

Yoğun Bakım Birimlerinde Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi

Ayşe Erbay, Hürrem Bodur, Esragül Akıncı, Aylin Çolpan

Özet: Hastanede yatmakta olan hastalarda ve özellikle yoğun bakım birimlerinde (YBB) antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır ve YBB'lerde antibiyotik kullanım oranı % 60-70'e ulaşmaktadır. Haziran-Ekim 2002 tarihleri arasında hastanemizin nöroloji, beyin cerrahisi ve iki ayrı cerrahi YBB'lerinde takip edilen hastalarda kullanılan antibiyotiklerin uygunluğu günlük olarak değerlendirildi. 293 hastanın 152 (%51.8)'sinde 338 farklı antibiyotik kullanımı vardı. En sık kullanılan antibiyotikler, birinci kuşak sefalosporinler (%13), aminoglikozidler (%13), üçüncü kuşak sefalosporinler (% 12), karbapenemler (%11) ve ampisilin-sulbaktam (%10) idi. Uygun antibiyotik kullanım oranı %52.1 olarak belirlendi. Nöroloji YBB'de uygun kullanım % 60.5, Cerrahi YBB'de %35 ve Beyin Cerrahisi YBB'de %16 bulundu ($p<0.001$). Uygun antibiyotik kullanımı 1000 antibiyotik gününde 432 gündü. Uygunsuz antibiyotik kullanımının analizinde, antibiyotiğin bir İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından başlanmamış olmasının önemli bir faktör olduğu bulundu (OR:0.1, $p<0.001$, CI:0.04-0.15). Empirik olarak başlanan antibiyotiklerde doğru kullanım %31 iken, kültür sonucuna göre başlananlarda oran %85.5 idi (OR:4.9, $p<0.001$, CI:2.5-9.5). Sonuç olarak, uygunsuz antibiyotik kullanımı özellikle cerrahi branşlarda fazladır. Kısıtlı antibiyotik kullanımının yanı sıra antibiyotik kullanımı konusunda eğitim çalışmalarının yapılmasının yararlı olacağı görüşüne varıldı.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik kullanımı, yoğun bakım birimleri.

Summary: Evaluation of antibiotic use in intensive care units. Antibiotics are prescribed widely in hospitalized patients especially in intensive care units (ICU), and in ICUs up to 60-70% of patients are on antibiotics. Appropriateness of antibiotics was evaluated daily between June-October 2002 in the neurology, neurosurgical and two different surgical ICU of our hospital. Of the 293 patients, 152 (51.8%) received 338 different antibiotics. The most frequently ordered antibiotics were 1st generation cephalosporins (13%), aminoglycosides (13%), 3rd generation cephalosporins (12%), carbapenems (11%) and ampicillin-sulbactam (10%). Antibiotic use was appropriate in 52.1% of antibiotic orders. Appropriate use was 60.5% in neurology ICU, 35% in surgical ICU and 16% in neurosurgical ICU ($p<0.001$). Appropriate antibiotic use was 432 days in 1000 patients day. In analysis of inappropriate use, order without an infectious disease and clinical microbiology consultation was an important reason (OR:0.1, $p<0.001$, CI:0.04-0.15). Antibiotics ordered with evidence of susceptibility results were found to be appropriate in 85.5% whereas ordered empirically in 31% (OR:4.9, $p<0.001$, CI:2.5-9.5). In conclusion, the inappropriate antibiotic use was high in surgical divisions. Besides restriction policies, educational programmes about antibiotic prescriptions could be beneficial.

Key Words: Antibiotic use, intensive care units.

Giriş

Antibiyotikler ülkemizde en çok kullanılan ilaç grubudur. Antibiyotiklerin fazla ve uygunsuz kullanımı mikroorganizmalarda direnç gelişimine, yan etkilere ve maliyet artışına neden olmaktadır (1,3).

Hastanede yatmakta olan hastalarda ve özellikle yoğun bakım birimlerinde (YBB) antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır ve YBB'lerde antibiyotik kullanım oranı %60-70'e ulaşmaktadır. YBB'lere kabul edilen hastalar daha ağır durumdadırlar; daha fazla invazif girişime maruz kalırlar ve nozokomiyal infeksiyonlar açısından kliniklerde izlenen hastalara göre daha fazla risk altındadırlar. Bu du-

rum YBB'lerde daha fazla ve daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmaktadır (4).

