

SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE ANTİBİYOTİK KULLANIMINA İLİŞKİN NOKTA PREVALANS ÇALIŞMASI

Esmeray MUTLU YILMAZ, Aynur ATİLLA, Burcu DEMİRHAN, Saliha İMAT, S. Sırrı KILIÇ

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

ÖZET

Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı direnç sorununun yanı sıra tedavi maliyetini artırması açısından da önemlidir. Bu çalışmada antibiyotik kullanım oranları, nedenleri, uygun olup olmadığı ve maliyet analizinin yapılması amaçlanmıştır. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalar kullandıkları antibiyotikler açısından bir günlük nokta prevalans çalışması ile araştırılmıştır.

Çalışma günü yatan 414 hastanın % 53'ünün en az bir antibiyotik aldığı görülmüştür. Uygunsuz kullanım oranı ise % 49 olarak bulunmuştur. Uygun antibiyotik kullanan hastaların % 46'sında, uygunsuz kullananların % 12'sinde tedavi bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı (İHU) tarafından başlanmıştır. Uygunsuz antibiyotik alan 108 hastanın 12'sinde herhangi bir endikasyon saptanmamıştır. Yetmiş altı hastanın uzamış profilaksi nedeniyle, 20 hastanın ise tedavi amaçlı antibiyotik aldığı gözlenmiştir. En fazla antibiyotik kullanımının yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) (% 68) olduğu, cerrahi servislere % 55, dahili servislere % 35 oranında antibiyotik kullanıldığı saptanmıştır. Uygunsuz kullanımın ise % 61 ile en fazla cerrahi kliniklerde görüldüğü; bu oranın YBÜ'lerinde % 28, dahili servislere % 29 olduğu bulunmuştur. Hastanemizde kullanılan günlük antibiyotik maliyeti toplamda 7,344.60 TL ve hasta başına 34.24 TL olarak belirlenmiştir. Uygunsuz kullanılan antibiyotiğin hasta başına maliyeti 24.40 TL ve toplamda 2,635.75 TL olarak hesaplanmıştır.

Uygunsuz kullanımın en fazla cerrahi profilaksinin uzatılması nedeniyle olduğu görülmüştür. İHU'larının geniş spektrumlu antibiyotik kullanması da maliyeti artıran önemli bir nedendir. Periyodik aralıklarla nokta prevalans çalışmasının yapılması akılcı antibiyotik kullanımı açısından eksiklerimizi görmemizi sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, maliyet, uygunsuz kullanım

SUMMARY

Point Prevalance Study Relating to Antibiotic Usage in Samsun Education and Training Hospital

Inappropriate use of antimicrobials represents challenge in terms of not only increasing resistance but also the treatment costs. We aimed to investigate the rates, causes, appropriate use and cost effectivity analysis of antibiotic usage. This study comprised of hospitalized patients in Samsun Training and Research Hospital about the antibiotics used in one day by a point prevalence study.

Of the 414 hospitalized patients, 53 % used at least one antimicrobial. Inappropriate usage rate was 49 %. Treatment was initiated under the supervision of an infectious diseases specialist in 46 % of the patients with appropriate antimicrobial use and 12 % with inappropriate use. In 108 patients with inappropriate use, no clear indication was detected in 12 patients. Prolonged prophylaxis period and therapeutical aims were the indications in 76 and 20 patients respectively. The most frequent antibiotic usage was detected in ICUs (68 %) followed by surgical (55 %) and nonsurgical clinics (35 %). The most prevalent inappropriate use was in surgical clinics (61 %). This rate was 28 % in ICUs and 29 % in nonsurgical clinics. Costs of antibiotics use were about 7,344.60 TL in total and 34.24 TL for each patient daily.

Prolonged periods of prophylaxis was detected as the most common cause of inappropriate antibiotic use. Besides, some attitudes towards the use of wide spectrum antimicrobials by infectious diseases specialists are considerable causes of increased costs. Therefore, prevalence studies periodically will help us to be aware of our defects in the policy of accurate antibiotic use.

