

## Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanım Politikaları

*Doç.Dr.Neşe SALTOĞLU*

Antimikrobiyallere direnç özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastaların sonuçları üzerinde önemli bir belirleyicidir<sup>1</sup>. Hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler hastane kökenli infeksiyonlarda önemlidir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisin dirençli enterokok, sefalosporin ve kinolonlara dirençli koliformlar, çoklu dirençli *pseudomonas* gibi patojenlerin tedavisi sorundur<sup>2-4</sup>. Birçok antibiyotiğin kullanım oranı YBÜ'de diğer birimlerden yüksektir, buna paralel olarak antimikrobiyallere dirençte YBÜ'de daha yüksektir<sup>2</sup>. Hem gram (-), hem de gram (+) bakterilerde önceki antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında yakın ilişki gösterilmiştir<sup>1</sup>. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımından dolayı özellikle bazı mikroorganizmalarda dirençli suşların seçilimi ortaya çıkmaktadır<sup>5</sup>. Özellikle vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif bakteriler gibi mikroorganizmalar bu uygunsuz antibiyotik kullanımının sonucudurlar<sup>6</sup>.

Antibiyotiklere dirençli bakteri suşları ile ortaya çıkan infeksiyonlar YBÜ'nde yatan hastalarda daha ciddi seyretme eğiliminde olduklarından özellikle de ampirik uygunsuz antibiyotik kullanımı durumunda önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecektir<sup>7</sup>. Birçok araştırmada uygunsuz antibiyotik kullanımı ve ventilatör kullanımına ilişkin pnömonisi olan hastalarda mortalite oranının artışı bildirilmiştir<sup>8</sup>. İlave olarak bu infeksiyonlar hastanın yatış süresinin uzamasına, maliyetin artmasına da neden olmaktadır<sup>9</sup>. Ayrıca antimikrobiyallere karşı artan direnç sonuçta yeni antimikrobiyallere gereksinimi doğurmaktadır.

---

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hast. Anabilim Dalı, ADANA

YBÜ'nde antimikrobiyallere direncin önlenmesinde en etkili stratejiler antibiyotiklerin gereksiz kullanımını sınırlama ve infeksiyon kontrol uygulamalarına hastanede artan uyumdur. Bu stratejilerin yanısıra antibiyotiklerin kullanımında uygun doz, uygun aralık, optimal süre, gerekli durumlarda ilaç seviyelerinin monitörize edilmesi, istenmeyen reaksiyonlardan kaçınma önemlidir. Tabii ki ilaç maliyetinin de gözönünde tutulması şarttır. Klinisyenler ampirik antibiyotik tedavilerini planlar iken hastanelerinde izole edilen mikroorganizmaları ve antimikrobiyallere direnç paternini düşünmelidirler<sup>1</sup>. YBÜ'de antibiyotik kullanımı multidisipliner bir yaklaşımı öngörmektedir.

YBÜ'nde antibiyotik uygulama politikası gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınma ve antimikrobiyal etkinliği optimize etme şeklinde yönlendirilebilir.

**A. Gereksiz antibiyotik kullanımını kısıtlama<sup>1</sup>:**

- Antibiyotik kullanımı için hastaneye özgü rehberler geliştirmek
- Antibiyotik kullanımı kalitesini iyileştirme timi oluşturmak
- Klinisyenlere antibiyotik kullanımı hakkında eğitim vermek
- Antimikrobiyallerin uygulanmasını sınırlayıcı ulusal müdahale politikası oluşturmak
- Lokal ve ulusal liderler ile multidisipliner yaklaşımlı rehberler geliştirmek
- Kısıtlayıcı hastane formüllerini oluşturmak
- Dar spektrumlu veya eski antibiyotiklerin kullanımı önermek
- \_Nozokomial pnömoni tanısı için kantitatif değerlendirme ve kantitatif kültürler kullanımını sağlamak