Bu çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) YBB'lerinde izlenen hastalarda kullanılan antibiyotiklerin uygunluğunun araştırılması amacıyla planlandı.

Yöntemler

ANEAH 1100 yataklı bir eğitim hastanesidir. Yatarak izlenen hasta sayısı yılda ortalama 38 000'dir. Toplam 70 yoğun bakım yatağı bulunmakta ve yılda ortalama 3700 hasta, YBB'lerde izlenmektedir.

ANEAH'de 1999 Ocak ayından itibaren kısıtlı antibiyotik uygulamasına geçilmiş olup, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam, vankomisin, teikoplanin ve kinolonların İV formlarının kullanımı için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı onayı zorunlu kılınmıştır.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Sıhhiye-Ankara

XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotik Değerlendirme Kriterleri**Kriter**

Antibiyotik uygun
Antibiyotik uygun/doz uygun değil
Antibiyotik uygun/yükleme dozu yapılmamış
Antibiyotik uygun/doz karaciğer-böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmamış
Antibiyotik uygun/kullanım süresi uygun değil (uzamış cerrahi profilaksi)
Antibiyotik uygun değil: izole edilen patojene etkisiz
Antibiyotik uygun değil: toksisite/alerji mevcut
Antibiyotik uygun değil: aynı etkinlikte daha ucuzu var
Antibiyotik uygun değil: klinik durumda bozulma var
Antibiyotik uygun değil: spektrum dar
Antibiyotik uygun değil: spektrum fazla geniş
Antibiyotik uygun değil: aynı spektrumda >1 ajan kullanımı
Antibiyotik kombinasyonu uygun değil
Antibiyotik kullanımı gereksiz

Tablo 2. Hastalarda Kullanılan Antibiyotikler

Antibiyotik	Sayı	(%)
Birinci kuşak sefalosporinler	45	(13.3)
Aminoglikozidler	43	(12.7)
Üçüncü kuşak sefalosporinler	40	(11.8)
Karbapenemler	37	(11)
Ampisilin-sulbaktam	33	(9.8)
Glikopeptidler	31	(9.2)
Piperasilin-tazobaktam	28	(8.3)
Metronidazol	26	(7.7)
Kinolonlar	13	(3.9)
Diğer	42	(12.4)
Toplam	338	(100)

Tablo 3. Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi

Değerlendirme	Sayı	(%)
Antibiyotik uygun	176	(52.1)
Antibiyotik kullanımı gereksiz	71	(21)
Antibiyotik uygun/kullanım süresi uygun değil (uzamış cerrahi profilaksi)	44	(13)
Antibiyotik uygun değil: aynı spektrumda >1 ajan kullanımı	10	(3)
Antibiyotik uygun değil: izole edilen patojene etkisiz	9	(2.7)
Antibiyotik uygun değil: spektrum dar	8	(2.4)
Antibiyotik uygun: doz uygun değil	7	(2.1)
Antibiyotik uygun: doz karaciğer-böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmamış	6	(1.8)
Antibiyotik uygun değil: klinik durumda bozulma var	4	(1.2)
Antibiyotik uygun değil: spektrum fazla geniş	2	(0.6)
Antibiyotik uygun değil: aynı etkinlikte daha ucuzu var	1	(0.3)
Toplam	338	(100)

