

## AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMINDA HASTANE PRATIĞİNDE SORUNLAR

İlhan ÖZGÜNEŞ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR  
iozgunes@mynet.com

### ÖZET

*Bakterilerde antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç ve tedavi maliyetleri antibiyotik tedavilerinde temel sorunlardır. Hastanelerde antibiyotik uygulama oranı yüksek (% 30) olup bunların % 20-50'si uygun olmayan tedaviler olarak değerlendirilmektedir. Antibiyotik uygulamalarını kontrol amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Eğitim, kısıtlama, antibiyotik tedavi kılavuzları, bilgisayar destekli programlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu en sık uygulanan yöntemlerdir, ancak bunlar sınırlı yararlarla sahiptir. Uygun antibiyotik kullanımını arttırmak için hastanelerde multidisipliner antibiyotik ekipleri kurulmalıdır.*

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik kontrolü, antibiyotik politikaları, uygunsuz antibiyotik kullanımı

### SUMMARY

#### The Problems in Hospital Practice for Rational Antibiotic Usage

*The increasing resistance of bacteria to antimicrobial agents and the cost of treatment are being main problems in antibiotic treatment area. The prescription rate of antibiotics is high (30 %) in hospitals, and 20-50 % of prescriptions are thought to be inappropriate. Several control methods are being used for the control of antibiotic prescriptions. Education, restriction, antibiotic treatment guides, computer based programs and consultation by infectious diseases specialists are the most common methods but they have limited benefits. A multidisciplinary antibiotic team must be organized for hospitals to approve the appropriate antibiotic use.*

**Keywords:** antibiotic control, antibiotic policies, inappropriate antibiotic usage

Antimikrobik etkiye sahip ilaçların geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi, hasta bakımı açısından geçtiğimiz yüzyılın en önemli gelişmelerinden biri olarak görülmektedir. Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden sonra direncin artması ve yaygınlaşması yanında ikinci bir sorun olarak da maliyet arışı gündeme gelmiştir. Dünya ilaç sektörünün büyüklüğü 2004 yılı için 500 milyar doların üzerinde bildirilmektedir. Antibiyotikler ve diğer anti-infektif ürünler bu rakam içinde, ülkeye göre değişmekle birlikte, önemli bir yer tutmaktadır. İlaç sektörünün mali büyüklüğünün tamamına yakınına sahip olan gelişmiş ülkelerde tüketim sıralamasında antibiyotikler 5. sırada yer alırken, ülkemizde birinci sırada bulunmaktadır. Ülkemizde 40 dolar olan yıllık kişi başına ilaç tüketiminin % 21'ini antibiyotikler ve benzeri ilaçlar oluşturmaktadır<sup>(8)</sup>. Türkiye'de yatan hastalarda antibiyotik kullanım sıklığı % 30'un üzerindedir<sup>(19)</sup>. Yoğun bakım

birimlerinde bu oran % 50'nin üzerine çıkmaktadır<sup>(7)</sup>. Yatan hastalarda toplam ilaç maliyetinin % 53'ünü antibiyotikler oluşturmaktadır<sup>(18)</sup>. Antibiyotik uygulamalarının % 20-50'si yanlış ya da tartışmalı olarak değerlendirilmektedir<sup>(5)</sup>.

Akılci antibiyotik kullanımı; morbidite ve mortalitenin azaltılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile hasta için, yatış süresinin ve hastane dışı tedavi süresinin, toplam tedavi maliyetinin azaltılması ve direnç sıklığının düşürülmesi ile sağlık sistemi için, verimliliğin artması ile toplum için vazgeçilmez yararlar sağlamaktadır<sup>(15)</sup>. Bu denli pahalı, yaşamsal öneme sahip, geliştirilmesi için uzun ve masraflı araştırmalar gerektiren, kullanımları sonucu çeşitli istenmeyen etkilere, ek mali yüklere, direnç sorununa ve süper enfeksiyonlara yol açabilen antibiyotiklerin akılcı kullanımı için çeşitli çabalar yürütmek, bölgesel, ulusal ve küresel politikalar üretmek bir zorunluluk olarak görülmektedir. Bu

konuda dünyada fikir birliği olmasına karşın yöntem açısından farklı uygulamalar ve araştırmalar söz konusudur. Bu amaçla önerilen kontrol programları tabloda verilmiştir. Günlük çalışma düzeninde karşılaşılan sorunlar kontrol programlarının uygulanması ve içeriği ile ilişkilendirilebilmektedir.