**B. Antimikrobiyal etkinliği optimize etmek<sup>1,10</sup>**

- Otomatize edilmiş rehberlerle uygunsuz tedaviden kaçınmak
- Siklik antibiyotik kullanımı ve antibiyotik değiştirme şemaları oluşturmak
- Antimikrobiyallerin kombine kullanımı
- İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istemek
- Antibiyotik profilaksisini klinik olarak kanıtlanmış endikasyona sınırlamak
- YBÜ'de sindirim sisteminin rutin antimikrobiyal dekontaminasyon

uygulamasından kaçınmak

### **Protokol ve rehberler**

Antibiyotik uygulama rehberleri ya da protokoller hem gereksiz antibiyotik uygulamasının önlenmesinde hem de reçetelenen antibiyotiklerin etkinliğini artmasında önemlidir. Çalışmalar bazı rehberlerin antibiyotiklerin yaygın kullanımını önemli derecede etkilediğini göstermiştir. Bu rehberlerin uygulayan klinisyenlerin katılımı ile hazırlandığı zaman uygulayıcıların hazırlamada katkısının az olduğu ya da hiç olmadığı rehberlerden daha çok uyulduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Optimal rehber uygulamaları tıbbi deneyim ve bilginin birleştirilmesi, hasta seçimi, uygulayabilme için iyi organize olmuş bir sistemi gerektirir.

Antibiyotik uygulaması için otomatize rehberler antimikrobiallerin seçimi, ilaç yan etkilerini azaltmada başarılı bulunmuşlardır<sup>12,13</sup>. Ayrıca rehberlerin uygulaması ile izlemde mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternlerinde stabilite de gösterilmiştir<sup>14</sup>. Bu programlar profilaktik, ampirik ve terapötik kullanım için geliştirilebilirler<sup>13</sup>. 12 yıl süre ile antibiyotik kontrol programı uygulanan bir neonatal YBÜ'de gram (-) infeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmalarda seftazidim ve gentamisine duyarlılıkta artış izlenmiştir<sup>15</sup>

YBÜ'de antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımını azaltmaya, uygunsuz ya da etkisiz antimikrobiyal tedaviyi azaltmaya, dolayısı ile antimikrobiallere direnci önlemeye etkili rehberler geliştirilebilir. Sonuçta hasta bakım kalitesini iyileştirme ve maliyeti azaltmada da etkili bulunmuştur<sup>13</sup>. Bu programlar sürekli olarak tıbbi bilgi açısından yenilenmeli ve değişiklikler hem lokal hem de ulusal izlenmelidir<sup>13</sup>.

Rehberlerin uygulanmasında bir dezavantaj klinisyenin bu rehberlerde etkinlik hakkında yeterince lokal veriyi bulamamasıdır. Bunun yanı sıra klinisyenin klinik kontrolü kaybedebileceği endişesi ile bu rehberlere bariyer koyabilmesidir<sup>1</sup>. Bu nedenle kooperasyon açısından ve lokal sağlık çalışanların kabulü açısından lokal geliştirilmiş rehberler sıklıkla daha uygun görünmektedir<sup>16</sup>. Bilgisayar programları oluşturulması özellikle lokal direnç

paterninin saptanması ve izolatların duyarlılıklarının belirlendiği, seçeneğin birden fazla olduğu durumlar klinisyeni tedavi seçiminde daha özgür bıraktığı için daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Bu tür programların oluşturulduğu bir çalışmanın 11 yıllık izleminde hastane kaynaklı gram (-) izolatlarda antimikrobiallere direnç paterninin sabit kaldığı ya da iyileştiği bildirilmiştir<sup>14</sup>.

#### **Kısıtlayıcı hastane formüllerleri:**

Belirli antibiyotikleri ya da antibiyotik sınıflarını kısıtlayıcı formüllerler antibiyotik direncini ve maliyeti azaltma için uygulanabilirler. İlaç maliyetinin düşürülmesi yanısıra istenmeyen yan etkileri azaltmada da etkili bulunmuşlardır.

