



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt:3 Sayı:1
Ocak 2016

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

www.akilcilac.gov.tr

EDİTÖR

Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL

DÜZELTMEN

Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY

Yayın Kurulu

Doç. Dr. Osman Arıkan NACAR

Uzm. Dr. Muhammet Ali ORUÇ

Dr. Ali ALKAN

Prof. Dr. Ahmet AKICI

Ecz. Mesil AKSOY

Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

Ecz. Emre Umut GÜRPINAR

Yazar

Prof. Dr. Halis AKALIN

İLETİŞİM ADRESİ: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
PK 06520 Çankaya/ANKARA

Tel:+90 (312) 218 30 00 F:+90 (0312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İçindekiler

Editörün Önsözü	3
Hastanelerde Antibiyotik Yönetimi.....	4
Prof. Dr. Halis AKALIN	

Editörün Önsözü

Antibiyotiklerin yanlış nedenlerle veya doğru olmayan biçimde kullanılması antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olmaktadır. Antibiyotik direncinin önüne geçilmesinin sağlanabilmesi için antibiyotik kullanımının uygun bir şekilde yönetimine ihtiyaç duyulmaktadır. Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halis AKALIN tarafından hazırlanan Ocak 2016 sayısında hastanelerde antibiyotik yönetimi konusu ele alınmıştır.

Hastanelerde Antibiyotik Yönetimi

Prof. Dr. Halis AKALIN,

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Yoğun ve uygun olmayan kullanım sonucu antibiyotiklere karşı direnç artmış, yeni antibiyotiklerin bulunması ve kullanıma girmesi ise her geçen gün yavaşlamıştır. Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri "kollateral hasar" olarak tanımlanmıştır. Kollateral hasar; antibiyotik tedavisine bağlı olarak antibiyotiklere dirençli bakterilerin veya *Clostridium difficile*'in seçilmesi ve sonrasında kolonize olması veya enfeksiyona neden olmasıdır. Antibiyotik direncinin her geçen gün artışı ve bunun neden olduğu morbidite ve mortalite sorununun hasta güvenliğini tehdit etmesi, antibiyotik kullanımının yönetimine olan gereksinimi gündeme getirmiştir. Antibiyotik yönetimi; multidisipliner, programlı ve ileriye dönük müdahaleleri içeren bir yapıda olmalıdır. Gerçekte antibiyotik yönetimi 2 temel uygulamadan biri üzerine kurulur. Bunlar; kullanımın kısıtlanması ve kullanım öncesi onay alınması ile reçetenin gözden geçirilmesi ve reçeteyi yazan hekime geri bildirimdir. Antibiyotik yönetimi antibiyotik direncinin önlenmesi ve azaltılmasında oldukça önemli olmakla birlikte, tek başına çözüm olarak kabul edilmemeli, beraberinde enfeksiyon kontrol önlemleri ödün verilmeksizin uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, antibiyotik yönetimi, antibiyotik kısıtlama, kollateral hasar, direnç önleme

Hastanelerde Antibiyotik Yönetimi

Penisilinin, Sir Alexander Fleming tarafından 1928 yılında keşfi ile başlayan çağdaş enfeksiyon tedavisini, 1940 yılında penisilinin tedavide kullanılmaya başlanması ve 1944 yılında Staphylococcus aureus'da penisilinaz yapımı izlemiştir. Böylece antibiyotik kullanımının ve antibiyotiklere direnç gelişiminin hikayesi başlamıştır.

1940-1962 yılları arasındaki dönem, yeni antibiyotiklerin bulunması açısından "altın çağ" olarak tanımlanmaktadır. 1962 yılı ile 2000'li yılların başına kadar olan dönemde ise yeni buluşlar azalmış ve kimya endüstrisinin ürettiği antimikrobiyaller devreye girmiştir.

Yapılan çalışmalarda, antibiyotiklerin büyük oranda uygun kullanılmadığı gösterilmiştir (1-4).