Keywords: antibiotic, costs, inappropriate usage

İletişim adresi: Esmeray Mutlu Yılmaz. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN
GSM: (0506) 439 74 75
e-posta: emutlu55@gmail.com

Alındığı tarih: 18.07.2013, Yayına kabul: 06.09.2013

GİRİŞ

Hastanelerde antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı ise direnç sorununun yanı sıra tedavi maliyetini artırması açısından da önemlidir^(5,9). Bütçe uygulama talimatnamesi (BUT) uyarınca 2003 yılından itibaren parenteral antibiyotiklerden vankomisin, teikoplanin, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim sadece infeksiyon hastalıkları uzmanı (İHU) onayı ile seftriakson, sefotaksim, seftizoksım, sefoperazon/sulbaktam, siprofloksasin, levofloksasin gibi antibiyotikler ise ilk 72 saat uzman doktor onayı ile 72 saatten sonra İHU onayı ile kullanılabilir hale gelmiştir. Bu düzenlemeler ile İHU'larının antibiyotik kullanımına etkisi artırmakla birlikte uygulamada yapılan yanlışlıklar devam etmektedir. Bu çalışmada Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalarda antibiyotik kullanım oranları, gerekçeleri, yanlış kullanım oranları ve maliyet analizinin yapılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar bu konuda eksiklerimizi görmemizi sağlayacak ve eğitim çalışmalarına veri oluşturacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalar kullandıkları antibiyotikler açısından bir günlük nokta prevalans çalışması ile araştırılmıştır. İHU tarafından toplamda 24 serviste takip edilen tüm hastalar 31 Mart 2013 tarihinde taranmış bilgiler doktor takip ve tedavi formları ile hemşire gözlemlerinden toplanmıştır. Çalışmada İnfeksiyon Hastalıkları servisi ile ayrı bir binada olan Onkoloji servisleri hariç tutulmuştur. Servisler dahili (nöroloji, genel dahiliye, kardiyoloji, endokrin hastalıkları, gastroenteroloji, nefroloji, hematoloji, romatoloji), cerrahi (genel cerrahi, göz, kulak-burun-boğaz, kardiyovasküler cerrahi (KVC), beyin cerrahisi, ortopedi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, üroloji, çocuk cerrahisi) servisler olarak; yoğun bakım üniteleri de dahili YBÜ (genel yoğun bakım, dahili yoğun bakım, acil koroner yoğun bakım) ve cerrahi YBÜ (anestezi, cerrahi, KVC ve yanık üniteleri) olarak gruplandırılmıştır. Hastaların

yaş, cinsiyet, infeksiyon tanısı, aldığı antibiyotik(ler), tedavinin uygun olup olmadığı, antibiyotiğin günlük perakende fiyatı üzerinden tedavi maliyeti ve tedaviyi başlayan hekim bilgileri kaydedilmiştir. Uygunsuz antibiyotik kullanımı; a) gereksiz kullanım (hastada infeksiyon hastalığı tanısı ya da profilaksi endikasyonu olmaması), b) kullanılan antibiyotiğin spektrumunun geniş olması, c) kullanılan antibiyotik spektrumunun yeterince geniş olmaması, d) birden fazla antibiyotik kullanılması, e) kullanılan antibiyotiğin yerine eşit etkinlikte daha ucuz bir seçeneğin olması, f) antibiyotik dozunun uygunsuz (yetersiz/ fazla) olması, g) tedavi süresinin uygun olmaması alt başlıklarında irdelenmiştir⁽¹⁾. Profilaktik başlanan antibiyotiğin operasyondan birkaç gün önce başlanması ve sonrasında bir günden daha uzun süre verilmesi de uygunsuz kullanım olarak tanımlanmıştır. Uygulamalar Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control, CDC) kriterlerine ve tedavi önerileri de Sanford tedavi rehberi ve hastanemizde kullanılan cerrahi profilaksi rehberine göre değerlendirilmiştir^(7,8). Verilerin değerlendirilmesinde Pierson ki kare testi, tabakalamada ise Mantel-Hoenszel istatistik yöntemi kullanılmış ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı gün çalışmaya dahil edilen 24 serviste toplam 414 hasta olduğu belirlenmiştir. Bunların % 60'ı erkek ve ortalama yaş 58 olarak bulunmuştur. Toplamda antibiyotik kullanan 221 hastanın 65'ine bir İHU, 156 hastaya ise ilgili branş uzmanı tarafınca antibiyotik başlanmıştır. Hastaların % 53'ünün en az bir antibiyotik aldığı saptanmıştır. Bunların 113'ünde (% 51) antibiyotik kullanımı uygun iken 108'inde (% 49) uygunsuz antibiyotik kullanımı tespit edilmiştir. İHU tarafından antibiyotik başlanan 65 hastanın 58'i (% 80) uygun, 13'ü (% 20) uygunsuz bulunmuştur. Uzman doktor tarafından antibiyotik başlanan 156 hastanın 61'i (% 39) uygun iken 95'i (% 61) uygunsuz bulunmuştur (p<0.001). Bir günlük antibiyotik maliyeti hasta başına 34.24 TL ve toplamda

Tablo 1. Hastaların antibiyotik kullanımlarının gruplara göre dağılımı [n (%)].