Rezerve antibiyotiklerin tutulması total antibiyotik israfında azalmaya neden olmuştur<sup>17</sup>. Ancak bu konuda tüm deneyimler tamamen başarılı değildir, bazı uygulamalar antibiyotik maliyetinde artışla da ilişkili bulunmuştur<sup>18</sup>.

YBÜ'de dirençli gram (-) bakterilerin infeksiyon nedeni olduğu ventilatör kaynaklı pnömonilerde direnç sorunu antibiyotik rotasyonu ve kısıtlama uygulanması ile azaltılabilmektedir<sup>19</sup>. Pediatrik YBÜ'de yapılan bir çalışmada seftazidim kısıtlanması ile dirençli gram (-) bakteri endemik rezervuarının azalmasında minimal bir etki saptanmış, ancak amp-C betalaktamazların oranında önemli ölçüde azalma bildirilmiştir<sup>20</sup>.

Hastane formülerinin değiştirilmesi ile MRSA ve seftazidim dirençli K. pneumoniae direncinde azalma bildirilmiştir. Ancak bu çalışma esnasında sefotaksime dirençli Acinetobacter türlerinde artış görülmüştür. Bu nedenle kısıtlayıcı formüllerler uygulamasında yakın sürveyans diğer dirençli patojenlerin ortaya çıkışını gözleyebilme açısından önemlidir<sup>21</sup>. Genellikle hastanelerdeki uygulama karbapenemler gibi geniş spektrumlu, aminoglikozitler gibi toksisitesi yüksek, ya da sefalosporinler gibi çabuk direnç gelişen antibiyotiklerin kısıtlanması şeklindedir. Bu yöntemde gerek metodolojideki yaklaşım sonucu gerekse diğer nedenlerle uygulamanın bakteriler arasında antibiyotiklere direncin acilen azaltılmasında etkisini

göstermek güçtür. Bununla birlikte uygulama antibiyotik dirençli bakterilerle ortaya çıkan salgınlarda, infeksiyon kontrol uygulamaları ve eğitim ile başarılı olabilir<sup>17</sup>.

Kısıtlayıcı formüllerler salgınlara kontrolü için kullanılabilirler. Bu, antibiyotiğe dirençli bakteri için sistematik olarak hasta izlemi ve direncin varlığını gösteren mikrobiyolojik izlem gerektirir. Özellikle genişlemiş spektrum betalaktamazları izlenmesi kolay değildir.

Bir çalışmada hastane formüllerinin değiştirilmesi, sefotaksim ve vankomisin kullanımının kısıtlanması, beta laktamaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi ile vankomisin dirençli enterokokla fekal kolonizasyonun azaldığı ve salgının kontrol edildiği bildirilmiştir<sup>22</sup>.

### **Siklik antibiyotik kullanımı ve antibiyotik değişikliği**

Bir antibiyotiğin ya da antibiyotik sınıfının belirli bir periyod kullanımının bırakılması ve yeniden başlanması ile bakteriyel direncin sınırlanabileceği bildirilmiştir<sup>23</sup>. Yeni doğan YBÜ'de klebsiella salgınında gentamisinine amikasinle değiştirilmesi ile direnç problemi çözülebilmıştır<sup>24</sup>. Yeni doğan YBÜ'de bir gruba penisilin-tobramisin diğer gruba amoksisilin-sefotaksim rejim uygulandığında dirençli suşla karşılaşma amoksisilin-sefotaksim rejimde 18 kat fazla bulunmuştur. Amoksisilin-sefotaksim rejim kısıtlanması ile direnç probleminin önlenildiği bildirilmiştir<sup>25</sup>.

