

Antibiyotik Kısıtlama Politikasının Nöroloji Kliniğindeki Etkisi / *The Effect of Antibiotic Restriction Policy in a Neurology Inpatient Clinic*

Yusuf Tamam,¹ Mustafa Kemal Çelen,² Banu Tamam,¹ İsmail Apak,¹ Celal Ayaz²
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji² Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Bilimsel Zemin: Antibiyotikler, ülkemizde en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır. Hastaneye kabul edilen hastaların yaklaşık %30'unda antibiyotik kullanılmasına karşın, bu hastaların %45'inde yanlış kullanım mevcuttur. Antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı mikroorganizmalarda direnç gelişimi, ekonomik yük, toksisite ve ekolojik değişiklikler gibi istenmeyen sonuçlar doğurmaktadır.

Amaç: Nöroloji Kliniğinde Sağlık Bakanlığı'nın 2003 Nisan ayında uygulamaya koyduğu antibiyotik kısıtlama politikası öncesi ve sonrası ardışık üç günlük antibiyotik kullanım yoğunluğunu, maliyeti ve Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyon hizmetinin etkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bölgesel hizmet veren 1050 yataklı hastanemizin 40 yataklı Nöroloji Kliniği çalışma kapsamına alındı. Bu yeni uygulamayla Piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavunat, meropenem, imipenem, glikopeptid ve amfoterisin-B gibi ilaçların kullanımı Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonuna bağlanmıştır. Antibiyotik kullanım yoğunluğu "Antibiyotik Tüketim İndeksi" (ATI) ile ölçülmüştür.

Sonuçlar: Yeni uygulama öncesi yapılan ardışık üç günlük çalışmada Nöroloji Kliniğinin ATI değeri 69,4 TGD/100YG iken yeni uygulama sonrası ATI 68,8 olarak bulundu. Kullanımında kısıtlama getirilen antibiyotiklerin ATI değerinde sayısal olarak belirgin bir düşüş saptandı. Kısıtlama öncesi üç günlük dönemde Nöroloji Kliniğine yapılan

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sayısı dört iken, kısıtlama sonrası dönemde yapılan konsültasyon sayısının 13 olduğu saptandı. Antibiyotik kısıtlamasına gidilirken hastane enfeksiyonu gelişimi oranında da bir artış görülmedi. Üç günlük kısıtlama sonrası kullanılan antibiyotiklerin maliyetinden 200 Amerikan Doları (USD) tasarruf elde edildi.

İzlenimler: Nöroloji Kliniğinde, Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunun artırılması ile gereksiz antibiyotik kullanımının azaldığı görüldü.

ABSTRACT

The Effect of Antibiotic Restriction Policy in a Neurology Inpatient Clinic

Scientific Background: Antibiotics are among the most prescribed drugs in our country. They are used nearly 30% in in-patient population. Moreover, there is at least 45% wrong usage among them.. These result in unwarranted outcomes, such as resistance to microorganisms, financial burden, toxicity and ecological changes.

Aim: The aim of this study was to compare the cost and usage density of antibiotics in a university neurology inpatient clinics during three consecutive days before and after application of an antibiotic restriction policy implemented by Ministry of Health in April 2003.

Key words: antibiotic restriction policy, cost, hospital infections.

Anahtar Kelimeler: antibiyotik sınırlaması, maliyet, hastane enfeksiyonu

Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Tamam
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır
Tel: 0532 546 00 04, Faks: 0412 248 84 40 yusuta@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 24.01.2005
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 18.02.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2005

Material and Methods: This study has been conducted in 40 bed neurology inpatient unit of a 1050-bed local university hospital. With this new policy, the prescription and usage of some antibiotics in inpatient settings (i.e. piperacilin-tasobactam, ticarcilin-clavunate, meropenem, imipenem, glycoopeptide and amphoterisin-B) were allowed only after the consultation and suggestion of a specialist in Department of Infectious Diseases.

