

Derleme

Antibiyotik Tüketimi, Direnç Verileri ve Önlem Stratejileri

Karabay O¹, Baştuğ A², Öztürk R³, Şencan İ⁴, Aksoy M⁵, Şimşek H⁶, Gözel MG⁷, Erdoğan H⁸, Karlıdağ EG⁹, Aypak A², