

# Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi ve İstenmeyen Etkiler

Nazif ELALDI\*, İlyas DÖKMETAŞ\*

\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, SİVAS

Antimikrobik ilaçlar, insan vücudunda patojen olarak yerleşmiş olan mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için verilen ajanlardır<sup>[1]</sup>. Bu ajanların kullanılması bazı koşullarda enfeksiyonlardan korunma sağlayabilmektedir<sup>[2]</sup>. Gelişme olasılığı fazla bir enfeksiyonu engellemek amacıyla kişi etken ajanla karşılaşmadan önce ya da karşılaştıktan hemen sonra koruyucu olarak antimikrobiyal ilaç uygulanmasına “antimikrobiyal profilaksi” veya “kemoprofilaksi” denir<sup>[3]</sup>. Hekimlik uygulamalarında antimikrobik ilaçların önemli sayılacak kadar olan bir bölümünün bu amaçla kullanıldığı bilinmektedir<sup>[4,5]</sup>.

Bu ilaçların profilaksi elde etmek için hastane içi ve hastane dışında kullanılması beraberinde istenmeyen etkiler gibi bazı sorunları da ortaya çıkarmıştır. İstenmeyen etki “bir maddenin ilaç amacına uygun biçimde, profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan zararlı bir reaksiyon” olarak tanımlanmaktadır. İstenmeyen etkilere neden olan ilaçların başında merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar gelir, bu ilaçları ise antibiyotikler izlemektedir<sup>[6]</sup>. Hastanede yatan hastalar göz önüne alındığında antibiyotiklerin en sık istenmeyen etkilere yol açan ajanlar olduğu bildirilmektedir<sup>[7]</sup>.

Günümüzde antimikrobiyal profilaksiyi cerrahi antimikrobiyal profilaksi ve cerrahi dışı antimikrobiyal profilaksi olmak üzere ikiye ayırarak incelemek mümkündür<sup>[2,3]</sup>. Cerrahi dışı antimikrobiyal profilaksi verilmesi önerilen durumlar az sayıdadır ve antimikrobiyal profilaksinin önemli bir kısmını cerrahi antimikrobiyal profilaksi oluşturmaktadır<sup>[3]</sup>. Bu makalede cerrahi antimikrobiyal profilaksiye bağlı bazı istenmeyen etkiler ve sonuçları irdelenmiştir.

## CERRAHİ ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Cerrahi alan enfeksiyonları hastaneden kazanılan enfeksiyonların yaklaşık olarak %14-16’sını oluşturmakta ve tüm nozokomiyal enfeksiyonlar arasında üçüncü sırada yer almaktadır<sup>[2]</sup>. Nozokomiyal enfeksiyon gelişmesi sonucunda cerrahi alan enfeksiyonu nedeniyle hastaların hastanede kalma süreleri uzamakta ve tedavi maliyetleri artmaktadır<sup>[8,9]</sup>. Antimikrobiyal ilaçlar hastanelerde cerrahi alan enfeksiyonlarından korunmak amacıyla sıklıkla uygulanan ajanlardır<sup>[10]</sup>. Büyük cerrahi kliniklerindeki antibiyotik uygulamalarının yaklaşık yarısını profilaksi oluşturmaktadır<sup>[11]</sup>. Bindokuzyüztaltmışlı yılların başlarından bu yana antimikrobiyal profilaksi bilinmekle birlikte Shapiro ve arkadaşları, antibiyotiklerin perioperatif dönemde sistemik uygulanmasıyla postoperatif enfeksiyonların ve tedavi maliyetlerinin azaltılabileceğini göstermiştir<sup>[12]</sup>.