Results: The assessment of three consecutive days in neurology clinics revealed that ACI value was found to be 69,4 DDDI 100 HD before the application of new policy which reduced to 68.8 after the applicaiton of new restriction policy. The AÇI values of restrctied antibiotics dropped significantly after the introduction of new policy. The consultation requests from infectious disease department has increased from 4 to 13 after the introduction of new policy. The rate of development of new hospital infections did not show any increase during this period. During three day evaluation period, 200 American dolars has been saved from the cost of antibiotics.

Conclusions: The increase of consultations at department of infectious diseases also resulted in a reduction in redundant antibiotic usage in neurology clinics.

GİRİŞ

Antibiyotikler, ülkemizde en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır. Hastaneye kabul edilen hastaların yaklaşık %30'unda antibiyotik kullanılmasına karşın, bu hastaların %45'inde yanlış kullanım mevcuttur. Antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı mikroorganizmalarda direnç gelişimi, ekonomik yük, toksisite ve ekolojik değişiklikler gibi istenmeyen sonuçlar doğurmaktadır.⁽¹⁻³⁾ Antibiyotik seçiminde hastanın özellikleri, enfeksiyon alanı, etyolojik ajanın özellikleri ve ilacın farmakolojik etkileri gibi bir çok faktörün de günümüzde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.⁽³⁻⁵⁾ Antibiyotik tedavisinde gerçek maliyeti belirleyen üç faktör vardır: 1. temel tedavi maliyeti, 2. hastalığa veya ilacın kullanımına bağlı gelişen komplikasyonlar, 3. hastanedeki kalış süresi.^(6,7) Nisan 2003'te Sağlık Bakanlığı tarafından uygulamaya konulan yeni antibiyotik kullanımı politikasıyla; seftazidim, meropenem, teikoplanin, siprofloksasin, vankomisin, levofloksasin, tikarsilin-klavunat, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon, amfoterisin-B, asiklovir ve moksifloksasin gibi bazı

antibiyotiklerin kullanımı Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanının onayına bağlanmıştır. Henüz bu yeni uygulamanın neticesini gösteren veri bulunmamaktadır. Nöroloji Kliniği antibiyotik kullanımı yoğunluğu, yoğun bakım ünitesine sahip olması ve hemşire tedavi defterinin düzenli tutulması nedeniyle çalışma kapsamına alındı. Bu çalışmamızdaki amaç; Sağlık Bakanlığı'nın yeni uygulamasının Nöroloji kliniğindeki etkisini ortaya koymak oldu. Bu amaçla yeni antibiyotik uygulaması öncesi ve sonrası ardışık üç günlük antibiyotik kullanımını objektif bir ölçüm olan Antibiyotik Tüketimi İndeksi (ATI) ile karşılaştırıldı. Bu çalışmanın amacı Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu ile gereksiz antibiyotik kullanımının önleneceğini, tasarruf elde edileceğini ve hastane enfeksiyonu gelişme oranında azalma sağlanacağını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yeni antibiyotik kullanımı politikası ile kullanımı kısıtlanan seftazidim, meropenem, teikoplanin, siprofloksasin, vankomisin, levofloksasin, tikarsilin-klavunat, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon, amfoterisin-B, asiklovir ve moksifloksasin gibi bazı antibiyotiklerin kullanımı Enfeksiyon Hastalıkları uzmanının konsültasyonuna bağlanmıştır. Hastanemiz toplam 1050 yatak kapasiteli ve 25 adet yataklı servise sahiptir. Bu çalışmaya; kırk yatak kapasiteli Nöroloji kliniği dahil edildi. 11-13 Ağustos 2002 döneminde ardışık üç günlük antibiyotik kullanımı tedavi defteri verilerinin taranmasıyla saptandı. Aynı şekilde yeni antibiyotik uygulaması sonrası 10-12 Ağustos 2003 döneminde ardışık üç günlük antibiyotik tüketimi hesaplandı. Çalışmada yılın aynı ayı ve aynı günleri seçilerek mevsimsel enfeksiyon hastalıklarından etkilenmemesi sağlandı. Hemşire tedavi defterlerine her hastaya verilen

