

Çocuk Hastalarda Uygunsuz Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi: Nokta Prevalans Çalışması

Evaluation Of Inappropriate Antibiotic Use In Pediatric Patients:
Point-prevalence Study

Uzm. Dr. Emine Hafize Erdeniz¹, Uzm. Dr. Adem Dursun²

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Erzurum

ÖZET

Giriş: Uygunsuz antibiyotik kullanımı ilaç yan etkisi, ilaç direnç ve maliyet sorunlarına yol açmaktadır. Bu çalışmada antibiyotik kullanım oranları, nedenleri, antibiyotiklerin uygun kullanılıp kullanılmadığının analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metod: Çalışma günü Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatmakta olan çocuk hastalar antibiyotik kullanımı yönünden nokta prevalans yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma günü yatan 134 çocuk hastanın %79'unun en az bir antibiyotik aldığı görüldü. Antibiyotik kullanma sebepleri arasında akciğer enfeksiyonu ilk sırayı aldı (n=58, %43). En sık kullanılan antibiyotik %29,9 ile ampicillin-sulbaktam, ikinci sıklıkta ise %24,6 ile klaritromisindi. Uygunsuz kullanım oranı ise %39 olarak bulundu. Tüm uygunsuz antibiyotik kullanan hastalar değerlendirildiğinde en sık uygunsuzluk nedeni gereksiz çoğul antibiyotik kullanımıydı (%63,25, n=27). Bunu sırasıyla antibiyotik gereksinimi olmadan antibiyotik kullanımı (%16, n=7), gereğinden geniş spektrumlu kullanım (%14, n=6), gereğinden dar spektrumlu kullanım (%4,5, n=2) ve yanlış doz kullanımı (%2, n=1) izlemekteydi. Uygunsuz antibiyotik kullanan hastaların tamamına tedavi ampirik olarak başlanmıştı.

Sonuç: Belli aralıklarla nokta prevalans çalışmasının yapılması antibiyotik kullanımı ile ilgili olası sorunları göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik kullanımı, Uygunsuz antibiyotik kullanımı, Nokta prevalans

ABSTRACT

Introduction: Inappropriate antibiotic use leads to drug side effects, drug resistance and cost problems. In this study, we aimed to analyze the rates and the reasons of antibiotic use and suitability of antibiotics.

Material and Method: On the study day, pediatric patients hospitalized in Erzurum Training and Research Hospital were evaluated for antibiotic use using point prevalence study.

Results: It was observed that 79% of 134 pediatric patients hospitalized on study day received at least one antibiotic. Pulmonary infection was the most common cause of antibiotic use (n = 58, 43%). The most commonly used antibiotic was ampicillin-sulbactam (29.9%) and clarithromycin (24.6%). The rate of inappropriate use was 39%. When all inappropriate antibiotic users were evaluated, the most common reason for non-compliance was unnecessary multiple antibiotic use (63.25%, n = 27),

antibiotic use without antibiotic requirement (16%, n=7), use of antibiotics with a spectrum broader than necessary (14%, n = 6), use of antibiotics with a spectrum narrower than necessary, (4.5%, n = 2) and wrong dosage (2%, n = 1) was found. All of the patients who received inappropriate antibiotics were treated empirically.

Conclusion: It is important to conduct periodic point prevalence studies in order to show possible problems related to antibiotic use.

Keywords: Antibiotic, inappropriate antibiotic use, point-prevalence study

Giriş

Antibiyotikler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık kullanılan ilaç grubudur. Akılcı antibiyotik kullanımı, antibiyotik tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik biçimde uygulanmasına olanak tanıyan planlama, yürütme ve izleme sürecidir (1).

Gereksiz veya uygunsuz antibiyotik kullanımı, giderek artan antibakteriyel direnç, *Clostridium difficile* gibi patojenik mikroorganizmaların artması, tedavi başarısızlıkları, yan etki sıklığında ve tedavi maliyetinde artış gibi olumsuzlukları da beraberinde getirmektedir (2). Hastane kaynaklı enfeksiyonu azaltmada basit el hijyeni ve uygun antibiyotik kullanımı etkili bulunmuştur. Çok yönlü enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik yönetim programı ile hastane enfeksiyonları ve antibiyotik dirençleri azaltılabilir (3).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2013 yılı raporuna göre her yıl ABD'de antibiyotiklere dirençli patojenlerin neden olduğu iki milyon enfeksiyonun 23.000 ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Mevcut veriler uygunsuz antibiyotik kullanımının ciddi bir sağlık sorunu olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu sebeple CDC tüm hastanelerin 2020 yılına kadar uygunsuz antibiyotik başlanmasını azaltmalarına yardımcı olmak için antibiyotik yönetim programlarına sahip olmasını önerir (4).