**Tablo:** Akılcı antibiyotik kullanımı için önerilen kontrol programları.



Tıbbi uygulamalarda ve sağlık bilimlerindeki gelişmelerde gözlem ve var olan durumun tespiti çok önemli bir rol oynamaktadır. Antibiyotik uygulamalarında da bu durum geçerlidir. Öncelikli olarak yaptıklarımızın kayıt altına alınması ve dönemsel olarak derlenip irdelenmesi gerekmektedir. Akılcı antibiyotik kullanımında karşılaştığımız güçlüklerden ilki hasta, eczane ve laboratuvar kayıtlarının sağlıklı olmamasıdır. Ülkemizde sağlık sisteminde kayıtlar usulüne uygun tutulmamakta, tutulan kayıtların güvenilirlik sorunu olmakta ve kayıtlara ulaşmakta güçlük çekilmektedir.

İyi tıbbi uygulamaların, dolayısıyla akılcı antibiyotik kullanımının temelinde eğitim yer almaktadır. Diğer tüm alanlarda olduğu gibi antibiyotik uygulamalarında da eğitimin hedefi davranış değişikliği oluşturmaktır. Günümüzde, akılcı antibiyotik kullanımına yönelik yürütülen çabaların önemli bir kısmını eğitim oluşturmaktadır. Hemen her bilimsel kongrede, her hastanede veya kentte akılcı antibiyotik kullanımı eğitim faaliyeti yürütülmektedir. Bu amaçla çok sayıda panel, konferans, simpozyum benzeri etkinlik ve yazılı materyal dağıtımı gibi çalışmalar yürütülmektedir. Bu alanda gözlenen eksiklik, eğitim faaliyetlerinin kesintiye uğraması, hedeflerinin net olarak belirlenmemesi, sonuçlarının ölçülememesi, gereksinime göre uygulama tekniklerinin geliştirilmemesi ve bazen sadece yapıp bitirilmesi gereken bir iş olarak görülmesidir. Eğitim faaliyeti yürütülen diğer programlarla koordine edilmeli ve her kesime hitabeden eğitimin yanında gruba, klinik dala ve soruna yönelik eğitim yapılmalıdır.

Antibiyotik uygulama kılavuzları ayrı bir başlık olarak irdelense de aslında eğitim faaliyetinin bileşeni olarak görülmelidir. Antibiyotik uygulamalarının önemli bir kısmını ampirik tedaviler oluşturmaktadır. Ülkemizde bu oran % 78'in üzerindedir<sup>(19)</sup>. Antibiyotik uygulamalarının önem taşıyan bir grubu da profilaktik uygulamalardır. Tedavi başarısı, ekonomik kayıpların önlenmesi ve direnç gelişiminin azaltılması için başlangıç tedavilerinin uygunluğu önem taşımaktadır. Bu amaçla dünya genelinde ulusal ve kurumsal antibiyotik

uygulama kılavuzları geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Kılavuzlar randomize, kontrollü çalışmalardan kanıta dayalı olarak hazırlandıklarında ve periyodik olarak güncellendiklerinde daha etkili olmaktadır. Diğer ülkelere göre uygunsuz antibiyotik kullanımı açısından daha az sorunu olan Norveç'te yapılan bir çalışmada antibiyotik tedavisi ve profilaktik uygulamalar için bir cep kılavuzu uygulamaya konulmuştur<sup>(4)</sup>. Bu şekilde antibakteriyel ilaçların kullanımında % 11 azalma sağlanırken, antifungal ürünlerin kullanımında % 42 azalma görülmüştür. Bu yöntem ile geniş spektrumlu antimikrobiallerin kullanımını % 23 azalırken penisilin, dikloksasilin ve eritromisin kullanımını artmıştır. Toplam antibiyotik maliyetinde ise % 32'lik bir azalma sağlanmıştır. Kılavuz uygulamalarının yararlı olabileceği önemli bir alan da cerrahi profilaksidir. Ancak sadece kılavuz uygulaması yeterli olmamaktadır. İki aşamalı bir çalışmada sadece kılavuz uygulaması ile % 69 olan uygunsuz profilaksinin antibiyotik komitesinin denetimi ile % 18'e düştüğünü bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. Kılavuzların ayrıntılı, sade, yerel, kanıta dayalı ve güncel olma gibi özellikleri de uyumu etkilemektedir<sup>(9)</sup>. Bu tür kılavuzlar ne yazık ki ülkemizde çok fazla tercih edilmemektedir. Uygulamalar daha çok başka merkezlerin kılavuzlarını temel almakta ve yerel özellikleri kapsamakta sorun yaşamaktadır.

Dünya çapında bir sorun haline gelen antibiyotiklere direnç ve buna eşlik eden uygun olmayan antimikrobiyal ilaç kullanımı, bu ilaçların kullanımını kontrol ve kısıtlamayı gündeme getirmiştir. Bunun yaygın yöntemlerinden biri de formüller uygulamasıdır. Formüller uygulaması sadece kısıtlama getirmekle kalmaz, aynı zamanda klinisyenlerin tedavi uygulamalarında oluşabilecek kararsızlık ve hatalarını da önler. Hastanelerde bu amaçla hazırlanacak formüller etkin bir tedavi için gerekli olabilecek en az sayıdaki ilacı içermelidir. Bunun için aynı grup ilaçların temsilcilerinin kullanılması yararlı bir yol olabilir. Formüller sistem olarak kalıcı olmalı ancak periyodik olarak yenilenmesi ihmal edilmemelidir<sup>(11)</sup>. Kullanımı kısıtlanmış antibiyotikler ilgili uzman tarafından önerilmeli ve bu öneriye göre klinisyenin seçim yapabileceği tüm ilaçları içeren bir liste de olmalıdır. Formüllerin maliyet bilgilerini de içermesi önerilmektedir.

Akılcı antibiyotik uygulama pratiğinde çok fazla sorun yaşanan bir uygulama da cerrahi profilaksidir. Genellikle cerrahi profilaksinin gerekliliği, antibiyotik seçimi, dozu, uygulama zamanı ve süresi konusunda yanlışlıklar yapılmaktadır. Özellikle cerrahi kliniklerde profilaktik uygulamalar üzerine çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada, tüm hastalar dikkate alındığında hastaların % 77.8'ine antibiyotik verilirken çalışma kapsamındaki 10 cerrahi klinikten 8'inde antibiyotik uygulama oranı, saptanan genel uygulama oranından daha yüksek bulunmuştur. Bu kliniklerin 7'sinde antibiyotik kullanım

oranları % 91 ile % 100 arasında bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Buna karşın, aynı hastanenin cerrahi dışı 13 kliniğinden 11'inde bu oranlar % 0 ile % 77.1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tüm antibiyotik uygulamalarının % 30'unun cerrahi profilaksi amacıyla ve bunların da % 80'inin postoperatif dönemde verildiği belirtilmiştir. Ülkemizde de profilaktik uygulama oranı % 44.2 olarak bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Türkiye'de temiz ve temiz kontamine cerrahi girişimlerde profilaksinin araştırıldığı çok merkezli bir anket çalışmasında, cerrahların % 88'inin bir dozdan fazla uygulama yaptığı ve % 32'sinin yanlış antibiyotik seçimi yaptığı bildirilmiştir. Bu çalışmada profilaksinin girişimlerin % 80'inde 24 saat, % 46'sında ise 48 saatten daha uzun verildiği saptanmıştır<sup>(12)</sup>. Cerrahi profilakside uygulama süresi günlük çalışmalarımızda sık karşılaştığımız bir sorundur. Cerrahi profilaksi uygulamalarının % 42.7'sinin 7 gün ve altı, % 31'inin 8-13 gün ve % 26.3'ünün 14 gün ve üzerinde devam ettiği saptanmıştır<sup>(13)</sup>. Bir başka araştırmada ise cerrahi profilaksi uygulamalarının % 58.3'ü uygunsuz olarak değerlendirilmiş olup % 95.7'sinde gereksiz geniş spektrum ve % 87.9'unda uzun süreli kullanım bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Bu veriler sadece cerrahi profilakside doğru antibiyotik kullanımının sağlanmasının bile önemini göstermektedir. Bunun sağlanması, iletişim, eğitim ve kılavuz eksikliği ile kısıtlamaya karşı tepki gibi nedenlerle karşımıza çıkan gereksiz konsültasyonları azaltacaktır.

