

# Çocuk ürolojisinde akılcı antibiyotik kullanımı ve profilaksi

Mustafa Kemal ÇELEN

Dicle Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

## Öz

Ülkemizde en sık reçete edilen ilaçların başında antibiyotikler gelmektedir. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %30'unda antibiyotik kullanılmaktadır. Bu hastaların %45'inde rasyonel olmayan kullanım mevcuttur.

İdeal antibiyotik kullanımı için; doğru antibiyotik seçilmiştir, en uygun yoldan verilmelidir, etkin dozda verilmelidir, optimum aralıklarla verilmelidir, uygun süreyle verilmelidir, doğru tanı sonrası başlanmalıdır. Doğru antibiyotik kullanımı için mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir enfeksiyon varlığı sorgulanmalıdır.

Antibiyotik kullanım yoğunluğu ölçülebilir bir parametredir. Etkin antibiyotik kullanımı için doğru yöntem; doğru endikasyondur. Antibiyotik kullanımı dört esasa göre yapılır. Bunlar ampirik kullanım, etkene yönelik kullanım, antibiyograma göre kullanım ve profilaksidir. Maalesef cerrahi profilaksi konusunda eskiden olduğu gibi hala ciddi sıkıntılar bulunmaktadır.

Bu makalede cerrahi profilaksisi ve dikkat edilmesi gereken noktalar güncellenmiştir. Doğru cerrahi teknik kadar rasyonel antibiyotik profilaksisi de prognozu doğrudan etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik sınırlaması, hastane enfeksiyonu, cerrahi profilaksi

Ülkemizde en sık reçete edilen ilaçların başında antibiyotikler gelmektedir. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %30'unda antibiyotik kullanılmaktadır. Bu hastaların %45'inde rasyonel olmayan kullanım mevcuttur. Antibiyotiklerin rasyonel olmayan kullanımı, mikroorganizmaların dirençli hâle gelmesine, ekonomik yüke, toksisiteye ve ekolojik değişiklikler gibi istenmeyen sonuçlara

## Abstract

### Antibiotic usage and surgical prophylaxis in pediatric urology

In our country, the antibiotics are one of the most commonly prescribed medications. Antibiotics are used in approximately 30% of hospitalized patients. It is available in 45% of patients with non-rational use.

For the the ideal use of antibiotics; the true antibiotic must be selected, they should be given by the most appropriate way; they should be given in effective dose; should be given to the optimum range; should be used in the appropriate period; they should be initiated after accurate diagnosis. For the proper use of an antibiotic, microbiologically proven infection should be questioned.

Antibiotic use density is a measurable parameter. For the effective use of antibiotics, the accurate method is using the antibiotics in the correct indication. Antibiotics are used according to four principles as follows: empirical use, causative agent specific use, the use depends on antibiotic susceptibility testing results, and the prophylaxis. Unfortunately, there are still serious problems in the surgical prophylaxis.

In this article, surgical prophylaxis and the points need to be considered were updated. As well as the correct surgical techniques rational antibiotic prophylaxis directly affect the outcome.

**Keywords:** Antibiotic, Nosocomial infection, surgery prophylaxis

yol açmaktadır<sup>(1-3)</sup>. Gerek ampirik tedavide gerekse cerrahi profilaksisinde antibiyotik kullanımı oldukça fazladır. Antibiyotik seçiminde; etkenin ve hastanın özellikleri, enfeksiyon alanı ve ilacın farmakolojik etkileri gibi bir çok faktörün göz önünde bulundurulması gerekmektedir<sup>(3-5)</sup>. Antibiyotik tedavisinde gerçek maliyeti belirleyen üç faktör vardır:

1. Temel tedavi maliyeti
2. Hastalığa veya ilacın kullanımına bağlı gelişen komplikasyonlar
3. Hastanedeki kalış süresi<sup>(6,7)</sup>

**Alındığı tarih:** 15 Şubat 2016

**Kabul tarihi:** 11 Mart 2016

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Mustafa Kemal Çelen, Dicle Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Nisan-2003'te Sağlık Bakanlığı tarafından uygulamaya konulan yeni antibiyotik kullanımı politikasıyla; seftazidim, meropenem, teikoplanin, siprofloksasin, vankomisin, levofloksasin, tikarsilin-klavunat, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon, amfoterisin-B, asiklovir ve moksifloksasin gibi bazı antibiyotiklerin kullanımı enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanının konsültasyonuna bağlanmıştır.