Cerrahi operasyonlar temiz, temiz-kontamine, kontamine ve kirli olmak üzere dört kategoriye ayrıl-

**Surgical Antimicrobial Prophylaxis and Adverse Effects**

**Key Words:** Surgical antimicrobial prophylaxis, Adverse effects

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi antimikrobiyal profilaksi, İstenmeyen etkiler

mıştır. Açık kalp operasyonları ile vücut ağırlığını taşıyan eklem operasyonları hariç temiz kategoride antimikrobiyal profilaksi gereksizdir. Temiz-kontamine prosedürlerde tek doz antimikrobiyal profilaksi genellikle yeterlidir. Kolon operasyonları hariç kontamine prosedürlerde antimikrobiyal profilaksi, kirli prosedürlerde ise antimikrobiyal tedavi gerekliliği bulunmaktadır. Profilaktik antimikrobiyal ilaçlar perioperatif dönemde tek doz uygulanmalıdır. Eğer operasyon süresi uzayacak ise (> 4 saat), yarılanma süresi kısa olan antimikrobiyal ilaç kullanılmışsa ikinci intraoperatif doz uygulanabilir. Postoperatif dönemde profilaksi önerilmemekte ve kullanıldığında süperinfeksiyona yol açabilmektedir<sup>[2,3,13]</sup>. Çoğu göğüs kalp damar cerrahisi departmanlarında antimikrobiyal profilaksi 48 saat süreyle uygulanmaktadır. Bu yüzden bu departmanlardaki uygulamalar hariç tutulabilir<sup>[14]</sup>. Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda daha uzun süre (> 48 saat) antimikrobiyal profilaksi uygulamalarının cerrahi alan infeksiyonlarının insidansını azaltmadığı gösterilmiştir<sup>[15]</sup>. Thomas ve arkadaşları, yedi günden fazla süren antimikrobiyal profilaksi alan cerrahi hastalarında görülen nozokomiyal infeksiyonların 72 saatten daha kısa süreli profilaksi alan hastalara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir<sup>[16]</sup>.

### ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ ve DİRENÇ PROBLEMİ

Bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirmeleri sorunu son yıllarda önem kazanmıştır. Özellikle hastanelerde dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavi ve bakım maliyetleri büyük rakamlara ulaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sırf bu nedenle yıllık maliyetin 4-5 milyar USD olduğu tahmin edilmektedir<sup>[17]</sup>.

Hastanede yatan hastalarda uygulanan antimikrobiyal profilaksi antibiyotiğe dirençli bakterilerin kolonizasyonu ile sonuçlanır<sup>[11]</sup>. Hastanelerde özellikle yoğun bakım üniteleri antibiyotiklerin sık kullanıldığı yerlerdir. Bu ünitelerde profilaksi ve tedavi amacıyla uygulanan antibiyotikler sadece aerobik gram-negatif basiller değil, aynı zamanda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) kolonizasyonu ile de sonuçlanmaktadır<sup>[18]</sup>. MRSA ve metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) infeksiyonlarının prevalansının artmasıyla cerrahide profilaktik antibiyotik uygulanımı arasında bağlantı vardır. Örneğin Terpstra ve arkadaşları, vasküler cerrahi uygulanan hastalara profilaksi amacıyla amoksisilin/klavulanat ve ofloksasin + metronidazol uygulandıktan sonra

hastaların cildinden izole edilen stafilokokların kloksasilin ve ofloksasine duyarlılıklarının önemli derecede azaldığını göstermiştir<sup>[19]</sup>. Bu çalışmada araştırmacılar, dirençli stafilokok suşlarının hastaneden kazanıldığını ve profilaktik antibiyotik uygulamasından sonra kolonize olduğunu bildirmişlerdir. Yine kalp kapak operasyonlarından sonra rifampisin ve nafsilin profilaksisi de benzer şekilde dirençli stafilokokların kolonizasyonuna yol açmaktadır<sup>[20]</sup>. Postoperatif dönemde ve uzun süreli antimikrobiyal profilaksi (> 48 saat) uygulamalarının dirençli enterik gram-negatif basiller ile *Enterococcus* suşlarının kolonizasyonu için risk faktörü olduğu bildirilmektedir<sup>[15]</sup>.