	Uygun kullanılan grup 113 (51)	Uygunsuz kullanılan grup 108 (49)
Kim tarafından başlanmış?		
İHU*	52 (% 46)	13 (% 12)
Uzman doktor	61 (% 54)	95 (% 88)
Ne amaçla kullanılıyor?		
Tedavi	93 (% 82)	20 (% 19)
Profilaksi	20 (% 18)	76 (% 70)
Belli değil	-	12 (% 11)
Kişi başı maliyet (TL)	41.67	24.40
Toplam maliyet (TL)	4,708.85	2,635.75

* İHU: İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı

7,344.60 TL, uygunsuz kullanılan antibiyotiğin hasta başına maliyeti 24.40 TL ve toplamda 2,635.75 TL olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

Uygunsuz antibiyotik alan 108 hastanın 12'sinde (% 11) herhangi bir infeksiyon tanısı veya profilaksi endikasyonu bulunamamıştır. Yetmiş altı (% 70) hastada ise profilaktik başlanan antibiyotiğin gereğinden uzun süre kullanıldığı tespit edilmiştir. Yirmi (% 19) hastanın tedavi amaçlı (19'u ampirik, biri etkene yönelik) antibiyotik aldığı gözlenmiştir. Tedavi amaçlı kullanımda birden fazla uygunsuzluğun bir arada olduğu ve ampirik tedavide gereğinden fazla geniş spektrumlu antibiyotik kullanıldığı da tespit edilmiştir. Etkene yönelik verilen antibiyotik de geniş spektrumlu olduğu için uygun bulunmamıştır. Uygunsuz kullanılan antibiyotiklerin kullanım sebeplerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ne amaçla antibiyotik kullandığı belli olmayan 12 hasta çıkarıldığında tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklerin % 82'sinin (n=93)

uygun, profilaksi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin ise % 79'unun (n=76) uygunsuz olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bu sonuç İHU'ya göre tabakalandırıldığında p<0.05 bulunmuştur. İHU'nun katkısı profilaksi ve tedavi önerilerinde anlamlı fark oluşturmuştur.

Antibiyotik kullanımı servislere göre incelendiğinde en fazla antibiyotik kullanımının % 68 oran ile YBÜ'lerinde olduğu görülmüştür. Cerrahi servislere % 55, dahili servislere % 35 oranında antibiyotik kullanılmıştır. En düşük antibiyotik kullanımı nöroloji servisinde görülmüştür. Uygunsuz kullanım ise % 61 ile en fazla cerrahi kliniklerde gözlenmiştir. Bu oran YBÜ'lerinde % 28, dahili servislere % 29 bulunmuştur. Cerrahi YBÜ cerrahi servislere, dahili YBÜ de dahili servislere dahil edilerek gruplandırıldığında; cerrahi servislere antibiyotik kullanan 159 hastanın % 43'ünde (n=68) antibiyotik kullanımı uygun iken % 57'sinde (n=91) uygunsuz kullanım tespit edilmiştir. Dahili servislere ise antibiyotik alan 62 hastanın 45'inde (% 73) uygun, 17'sinde (% 27) uygunsuz kullanım olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bu oran

Tablo 2. Uygunsuz antibiyotik kullanım sebeplerinin dağılımı.

Uygunsuz kullanım sebebi	Sayı	%
Gereksiz kullanım	88	81
- Herhangi bir infeksiyon tanısı veya profilaksi endikasyonu yok	12	11
- Uzamış profilaksi	76	70
Tedavi amaçlı kullanım	20	19
- Uygun olmayan endikasyonda kullanım	7	6,5
- Geniş spektrumlu antibiyotik	13	12
- Yanlış dozda kullanım	3	2,7
Toplam	108	100

Tablo 3. Hastaların yattıkları servislere göre antibiyotik kullanım dağılımı.

Servisler	Uygunsuz antibiyotik kullanan hasta n (%)	Antibiyotik alan hasta	Toplam hasta
Dahili YBÜ	8 (7.4)	31 (14)	49
Cerrahi YBÜ	7 (6.5)	22 (10)	29
Dahili servisler	9 (8.3)	29 (13)	67
Nöroloji	-	2 (1)	22
Cerrahi servisler	84 (77.8)	137 (62)	247
Hasta sayısı	108 (100)	221 (100)	414

Tablo 4. Kullanılan antimikrobiyal gruplarının dağılımı.