Antimikrobiyal tedavi uygulamalarında laboratuvar desteğinin önemi yadsınamaz. Uygunsuz antibiyotik tedavilerinde hekimlerin sıklıkla öne sürdükleri gerekçelerden biri laboratuvarların yetersiz olması veya bildirilen sonuçların karmaşık ve ayrıntılı olmasıdır. Bu nedenle mikroorganizma tanımlama ve duyarlılık sonuçlarının hızlı ve etkin bir şekilde klinisyene ulaştırılması gerekmektedir. Günümüzde sağlanan teknolojik gelişmeler ile laboratuvar incelemelerinin kısa sürede sonuçlandırılması mümkündür. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının bildirilmesinde hastanede geçerli kullanım politikalarına uygunluk dikkate alınmalıdır. Sonuçların bildiriminde, çok çeşitli ve sayıdaki antibiyotiklerin seçimi hastane politikaları ve klinisyenin ihtiyacını karşılayacak şekilde yapılmalıdır. Yıllık olarak etken mikroorganizmalar ve duyarlılık durumlarını gösteren raporlar yayınlanmalıdır<sup>(11)</sup>. Ancak örnek alma, gönderme ve mikrobiyolojik verilere uygun değişiklik yapma konularında klinisyenlerin eğitime gereksinim duyulmaktadır. Öncelikli olarak mikrobiyolojik inceleme sıklığını arttırmak gerekmektedir. Ülkemizde hastanelerde uygulanan antibiyotik tedavilerinin sadece % 13.4'ünde mikrobiyolojik verilere uyum olduğu bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Ampirik tedavilerin mikrobiyolojik verilere göre düzenlenmesini araştıran bir çalışmada ideal koşullarda bile klinisyenlerin mikrobiyolojik sonucu dikkate almadığı, spektrum daraltması yapmadığı bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Çalışma kapsamındaki 4 üniversite hastanesi arasında ve hastanelerin

linikleri arasında davranış farklılığı gösterilememiştir. Duyarlılık sonuçlarının kalitatif veya kantitatif verilmesinin de klinisyenin davranışını değiştirmedeği görülmüştür. Ancak mikrobiyolog ya da infeksiyon hastalıkları uzmanı ile ilişki kurulması, sonucu etkilemektedir. Spektrum daraltmasına gidilmemesinde ampirik tedaviye alınan iyi klinik yanıtın rolü olduğu düşünülmüştür. İdeal koşullar dışında, uygun olmayan klinik örneklerden yapılan mikrobiyolojik incelemeler, kolonizasyon ve kontaminasyonların tedavi edilmeye çalışılması, uygunsuz antibiyotik tedavilerinde dikkat çekmektedir. Sorunun bu ayağında laboratuvarın ekibin içinde olmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bilgisayar teknolojisi yönlendirme, kontrol ve izlem amaçlı kullanılabilir. Tanısal yaklaşımlar, tedavi seçenekleri, maliyet, istenmeyen etkiler gibi karar vermeyi kolaylaştırıcı destekler sağlanabilir<sup>(1)</sup>. Bu amaçla internet olanakları da kullanılabilir. Eğitim ve yönlendirme sayfaları yayınlanabilir veya e-posta aracılığı ile klinisyenlere güncel bilgiler aktarılabilir. Ayrıca hastanenin antibiyotik uygulama durumunun kolayca belirlenmesi, sorunların saptanması ve yeni hedeflerin ortaya konulması için bilgisayar kayıtları kullanılabilir<sup>(11)</sup>. Hastane kayıtlarının bilgisayar destek programları ile klinik kullanıma sunulması uygulamada kolaylık sağlamaktadır. Antibiyotik kontrol çalışmalarının getirdiği yük ve buna bağlı olarak gelişen aksaklıklar iyi bir destek programı ile azaltılabilir. Akılcı antibiyotik kullanımında iyi bir bilgisayar destek sistemi ile hastaya ait özel bilgiye ulaşma, zaman tasarrufu sağlama, tedavi maliyetlerinin azaltılması ve hasta bakım kalitesinde artış sağlanabilmektedir.