Enfeksiyon hastalıkları günümüzde halk sağlığı açısından önemini devam ettiren, erken tanı konulduğunda akılcı bir seçimle uygulanan antimikrobik tedaviyle başarının sağlandığı bir alandır. Bununla birlikte, gerek toplumda gerekse hastanede kazanılan enfeksiyon hastalıkları akılcı olmayan antibiyotik tedavileri sonucu başarısız olmaktadır. Akılcı bir şekilde uygulanan uygun antimikrobik tedavi, sağ kalım, komplikasyon ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemlidir.

Antibiyotikler, reçetelerin %3-25'ini, ilaç harcamalarının %6-21'ini ve hastane harcamalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır.

İdeal antibiyotik kullanımı için, doğru antibiyotik seçilmelidir, en uygun yoldan, etkin dozda, optimum aralıklarla, uygun süreyle verilmeli ve doğru tanı sonrası başlanmalıdır. Doğru antibiyotik kullanımı için mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir enfeksiyon varlığı sorgulanmalıdır. Kaçınılmaz-gelişmiş veya olası gelişecek bir enfeksiyon olasılığı araştırılmalıdır. Korunma yapılabilecek bir enfeksiyonun gelişmesi olasılığı değerlendirilmelidir. Uygun antibiyotik kullanımının yararları, hem nazokomiyal hem de endojen florada direnç gelişiminin önlenmesini sağlayacaktır.

## **CERRAHİ ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ**

Operasyon öncesi profilaktik antibiyotik uygulaması çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Cerrahi öncesinde yapılan antibiyotik profilaksisinin gerekliliği ve yararı konusunda bir kararsızlık. Günümüzde cerrahi antibiyotik profilaksisinin (CAP) endike olduğu alanlar büyük oranda belirlenmiş durumdadır. Ancak, CAP uygulamaları hâlen çok tartışılan ve gelecekte de tartışılmaya devam edilecek konular olarak görülmektedir. Bunun nedeni çok farklı CAP uygulamasının çok

farklı alanlarda yapılabilmesi ve bugüne kadar olan bilgi birikiminin farklı otoriteler tarafından değişik şekillerde yorumlanabilmesidir. Cerrahi profilaksi uygulamaları ülkemizde de standardize edilmiş değildir. Genel olarak operasyonu yapan cerrahın profilaksi yapma yetkisi/sorumluluğu olduğu kabul edilmiş gibidir. Bu nedenle CAP uygulaması cerrahi girişimin bir parçası olarak algılanmaktadır. Ancak, son yıllarda bu yaklaşım yerini multidisipliner bir uygulamaya bırakmaktadır. Özellikle antibiyotik kullanımına getirilen kısıtlamalar ve modern tıptaki gelişmeler sonucu ortaya çıkan çok yoğun veri birikimi konuyu daha bilimsel bir platforma taşımıştır. Cerrahi girişimlerin sorumluluğunun tek başına cerraha yüklenmesi doğru bir yaklaşım değildir. Özellikle cerrahi sonrası gelişen enfeksiyonlarda cerrah tarafından kontrol edilemeyen faktörlerin önemi inkar edilemez. Hastane şartları ve çalışanların eğitimi, hastanın taşıdığı risk faktörleri ve operasyon sonrası bakım gibi değişkenler enfeksiyon gelişmesi üzerinde oldukça etkilidir. "Cerrahi Antibiyotik Profilaksisi" konak savunmasının etkilenmeyeceği düzeyde olmak koşuluyla, intraoperatif kontaminasyondaki mikrobiyal yükü azaltmak için uygun zamanda, uygun bir antibiyotiğin, yeterli dozlarda kullanımı ile alınan bir önlemdir.