Antimikrobiyal grubu	Uygun kullanım		Uygunsuz kullanım	
	Tedavi	Profilaksi	Tedavi	Profilaksi
Aminopenisilinler+betalaktamaz inhibitörleri	19	-	9	7
Antipsödomonal penisilinler + betalaktamaz inhibitörleri	8	-	3	-
1. kuşak sefalosporinler	12	19	3	53
2. kuşak sefalosporinler	-	-	-	5
3. kuşak sefalosporinler	19	-	8	13
4. kuşak sefalosporinler	2	-	-	-
Aminoglikozidler	3	-	1	1
Karbapenemler	18	-	2	-
Glikopeptitler	4	-	-	-
Daptomisin	6	-	-	-
Metronidazol-ornidazol	8	1	-	10
Kinolonlar	8	-	6	3
Makrolidler	1	-	-	1
Tetrasiklinler- tigesiklin	1	-	2	-
<u>Antifungaller</u>				
Flukonazol	4	-	-	-
Ekinokandinler	-	-	1	-

Hastaların servislere göre dağılımı ve antibiyotik kullanım oranları Tablo 3'de verilmiştir.

Antibiyotikler tek ya da kombinasyon olarak bir veya birden fazla enfeksiyonun tedavisinde kullanılmıştır. En fazla kullanılan antibiyotiklerin sefalosporin grubu antibiyotikler olduğu saptanmıştır. Kullanılan antimikrobiyal-lerin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Antibiyotikler her alandaki hekimlik pratiğinde oldukça sık kullanılan ilaçlardır. Bu denli sık kullanılmaları uygulama hatalarını da beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada antibiyotik kullanım oranı % 53, uygunsuz kullanım oranı % 49 bulunmuştur. Bu oranlar ülkemizden bildirilen diğer çalışmalara benzerdir^(3,12-16).

Bu çalışmada hastaların % 11'inde antibi-

yotik kullanım endikasyonunun olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi lökositoz, CRP yüksekliği ya da piyüri gibi tek başına olduğunda herhangi bir enfeksiyon delili olmayan nonspesifik laboratuvar bulguları varlığında antibiyotik kullanılmasıdır. Enfeksiyon belirti veya bulguları olmadan antibiyotik kullanımının faydası olmadığı gibi dirençli suşların seleksiyonu ve istenmeyen yan etkilere sebep olması da ayrı bir sorundur⁽¹⁴⁾.

Tedavi amacıyla uygunsuz antibiyotik kullanımı irdelendiğinde ise; ampirik kullanımın sık olduğu ve ampirik tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerin tercih edildiği görülmektedir. Ayrıca branş doktorunun verdiği antibiyotiklerde uygunsuzluk oranı % 61'dir. Bu oran oldukça yüksektir ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun gerekliliğinin altını çizmektedir.

İHU'larının başladığı antibiyotiklerin % 20'si uygunsuz bulunmuştur. Uygunsuzluğun

sebebi İHU'larının ampirik tedavide geniş spektrumlu antibiyotik kullanmalarıdır. Fakat İHU'ların başladığı antibiyotikler diğer bölüm uzmanlarının kullanmasının kısıtlandığı daha geniş spektrumlu ve daha pahalı antibiyotiklerdir. Bu da maliyeti ciddi oranda arttırmaktadır. Ampirik başlanan antibiyotiğin takip edilerek etkene yönelik olarak değiştirilmesi gerekmektedir⁽¹¹⁾. Uygunsuz antibiyotik kullanımının en sık cerrahi servislere olduğu saptanmıştır. Bütçe uygulama talimatı (BUT)'nin uygulamaya girmesinden önce cerrahi profilakside üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ile kinolonlar gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının daha yaygın olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. BUT'nin uygulamaya girmesi ile cerrahi profilakside bu antibiyotiklerin kullanımı kısıtlanmış, uygun antibiyotiğin kullanılması sağlanmıştır. Saçar ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı 2003-2004 ve 2005 yıllarının karşılaştırıldığı çalışmada yıllara göre profilaktik antibiyotik seçimindeki hataların yıllara göre azaldığı görülmektedir. Bu çalışmada da profilakside seçilen antibiyotiklerin uygun olduğu gözlenmiştir. Fakat profilaksinin uzatılması sorununun devam ettiği görülmüştür. Oysa cerrahi profilakside antibiyotikler uygulanacak operasyonun türüne göre tek doz, 24 saat veya maksimum 48 saat olarak sınırlanmıştır⁽²⁾. Daha önce yapılan çalışmalarda bu soruna dikkat çekilmiş ve uygun olmayan kullanımın en önemli nedeninin onay gerektirmeyen antibiyotiklerin kullanımı olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁾.