Hastanelerde antibiyotik istem formlarının, gerektiğinde bazı klinikler için farklılaştırılarak, klinisyenin endikasyonu, infeksiyon odağını, olası etken mikroorganizmayı, ilaç dozu ve tedavi süresini belirteceği şekilde hazırlanması, kullanımın düzenlenmesi için yararlı olabilir. Ancak bu tür bilgilerin, laboratuvar istek belgeleri dahil, hemen hiç doldurulmadığı da bir gerçektir. Son bir kaç yıldır uygulanan kısıtlama çerçevesinde oluşturulan antibiyotik istem formlarında da genellikle sadece hasta adı ve istenen antibiyotiğin ticari adının yazıldığı görülmektedir. Bu durum karar vermeyi etkilediği gibi olası acil istemin yanıtlanmasını geciktirebilmektedir. Bu formların işlevsel hale getirilmesi için çaba gösterilmeli ve gerektiğinde hastane yönetiminin desteği talep edilmelidir. Antibiyotik isteklerine bağlı olarak hastane eczanesinden ilaç çıkışları, tedavi süresi veya doz sayısı bazında kabul edilebilir bir dönemde kesilmelidir. Özgül tedavi süreleri için bu dönem 5-7 gün ile sınırlandırılırken, ampirik tedaviler için 48-72 saat, profilaktik uygulamalar için de 12-24 saat olarak önerilmektedir<sup>(11)</sup>. Kısıtlı antibiyotik uygulamasının pratiğe geçmesinden sonra bazı hastanelerde sadece tedavi başlangıcı için infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmesi tedavi süreleri açısından sorun yaratmaktadır. Hastanemizde yapılan

uygulama gereği bir kez onay verilen antibiyotik hastane eczanesinden 14 gün süreyle çekilebilmektedir. Bu durum tedavi değişiklikleri yapıldığında daha büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmakta ve kabul edilemez kombinasyonlar oluşturulmaktadır. Uygulaması 72 saat ile sınırlı antibiyotiklerin bazı kliniklerde çok sayıda hastaya reçete edilerek bölüm “stokları” yaratılması da ülkemize özgü pratik bir davranış şekli olarak gözlenmektedir.

Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesine yönelik çalışmalarda genellikle birkaç yöntem birlikte kullanılmıştır. Ancak kısıtlama ve denetim gibi mekanizmalar işletilmeden sonuç alınmamaktadır. Bu nedenle çeşitli kısıtlama yöntemleri gündeme gelmiştir. Antibiyotik kullanımını iyileştirmek için multidisipliner bir antimikrobiyal tedavi ekibi kurularak veri toplama, antimikrobiyal istek formu, eğitim ve reçete kontrolünden oluşan altışar aylık dönemleri kapsayan bir çalışmada; maliyet analizinde 913,236 ABD doları gider azalması saptanırken, *Proteus mirabilis* ve *Enterobacter cloacae* suşlarında seftriaksona direnç oranlarında azalma ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) oranında düşme olduğu bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Bu çalışmada, multidisipliner bir ekibin denetiminde kısıtlı antibiyotik uygulamasının ciddi ekonomik yararı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında karbapenem, seftriakson, sefepim tüketiminde azalma görülürken ampisilin-sulbaktam tüketiminde 6 kattan fazla artış saptanmıştır. Bunu destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>(14,16)</sup>.

Ülkemizde de 2003 yılından itibaren kısıtlı antibiyotik uygulaması yürütülmektedir. Uygulama, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarına ciddi bir ek yük getirmiştir. Bunun nedenleri arasında antibiyotik kontrol programlarının bir bütün olarak görülmemesi ve sadece kısıtlı kullanım ile sınırlandırılması da bulunmaktadır. Pratik olarak enfeksiyon hastalıkları konsültasyonlarının önemli bir kısmını profilaksiler oluşturmaktadır. Bu sorun eğitim ve kılavuz uygulamaları ile azaltılabilecektir. Ayrıca, gereksiz mesai dışı konsültasyon istekleri hem ek yük, hem de hatalı uygulamalara yol açabilmektedir. Bu süreçte etkin, hasta yararını koruyan, tedavi başarısızlığının anlaşılır düzeylerde olduğu yaklaşımların uygulanıp uygulanmadığı gündeme gelmektedir. Gross ve ark.<sup>(10)</sup>'nın yaptıkları çalışma bu açıdan önem taşımaktadır. Bu çalışmada multidisipliner antimikrobiyal tedavi ekibi (AMT) içinde yer alan enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik farmakoloğun mesai saatleri içindeki isteklere cevap verdiği, mesai saatleri dışında ise enfeksiyon hastalıkları asistanlarının görevli olduğu bir sistem irdelenmiştir. AMT ile enfeksiyon hastalıkları asistanlarının konsültasyonları karşılaştırıldığında önemli farklılıklar bulunmuştur. Antibiyotik isteklerinin AMT tarafından % 29'u geri çevrilirken bu oran asistanlarda % 9 olarak bulunmuştur. Asistanların geri çevirmediği bazı isteklerin hazırlanan kılavuzlara da uymadığı gözlenmiştir. Uygulanan tedaviler

değerlendirildiğinde AMT konsültasyonu uygulanan hastalarda uygun antibiyotik kullanımı % 87 olarak bulunurken, asistanların konsülte ettiği grupta bu oran % 47 olarak bulunmuştur. Bu değerlendirmelerden daha önemlisi tedavinin etkinliği veya başarısızlığı üzerine yapılan irdelemelerdir. Asistanların değerlendirdiği hastalarda iyileşme ve tedavi başarısızlığı oranları sırasıyla % 42 ve % 28 iken, AMT grubunda bu oranlar % 64 ve % 15 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar konsültasyonların nasıl yapılması gerektiği açısından önemle irdelenmelidir.