ilaçlar ve dozları günlük olarak kaydedilmektedir. Bu defterlerden kliniklerde kullanılan antibiyotiklerin toplam doz miktarı hesaplandı. Bu yolla antibiyotiklerin toplam miktarı çıkarıldı. Hastanelerdeki antibiyotik tüketimini objektif olarak hesaplamak mümkündür. Dünyada antibiyotik tüketimi, "Antibiyotik Tüketim İndeksi" (ATİ) denilen bir formülle hesaplanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen bu hesaplama şekli ile dünyanın her yerinde antibiyotik tüketimi objektif olarak hesaplanabilmektedir. Öncelikle ilgili klinik veya hastanede kullanılan her antibiyotiğin (oral/parenteral) gram olarak miktarı çıkarılmaktadır. Bu antibiyotik için kullanılan miktar yine DSÖ tarafından her antibiyotik için belirlenen günlük optimal kullanım miktarı olan "Tanımlanmış Gün Dozu" (TGD) ile oranlanarak kullanılan antibiyotiğin TGD olarak birim hesaplanmış olmaktadır. Bulunan TGD, 100 yatış güne oranlanarak ATİ değeri bulunmaktadır.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Kullanılan tüm antibiyotiklerin satış fiyatından maliyeti Amerikan Doları cinsinden hesaplandı.

BULGULAR

Her iki dönemin "ortalama günlük yatan hasta sayısı" ve "yaş ortalaması ve standart sapması" sırasıyla; 38 ve 36, 52,3±11,3 ve 55,4±13,1

yıldı. Nöroloji kliniğinin yeni uygulama öncesi ardışık üç günlük ATİ değeri 69,4 TGD/YG iken uygulama sonrası ardışık üç günlük ATİ değeri 68,8 TGD/YG olarak hesaplandı. Her iki dönemin üç günlük ardışık ATİ değeri sayısal olarak birbirine yakın bulundu. Buna karşın Piperasilin-tazobaktam 2,4'den 1,1'e, tikarsilin-klavunat 1,2'den 0,3'e, meropenem 1,3'ten 0,3'e ve glikopeptid 1,9'dan 0,8'e düştü (Tablo 1). Her iki dönemde de imipenem ve amfoterisin-B kullanan hasta yoktu. Kısıtlama öncesi üç günlük dönemde Nöroloji Kliniğine yapılan Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sayısı dört iken, kısıtlama sonrası dönemde yapılan konsültasyon sayısının 13 olduğu saptandı. Kısıtlamanın yapıldığı antibiyotiklerde belirgin bir düşüş sağlanırken, kısıtlama dışı kalan antibiyotiklerden özellikle seftriakson kullanımında artış saptandı (Tablo 2). Nöroloji Kliniğinde kullanımı en fazla olan antibiyotik seftriakson (ATİ: 34,5'ten 35,6'ya yükseldi) iken bunu sırasıyla, seftazidim (ATİ: 12,5'ten 13,6'ya yükseldi) ve siprofloksasin (ATİ: 7,5'ten 7,6'ya yükseldi) izledi. Ardışık üç günlük iki çalışmada antibiyotikler o günün USD kurundan hesaplanarak maliyeti hesaplandı. Müdahale öncesi üç günlük antibiyotik maliyeti 2.955.000.000 TL. iken müdahale sonrası üç günlük antibiyotik maliyeti ise 2.655.000.000 TL. olarak hesaplandı. Ardışık üç günlük

Tablo 1. Kısıtlama öncesi ve sonrası üç günlük ATİ değeri

	Yatan hasta sayısı		Toplam TGD		ATİ	
Kısıtlama öncesi	114		79		69,4	
Kısıtlama sonrası	108		74		68,8	
	KÖ	KS	KÖ	KS	KÖ	KS
Meropenem	114	108	1,5	0,3	1,3	0,3
Piperasilin-tazobaktam	114	108	2,7	1,2	2,4	1,1
Tikarsilin-klavunat	114	108	1,4	0,3	1,2	0,3
glikopeptid	114	108	2,2	0,9	1,9	0,8