Bu çalışmada uygunsuz antibiyotik kullanım sıklığını belirlemek ve bu konuya dikkat çekmek amacıyla ***** Hastanesi'nde yatan çocuk hastaların antibiyotik kullanımının uygun olup olmadığının nokta prevalans yöntemiyle araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem**Verilerin toplanması**

Oniki Şubat 2019 tarihinde ***** Hastanesi çocuk servisi, yoğun bakım ve cerrahi bölümlerde yatan çocuk hastalar antibiyotik kullanımı yönünden nokta prevalans yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların kimlik bilgileri, hangi bölümde yattıkları, alttı yatan hastalıkları, enfeksiyon odağı, laboratuvar değerleri (beyaz küre, CRP) ve kullanılan antibiyotikler, antibiyotiklerin dozu, kullanım süresi ve şekli (profilaktik, olası etkene yönelik olarak ampirik, kültür sonucuna göre) ve enfeksiyon bölümü konsültasyonu olup olmaması hazırlanan forma kaydedilmiştir. Çalışma gününde antibiyotik kullanmakta olan hastaların formları hastayı takip eden hekimden alınan bilgiler esas alınarak ve hemşire gözlemleri incelenerek doldurulmuştur.

Uygun olmayan antibiyotik kullanımı; gereksiz antibiyotik kullanımı, gereksiz çoklu antibiyotik kullanımı, uygun olmayan dozda antibiyotik kullanımı, gereğinden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, gereğinden dar spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzamış profilaksi göz önünde bulundurularak çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından antibiyotik kullanımının temel ilkeleri ve antimikrobiyal tedavi kılavuzları göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel çözümleme için SPSS Versiyon 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanıldı. Sıklık verileri % (sayı) olarak ifade edildi. Parametrik olmayan veriler ortanca (25-75. persantil) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm veriler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

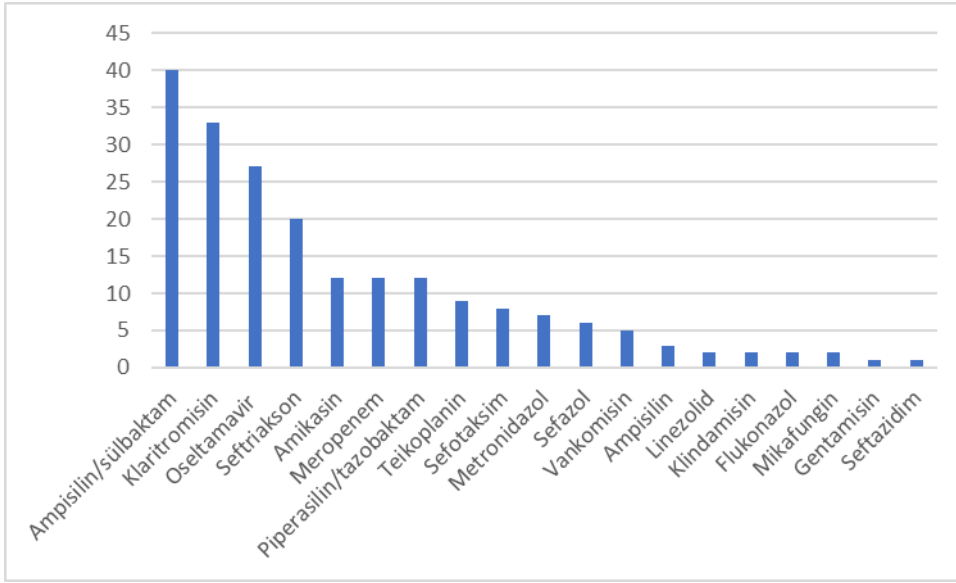
Çalışmaya yaş ortancaları 14,5 (4,8-42) ay olan 73 (%54,5)'ü erkek, 61 (45,5)'i kız toplamda 134 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 66 (%49,3) 'sı genel pediatri servisinde, 14 (%10,4)'ü pediatri yan dal servisinde, 26 (%19,4)'sı çocuk yoğun bakımda, 28 (%20,9)'i cerrahi servislerinde (çocuk cerrahi:10, kalp damar cerrahi:2, yanık:11, ortopedi:2, beyin cerrahi:3). takip edilmekteydi.