Son yıllarda vankomisin, ampicilin ve gentamisine dirençli *Enterococcus faecium* suşları, beta-laktamlara ve kinolonlara dirençli *S. aureus* suşları ve seftazidim ve seftoksim dirençli *Klebsiella* ve *Escherichia coli* suşları önemli nozokomiyal patojenler haline gelmiştir. Enterokoklar ile *S. aureus* arasında plazmid aktarımı gösterildiğinden ileride vankomisin dirençli *S. aureus* infeksiyonları muhtemeldir<sup>[11]</sup>. Antimikrobiyal ilaçların hastane içinde profilaksi ve tedavi amacıyla kullanımının kontrol altına alınması dirençli mikroorganizmaların seleksiyonunu azaltmakla birlikte bu konuda geçici yarar sağlamakta ve direncin kontrol altına alınması için yeni yaklaşımların gerekliliği üzerinde durulmaktadır<sup>[21]</sup>.

### ANTİMİKROBİYAL AJANLARA BAĞLI YAN ETKİLER

Cerrahi antimikrobiyal profilaksi elde etmek amacıyla kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, hastalarda minör deri döküntüsünden anafilaksiye kadar varan yan etkilere neden olabilirler<sup>[11]</sup>. Örneğin vankomisin, metisilin dirençli stafilokokların sorun olduğu kliniklerde antimikrobiyal profilakside kullanılan bir antibiyotiktir. Bununla birlikte bu antibiyotiğe bağlı yan etkilerin fazla olması onun profilaktik kullanımının sınırlı olmasına neden olmaktadır<sup>[22]</sup>. Bu antibiyotik ile profilaksi sırasında şiddetli hipotansiyon ve "kırmızı boyun sendromu" ilacın yavaş infüzyonuyla bile görülmektedir<sup>[11,22]</sup>. Aynı amaçla vankomisin yerine aynı etki spektrumuna sahip bir antibiyotik olan teikoplaninin kullanılmasıyla vankomisine bağlı "kırmızı boyun sendromu" gibi yan etkilerin azaltılabileceği gösterilmiştir<sup>[9]</sup>. Cerrahi hastalarında profilaktik amaçla kullanılan sulbaktam/ampicilinin hastaların %10'unda istenmeyen etkilere yol açtığı, bunların yarısında injeksiyon yapılan yerde ağrı olduğu ve hastaların yaklaşık olarak %6'sında ise serum transaminazlarında yükselme olduğu bildirilmiştir<sup>[23]</sup>. *Clostridium difficile* bağlantılı ishal, cerrahi hasta-

larında önemli bir problemdir. Bir çalışmada cerrahi hastalarında görülen *C. difficile* bağlantılı ishallerin %16' sının perioperatif antimikrobiyal profilaksi uygulanan hastalarda gözleendiği bildirilmiştir<sup>[24]</sup>. Seyrek olmakla birlikte profilaktik oral eritromisin ve neomisin, parenteral aminoglikozidler, metronidazol, sefradin, sefaloridin ve sefoksitin psödomembranöz kolite neden olmaktadır<sup>[11]</sup>. Profilaksi amacıyla gentamisin ve yüksek oranda kalsiyum içeren "haemacel" uygulanması hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişimini belirgin oranda arttırabilmektedir<sup>[25]</sup>.