Siklik antibiyotik uygulamalarının başlangıç çalışmaları heyecan verici olsa dahi direnci kontrol etmede infeksiyon kontrol uygulamalarına katı uyum ve akılcı antibiyotik kullanımına alternatif olarak görünmemektedir. Rotasyon uygulamalarının dirençte dalgalanmalara yol açacağı, gerçekte direnç oranlarını düşürmeyeceği ileri sürülmüştür<sup>26</sup>. Bir başka sorun da siklus süresinin belirlenmesinde olmuştur. Kısa süreli, birkaç aylık sikluslar daha uygun görülmektedir<sup>18</sup>. Bir yıl ve üzeri sikluslar uygulama esnasında direnç gelişimine ve tedavi başarısızlığına neden olabilir<sup>27</sup>. Bir diğer önemli nokta siklik uygulama aynı sınıfın üyeleri arasında değil farklı antibiyotik sınıfları arasında yapılmalıdır. Siklus uygulaması MRSA'nın problem olduğu yerlerde

cerrahi profilaksi için de düşünölmelidir<sup>18</sup>.

#### **Dar spektrumlu ya da eski antibiyotiklerin kullanımı**

Toplum kökenli infeksiyonlar eğer infeksiyon yaşamı tehdit edici değil ise dar spektrumlu antibiyotiklerle başarılı şekilde tedavi edilebilecektir. Sefalosporinler yerine dar spektrumlu penisilin, gentamisin gibi antibiyotiklerin seçilmesi ile *C. difficile* infeksiyonlarının görölmeginin azaldığı bildirilmiştir. Bu yöntemle ilaç direncinin azaldığını bildiren yayınlar mevcuttur<sup>1</sup>. Ancak YBÜ'de yatan hastalarda çoğu hasta önceden antibiyotik tedavisi almıştır ve bu nedenle sıklıkla antibiyotiklere dirençli suşlar ile infekte olduklarından başlangıçta kültür sonuçları çıkıncaya kadar ampirik geniş spektrumlu tedavi başlamak gerekli olabilir<sup>7</sup>.

#### **Antimikrobialerin kombine kullanımı**

Kombinasyon tedavileri eğer uygun bir şekilde kontrol edilmez ise artan dirence neden olabilir. Bununla birlikte kombinasyon tedavinin direnci sınırlamada yararlı olabileceğini belirten yayınlar da vardır. Seftazidim kullanımının *Enterobacter cloacae* izolatlarında dirence neden olduğu, bunun yerine piperasilin+aminoglikozid kombinasyonu ile direncin azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte kombinasyonun mu yoksa ilacı sınırlandırmanın mı dirençte azalmaya neden olduğu açık değildir. Başka bir çalışmada penisilin+aminoglikozid kombinasyonlarının bakteriyemide kullanımı ile diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin direnç paterninde düşme izlenmiştir. Bu çalışmada kombinasyon tedavinin tek antibiyotik tedavisine karşı direnci önlemede üstünlüğü savunulmuştur<sup>1</sup>. Ayrıca bu uygunsuz tedavi sonucunda antibiyotiklere dirençli patojenlerle oluşan horizontal geçişi engelleyebilir. YBÜ çalışmalarında hastane infeksiyonlarında bazı antibiyotik kombinasyonları ile daha iyi bakteriyolojik eradikasyon bildirilmiştir<sup>28,29</sup>.

#### **Kantitatif kültürlerle değerlendirme**

Özellikle YBÜ'de yatan ventilatöre ilişkin pnömoni düşünölen hastalarda tanının konulması güçtür. Kantitatif kültürle değerlendirme ile gerçek

infeksiyonun ortaya konulması uzun süreli antibiyotik kullanımını ortadan kaldırabilir<sup>19</sup>. Uygun ve hızlı tanı metodları YBÜ'de pnömoniden şüphe edilen olgularda uygun tedavinin mümkün olduğunca kısa zamanda başlanabilmesi için şarttır<sup>8</sup>. Ayrıca bu yöntem ve uygun antibiyotik kullanımı ile mikroorganizmalarda direncin azaltılabileceği bildirilmiştir.