Bu çalışma Haziran-Ekim 2002 tarihleri arasında ANE-AH'nin Nöroloji, Beyin Cerrahisi ve iki ayrı Cerrahi YBB'sinde, toplam 28 yoğun bakım yatağında yapıldı. Bu dönemde takip edilen hastalarda kullanılan antibiyotiklerin uygunluğu, iki İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı (EHU) tarafından, hastaların tanı, fizik muayene, mikrobiyolojik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile birlikte günlük olarak değerlendirildi. Oluşturulan formlara hastaların demografik verileri, tanıları, mikrobiyolojik tetkik sonuçları, radyolojik bulguları, fizik muayene bulguları, antibiyotik kullanımının detayları ve uygunluğu, günlük olarak kaydedildi. Değerlendirme kriterleri Kunin ve arkadaşları (5) tarafından daha önce yayımlanmış olan kriterlerin modifikasyonu ile oluşturuldu (Tablo 1). İki EHU arasında görüş ayrılığı olması durumunda, referans kitapları, basılı antibiyotik kullanım kılavuzlarına ve üçüncü bir EHU görüşüne başvuruldu. Hastada herhangi bir infeksiyon bulgusunun ya da profilaksi indikasyonunun bulunmaması durumunda, kullanılan antibiyotik gereksiz olarak değerlendirildi. Cerrahi profilaksinin referans kitaplarda önerilen süreyi aşması durumu, uzamış cerrahi profilaksi olarak tanımlandı. İnfeksiyon bulgusu olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi herhangi bir kültür sonucu yoksa uygun olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler STATA 7.0 (College Station, TX) bilgisayar programı ile t testi, ² testi ve çoklu değişenlerde lojistik regresyon testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Haziran-Ekim 2002 tarihleri arasında toplam 293 hasta izlendi. Antibiyotik kullanan hastaların 88(%58)'i erkek, antibiyotik kullanmayan hastaların ise 62 (%44)'si erkekti (p>0.05). Antibiyotik kullanan hastalarda yaş ortalaması 55.1±20.3 iken, antibiyotik kullanmayan hastalarda 58.6±17.4 bulundu (p>0.05).

293 hastanın 152(% 51.8)'sinde 338 farklı antibiyotik kullanımı vardı. Nöroloji Yoğun Bakım Birimi'nde (NYBB) antibiyotik kullanım oranı, %27 iken, Cerrahi Yoğun Bakım Birimi'nde (CYBB) %96 ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Birimi'nde (BCYBB) %83 olarak bulundu (p<0.001). Antibiyotik kullanımı 1000 hasta gününde 811 gündü.

Antibiyotik kullanan hastaların YBB'de kalış süresi 15.5±17.2 gün, antibiyotik kullanmayanların ise 7.1±4.8 gündü (p=0.0004).

En sık kullanılan antibiyotikler, birinci kuşak sefalosporinler (%13), aminoglikozidler (%13), üçüncü kuşak sefalosporinler (%12), karbapenemler (%11) ve ampisilin-sulbaktam (%10) idi (Tablo 2).

Uygun antibiyotik kullanım oranı %52.1 olarak be-

Tablo 4. Hastalarda İzlenen İnfeksiyonlar

İnfeksiyon	Sayı	(%)
Pnömoni	47	(35.9)
Bakteriyemi	30	(22.9)
Üriner infeksiyon	28	(21.4)
Cerrahi yara infeksiyonu	11	(8.4)
İntraabdominal infeksiyon	8	(6.1)
Diğer	7	(5.3)
Toplam	131	(100)

Tablo 5. Hastalardan İzole Edilen İnfeksiyon Etkenleri

Mikroorganizma	Sayı	(%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	29	(21.5)
MRSA	22	(16.3)
<i>Escherichia coli</i>	17	(12.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	(11.1)
<i>Klebsiella</i> spp.	12	(8.9)
<i>Proteus mirabilis</i>	8	(5.9)
<i>Enterococcus</i> spp.	7	(5.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	(3.7)
Diğer	9	(6.7)
Toplam	135	(100)

İrlandeli (Tablo 3). NYBB'de uygun antibiyotik kullanımı %60.5, CYBB'de %35 ve BCYBB'de %16 bulundu ($p<0.001$). Uygun antibiyotik kullanımı 1000 antibiyotik gününde 432 gündü.

159 (%47) antibiyotik EHU tarafından başlandı. EHU tarafından başlanan antibiyotiklerin uygunluğunun %83, diğer klinik uzmanları tarafından başlananların ise %18 olduğu saptandı. EHU tarafından gereksiz antibiyotik başlanan hastaların tümünün APACHE II skorları 10'un üzerindeyken, diğer klinik uzmanlarınca gereksiz antibiyotik başlanan hastaların sadece %40'ının APACHE II skorları 10'un üzerindeydi ($p<0.001$).