Bu çalışmada antibiyotiklerin en fazla YBÜ'lerinde kullanıldığı, uygunsuz kullanımın da % 28 oranında olduğu görülmüştür. YBÜ'lerinde 2004 yılında yapılan bir çalışmada ise uygunsuz kullanım oranı % 47.3 bulunmuştur⁽⁴⁾. YBÜ'lerinde toplam maliyeti büyük oranda etkileyen ilaç grubunun antibiyotikler olduğu, toplam maliyetin % 51'ini antibiyotiklerin oluşturduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada günlük antibiyotik maliyetinin yaklaşık % 36'sının uygunsuz kullanımdan kaynaklandığı görülmüştür. Bunun sebebi YBÜ'lerinde postoperatif dönemde profilaksinin uzatılması veya nozokomial infeksiyon gelişiminin önlenmesi amacıyla profilaktik antibiyotik kullanılması olabilir⁽¹⁰⁾. Özellikle yoğun bakım hastasında maliyetin kul-

lanılan ilaçla doğru orantılı olarak arttığı göz önüne alınırsa; maliyetin gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması, ampirik başlanan tedavinin etkene yönelik olarak değiştirilmesi ve profilaktik başlanan antibiyotiğin gereğinden fazla uzatılmaması ile düşürülebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak; bu çalışma hastanemiz genelinde yapılan ilk antibiyotik nokta prevalans çalışmasıdır. Onkoloji hastanesinin değerlendirilememiş olması çalışmanın eksikliğidir. Ayrıca uygunsuz antibiyotik kullanımında İHU'ların payını göstermesi açısından dikkat çekicidir. Cerrahi profilaksinin uzatılmasının önemli bir sorun olduğuna vurgu yapılmış ve profilaksi konusunda hizmet içi eğitim gerektiği sonucuna varılmıştır. Günlük takibin yapılamadığı büyük hastanelerde periyodik aralıklarla nokta prevalans çalışmasının yapılması akılcı antibiyotik kullanımı açısından eksiklerimizi görmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Azap A, Topçuoğlu P, Yeşilkaya A et al. The effect of a nationwide antibiotic restriction policy on antibiotic usage in a stem cell transplantation unit, *Turk J Haematol* 2005;22(2): 87-90.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery, *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70(3):195-283.
<http://dx.doi.org/10.2146/ajhp120568>
PMid:23327981
3. Demirtürk N, Demirdal T, Kuyucuoğlu N. Evaluation of inappropriate antibiotic use in a university hospital, *Klinik Derg* 2006;19(1):18-21.
4. Erbay A, Bodur H, Akıncı E, Çolpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey, *J Hosp Infect* 2005;59(1): 53-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2004.07.026>
PMid:15571854
5. Ertuğrul MB, Özgün H, Saylak MÖ, Sayım N. Bir Üniversite Hastanesi cerrahi servislere antibiyotik kullanımı ve maliyeti: bir günlük nokta prevalansı çalışması, *Klinik Derg* 2009;22(2):44-7.
6. Esen S, Sünbül M, Akkuş M, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda antibiyotik kullanım sıklığı ve gerekçesi, *ANKEM*

- Derg* 2001;15(1):64-7.
7. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2013, 42nd Edition, 11771 Lee Highway Sperryville, VA 22740 USA (2012).
 8. Horan CT, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care -associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care settings, *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
PMid:18538699
 9. Isturiz RE, Carbon C. Antibiotic use in developing countries, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(6): 394-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/501780>
PMid:10879571
 10. İnan D. Yoğun bakım hastasında polifarmasinin getirdiği sorunlar, *Yoğun Bakım Derg* 2007;7(1):23-5.
 11. Masterton RG. Antibiotic de-escalation, *Crit Care Clin* 2011;27(1):149-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.09.009>
PMid:21144991
 12. Saçar S, Toprak Kavas S, Asan A, Hırçın Cenger D, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması, *ANKEM Derg* 2006;20(4):217-21.
 13. Tunger O, Dinç G, Ozbakkalolu B, Atman UC, Alğun U. Evaluation of rational antibiotic use, *Int J Antimicrob Agents* 2000;15(2):131-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00158-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00158-8)
 14. Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioğlu H and the Turkish Antibiotic Utilization Study Group. A multicenter point prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:16.
<http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-4-16>
PMid:16202139 PMCID:PMC1276781
 15. Ünal S. Hastane enfeksiyon kontrol programları ve rasyonel antibiyotik kullanımı, *ANKEM Derg* 1996;10(3):241-6.
 16. Yılmaz GR, Bulut C, Yıldız F, Arslan S, Yetkin MA, Demiröz AP. Examining antibiotic use at an education and research hospital in Turkey: point prevalence results, *Turk J Med Sci* 2009;39(1):125-31.