#### **İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istemek**

Çoğu çalışmada infeksiyon hastalıkları uzmanlarınca tedavi edilen hastaların daha az uygunsuz tedavi aldıkları bildirilmiştir<sup>30</sup>. İnfeksiyon hastalıkları uzmanlarının geniş spektrumlu antibiyotikleri az kullanmaları, oral tedaviye hızlı geçiş ve multidisipliner yaklaşım çabası ile ilişkili antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda azalma görülmüştür. Akalın ve ark. çalışmasında sürekli infeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve değişimli olarak imipenem ve sefaperazon/sulbaktam kullanımı ile imipenem, siprofloksasin ve aminoglikozit duyarlılığında artış bildirilmiştir<sup>31</sup>. Bir başka çalışmada YBÜ'de infeksiyon hastalıkları konsültasyonunun etkisi ile stafillokok bakteriyemisinde azalma görülmüştür. YBÜ sorumlu uzmanının sürekli infeksiyon hastalıkları ile konsültasyon yapması antibiyotik kullanımını sınırlayan en kolay yöntemdir<sup>5</sup>.

#### **Alana spesifik antibiyotik tedavi**

Oluşturulmuş kılavuzlar lokal seviyede düzenlenmeli, lokal antibiyotik direncine göre değiştirilmelidir<sup>23</sup>. Hastane içinde değişiklikler nedeni ile bireysel alanlarda veya YBÜ gibi belirli ünitelerde antimikrobiyal duyarlılık paternlerini bildirmek için geliştirilmiş sistemlere ihtiyaç vardır. Bu kılavuzlar klinisyene geniş spektrumlu ilaçların gereksiz kullanımı ve YBÜ'deki hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanılmasından kaçınmayı öngören daha gerçekçi uygulamalar geliştirilmesinde yardım eder.

#### **YBÜ'de sindirim sisteminin rutin antimikrobiyal dekontaminasyon uygulaması**

YBÜ'nde topikal antibiyotiğin parenteral antibiyotikle birlikte ya da tek başına uygulamaların hastane infeksiyonu riskini azaltmada yararlı olduğunu

gösteren çalışmalar vardır<sup>33</sup>. Bununla birlikte rutin uygulamanın antimikrobiyal dirençle artan ilişkisi gözlenmiştir. Bu yöntem sadece infeksiyon kontrol uygulaması seçilmiş hastalar için önerilmektedir<sup>34</sup>.

#### **YBÜ'de profilaktik antibiyotik uygulaması**

Cerrahi YBÜ'de profilaktik antibiyotik kullanımının incelendiği bir çalışmada 1 güne karşı 4 gün üzeri antibiyotik uygulanmasında uzun süre antibiyotik kullananlarda bakteriyemi ve kateter infeksiyonlarında artış bulunmuştur. Ayrıca bu uygulama tedavi maliyetini de arttırmaktadır<sup>34</sup>.

YBÜ'de yapılan bir başka çalışmada solunum yolu infeksiyonlarını önlemede topikal uygulama ve etkin sistemik antibiyotik kombinasyonu ile hasta mortalitesinin %20'ye ve solunum yolu infeksiyonlarının %65'e azaltılabileceği bildirilmiştir<sup>33</sup>. Bununla birlikte YBÜ'de profilaktik antibiyotik uygulamaları hakkında halen bir konsensus oluşmamıştır, bu uygulama seçilmiş olgular için uygun görünmektedir.