### **ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ ve BAŞARISIZLIK**

Antimikrobiyal profilaksi ile her zaman olumlu sonuç elde etmek mümkün olmamaktadır. Uygun antimikrobiyal profilaksi ile bazen beklenen postoperatif enfeksiyonlar azaltılamamaktadır. Bu durum antimikrobiyal profilaksi başarısızlığı olarak yorumlanabilir. Örneğin; hem acil hem de elektif sezaryen operasyonu geçiren hastalara uygulanan profilaktik antimikrobiyal ilaçlar bu hastalardaki cerrahi alan enfeksiyon insidansını azaltamamıştır<sup>[26]</sup>. Yine beyin omurilik sıvısı (BOS) şantı uygulanan pediatrik hastalara verilen vankomisin profilaksisi bu hastalardaki şant bağlantılı enfeksiyonları azaltamamış, üstelik bu enfeksiyonlardan izole edilen stafilokok suşlarının hepsinin vankomisine duyarlı olduğu ve vankomisine bağlı yan etkilerin fazla olması nedeniyle de çalışmanın tamamlanamadığı bildirilmiştir<sup>[22]</sup>. Bazen de uygun antimikrobiyal profilaksi sonucu enfeksiyon oranı azaltılabilmekte ama bu kez de dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar problem oluşturmaktadır. Spinal operasyonlarda profilaksi amacıyla tek doz 1 g sefazolin uygulanması hastalardaki yara yeri enfeksiyonu gelişme oranını azaltmış ancak sefazoline dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır<sup>[27]</sup>. Antimikrobiyal profilaksi bazen de enfeksiyonların klinik belirtilerinin ortaya çıkmasını geciktirerek tanı güçlüklerine neden olabilmektedir<sup>[28]</sup>.

### **CERRAHİ PROFİLAKSİNİN MALİYET ÜZERİNE ETKİSİ**

Dünyadaki ilaç pazar değerinin yaklaşık olarak 1980 yılında 75 milyar USD, 1990 yılında 150 milyar USD olduğu, 2000 yılında ise 270 milyar USD olacağı ve bu pazarın yaklaşık %15'ini antimikrobiyal ilaçların oluşturacağı tahmin edilmektedir<sup>[13]</sup>. Yine nozokomiyal enfeksiyonlar nedeniyle tedavi maliyetlerinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle ortalama 1800 USD, ülkemizde bir üniversite hastanesinde 1582 USD ve cerrahi alan enfeksiyonları nedeniyle

de ortalama 2734 USD civarında daha fazla para harcadığı bildirilmektedir<sup>[29-31]</sup>.

Cerrahi hastalarında profilaktik antibiyotik uygulamalarının toplam tedavi maliyeti üzerine ek yük getirdiği bir gerçektir. Bu ek maliyet yükü sadece antibiyotik fiyatlarından değil, antibiyotiklerin hazırlanması, taşınması ve çoklu uygulamalarından da kaynaklanmaktadır. Profilaksinin gereksiz uygulanması maliyeti daha da arttırır. Örneğin; karotid endarterektomi ve kolesistektomiden sonra enfeksiyonlar az oranda gelişerek nadiren yaşamı tehdit ederler. Bu hastalardaki profilaksi tedaviden daha fazla mali yük getirir<sup>[11]</sup>. Bununla birlikte uygun antimikrobiyal profilaksi postoperatif enfeksiyon oranını azaltmak suretiyle gerek enfeksiyonların tedavisinden ve gerekse de hospitalizasyonun uzamasından doğan maliyet artışını azaltabilir. Bir üniversite hastanesinde sadece preoperatif antimikrobiyal profilaksi zamanlamasının standardize edilmesiyle cerrahi alan enfeksiyonu oranının %55, bu enfeksiyonlar nedeniyle oluşan hospitalizasyon süresinin %56, toplam tedavi maliyetlerinin ise %56 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir<sup>[10]</sup>. Sadece antimikrobiyal profilaksi zamanlaması değil, operasyonlara göre uygulanan antimikrobiyal ajanların seçimi de maliyet üzerine etki etmektedir. Örneğin prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR) operasyonu uygulanan hastalara preoperatif ampicilin + seftizoksim profilaksisi sefazolin profilaksisine göre daha fazla ek maliyet yükü getirirken hastaların hastanede kalma sürelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine aynı hastalarda kinolonlar kotrimoksazole göre daha fazla profilaksi maliyeti oluşturmuştur<sup>[32]</sup>. Bir hastanede cerrahi hastalarının %50'sine nispeten ucuz, %20'sine pahalı antibiyotiklerin uygulandığı bildirilmiştir<sup>[16]</sup>. Profilaksi amacıyla 1 g sefoperazon veya sefotaksim tek doz uygulanmasıyla bir yılda multi-doz sefazolin uygulamasına göre 50 000 USD, multi-doz sefoksitin profilaksi amacıyla uygulanmasına göre 200 000 USD daha az harcanabileceği tahmin edilmektedir<sup>[33]</sup>.