Genel olarak son 20 yıla bakıldığında ise; yoğun ve uygun olmayan kullanım sonucu antibiyotiklere karşı direnç artmış, yeni antibiyotiklerin bulunması ve kullanıma girmesi ise her geçen gün yavaşlamıştır.

Antibiyotiklere direnç gelişmesinden sadece insanlardaki antibiyotik kullanımı sorumlu değildir. Tarım ve hayvancılıkta kullanılan antibiyotikler de, direnç gelişiminde büyük rol oynamaktadır.

Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri, "kollateral hasar" olarak tanımlanmıştır. Kollateral hasar; antibiyotik tedavisine bağlı olarak antibiyotiklere dirençli bakterilerin veya *Clostridium difficile*'in seçilmesi ve sonrasında kolonize olması veya enfeksiyona neden olmasıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların, kollateral hasara neden oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir. Antibiyotik direnci, ciddi morbidite ve mortaliteyi de beraberinde getirmektedir. "Antibiyotik direncinin her geçen gün artışı ve bunun neden olduğu morbidite ve mortalite sorununun hasta güvenliğini tehdit etmesi, antibiyotik kullanımının yönetimine olan gereksinimi gündeme getirmektedir (5,6).

Antibiyotik direncinin gelişiminde ve ortaya çıkmasında rol oynayan faktörler; antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrolünün yetersizliği ve çevre olarak özetlenebilir.

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyen gözlemlere aşağıdaki durumlar örnek verilebilir:

- a. Antimikrobiyal kullanımındaki değişiklik direnç prevalansındaki değişikliklerle paraleldir.
- b. Önceden antibiyotik kullanımı, dirençli bakterilerle enfeksiyona neden olur.
- c. Hastanelerde direncin en yüksek olduğu alanlar, antibiyotik kullanımının en yoğun olduğu alanlardır.
- d. Hastanın antibiyotik kullanım süresi arttıkça, dirençli bakterilerle kolonizasyon insidansı artmaktadır.

e. Hastane enfeksiyonlarında direnç, toplum kökenli enfeksiyonlara göre daha yüksektir (7).

Enfeksiyon gelişmeden önce yakın zamanda antibiyotik kullanan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda, daha dirençli bakterilerle karşılaşma riskinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (8,9).

Avrupa'da 32 ülkeyi kapsayan bir çalışmada, poliklinikteki antibiyotik kullanım oranları ile toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak saptanan bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (10). Bununla birlikte, antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişki günümüzde en çok tartışılan konulardan biridir ve kullanım ile direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olmadığını savunan görüşler mevcuttur (11).

Antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyici stratejileri, antibiyotik kullanımındaki stratejiler ve enfeksiyon kontrolü stratejileri olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür (Tablo-1) (7,12,13).

I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler (Antibiyotik kullanımının yönetimi)

Antibiyotik kullanımındaki stratejilerin hedefi, antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi, antibiyotik direncinin azaltılması, hastanın prognozunun iyileştirilmesi ve antibiyotik maliyetlerinin azaltılması olmalıdır (14).

Antibiyotik kullanımının yönetimi; multidisipliner, programlı ve ileriye dönük müdahaleleri içeren bir yapıda olmalıdır. Gerçekte antibiyotik

Tablo 1. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasını önleyici stratejiler

I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler (Antibiyotik kullanımının yönetimi)
1. Antibiyotik kullanımının kısıtlanması
2. Antibiyotik kullanımı ve direnç profiline dayanarak hastane formülerinde sınırlama veya kısıtlama
3. Antibiyotik kullanımının kılavuz ve protokoller kullanılarak yapılması (optimal hale getirilmesi)
4. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak (endikasyon varlığında antibiyotik kullanımı)
5. Uygun tanı yöntemlerinin kullanılması
6. Uygun ampirik antibiyotik kullanımı (lokal epidemiyolojik bulgulara dayanarak uygun antibiyotik seçimi)
7. Antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon
8. Antibiyotik tedavi sürelerinin kısaltılması
9. Farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin dikkate alınması
10. Rotasyon şeklinde antibiyotik kullanımı ve programlı antibiyotik değişimi (heterojen antibiyotik kullanım politikaları)
II. Enfeksiyon kontrolü stratejileri

kullanımı yönetimi 2 temel uygulamadan biri üzerine kurulur. Bunlar;