YBÜ'de yatan hastalarda en uygun antimikrobiyal kullanma politikasının seçimi güçtür. Doğru antibiyotiğin seçilmesi ile maksimum klinik yararı sağlama ve ilaç toksisitesini minimale indirme amaçlanmalıdır<sup>35-38</sup>. YBÜ'nde antibiyotiklerin uygun kullanımı ve kontrolüne yönelik YBÜ sorumlu uzmanı, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, mikrobiyoloji laboratuvar sorumlu uzmanını da içeren multidisipliner bir komite bu kararları onaylamalı ve önerilere uyulmasını zorlamalıdır. YBÜ'lerinde uygulanan antibiyotik kullanımını değiştirmede tek bir kesin politika belirlenememiştir. Bu konuda antibiyotiklerin sıklık kullanımı, formüller oluşturulması, antibiyotik kısıtlaması, hasta takip planları oluşturma, kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal spektrumu daraltma, antimikrobiyal seçenekleri bilgisayar programlı oluşturma gibi zaman içerisinde değişebilen uygulamalar yapılabilir. Antibiyotik politikasının ortaya konulması ve dirençli mikroorganizmalar için sürekli izleme programlarıyla birlikte infeksiyon kontrol prosedürlerinin de belirlenmesi ve uyumun sürekli denetlenmesine ihtiyaç vardır.

#### **Kaynaklar**



1. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298.
2. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245.
3. Elliott TS, Lambert PA. Antibacterial resistance in the intensive care unit: mechanisms and management. *Br Med Bull* 1999; 55: 259.
4. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 236.
5. Roger PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, et al. Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use. *Presse Med* 2000; 29 (30): 1640.
6. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and out patients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211.
7. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462.
8. Alvarez-Lerma F and ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumoniae acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387.
9. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1127.
10. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275: 234.
11. Onion CW, Bartzokas CA. Changing attitudes to infection management in primary care: a controlled trial of active versus passive guideline implementation strategies. *Fam Prac* 1998; 15: 99.
12. Evans RS, Pestotnik MS, Classen DC, et al. A computer assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *New Engl J Med* 1998; 388: 232.
13. 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.
14. Burke JP, Pestotnik SL. Antibiotic use and microbial resistance in intensive care units: impact of computer-assisted decision support. *J Chemother* 1999; 11: 530.

15. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20 (4): 242.
16. McGowan J, Tenover F. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: impact of new patterns. *Int J Clin Pract suppl* 1998; 95: 14.
17. 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.
18. Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1204.
19. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumoniae caused by antibiotic resistant gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837.
20. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, et al. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric care unit. *Crit Care Med* 1998; 26 (11): 1893.
21. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1062.
22. Quale J, Landman D, Saurina G, Arwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1020.
23. McGowan JE. Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: S36.
24. Van der Zwet WC, Parlevliet GA, Saverkoul PH, et al. Nosocomial outbreak of gentamicin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit controlled by a change in antibiotic policy. *J Hosp Infect* 1999; 42 (4): 295.
25. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, Van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant basilli. *Lancet* 2000; 18: 355: 973.
26. Cunha BA. Antibiotic resistance.: Control strategies. *Crit Care Clin* 1998; 14: 309.
27. Gerding DN. Antimicrobial cycling: lesson learned from the aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21 suppl: 12.

28. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumoniae caused by drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531.
29. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomised controlled trial. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 60.
30. Byl B, Clevenberg P, Jacobs F, et al. Impact of infectious disease specialist and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 60.
31. Akalın H, Kahveci F, Ozakin C, Helvacı S, et al. Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1010.
32. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: Experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 478.
33. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316: 1275.
34. Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salomone JP, Civetta JM. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 225.
35. Ambrose PG, Owens RC, Quintiliani R, et al. Antibiotic use in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14 (2) : 283.
36. Alvarez Lerma F. Antibiotic policy in intensive care. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15:33.
37. Klem C, Dasta JF. Efforts of pharmacy to reduce antibiotic resistance. *New Horiz* 1996; 4 (3):377.
38. De Lisle S, Perl TM. Antimicrobial management measures to limit resistance: A process-based conceptual framework. *Crit Care Med* 2001; 29 (4 suppl): N121.

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. Neşe SALTOĞLU  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
Balcalı, ADANA