Çalışmanın yapıldığı gün hastaların %79'unun antibiyotik kullandığı tespit edildi. Antibiyotik kullanan 105 hastaya toplam 204 antibiyotik verilmişti. Antibiyotik kullanma sebepleri arasında akciğer enfeksiyonu ilk sırayı alırken (n=58, % 43) ikinci sırada cerrahi profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımı (n:11, %8,2) bulunmaktaydı. Antibiyotik kullanan hastaların %12 (13)'sinden enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmişti. Antibiyotik kullanan hastaların beyaz küre ortancası 10900 (8500-12350) /mm³, CRP ortancası 5,1,6 (3,3-35,5) mg/L, nötrofil yüzdesi ortancası % 45 (29-74) olarak bulundu. Antibiyotik kullanan hastaların %20'sinde CRP değerinde bakteriyel enfeksiyonu düşündürecek derecede yükselme saptandı.

En sık kullanılan antibiyotik %29,9 ile ampisillin-sulbaktam, ikinci sıklıkta ise %24,6 ile klaritromisindi. Bunu sırayla oseltamivir (%20,1), seftriakson (%15), meropenem (%9), piperasilin-tazobaktam (%9), amikasin (%9), teikoplanin (%6,7), sefotaksim (%6), metronidazol (%5,2), sefazolin (%4,5), vankomisin (%3,7), ampisilin (%2,2), klindamisin (%1,5), linezolid (%1,5), mikafungin (%1,5), flukanazol (%1,5), sefotaksim (%0,7), gentamisin (%0,7) izlemekteydi (Şekil 1). Kullanılan antibiyotiklerin % 78 (82)'i ampirik, %13,3 (14)'ü etkene spesifik, %8,5 (9)'i profilaktik amaçlı başlanılmıştı. Ampirik tedavide en sık başlanılan antibiyotik ampisillin-sulbaktam (%45,1), ikinci sıklıkta

klaritromisin (%40), üçüncü sıklıkta oseltamivir (%30) idi. Profilaktik tedavide ise en sık kullanılan antibiyotik sefazolindi (%44). Etkene spesifik tedavide en sık kullanılan antibiyotiğin meropenem (%57,1), ikinci sıklıkta ise vankomisin (%28) ve amikasinin (%28) kullanıldığı tespit edildi. Antibiyotik kullanan hastaların %36,2 (n=38)'inde antibiyotik öncesi kültür alınmıştı. Antibiyotik başlanan ve antibiyotik tedavisinden önce kültür gönderilen hastaların sadece %15,2 'sinde (n=16) kültürde herhangi bir etken izole edildi.

Şekil 1. Tedavi ve Profilaksidede Kullanılan Antibiyotikler



Antibiyotik kullanan hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanım oranının %39 (n=44) olduğu saptandı. Tüm uygunsuz antibiyotik kullanan hastalar değerlendirildiğinde en sık uygunsuzluk nedeni gereksiz çoğul antibiyotik kullanımıydı (%63,25, n=27). Bunu sırasıyla antibiyotik gereksinimi olmadan antibiyotik kullanımı (%16, n=7), gereğinden geniş spektrumlu kullanım (%14, n=6), gereğinden dar spektrumlu (%4,5, n=2) ve yanlış doz kullanım (%2, n=1) izlemekteydi. Uygunsuz antibiyotik kullanan hastaların tamamına tedavi ampirik olarak başlanmıştı. Etkene spesifik antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımı saptanmadı. En sık uygunsuz antibiyotik kullanımı %77,3 (n=34) ile pnömoni tanısıyla yatan hastalarda görüldü. İkinci sırada bronşiolit (%6,8,n=3), üçüncü sırada ise gastroenterit (%4,5, n=2) yer almaktaydı.

En sık uygunsuz kullanılan antibiyotik %61,4 (n=27) ile ampisillin-sülbaktam, ikinci sıklıkta ise %59,1 (n=29) ile klaritromisin üçüncü sıklıkta %52,3 (n=23) ile oseltamivirdi. Uygunsuz dozda kullanılan tek

antibiyotik sefotaksimdi. Gereksiz çoğul tedavide en sık kullanılan antibiyotikler klaritromisin (%77,8, n=21), ampisillin-sulbaktam (%74,1, n=20) ve oseltamivirdi (%63, n=17).