Uygunsuz antibiyotik kullanımının analizinde, antibiyotik EHU tarafından başlanmamış olmasının önemli bir faktör olduğu bulundu (OR:0.1, $p<0.001$, CI:0.04-0.15).

Hastalarda en sık izlenen infeksiyonlar, pnömoni, bakteriyemi ve üriner sistem infeksiyonuydu (Tablo 4).

59 hastada 178 kültür pozitifliği saptandı. 135/178 (%76) kültür pozitifliği infeksiyon etkeni olarak kabul edildi (Tablo 5). 59 (%38.8) hastaya 131 antibiyotik kültür sonucuna göre başlandı. Empirik olarak başlanan antibiyotiklerde doğru kullanım %31 (n=64) iken, kültür sonucuna göre başlananlarda oran %85.5 (n=112) idi (OR:4.9, $p<0.001$, CI:2.5-9.5).

76 (%40) hastada ortalama 8.6 ± 6.6 günde antibiyotik değişikliği yapıldı. Antibiyotik değişikliklerinin %85'i EHU tarafından yapıldı. Antibiyotik değişim nedenleri; kültür sonucu (%79), klinik durumda bozulma (%12), yan etki (%2), böbrek fonksiyon bozukluğu (%2), gereksiz değişim (%2) ve ilaç temininde sorun yaşanması (%1) idi.

Tablo 6. İnfeksiyon Bulgusu ya da Profilaksi İndikasyonu Bulunmaksızın Kullanılan Antibiyotikler

Antibiyotik	Sayı	(%)
Birinci kuşak sefalosporinler	39	(34)
Üçüncü kuşak sefalosporinler	24	(21)
Ampisilin-sulbaktam	12	(10.4)
Metronidazol	11	(9.6)
Diğer	29	(25)
Toplam	115	(100)

83 hastada 115 antibiyotiğin infeksiyon bulgusu ya da profilaksi indikasyonu olmaksızın kullanıldığı belirlendi. Uygunsuz antibiyotik kullanımının %54'ünü gereksiz antibiyotik kullanımı oluşturmaktaydı. Gereksiz antibiyotik kullanımının %38.3'ünün uzamış cerrahi profilaksi olduğu belirlendi. Gereksiz kullanılan antibiyotiklerde ilk sırada birinci kuşak sefalosporinler (%34), üçüncü kuşak sefalosporinler (%21) ve ampisilin-sulbaktam (%10) yer almaktaydı (Tablo 6). Bu dönemde gereksiz kullanılan antibiyotiklerin maliyeti 17 693 \$ olarak hesaplandı.

İrdeleme

YBB'lerde nozokomiyal infeksiyonlar daha sık görülmektedir; infeksiyon etkenlerinde antibiyotik direnci daha yüksektir ve antibiyotik kullanımı diğer hastane birimlerine göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. YBB'lerde antibiyotik kullanımı genellikle empiriktir. Bu birimlerde uygun antibiyotik kullanımının amacı, sadece en iyi sonucu sağlamak değil, ayrıca direnç gelişimini önlemek ve maliyeti de azaltmaya yönelik olmalıdır (6,7).

Çalışmamızda YBB'lerde uygun antibiyotik kullanım oranı %52 olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda, hastanelerde uygunsuz antibiyotik kullanım oranı %20-60 arasında değişmektedir (8,9,10). Literatürde bildirilen uygunsuz kullanım oranlarındaki bu farklılık değerlendirme yöntemlerinin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Antibiyotik çalışmalarının değerlendirmesi son derece karmaşık olup, uygunluğun değerlendirilmesi, retrospektif çalışmalarda çok zordur (11). Bu nedenle çalışmamız, prospektif olarak planlanmış ve YBB'lerde izlenen hastaların antibiyotik kullanımları günlük olarak değerlendirilmiştir.