Cerrahi profilaksi temiz-kontamine ve bazı özel durumlarda (protez ve/veya immünsüpresyon) temiz cerrahi girişimlerde önerilir. Kontamine ve kirli cerrahi girişimlerde antibiyotik kullanımı tedavi amaçlıdır. Antibiyotik profilaksisinin hedefleri, cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) insidansını azaltmak, delile dayalı kanıtlanmış etkinliği olan antibiyotik kullanımı, hastanın ve hastanenin bakteriyel florası üzerine en az etki, en az yan etki ve hastanın savunma sisteminde en az değişiklik olmalıdır. Antibiyotik profilaksisinden beklenen yararlar, erken veya geç mortalitenin azaltılması, hastanede kalış süresinin ve dolayısıyla hastane harcamalarının azaltılması ve Antibiyotik kullanımının (tüketiminin) azaltılması olmalıdır.

Profilaksinin riskleri de vardır. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile direnç, kolit gelişimi, hastanede kalış süresi ve harcamalarda artma, artmış morbidite ve mortalite. Profilaktik antibiyotik uygulaması operasyondan önceki 30 dk. içinde, anestezi indüksiyonu ile birlikte uygulanmalıdır. Bu kuralın istisnaları sezaryen ameliyatlarında paranteral antibiyotiğin

göbek kordonu bağlandıktan sonra uygulanması ve elektif kolorektal ameliyatlarda oral antibiyotiğin 15-20 saat önce verilmesidir. Ameliyat sonunda ek dozların uygulanmasına gerek yoktur (Ameliyat 3-4 saat uzun sürerse ek doz gerekebilir.) Ameliyat anında >1500 mL kan kaybı olmadıkça erişkinlerde ek doza gerek yoktur. Penisilin allerjisi öyküsü veya bulguları (anafilaksi, ürtiker, döküntü) varsa profilakside betalaktam antibiyotikler kullanılmamalı. Profilaksi için seçilen antibiyotik olası enfeksiyonda en sık etkili patojenleri kapsamalıdır. Profilaktik antibiyotikler intravenöz uygulanmalıdır, ancak kirlenme riski ve doz ayarlamada hataları nedeniyle serumların içine katılarak verilmemelidir. Profilaktik antibiyotik dozu tedavi edici doz ile aynı olmalıdır. Antibiyotik profilaksisi 24 saati geçmemelidir. Bilimsel kanıt düzeyi olan çalışmalarla desteklenmiş profilaksi yöntemleri seçilmelidir. Antibiyotik seçimi, profilaktik antibiyotik seçim politikaları, antibiyotiklere dirençli bakterilerin bölgesel epidemiyolojik bilgilerine dayanmalıdır. Maliyeti düşük, yarı ömrü kısa, güvenilir olduğu kanıtlanmış, antimikrobiyal direnci düşük, nisbeten dar spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir. Gelişebilecek antibiyotik direncini önlemek için yeni, tedavide ilk seçenek olabilecek geniş spektrumlu antibiyotiklerin cerrahi profilakside kullanımından sakınmak gerekir <sup>(21-23)</sup>.

### **ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİNDE ANTİBİYOTİK SEÇİMİ ve KISITLI ANTİBİYOTİK BİLDİRİMİ**

Bir laboratuvarın duyarlılık test sonuçlarını rapor etme politikası, duyarlılık testlerinin uygulanması kadar üzerinde önemle durulması gereken bir durumdur. Rapor edilecek antibiyotiklerin seçimi ve raporlama kuralları klinisyenin antibiyotik seçimi ve tedavisinin başarısında gözardı edilemeyecek kadar önemlidir. Laboratuvar, her şeyden önce hangi etkene hangi duyarlılık test yöntemini uygulayacağına, hangi antibiyotikleri test edeceğine, nasıl yorumlayacağına ve rapor edeceğine karar vermeli, bu konuda bilimsel doğrulara, ülke gerçeklerine ve hastane şartlarına uygun sağlıklı bir politika oluşturmalı ve bu politikasını ödün vermeksizin uygulamalıdır. Bu konuda en iyi karar klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, enfeksiyon hastalıkları kliniği, enfeksiyon kontrol komitesi, antibiyotik kullanımını kontrol komitesi, hastane eczanesi gibi bölümlerin koordinasyonu ile oluştu-