Enfeksiyon hastalıkları danışımı istenen hastalarda (n=15) uygunsuz kullanım %6 (n=1) iken, enfeksiyon hastalıkları danışımı istenmeyen hastalarda uygunsuz kullanım %37 (n=44) idi. Enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından başlanan antibiyotiklerde uygunsuz kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,001$).

Servislere göre antibiyotik kullanım oranları değerlendirildiğinde genel pediatri servisi en sık (%95,n=63) antibiyotik kullanımının olduğu servisti (Tablo 1). Bunu sırasıyla cerrahi servisleri (%78,n=22), çocuk yandal (%50, n=7) ve çocuk yoğunbakım (%50, n=13) izlemekteydi.

Uygunsuz antibiyotik kullanımı genel pediatri servisinde %59,1, çocuk yoğunbakımda %19,2, cerrahi servislerinde %3 olarak tespit edilirken çocuk yan dal servisinde uygunsuz antibiyotik kullanımına rastlanmadı (Tablo 2).

Tablo 1 . Servislere göre antibiyotik kullanan hastaların değerlendirilmesi

	Genel pediatri servisi (n=66)	Pediatric yandal servisi (n=14)	Çocuk yoğunbakım (n=26)	Cerrahi servisleri (n=28)	Toplam (n=134)
Antibiyotik kullanımı, n (%)	63 (96,5)	7 (50)	13 (50)	22 (78,6)	105 (78)
Uyumsuz antibiyotik kullanımı, n (%)	39 (59,1)	0 (0)	5 (19,2)	1 (3)	44 (32)
Etkene spesifik tedavi, n (%)	2 (3)	3 (42)	2 (15)	7 (31)	14 (10)
Profilaktik tedavi, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1 (7)	7 (31)	9 (6)
Ampirik tedavi, n (%)	60 (95)	4 (57)	10 (76)	8 (36)	82 (61)
Öncesinde kültür alımı, n(%)	11 (17)	7 (100)	8 (61)	19 (86)	43 (32)

Tablo 2. Servislere Göre Uygunuz Antibiyotik Kullanan Hastaların Değerlendirilmesi

	Çocuk servis (n:39)	Yandal servisi (n:0)	Yoğunbakım servisi (n:6)	Cerrahi servis (n:1)
Gereksiz antibiyotik kullanımı, n (%)	6 (%15)	0 (%0)	1 (%20)	1 (%100)
Gereksiz çoğul antibiyotik tedavisi kullanımı, n (%)	26 (%66,7)	0 (%0)	1 (%20)	0 (%0)
Uygunuz dozda antibiyotik kullanımı, n (%)	1 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Gereğinden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı , n (%)	6 (%15,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Gereğinden dar spektrumlu antibiyotik kullanımı , n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%60)	0 (%0)

Tartışma

Antibiyotikler günümüzde hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde ve cerrahi profilaksizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durum birçok yanlış uygulamalara, ilaç yan etkilerine, ilaç direncine ve tedavi maliyet artışlarına neden olmaktadır (2,5). Çalışmamız ciddi bir sağlık sorunu haline gelen çocuk hastalarda uygunuz antibiyotik kullanımıyla ilgili deneyimlerin aktarıldığı ülkemizde yapılmış ender çalışmalardan birisi olmuştur.

Antibiyotik kullanma oranıyla alakalı ülkemizde yapılmış nokta prevelans çalışmalarında %27'den %70.8'e kadar değişen oranlar bildirilmiştir (6-11). Dünya genelinde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Çin' de 13 hastanenin katıldığı bir çalışmada antibiyotik başlanma oranı %56 olarak saptanırken (12) 28 Avrupa ülkesinde yapılan 2016-2017 tarihli prevelans çalışmasında bu oran %32,6 ile belirgin düşük saptanmıştır (5). Çalışmamızda çocuk hastalara antibiyotik başlanılma oranı %78 olarak saptandı. Sonuçlarımız antibiyotik başlanılma oranının literatüre göre daha yüksek olduğunu göstermekteydi. Bu durumunun hastanemizin Doğu Anadolu'nun bölge hastanesi olması sebebiyle