KÖ: Kısıtlama öncesi dönem, **KS:** Kısıtlama sonrası dönem

Tablo 2. Kısıtlama yapılmayan antibiyotiklerde ATI değerleri

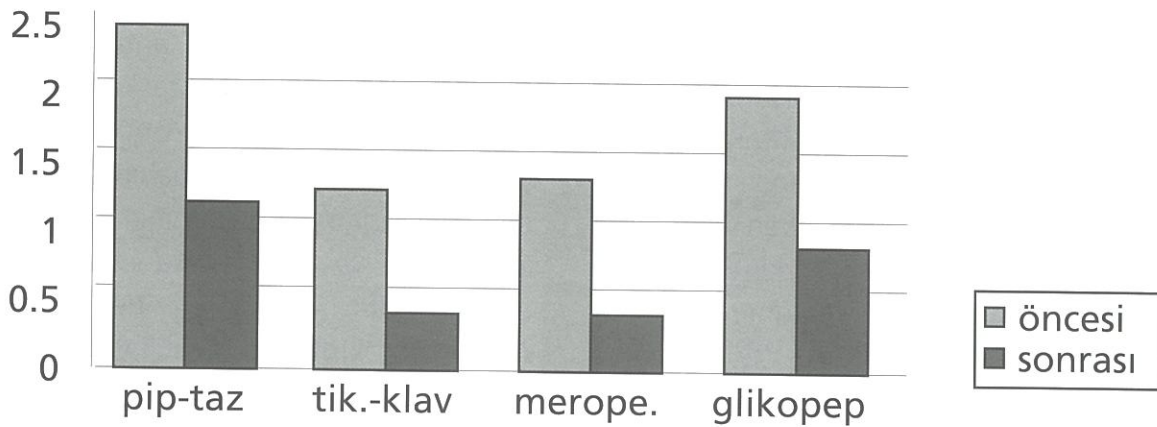
	Yatan hasta sayısı		Toplam TGD		ATI	
	KÖ	KS	KÖ	KS	KÖ	KS
Seftriakson	114	108	27,9	7,6	24,5	25,6
Siprofloksasin	114	108	14,2	4,7	12,5	13,6
Seftazidim	114	108	8,5	8,2	7,5	7,6

KÖ: Kısıtlama öncesi dönem, **KS:** Kısıtlama sonrası dönem

antibiyotik sarfiyatında 300.000.000 TL. (200 USD) tasarruf elde edildiği görüldü. Hastane enfeksiyonu kontrol komitesi rutin olarak hastanedeki tüm kliniklerin hastane enfeksiyonu gelişimi oranını hesaplamaktadır. Komitenin verilerine göre müdahale öncesi ve sonrası iki dönemde hastane enfeksiyonu gelişimi oranı sırasıyla %4,2 ve %4,1 olarak bildirildi. Rasyonel antibiyotik kullanımı neticesinde hastane enfeksiyonu gelişimi oranında da artış saptanmadığı tespit edildi. Kullanımı kısıtlanmayan antibiyotik kullanımına yönelme neticesinde ATI değerleri arasında belirgin bir fark saptanmadığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Çeşitli araştırmalar, tüketilen antibiyotiklerin %50'sinden fazlasının yanlış kullanıldığını göstermiştir.⁽¹¹⁻¹³⁾ Son otuz yılda yapılan bir çok çalışmada yanlış antibiyotik kullanımı ile ilgili problemler gündeme getirilmiştir. 1974 yılında JAMA dergisinde Simmons ve Stolly; antibiyotik kullanımındaki hataların ve gereksiz antibiyotik kullanımının faydadan çok zarar getirdiğini ortaya koymuştur.⁽¹⁴⁾ Yanlış antibiyotik kullanımının hastalarda meydana getirebileceği zararlar, antibiyotik kullanılmadığında bu hastalarda gelişebilecek potansiyel bakteriyel enfeksiyon riskinden daha tehlikeli olabilmektedir.⁽¹⁵⁾



Şekil 1. Kullanımı kısıtlanan antibiyotiklerin yeni antibiyotik uygulaması öncesi ve sonrası ATI değerleri. pip-taz: piperasilin-tazobaktam, tik.-klav: tikarsilin-klavunat, merope: meropenem, glikopep: glikopeptid.