### **ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİNİN GEREKSİZ ve UYGUNSUZ KULLANIMI**

Tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde antibiyotiklerin gereksiz ve yanlış kullanımı yaygındır. Hekimlikte antimikrobiyal ilaçların %20-50'sinin gereksiz yere uygulandığı tahmin edilmektedir<sup>[17]</sup>. Üniversite hastanelerinde uygulanan antibiyotiklerin ise %40-91'i uygunsuzdur<sup>[34]</sup>. Özellikle cerrahi kliniklerinde uygunsuz antibiyotik kullanımı sıklıktır. Tunger ve arkadaşları, hastanelerinde cerrahi kliniklerindeki antibiyotik uygulamalarının yaklaşık

%73'ünün uygunsuz olduğunu bildirmişlerdir<sup>[35]</sup>. Gereksiz antimikrobiyal uygulamalarının önemli bir kısmını yine antimikrobiyal profilaksi oluşturmaktadır. Günümüzde bir çok hastanede antimikrobiyal profilaksi gereksiz ve uygunsuz kullanılmaktadır. Bazı hastanelerde antibiyotikler gereğinden fazla ve uzun süre ile uygulanmakta, bazılarında ise profilaksi uygulanması gerekli olan hastalara uygulanmamaktadır. Dündar ve arkadaşları, 1989 yılında hastanelerindeki cerrahi kliniklerine yatan hastaların %66'sının antibiyotik aldığını, bunların da %75'inde profilaksi amaçlandığını ve hastaların gereksiz yere uzun süreli profilaksi aldığını bildirmişlerdir<sup>[5]</sup>. Bir başka çalışmada cerrahi departmanda profilaksi uygulanmayan hastaların %19'unun gerçekte profilaksi alması gereken hastalar olduğu belirtilmektedir<sup>[14]</sup>. Thomas ve arkadaşlarına göre, hastanelerinde uygulanan profilaksilerin %49'u uygunsuzdur ve cerrahi hastalarının %68'i antimikrobiyal profilaksiyi postoperatif dönemde almaktadır. Olguların üçte birinde ise profilaksi 7 günden uzun sürmektedir<sup>[16]</sup>.

### SELEKTİF DİGESTİF DEKONTAMİNASYON ve İSTENMEYEN ETKİLER

Özellikle nozokomiyal pnömoni olmak üzere enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir<sup>[18,36,37]</sup>. Oranlar değişmekle birlikte yoğun bakım ünitelerinde hastaların %7-40'ında nozokomiyal pnömoni geliştiği bilinmektedir<sup>[37]</sup>. Selektif dijestif dekontaminasyon (SDD) ile bu enfeksiyonlardan korunma veya enfeksiyonların azaltılması amaçlanmaktadır. Farklı SDD protokolleri olmakla birlikte polimiksin E, tobramisın ve amfoterisin B gibi absorbe edilmeyen ilaçlar orofarinks ve gastrointestinal kanala uygulanır. Kısa süreli parenteral sefotaksim uygulaması da SDD'ye ilave edilmektedir<sup>[36]</sup>. SDD ile potansiyel patojen olan aerob mikroorganizmaların gastrointestinal kanaldan eradike edilmesi amaçlanmaktadır<sup>[37]</sup>. SDD ve parenteral antibiyotik uygulaması ile randomize ve kontrollü çalışmalarla alt solunum yolu enfeksiyonu ve mortalitede azalma olduğu bildirilmektedir. Sadece SDD ile alt solunum yolu enfeksiyonları azaltılmış ama mortalitede önemli bir değişiklik saptanmamıştır<sup>[36,37]</sup>. SDD ile görülen yararlı etkilerin yanında bazı istenmeyen etkiler de vardır. SDD ile yoğun bakım ünitelerinde dirençli mikroorganizmalar kolonize olabilmektedir. Lindeau ve arkadaşları, cerrahi yoğun bakım ünitelerinde SDD ile 5 yıl sonunda MRSA ve MRKNS oranlarının arttığını ve hastalarında SDD ile nozokomiyal pnömoni oranının azaltıla-