çevre illerden kabul edilen kliniği daha kötü çocukların takip edildiği bir merkez olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca antibiyotik kullanma oranımızın yüksek olmasının çalışmamızın yapıldığı zamanın İnfluenza mevsimine denk gelmesiyle de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Plachouras ve ark. 310755 hastayı dahil ettikleri Avrupa sürveyans çalışmasında en sık antibiyotik başlanma nedeninin pnömoni, en sık başlanan antibiyotiğin ise penisilin ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonunun olduğu bildirilmiştir (5). Konu ile alakalı Ergül ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (11). Çalışmamızda da tüm dünyadaki duruma paralel olarak yatan hastalarda antibiyotik başlama sebebi olarak pnömoni, en fazla tüketilen ilaç grubu ise penisilin ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonunun olduğu saptandı.

Akılcı antibiyotik kullanımı; şüpheli veya kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda önce ampirik tedavinin başlatılmasını (yani, kesin mikrobiyoloji verilerinin varlığından önce) ve ardından mikrobiyoloji verileri elde edildikten sonra düzenlemeyi içerir. Ampirik antibiyotik seçimi ise hastalığın ciddiyeti, gram boyama veya hızlı test sonuçları ve bölgesel antibiyotik dirençleri dikkate alınarak yapılır (2). Gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı hastalarda yan etki sıklığına, antibakteriyel direnç artışına, tedavi başarısızlığına ve tüm bunlara paralel olarak daha yüksek tedavi maliyetine yol açmaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), başlanılan tüm antibiyotiklerin%50'sinin gereksiz veya uygunsuz olduğunu tahmin etmektedir (13). İngram ve ark. 3. basamak bir hastanede yaptığı prevalans çalışmasında, 462 hastadan 199'ünü (%43) antibiyotik tedavisi aldığını ve antibiyotik kullanımının %47'sinin uygunsuz olduğunu saptamışlardır (14). Ülkemizde Devrim ve ark. çocuk hastalarda yaptığı prevalans çalışmasında ise uygunsuz antibiyotik kullanım oranını %32.8 tespit etmişlerdir (10). Çalışmamızda uygunsuz antibiyotik kullanım oranı %39 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız ülkemizden daha önce bildirilmiş diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

Literatürde en sık uygunsuz antibiyotik kullanımı nedenlerinin uzamış profilaksi süresi ve gereksiz kullanım olduğu sonucuna varılmıştır (5-11). Çalışmamızda ise en sık uygunsuzluk nedeni gereksiz çoğul antibiyotik kullanımıydı. Bunu sırasıyla antibiyotik gereksinimi olmadan antibiyotik kullanımı, gereğinden geniş spektrumlu antibiyotik kullanım izlemekteydi. Uygunsuz antibiyotik kullanan hastaların tamamına tedavi ampirik olarak başlanmıştı.

Antibiyotik tedavisi başlanırken hastanın kliniği ve laboratuvar bulguları dikkate alınmalı, başlanan antibiyotiğin spektrumu gereğinden geniş ya da dar olmamalı, gereksiz çoğul tedaviden kaçınılmalıdır.

Çalışmamızda en sık gereksiz kullanılan antibiyotik ampisillin-sulbaktam, ikinci sıklıkta klaritromisin, üçüncü sıklıkta ise oseltamivirdi. Ergül ve ark. uygunsuz antibiyotik kullanımı ile ilgili yaptığı çalışmada en sık kullanılan antibiyotiğin seftriakson, ikinci sıklıkta ise ampisillin-sulbaktam olduğu tespit edildi (11). Devrim ve ark çalışmasında ise en sık sulbaktam-ampisillin sonra aminoglikozitlerin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı saptandı (10).