Sonuç olarak, antibiyotik uygulamaları önemli bir sorun olarak karşımızda bulunmaktadır. Önceki çalışmalarda bir çeşit yöntem ile başarılı sonuçları alındığı bildirilse de gündelik çalışma sırasında aynı titizliğin ve başarının sağlanması mümkün olmamaktadır. Kontrol yöntemlerinin birlikte uygulanması ve mutlaka multidisipliner bir ekibin oluşturulması başarı için gerekli görünmektedir. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji dışındaki branşların uyumu açısından iyi iletişim ve birlikte karar vermenin önemi unutulmamalıdır. Sadece kısıtlama ve denetim uygulanmasının beraberinde tepkisel ve alışkanlıklara bağlı “kaçakları” getirdiği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Avorn J, Solomon DH: Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic bases of therapeutics, *Ann Intern Med* 2000;133(2):128-35.
2. Bailly P, Lallemand S, Thouverez M, Talon D: Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis, *J Hosp Infect* 2001;49(2):135-8.
3. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME: A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: Impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance, *Clin Infect Dis* 2003;37(2):180-6.
4. Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B: Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital, *Scand J Infect Dis* 2001;33(1):63-7.
5. Blondeau JM: Appropriate antibiotic use-past lessons provide future directions, “De Low (ed): Appropriate Antibiotic Use” kitabında s.1-10, The Royal Society of Medicine Press Limited, Worcester (2001).
6. Cobo J, Oliva J, Aguado JM, del Pozo J, Moreno S: Influence of microbiological reports on physician's choice of antimicrobial treatment for susceptible pathogens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(9):569-72.
7. Erbay A, Bodur H, Akıncı E, Çolpan A: Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi (Özet), XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, *Klimik Derg* 2003;16 (Özel sayı):272.
8. Eroğlu L, Çalangu S, Tuna R, Ülger İ: Antibiyotikleri akılcı kullanıyor muyuz?, *ANKEM Derg* 2003;17(4):352-60.

9. Gagliotti C, Ravaglia F, Resi D, Moro ML: Quality of local guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis, *J Hosp Infect* 2004;56(1):67-70.
10. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO: Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes, *Clin Infect Dis* 2001;33(3):289-95.
11. Guven SG, Uzun O: Principles of good use of antibiotics in hospitals, *J Hosp Infect* 2003;53(2):91-6.
12. Hoşoğlu S, Sunbul M, Erol S et al: A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(10):758-61.
13. Hu S, Liu X, Peng Y: Assessment of antibiotic prescription in hospitalized patients at a chinese university hospital, *J Infect* 2003;46(3):161-3.
14. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD: Influence of an infectious diseases consulting service on quality and cost of antibiotic prescriptions in a university hospital, *Scan J Infect Dis* 2001;33(3):219-21.
15. Paladino JA: Reducing the economic burden through appropriate antibiotic use, "De Low (ed): Appropriate Antibiotic Use" kitabında s.37-41, The Royal Society of Medicine Press Limited, Worcester (2001).
16. Saizy-Callaert S, Causse R, Furlman C, Le Pailh MF, Thebault A, Chouaid C: Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital, *J Hosp Infect* 2003;53(3):177-82.
17. Talon D, Mourey F, Touratier S et al: Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis before and after implementation of local guidelines, *J Hosp Infect* 2001;49(3):193-8.
18. Usluer G, Özgüneş İ, Kılıç Z, Enfez N: Evaluation of antimicrobial use in a university hospital (Özet), 3rd European Congress of Chemotherapy, *Spanish J Chemother* 2000;13(Suppl 2):50.
19. Usluer G, Özgüneş İ, Leblebicioğlu H, Turkish Study Group: Antibiotic prescription rate in hospitalized patients: A multicenter prevalence study (Özet), 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(Suppl 1):241.