Hastanelerde uygun olmayan antibiyotik kullanım nedenleri, sıklıkla infeksiyon bulunmaması, uygun olmayan antibiyotik seçimi, yüksek dozda antibiyotik kullanımı, uzun süreli antibiyotik kullanımı veya daha ucuz bir antibiyotiğin seçilebilirliğidir. En fazla izlenen ve en kolay düzeltilebilir durum ise cerrahi öncesi ve sonrası antibiyotiklerin profilaksi amacıyla gereğinden fazla kullanımınıdır (12). Cerrahi antibiyotik profilaksisi suistimal edilerek uzun süreli kullanılmakta, kullanım amacı dışına çıkmakta ve maliyet artışına neden olmaktadır. Shapiro ve arkadaşları (13), cerrahi profilaksinin hastanede antibiyotik kullanımının %30'unu oluşturduğunu ve cerrahların profilaksi amaçlı antibiyotik kullanım süresinin 24-48 saatle sınırlı kalmayıp, hastaların hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile erken dö-

nemde infeksiyonlar önlenirken, uzun süreli kullanımda dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar görülmektedir. Bu nedenle profilaksi optimum dozda yapılmalı ve en kısa sürede sonlandırılmalıdır (9). Operasyon sonrası dönemde uzun süreli antibiyotik kullanımı yarar sağlamamaktadır (11). ANEAH'de YBB'lerde de antibiyotik kullanımının %13'ünün, ve gereksiz antibiyotik kullanımının %38.3'ünün uzamış cerrahi profilaksi nedeniyle olduğu belirlenmiştir.

Çeşitli çalışmalar infeksiyon bulgusu olmayan hastalarda antibiyotik kullanımının, uygunsuz kullanımın %32-60'ını oluşturduğunu göstermiştir (8,15). Çalışmamızda da uygunsuz antibiyotik kullanımının %54'ünü gereksiz antibiyotik kullanımı oluşturmaktaydı. Antibiyotiklerin gereksiz kullanımında ana etken, infeksiyon gelişmesi olasılığından duyulan korku ve kaygıdır. Antibiyotik kullanılmadan doğacak zararın, antibiyotik kullanılmadığında gelişebilecek bakteriyel infeksiyonun getireceği zarardan daha az olduğuna inanılarak gereksiz yere antibiyotik kullanılmakta ve bu durum dirençli mikroorganizmaların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarla karşılaşılması ise daha fazla korku ve kaygıya, daha fazla ve daha geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına neden olmakta ve bir kısır döngü oluşturmaktadır.

İnfeksiyon hastalıkları konusunda eğitim almış doktorların, infekte hastaları infekte olmayan hastalardan ayırmada daha başarılı oldukları, daha erken ve daha yeterli empirik antibiyotik tedavisi başladıkları gösterilmiştir. Byl ve arkadaşları (16), YBB'lerde izlenen hastalarda EHU tarafından başlanan antibiyotik tedavisi başarısını %74, diğer doktorlarınkini ise %39 olarak bulmuşlardır.

Benzer şekilde çalışmamızda da uygunsuz antibiyotik kullanımının analizinde, antibiyotiğin EHU tarafından başlanmamış olması önemli bir faktördü. EHU'nun başladığı antibiyotiklerin uygunluğu %83, diğer klinik uzmanları tarafından başlananların ise %18 olduğu saptandı. Ağır hastalarda infeksiyonu taklit eden birçok bulgu bulunabilmekte ve bu belirtileri infeksiyondan ayırt etmek oldukça zor olduğundan bu hastalara çoğu zaman gereksiz antibiyotik başlanmaktadır (7). Çalışmamızda da EHU'larca gereksiz olarak antibiyotik başlanan hastaların daha ağır durumda olduğu gözlemlendi. Bu hastaların tümünün APACHE II skorlarının 10'un üzerindeydi.

Çalışmamızda, antibiyotiklerin %3.9'unun uygun olmayan dozda kullanıldığı saptandı. Antibiyotiklerin %1.8'inin dozu böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmamıştı. Bu durum morbiditede artmaya, hastanede kalış süresinde uzamaya ve ciddi yan etkilere yol açabileceğinden, antibiyotik dozları konusunda eğitim çalışmalarına gereksinim vardır.