Tayvan'da antibiyotik kullanımını düzenlemek amacıyla 14 hastaneyi kapsayan ve 663 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmada, antibiyotik tüketimini etkileyen faktörler araştırıldı. Bu retrospektif çalışmada hastaların 447'sinde (%67) antibiyotik kullanılmış ve ATİ değeri 81,3 TGD/100-YG olarak bulunmuştur. En fazla kullanılan antibiyotik olarak birinci kuşak sefalosporinler (%39), ikinci sırada aminoglikozidler (%24) yer almıştır. Sonuç olarak, hastane yoğun bakım servislerinde antibiyotik kullanım oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. Hekimlerin ve hastane idaresinin işbirliği ve çabaları sonucu antibiyotik kullanımının azaltılabileceği ve direnç gelişiminin önlenebileceği vurgulanmıştır. Antibiyotik tüketiminin önüne geçilebilmesi için Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunun faydalı olacağı özellikle belirtilmiştir.⁽¹⁶⁾ Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunun yanlış antibiyotik kullanımını sınırlamada etkili olduğu bizim çalışmamızda da görüldü. Kısıtlama öncesi üç günlük dönemde dört olan konsültasyon sayısı, kısıtlama sonrası üç günlük dönemde 13 oldu. Bu sayede hem antibiyotik kullanımı azaldı hem hastane enfeksiyonu gelişiminde de artış olmadı.

1997 yılında Hırvatistan'daki Rijeka üniversite hastanesinde antibiyotik kullanımının sınırlanması amacıyla yapılmış bir çalışmada, rezerv antibiyotik listesi oluşturma metodu son derece başarılı bulunmuştur. Yapılan çalışmada sınırlama öncesi ATİ: 85,6 iken sınırlama sonrasında ATİ: 39'a inmiştir. Farklı ülkelerdeki üç üniversite hastanesinde saptanan değerler Tartu (Estonya) 41 TGD/100-YG, Badajoz (İspanya) 51, Huddinge (İsveç) 47 olarak bulunmuştur.⁽¹⁷⁾ Bizim çalışmamızda da rezerv antibiyotik olarak listelenen geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında sayısal olarak belirgin bir azalmaya gözlemlendi. Müdahale öncesi

ve sonrası ATİ değeri sırasıyla; 69,4 ve 68,8 olarak bulundu. Bu tablo bize antibiyotik kullanımı konusunda daha duyarlı olmamız gerektiğini göstermektedir. Antibiyotik kullanım sınırlamasından en çok etkilenen Kinolonlar olmaktadır. Rijeka üniversite hastanesinde müdahale sonrasında %22 oranında azalma olmuştur. Hollanda'da antibiyotik kısıtlamasının olmadığı bir çalışmada, hastanede en fazla kullanılan antimikrobiyal ajan olarak kinolonlar saptanmıştır.⁽¹³⁾ Aynı şekilde bizim çalışmamızda da tüketimi en fazla olan antibiyotikler seftriakson olurken, ikinci sırada seftazidim ve üçüncü sırada siprofloksasin olmuştur.

Belçika'da, 1991-95 yılları arasında acil cerrahi müdahale yapılabilen 72 hastanede ulusal siveyans ve hastane enfeksiyonları programı tarafından yürütölen, acil cerrahide antibiyotik profilaksisinin maliyet analizini içeren bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada profilaktik antibiyotik maliyeti 386-410 milyon Belçika Frangı (12,1-12,9 milyon dolar) olarak saptanmıştır. Yapılan antibiyotik kullanımını kısıtlama politikası sonucunda 194 milyon Belçika Frangı (6,1 milyon dolar) tasarruf sağlanmıştır.⁽¹⁹⁾