madığını bildirmişlerdir<sup>[38]</sup>. Benzer şekilde başka bir çalışmada da dirençli gram-pozitif bakterilerin SDD uygulanan yoğun bakım hastalarında daha fazla kolonize olduğu gösterilmiştir<sup>[39]</sup>.

SDD uygulaması ile ek tedavi maliyeti oluşmaktaysa da SDD'nin maliyet üzerine etkisini içeren araştırmalar az sayıdadır<sup>[4,36,37]</sup>. Bir çalışmada SDD uygulanan ve yaşayan cerrahi yoğun bakım hastalarında kontrol hastalara göre ortalama hasta başına 4370 USD daha az para harcandığı ve SDD uygulamasının yoğun bakım hastalarında tedavi maliyetini azalttığı bildirilmiştir<sup>[39]</sup>.

### SONUÇ

Cerrahi antimikrobiyal profilaksinin istenmeyen etkileri arasında dirençli mikroorganizmaların seleksiyonu ve çoğalması sonucu gelişen enfeksiyonlar, kullanılan antimikrobiyallere bağlı yan etkiler, ek maliyet yükü, başarısızlık ve gereksiz ve/veya uygunsuz profilaksi sayılabilir. Eğer antimikrobiyal profilaksi doğru uygulanırsa antimikrobiyallere bağlı yan etkiler azalabilir. Bunun sağlanması için de hekimlerin uygun antimikrobiyal profilaksi uygulamalarını bilmelerinin yanında özellikle hastanelerde antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Antibakteriyel kemoterapötiklerin başlıca yan tesirleri. *Ankem Derg* 1988;2:86-93.
2. Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2000;75:98-109.
3. Çetinkaya Y. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2000;3:5-10.
4. Doğanay M. Profilaktik antibiyotik uygulamalarının istenmeyen sonuçları. *Klimik Derg* 1996;9:64-5.
5. Dündar V, Çetinkaya F, Özyürek S, Oğuzoğlu N, Selçuk S. Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde antibiyotik kullanımı. *Klimik Derg* 1991;4:136-9.
6. Eroğlu L. Antimikrobik drogların istenmeyen etkileri: Genel Bakış. *Klimik Derg* 1991;4:99-101.
7. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. *N Eng J Med* 1991;324:370-94.
8. Wenzel RP. Preoperative antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med* 1992;326:337-9.
9. Kester RC, Antrum M, Thornton CA, Ramsden CH, Harding I. A comparison of teicoplanin versus cephadrine plus metranidazole in the prophylaxis of post-operative infection in vascular surgery. *J Hosp Infect* 1999;41:233-43.
10. Frighetto L, Marra CA, Stiver HG, Bryce EA, Jewesson PJ. Economic impact of standardized orders for antimicrobial prophylaxis program. *Ann Pharmacother* 2000;34:154-60.
11. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell GL, Bennett JE,



- Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:3177-90.
12. Shapiro M. Perioperative prophylactic use of antibiotics in surgery: Principles and practice. *Infect Control* 1982; 3:38-40.
  13. Kunin CM, Johansen KS, Worning AM, Daschner FD. Report of a symposium on use and abuse of antibiotics worldwide. *Rev Infect Dis* 1990;12:12-9.
  14. Vaisbrud V, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM. Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:610-3.
  15. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;101:2916-21.
  16. Thomas M, Govil S, Moses BV, Joseph A. Monitoring of antibiotic use in a primary and tertiary care hospital. *J Clin Epidemiol* 1996;49:251-4.
  17. Yenen OŞ. Şu antibiyotiklere direnç meselesi. *Klinik Bülteni* 2000;6:1,30-2.
  18. Elliott TSJ, Lambert PA. Antibacterial resistance in the intensive care unit: Mechanisms and management. *Br Med Bull* 1999;55:259-6.
  19. Terpstra S, Noordhoek GT, Voesten HGJ, Hendriks B, Degener JE. Rapid emergence of resistant coagulase-negative staphylococci on the skin after antibiotic prophylaxis. *J Hosp Infect* 1999;43:195-2.
  20. Archer GL, Armstrong BC. Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis* 1983;147:642-9.
  21. Albrich WC, Angstwurm M, Bader L, Gartner R. Drug resistance in intensive care units. *Infection* 1999;27 (Suppl 2):19-23.
  22. Odio C, Mohs E, Sklar FH, Nelson JD, McCracken GH. Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. *Am J Dis Child* 1984;138:17-9.
  23. Lees L, Milson JA, Knirsch AK, Greenhalgh K. Sulbactam plus ampicillin: Interim review of efficacy and safety for therapeutic and prophylactic use. *Rev Infect Dis* 1986;8(Suppl 5):644-50.
  24. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg* 1999;65:507-11.
  25. Schneider M, Valentine S, Clarke GM, Newman MA, Peacock J. Acute renal failure in cardiac surgical patients, potentiated by gentamicin and calcium. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:647-50.
  26. Nice C, Feeney A, Godwin P, et al. A prospective audit of wound infection rates after caesarean section in five West Yorkshire hospitals. *J Hosp Infect* 1996;33:55-61.
  27. Rubinstein E, Findler G, Amit P, Shaked I. Perioperative prophylactic cephazolin in spinal surgery. A double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76: 99-102.
  28. Sepkowitz KA, Telzak EE, Carrow M, Armstrong D. Fever among outpatients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993;153: 1909-12.
  29. Yalçın AN. İnfeksiyon kontrol programlarının maliyet-yarar analizi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:89-91.
  30. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. *J Chemother* 1997;9:411-4.
  31. Jarwis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:552-7.
  32. Liu GG, Nguyen T, Nichol MB. An economic analysis of antimicrobial prophylaxis against urinary tract infection in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Clin Ther* 1999;21:1589-603.
  33. Jones RN, Wojeski WV. Single-dose cephalosporin prophylaxis of 929 surgical procedures in a prepaid group practice: A prospective, randomized comparison of cefoperazone and cefotaxime. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;6:323-34.
  34. Overcoming antimicrobial resistance. Report on Infectious Diseases. WHO Homepage. 2000 (<http://www.who.int/infectiousdiseasereport/index.html>).
  35. Tunger O, Dinç G, Özbakkaloğlu B, Atman UC, Algun U. Evaluation of rational antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15:131-5.
  36. van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal M. Prevention of nosocomial infection in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:323-30.
  37. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Telaro E. Antibiotic prophylaxis in intensive care units: Meta-analyses versus clinical practice. *Intensive Care Med* 2000;26:38-44.
  38. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
  39. Sanchez GM, Cambronero GJA, Lopez DJ, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:908-16.

#### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Nazif ELALDI

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

58140 SİVAS

Makalenin Geliş Tarihi: 07.11.2000

Kabul Tarihi: 17.11.2000