Antibiyotik başlanmadan önce enfeksiyon hastalıkları danışımının yapılmasının antibiyotik kontrol politikalarını geliştirdiği bilinmektedir (11, 12). Yapar ve ark. yaptığı çalışmada enfeksiyon hastalıkları danışımı yapılmadan başlanan antibiyotiklerin %9.8'inin kesildiğinin, % 57.4'ünün ise tedavisinin modifiye edildiğinin bildirilmiş olması enfeksiyon hastalıkları konsültasyonun önemini göstermesi açısından önemlidir (15). Çalışmamızda çocuk enfeksiyon danışımı yapılan hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanım oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Antibiyotik kullanım oranları hastaneler, hatta aynı hastane içindeki farklı klinikler arasında dahi farklılıklar gösterebilir. Xiea ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanım oranı %90, dahili servisler ise %39 olarak saptanmıştır (12). Ülkemizde Ergül ve ark. çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuş, çocuk yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanım oranı %89 çocuk servisinde %56 olarak saptanmıştır (11). Çalışmamız, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanım oranının literatüre göre belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durumu kronik hasta yükünü azaltan çocuk palyatif servisi sayesinde yoğun bakım yatış gün süresinin azalması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Antibiyotik kullanım oranı yılın değişik ay ya da mevsimlerinde farklılık gösterebilir. Çalışmamızda bu oranın tek bir günde anlık olarak belirlenmiş olması, sonuçlarımızın bir süreçten ziyade belli bir anı yansıtır olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak gösterilebilir. Periyodik olarak yapılacak nokta prevalans çalışmalarının geri bildirimlerinin eğitim toplantılarıyla hekimlerle paylaşılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Sonuç

Uygunsuz ve gereksiz çoğul antibiyotik kullanımı önemli bir sorundur. Aralıklı yapılacak nokta prevalans çalışmaları antibiyotik kullanımı hakkındaki olası sorunları göstermesi ve gereken önlemlerin alınması açısından faydalı olacaktır. Enfeksiyon hastalıkları uzmanı danışımı uygunsuz antibiyotik kullanım sıklığını önemli oranda azaltabilir. Ayrıca hastanelerde palyatif servisleri açılarak yoğun

bakımlarda ki kronik hasta yükü azaltılabilir, yoğun bakım yatış süresi kısaltılabilir ve buna bağlı olarak antibiyotik kullanım oranı düşürülebilir.

Kaynaklar

1. Sürmelioglu N, Kiroglu O, Erdođdu T, Karataş Y. Akılcı Olmayan İlaç Kullanımını Önlemeye Yönelik Tedbirler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2015;24:452-462
2. Holubar M, Deresinski S. Antimicrobial stewardship in hospital settings.This topic last updated: Apr 02, 2019.
3. N. Murni İK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Reducing hospital-acquired infections and improving therational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study. Murni İK, et al. ArchDis Child 2015;100:454–459. doi:10.1136/archdischild-2014-307297
4. CentersforDisease Control and Prevention. Antibiotic / Antimicrobial Resistance (AR / AMR).<https://www.cdc.gov/drugresistance/>Accessed on September 10, 2018
5. Plachouras D, Kärki T, Hansen S, et al. Antimicrobialuse in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. 2018 Nov;23(47):]. *Euro Surveill.* 2018;23(46):1800393. doi:10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393
6. Tartar AS, Denk A, Özden M, Kırık YÇ, Akbulut A, Demirdağ K. Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde antibiyotik kullanımı uygunluğunun araştırılması: nokta prevalans çalışması. *Ankem Derg* 2015; 29: 16-20
7. K. İnan A, Dağlı Ö, Akçay SŞ, Engin DÖ, Karagül E, Özyürek SÇ. Antibiotic use andcost in a teaching hospital in İstanbul. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases /* 2011; 1 (3): 128-133.
8. Yılmaz G, Ozturk EM, Ayhan M, Coşkun B, Azap A. Bir Üniversite Hastanesindeki Antibiyotik Kullanımının Araştırılması. *Klimik Dergisi* 2014; 27(3): 109-13
9. Saçar S, Kavas ST, Asan A, Cenger DH. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Antibiyotik Kullanımına İlişkin Nokta Prevalans Çalışması. *ANKEM Derg* 2006;20(4):217-221.
10. Devrim İ, Gülfidan G, Tavlı V, ve ark. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. *Çocuk Enfeks Derg* 2009; 3: 11-3.

11. Ergül AB, Gokcek I, Çelik T, Torun YA. Çocuk hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi: Nokta prevalans çalışması. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 17-23. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.5644
12. Xie D.-S., Xiang L.-L., Li R., Hu Q., Luo Q.-Q., Xiong W. A multicenter point-prevalence survey of antibiotic use in 13 Chinese hospitals (2015) *Journal of Infection and Public Health*, 8 (1) , pp. 55-61.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Accessed May 21, 2016
14. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital *Intern Med J*. 2012 Jun;42(6):719-21. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02809.x.
15. Yapar N, Erdenizmenli M, Oğuz VA, et al. Infectious disease consultations and antibiotic usage in a Turkish university hospital. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 61-5.