rulmalıdır. Geçmiş yıllarda kısıtlı sayıda antibiyotik kullanımda olduğu için bu konuda bir sıkıntı yaşanmamış ve rutin uygulamada eldeki tüm antibiyotikler test edilebilmiştir. Oysa günümüzde birbirlerine benzer yapı ve etkinlikte çok sayıda antibiyotik kullanıma girmiştir. Bu antibiyotiklerin, Food and Drug Administration (FDA) onayına sahip olup olmaması, test edilebilecek formunun olup olmaması, rutin test ve stoklama koşullarındaki stabilite, maliyeti, kabul edilebilir kalite kontrol değerlerinin varlığı, mikrobiyolojik aktivite spektrumu, uygun olan diğer antibiyotiklerle uyumluluğu, doku ve vücut sıvılarına dağılımı, toksisitesi, bu veya benzer ilaçlarla daha önce edinilmiş deneyimler, test endikasyonları, emilimi, atılım yolu, vücut bölgelerine geçişi ve kullanılan in vitro testlerin prediktif değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. Her şeyden önce bu konuda yayınlanmış bilimsel çalışmalar ve derlemeler incelenmeli, çeşitli kuruluşlar tarafından yayınlanmış standartlar referans olarak alınmalıdır. Genellikle ülkemizde antibiyotik seçimi, testlerin standardizasyonu ve kalite kontrolü konusunda Amerika Birleşik Devletleri'nin National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kuruluşunun yayınları takip edilmekte ve uygulanmaktadır. Tüm olası etkenleri göz önünde bulundurarak NCCLS; antibiyotik seçimi, test sonuçlarının değerlendirilmesi ve testte kullanılacak yöntemlerin ve malzemelerin kalite kontrol standartlarını yayınlamıştır. NCCLS antibiyotikleri, izole edilen mikroorganizmalara etkilerine göre dört ayrı grupta toplamıştır. A-Grubu: Primer olarak test ve rapor edilecek ajanlardır. Bu grupta o etkenlerle oluşabilecek birçok enfeksiyonu tedavi edebilecek temel antibiyotik gruplarını temsil eden ajanlar bulunur. B-Grubu: Primer olarak test edilecek, selektif olarak rapor edilecek ajanlardır. Bu gruptaki ajanlar A grubundaki ajanlara dirençli ise, klinik örnek bu gruptaki ajanların kullanımını gerektiriyorsa, hasta A grubundaki ajanları tolere edemiyorsa, enfeksiyon birden fazla etkenden oluşuyorsa, birden fazla bölgede enfeksiyon mevcutsa, epidemiyolojik çalışmalar söz konusu ise rapor edilirler. C-Grubu: Ek olarak test ve selektif rapor edilecek ajanlardır. Bu gruptaki ajanlar B grubundaki durumlar oluştuğunda, çok ender karşılaşılan bir etken izole edildiğinde, A ve B grubundaki ajanların tümü dirençli ise test ve rapor edilirler. U-Grubu yalnızca idrar örnekleri için ek olarak test ve rapor edilecek ajanlardır <sup>(24)</sup>.

## Tartışma

Tüketilen antibiyotiklerin %50'sinden fazlası çeşitli araştırmalarda irrasyonel olarak gösterilmiştir<sup>(11-13)</sup>. Son 30 yılda yapılan birçok çalışmada yanlış antibiyotik kullanımı ile ilgili sorunlar gündeme getirilmiştir. 1974 yılında JAMA dergisinde Simmons ve Stolly, antibiyotik kullanımındaki hataların ve gereksiz antibiyotik kullanımının yarardan çok zarar getirdiğini ortaya koymuştur<sup>(10)</sup>. Yanlış antibiyotik kullanımının hastalarda meydana getirebileceği zararlar, antibiyotik kullanılmadığında bu hastalarda gelişebilecek potansiyel bakteriyel enfeksiyon riskinden daha tehlikeli olabilmektedir<sup>(13)</sup>.