Panama'da yapılan bir çalışmada, çocuklara yönelik hizmet veren 500 yataklı bir üniversite hastanesinde kısıtlanmış antibiyotik kullanımı için bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından tedaviye başlamadan önce konsültasyon yapılması istenmiş. Çalışmanın amacına yönelik olarak, kısıtlama politikasının başlatılmasından 2 yıl önce ve 2 yıl sonra elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Antibiyotik kısıtlama politikasının uygulamaya konulmasından sonra, maliyette belirgin azalma görölmüştür. Antibiyotik maliyeti 2 yıl içinde 699.543 dolardan, 347.261 dolara inmiştir. Maliyetteki %50'lik azalmaya, kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımındaki kontrol ve

politikanın uygulamaya konulmasından sonra ulaşılmıştır. Bu çalışmada antibiyotik kısıtlama politikasının uygulamaya konulmasıyla, antibiyotik maliyetinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür.⁽²⁰⁾

Bizim çalışmamızda, antibiyotik kısıtlama politikasının uygulamaya konulmasından sonra, maliyette belirgin azalma görüldü. Antibiyotik maliyeti müdahale edilen Nöroloji Kliniğinde; müdahale öncesi ve müdahale sonrası ardışık üç günlük periyod karşılaştırıldığında üç günde 200 USD tasarruf sağlandığı görülürken hastane enfeksiyonu gelişimi oranında da artış görülmedi. Sonuç olarak; Nöroloji Kliniğinde Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunun artırılması ile gereksiz antibiyotik kullanımının azaldığı ve maliyetin düşürüldüğü görüldü.

KAYNAKLAR

1. Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985; 151: 388-98.
2. Ünal S. Hastane enfeksiyon kontrol programları ve rasyonel antibiyotik kullanımı. *Ankem Derg* 1996; 10(3): 241-6.
3. Kanık İ. Antimikrobik maliyet ve kalite kontrolü. *Ankem Derg* 1996; 10(3): 305-10.
4. Wilkowske CJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 931-41.
5. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. *Ann Intern Med* 1973; 79 : 555-60.
6. Ayaz C. Antibiyotik kombinasyonları. *Klinik Dergisi* 2001;14(3):140-143.
7. Nuovo J, Melnikow J, Paliescheskey M, King J, Mowers R. Cost effectiveness analysis of five different antibiotics regimens for the treatment of uncomplicated Chlamidia trachomatis cervicitis. *J Am Board Fam Pract* 1995; 8(1): 7-16.
8. V.Vlahovic-Palcevski, M. Morovic, G. Palcevski. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 97- 101.
9. 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- 19.
10. WHO Collaborating Cebtre for Drug Statistics Methodology (1997) ATC Index with DDD's. Oslo, WHO 1997.
11. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computerassisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 884- 890.
12. 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- 19.
13. Stobberingh E, Janknegt R, Wijnands G. Antibiotic guidelines and antibiotic utilization in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 153- 161.
14. WHO Collaborating Cebtre for Drug Statistics Methodology (1997) ATC Index with DDD's. Oslo, WHO 1997.
15. Simmons HE, Stolley PD. This is medical progress? Trends and consequences of antibiotic use in the United States (commentary). *JAMA* 1974; 227: 1023- 1028.
16. Mc Donald C, Hui Tzu Yu MD, Hsiao CY, Chien-Ching H, Monto H. Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2001; 22: 565- 571.
17. Kiivet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, Berecz R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Dis* 1998; 30: 277- 280.
18. De Lalla F. Antimicrobial agents rationale and monitoring in an Italian hospital. *J Chemother* 1996; 8: 342- 350.
19. Sasse A, Mertens R, Sion JP, Ronveaux O, Bossens M, De Mol P. Surgical prophylaxis in Belgian hospitals: estimate of costs and potential savings. *J Antimicrobial Chemother* 1998; 41: 267- 272.
20. Saez-Llorens M, Castrejon de Wong, E. Castano. Bir antibiyotik kısıtlama politikasının, hastane giderleri ve bakteriyel duyarlılıklar üzerine etkisi. *Pediatric Infect Dis J* 2000; 19/3: 200- 206.