Doğru antibiyotik kullanımını sağlamak için, eğitim programları, antibiyotik kullanım kılavuzları oluşturulması, direnç paternlerinin izlenmesi, duyarlılık testlerinin bildiriminde kısıtlama, ilaç firmalarının tanıtım elemanlarına kısıtlama konulması ve kısıtlı antibiyotik kullanımı gibi çeşitli yöntemler denenmiştir (17-21). Eğitim programları doğru antibiyotik kullanımı sağlamada başarılı olmakla birlikte, sürekli bir eğitim olmadıkça uygun olmayan antibiyotik kullanımı yeniden ortaya çıkmaktadır (22). Antibiyotik kullanımı öncesinde EHU onayı istenmesi (kısıtlı antibiyotik

uygulanması), uygun olmayan antibiyotik kullanımını önlemek için en yaygın kullanılan ve en başarılı yöntemdir (1,23).

Çalışmamızda en sık gereksiz kullanılan antibiyotikler birinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler ve ampisilin-sulbaktam idi. Hastanemizde uygulanmakta olan kısıtlı antibiyotik politikası gereksiz antibiyotik kullanılmasını engellememiş, diğer klinik doktorlarını kısıtlı olmayan antibiyotiklere yöneltmiştir. Uygun antibiyotik kullanımını sağlamak için tüm antibiyotiklerin kısıtlanması mümkün olamayacağından, klinisyenleri daha fazla EHU konsültasyonu istemeye teşvik etmek, antibiyotik kullanım kılavuzları hazırlamak ve antibiyotik kullanımı ile ilgili sürekli eğitim çalışmalarını yapmak yararlı olacaktır. Öncelikle cerrahi bölüm doktorlarına yönelik olarak cerrahi profilaksi konusunda eğitim çalışmalarına ve protokoller oluşturulmasına gereksinim duyulduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, uygunsuz antibiyotik kullanımı, özellikle cerrahi dallarda fazladır. Kısıtlı antibiyotik kullanımının yanı sıra antibiyotik kullanımı konusunda eğitim çalışmalarının yapılmasının yararlı olacağı görüşüne varıldı.

Kaynaklar

1. Ma M, Rho JP. Considerations in antimicrobial prescribing. *Med Clin North Am* 1995; 79(3): 537-49
2. Thuong M, Shortgen F, Zazemba V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(3):501-8
3. Couper MR. Strategies for the rational use of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1):S154-6
4. Emmerson M. Antibiotic usage and prescribing policies in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S26-30
5. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973; 79(4):555-60
6. Singh N, Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest* 2000; 117(5):1496-9
7. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(4):527-35
8. Tünger Ö, Dinç G, Özbakkaloğlu B, Atman UC, Alğun U. Evaluation of rational antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15(2):131-5
9. Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in an university hospital. *Am J Med Sci* 1978; 275(3):271-82
10. Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL 3rd, Casabar E, Smith MD, Lawrenz CA, Spitznagel E. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med* 1989; 87(3):253-9
11. Thomas M, Govil S, Moses BV, Joseph A. Monitoring of antibiotic use in a primary and tertiary care hospital. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(2):251-4
12. Kunin CM. The responsibility of the Infectious Disease Community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985; 151(3):388-98
13. Shapiro M, Townsend TR, Rosner B, Kass EH. Use of antimicrobial drugs in general hospitals: patterns of prophylaxis. *N Engl J Med* 1979; 301(7):351-5
14. Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(10):995-1006
15. Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL, Casabar E, Lawrenz C, Spitznagel E, Smith MD. Antibiotic misuse in two

- clinical situations: positive blood culture and administration of aminoglycosides. *Rev Infect Dis* 1991; 13(3):405-12
16. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1):60-6
 17. Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(3):501-8
 18. Nathwani D. How do you measure the impact of an antibiotic policy? *J Hosp Infect* 1999; 43 (Suppl): S265-8
 19. 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
 20. Crowe HM, Quintiliani R. Antibiotic formulary selection. *Med Clin North Am* 1995; 79(3): 463-76
 21. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals. A statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1987; 157(5): 869-76
 22. Gross PA. The potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(4):803-12
 23. Hirschman SZ, Meyers BR, Bradbury K, Mehl B, Gendelman S, Kimelblatt B. Use of antimicrobial agents in a university teaching hospital. Evolution of a comprehensive control program. *Arch Intern Med* 1988; 148(9):2001-7