Tayvan'da antibiyotik kullanımını düzenlemek amacıyla 14 hastaneyi kapsayan ve 663 yoğun bakım hastasının dâhil edildiği bir çalışmada, antibiyotik tüketimini etkileyen faktörler araştırıldı. Bu retrospektif çalışmada hastaların 447'sinde (%67) antibiyotik kullanılmış ve ATİ değeri 81.3 TGD/100-YG olarak bulunmuştur. En fazla kullanılan antibiyotik olarak birinci kuşak sefalosporinler (%39), ikinci sırada aminoglikozidler (%24) yer almıştır. Sonuç olarak, hastane yoğun bakım servislerinde antibiyotik kullanım oranını yüksek olduğu belirlenmiştir. Hekimlerin ve hastane idaresinin iş birliği ve çabaları sonucu antibiyotik kullanımının azaltılabileceği ve direnç gelişiminin önlenilebileceği vurgulanmıştır. Antibiyotik tüketiminin düzenlenmesi için enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun yararlı olacağı özellikle belirtilmiştir<sup>(14-16)</sup>. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun yanlış antibiyotik kullanımını sınırlamada etkili olduğu bizim çalışmamızda da görüldü. Kısıtlama öncesi 3 günlük dönemde 1 olan konsültasyon sayısı, kısıtlama sonrası 3 günlük dönemde 6 oldu. Bu sayede hem antibiyotik kullanımı azaldı hem hastane enfeksiyonu gelişiminde de artış olmadı. 1997 yılında Hırvatistan'daki Rijeka Üniversite Hastanesinde, antibiyotik kullanımının sınırlandırılması amacıyla yapılmış bir çalışmada, rezerv antibiyotik listesi oluşturma metodu son derece başarılı bulunmuştur. Yapılan çalışmada sınırlama öncesi ATİ: 85.6 iken, sınırlama sonrasında ATİ: 39'a inmiştir. Farklı ülkelerdeki 3 üniversite hastanesinde saptanan değerler; Tartu (Estonya) 41 TGD/100-YG, Badajoz (İspanya) 51, Huddinge (İsveç) 47 olarak bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Çalışmamızda da rezerv antibiyotik olarak listelenen, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında

sayısal olarak belirgin bir azalama gözlemlendi. Müdahale öncesi ve sonrası ATİ değeri sırasıyla; 65.3 ve 63.4 olarak bulundu. Bu tablo bize antibiyotik kullanımını konusunda daha duyarlı olmamız gerektiğini göstermektedir. Antibiyotik kullanımını sınırlamasından en çok etkilenen kinolonlar olmaktadır. Rijeka üniversite hastanesinde müdahale sonrasında %22 oranında azalma olmuştur. Hollanda'da antibiyotik kısıtlamasının olmadığı bir çalışmada, hastanede en fazla kullanılan antimikrobiyal ajan olarak kinolonlar saptanmıştır<sup>(9)</sup>. Çalışmamızda ise tüketimi en fazla olan antibiyotikler seftriakson olurken, ikinci sırada seftazidim oldu. Belçika'da, 1991-95 yılları arasında acil cerrahi müdahale yapılabilen 72 hastanede ulusal sürveyans ve hastane enfeksiyonları programı tarafından yürütülen, acil cerrahide antibiyotik profilaksisinin maliyet analizini içeren bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada profilaktik antibiyotik maliyeti 386-410 milyon Belçika Frangı (12.1-12.9 milyon dolar) olarak saptanmıştır. Yapılan antibiyotik kullanımını kısıtlama politikası sonucunda, 194 milyon Belçika Frangı (6.1 milyon dolar) tasarruf sağlanmıştır<sup>(17)</sup>. Panamada yapılan bir çalışmada, çocuklara yönelik hizmet veren 500 yataklı bir üniversite hastanesinde, kısıtlanmış antibiyotik kullanımı için bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından, tedaviye başlamadan önce konsültasyon yapılması istenmiş. Çalışmanın amacıyla yönelik olarak, kısıtlama politikasının başlatılmasından 2 yıl önce ve 2 yıl sonra elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Antibiyotik kısıtlama politikasının uygulamaya konulmasından sonra, maliyette belirgin azalma görülmüştür. Antibiyotik maliyeti 2 yıl içinde 699.543 \$'dan, 347.261 \$'a inmiştir. Maliyetteki %50'lik azalmaya, kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımındaki kontrol ve politikanın uygulamaya konulmasından sonra ulaşılmıştır. Bu çalışmada, antibiyotik kısıtlama politikasının uygulamaya konulmasıyla, antibiyotik maliyetinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür<sup>(18)</sup>. Aynı şekilde hastanemizin nöroloji kliniğinde yapılan benzer bir çalışmada da 3 günlük antibiyotik tüketiminde 200 USD tasarruf sağlandı<sup>(19)</sup>. Çalışmamızda, antibiyotik kısıtlama politikasının uygulamaya konulmasından sonra maliyette belirgin azalma görüldü. Antibiyotik maliyeti müdahale edilen kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, müdahale öncesi ve müdahale sonrası ardından 3 günlük periyod karşılaştırıldığında 3 günde 670.000 TL tasarruf sağlandığı görülürken, hastane enfeksiyonu gelişimi oranında da artış görülmedi.

