokinetic drug interactions. *Lancet*, 2: 1239, 1969.
- 17 — **Robinson, D. S., Sylwester, D.** : Interaction of commonly prescribed drugs and warfarin. *Ann. Intern. Med.*, 72: 853, 1970.

- 18 — **Sabath, L. D.** : Drug resistance of bacteria. *New Eng. J. Med.*, 280: 91, 1969.
- 19 — **Scheckler, W. E., Bennentt, J. W.** : Antibiotic usage in seven community hospitals. *J. A. M. A.*, 213: 264, 1970.
- 20 — **Sigell, L. T., Flessa, H. C.** : Drug interaction with anticoagulants. *J. A. M. A.*, 214: 2035, 1970.
- 21 — **Simberkoff, M. S., Thomas, L., McGregor, D., et al.** : Inactivation of penicillins by carbohydrate solutions at alkaline pH. *New Eng. J. Med.*, 283: 116, 1970.
- 22 — **Smith, J. W., Seidl, L. G., Cluff, L. E.** : Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Ann. Intern. Med.* 65: 629, 1966
- 23 — **Solomon, H M., Barakat, M. J., Asbley, C. J.** : Mechanisms of drug interaction. *J. A. M. A.*, 216: 1977, 1971.
- 24 — **Taranta, A., Kleinberg, E., Feinstein, A. R.** : A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. *Ann. Intern. Med.*, 60: 58, 1964.
- 25 — **Vere, D. W.** : Errors of complex prescribing. *Lancet*, 1: 370, 1965.
- 26 — **Waldvogel, F. A., Medoff, G., Swartz, M. N.** : Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *New Eng. J. Med.*, 282: 198, 1970.
- 27 — **Weinstein, L., Chang, T. W.** : Interferon: nonviral infections and nonviral inducers. *Ann. Intern. Med.*, 69: 1315, 1968.
- 28 — **Weinstein, L., Dalton, A. C.** : Host determinants of response to antimicrobial agents. *New Eng. J. Med.*, 279: 467, 1968.