- Kısıtlı kullanım ve kullanım öncesi onay alınması,
- Reçetenin gözden geçirilmesi ve reçeteyi yazan hekime geri bildirimdir (15).

Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması, hem antibiyotik maliyetlerinin hem de direnç oranlarının azalmasını sağlamaktadır. Yunanistan'da Giamarellou ve ark. (16) bir hastanede geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamışlar ve kullanım için enfeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Bu protokol sonunda, antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında belirgin azalma saptamışlardır. Bu tür kısıtlamaların direnç ve maliyet üzerine olumlu etkileri, başka bir çalışmada da açık

olarak gösterilmiştir (17).

Ülkemizde yapılan çalışmalar da, kısıtlama politikası sonrası kullanılan antibiyotik miktarlarındaki azalmayı ve direnç oranlarındaki düşmeyi açık olarak desteklemektedir (18-21).

Kısıtlama olmaksızın antibiyotik kullanımı yönetiminin başarılı olmadığı, yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (22).

Sadece tek bir antibiyotiğin kısıtlanmasının ise gerek epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotiğin direnç problemini çözdüğü görülmektedir. Bir antibiyotiğin kısıtlanarak bir diğer antibiyotiğin aşırı kullanımı ise yeni bir direnç problemi yaratabilmektedir (23).

Antibiyotik kullanımı için yazılı kılavuz ve protokollerin hazırlanmasının ve antibiyotiklerin kesilmesi için kuralların belirlenmesinin, antibiyotiklerin kullanımının iyileştirilmesi ve direncin önlenmesi konusunda oldukça yararlı

olduğu gösterilmiştir (24-26).

Antibiyotik kullanım stratejileri içerisinde, diğerlerine göre yararı konusunda tartışmaların günümüzde de devam ettiği bir yaklaşım olan rotasyonel antibiyotik kullanımı (siklik antibiyotik kullanımı), ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir (12).

Bu konuya öncülük eden ilk çalışma Gerding ve ark. (27) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanıma girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile direncin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark. (28) ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada, gram negatif çomaklara bağlı enfeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde, 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik rotasyonuna bağlı olarak gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark.'nın (29) yaptıkları çalışmada ise, antibiyotik rotasyonu ve kısıtlaması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme olduğu rapor edilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ve Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yaptığımız bir çalışmada, hastaların sürekli olarak enfeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından izlenmesi ve sefoperazon/sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu mortalitede belirgin değişiklik olmaksızın antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptadık (30).

Antibiyotiklerin rotasyon yapılarak kullanılması konusundaki çalışmalara genel olarak bakıldığında, alınan olumlu sonuçları aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür:

1. Antibiyotik direncinde azalma,
2. Yoğun bakım enfeksiyonlarının insidansında azalma (özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni),
3. Enfeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotik kullanım oranlarında artış,
4. Dirençli gram negatif çomak ve gram pozitif kok enfeksiyonlarında azalma,
5. Mortalitede ve enfeksiyonla ilişkili mortalitede azalma,
6. Tedavi maliyetlerinde azalma,
7. Dirençli gram negatif çomaklarla kolonizasyonda azalmadır (12,30-33).

Bununla birlikte, bu stratejinin dirençli gram negatif çomaklar ile kolonizasyonu ve enfeksiyonu azaltmadığını, YBÜ'nde vankomisin

dirençli enterokok kolonizasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (34,35).

Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada ise, direnç üzerine belirgin etki gözlenmemekle birlikte, enterokok enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir (36).

Genetik olarak bakıldığında, antibiyotik rotasyon programlarının başarısı veya başarısızlığı üzerine, bakterilerin antibiyotiklere direncinde önemli rol oynayan integronların etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir. İntegronlar, çevredeki baskıya (antibiyotik vd.) yanıt olarak ortamdaki direnç genlerini yakalama ve harekete geçirme kapasitesine sahiptirler. Gen kaseti olarak integrona giren direnç genleri, bakteride yeni direnç problemlerine neden olabilmektedir. Antibiyotik rotasyon politikaları ile bu gen kasetlerinin integrondan kaybının mümkün olabileceği düşünülmektedir (37).

Tüm bu çalışmalara karşın, rotasyon uygulamasında hangi antibiyotikler kullanılabilir, rotasyon süreleri ne kadar olmalıdır, gram pozitif kok enfeksiyonlarında uygulanabilirlik, maliyet gibi sorular henüz yanıtlanmamıştır (23,38).

Bazı yazarlar, direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip antibiyotiklerin YBÜ'lerde rotasyonunun yeni direnç problemleri yaratabileceğini

düşünmektedirler (11,39).

Matematik modeller de, bir program şeklinde planlanmamış karışık antibiyotik kullanımının, rotasyon uygulamasına göre antibiyotik direncinin ortaya çıkışının azaltılmasında daha üstün olacağını desteklemektedir (40).

Yapılan bir çalışmada, hastaya özgül antibiyotik verilmesi ya da heterojen kullanımın daha az seçici baskı yaptığı gösterilmiştir (41).

Antibiyotik direncinin önlenmesi veya yavaşlatılmasında, uygun antibiyotik kullanımı kadar antibiyotik tedavi sürelerinin de büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır. Tedavi sürelerinin ayarlanmasında klasik olarak klinik ve laboratuvar bulguları yardımcı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; prokalsitonine dayalı olarak antibiyotik tedavi sürelerinin ayarlanmasının, tedavi sürelerinin kısaltılmasında çok yararlı olacağını desteklemektedir (42).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), kanıta dayalı tıp bakışıyla hastanelerde antibiyotik kullanımının yönetiminin geliştirilmesi için bu konuda yapılan çalışmaları sınıflandırmış ve bir kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuzda, antibiyotik yönetiminin amaçlarının da altı çizilmiştir. Antibiyotik kullanımının yönetimi, birincil olarak klinikte optimal sonuçları almayı hedeflerken, diğer taraftan antibiyotik kullanımının istenmeyen sonuçları olan toksisite, patojen mikroorganizmaların seçilmesi ve direncin ortaya çıkmasını önlemeyi amaçlamaktadır. İkinci hedefi ise bakım kalitesinden ödün vermeden sağlık bakımı maliyetlerini azaltmaktır (43).

Kılavuzda yer alan öneriler ve kanıt düzeyleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Sürekli denetim ve geri bildirim (A-I)
2. Kısıtlama ve onay alınması (A-II)
3. Eğitim (A-III)
4. Kılavuzların hazırlanması (A-I)
5. Antibiyotik rotasyonu (C-II)
6. Antibiyotik "order" formları (B-II)
7. Antibiyotik kombinasyonu (C-II)
8. De-eskalasyon (A-II)
9. Dozun optimal verilmesi (A-II)
10. Ardışık tedavi (A-I).

II. Enfeksiyon kontrolü stratejileri:

Antimikrobiyallere direncin önlenmesi veya azaltılmasında antibiyotik politikaları kadar önemli bir diğer durum da, enfeksiyon kontrolüdür. El hijyeni, standart önlemler, izolasyon, sterilizasyon ve dezenfeksiyon, hastane temizliği ve invaziv girişimlerin uygulanmasında steril teknik kullanımı, ödün verilmeden uygulanması gereken enfeksiyon kontrolü stratejilerine örnek olarak verilebilir.