Sonuç olarak, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun artırılması ile gereksiz antibiyotik kullanımının azaldığı ve maliyetin düşürüldüğü görüldü.

### Kaynaklar

1. Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985;151:388-398. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/151.3.388>
2. Ünal S. Hastane enfeksiyon kontrol programları ve rasyonel antibiyotik kullanımı. *Ankem Derg* 1996;10:241-246.
3. Kanazık İ. Antimikrobik maliyet ve kalite kontrolü. *Ankem Derg* 1996;10:305-310.
4. Wilkowske CJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1991;66:931-941. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61582-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61582-1)
5. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. *Ann Intern Med* 1973;79:555-560. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-79-4-555>
6. Ayaz C. Antibiyotik kombinasyonları. *Klinik Dergisi* 2001;14:140-143.
7. Nuovo J, Melnikow J, Paliescheskey M, et al. Cost effectiveness analysis of five different antibiotics regimens for the treatment of uncomplicated Chlamydia trachomatis cervicitis. *J Am Board Fam Pract* 1995;8:7-16.
8. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:97-101. <http://dx.doi.org/10.1007/s002280050727>
9. Kunin CM, Johansen KS, Worning AM, et al. Report of a symposium on use and abuse of antibiotics worldwide. *Rev Infect Dis* 1990;12:12-19. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/12.1.12>
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (1997) ATC Index with DDD's. Oslo, WHO 1997. 11. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: Clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:884-890.
12. Stobberingh E, Janknegt R, Wijnands G. Antibiotic guidelines and antibiotic utilization in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:153-161.
13. Simmons HE, Stolley PD. This is medical progress? Trends and consequences of antibiotic use in the United States (commentary). *JAMA* 1974;227:1023-1028. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1974.03230220013002>
14. Mc Donald C, Hui Tzu Yu MD, Hsiao CY, et al. Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:565-571. <http://dx.doi.org/10.1086/501953>
15. Kiiivet RA, Dahl ML, Llerena A, et al. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Dis* 1998;30:277-280. <http://dx.doi.org/10.1080/00365549850160936>
16. De Lalla F. Antimicrobial agents rationale and monitoring in an Italian hospital. *J Chemother* 1996;8:342-350. <http://dx.doi.org/10.1179/joc.1996.8.5.342>
17. Sasse A, Mertens R, Sion JP, et al. Surgical prophylaxis in Belgian hospitals: Estimate of costs and potential savings. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:267-272. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/41.2.267>
18. Saez-Llorens X, Castrejon de Wong M, Castano E. Bir antibiyotik kısıtlama politikasının, hastane giderleri ve bakteriyel duyarlılıklar üzerine etkisi. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19:200-206.
19. Tamam Y, Çelen MK, Tamam B, et al. Antibiyotik kısıtlama politikasının nöroloji kliniğindeki etkisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005;11:236-241.
20. Çelen MK, Yılmaz Ö, Akdeniz N, et al. Antibiyotik kısıtlama politikasının kadın hastalıkları ve doğum kliniğindeki etkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2006;16:180-184.
21. Hoşoğlu S, Cerrahi profilaksidede problemler ve sistemimizdeki uygulamalar. *ANKEM Derg* 2004;18(Ek 2):185-187.
22. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014.
23. Ok E, Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi. Cerrahide antibiyotik profilaksisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2008;12:70-74.
24. 2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standards M7-A5. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 5th Ed. Villanova, PA. 2000.