Sonuç

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında bir ilişki mevcuttur. Antibiyotiklerin kullanımındaki stratejiler, antibiyotik direncinin önlenmesinde oldukça önemli olmakla birlikte, bu stratejiler tek başına antibiyotik direncini önlemede çözüm olarak kabul edilmemeli, bu stratejilerle birlikte enfeksiyon kontrol önlemleri ödün verilmeksizin uygulanmalıdır. Toplumdaki direnç sorunu da birlikte ele alınmalıdır.

Kaynaklar

- 1.Yılmaz G, Öztürk EM, Ayhan M, Coşkun B, Azap A. Bir üniversite hastanesindeki antibiyotik kullanımının araştırılması. Klimik Dergisi 2014;27(3):109-113.
- 2.Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C, et al. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. Int J Infect Dis 2010;14(1):e55-61.
- 3.Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H; Turkish Antibiotic Utilization Study Group.
A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005; 3;4:16.
- 4.Tünger O, Dinç G, Ozbakkaloglu B, Atman UC, Algün U. Evaluation of rational antibiotic use. Int J Antimicrob Agents 2000;15(2):131-135.
- 5.Akalın H. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik direncini azaltma ve önleme. ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):157-161.
- 6.Paterson DL. "Collateral Damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 4):S341-345.
- 7.Schlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis 1997;25(3):584-599.
- 8.Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(2):531-539.
- 9.El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of Pseudomonas aeruginosa bacteremic isolates. Clin Infect Dis 2001;33(11):1859-1864.
- 10.Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005;365(9459):579-587.
- 11.Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies. Lancet 2001;357(9625):1307-1308.

- 12.Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4):135-142.
- 13.Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33(8):1845-1853.
- 14.Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999;115(Suppl 3):24-27.
- 15.Owens RC, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):173-181.
- 16.Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. In: Symposium on antibiotic resistance: Origins, evolution, selection and spread. Ciba Foundation Symp 2005;76-86, London, 1997.
- 17.White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997;25(2):230-239.
- 18.Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect* 2007;55(1):41-48.
- 19.Azap A, Topçuoğlu A, 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.
- 20.Hoşoğlu S, Esen S, Öztürk R, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):727-731.
- 21.Özkurt Z, Erol S, Kadanalı A, Ertek M, Özden K, Taşyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious diseases specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005;58(6):338-343.
- 22.Masia M, Matoses C, Padilla S, et al. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(7):597-605.
- 23.Akalın H. Yoğun bakımlarda direnç gelişmesini önleme yöntemleri. *ANKEM Derg* 2001;15(3):425-436.
- 24.Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003;29(1):49-54.
- 25.Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29(6):1109-1115.
- 26.Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125(5):1791-1799.
- 27.Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(7):1284-1290.
- 28.Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1040-1048.
- 29.Gruson D, Hilbert G, Vardas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3):837-843.
- 30.Akalın H, Kahveci F, Özakin C, et al. Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU. *Intensive Care Med* 1999;25(9):1010-1012.
- 31.Kollef MH, Ward S, Sherman G, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28(10):3456-3464.
- 32.Moss WJ, Beers MC, Johnson E, et al. Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(8):1877-1882.
- 33.Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23(5):497-501.
- 34.Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):151-157.
- 35.Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110(4):707-711.
- 36.Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):4-8.
- 37.John JF, Rice LB. The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):22-31.
- 38.Ibrahim KH. Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4):108-113.
- 39.Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies. *Crit Care Clin* 1998;14(2):309-327.
- 40.Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13285-13290.
- 41.Sandiumenge A, Diaz A, Rodriguez A, et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1197-1204.
- 42.Schuetz P, Christ-Chrain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype. *Swiss Med Wkly* 2009;139(23-24):318-326.
- 43.Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-177.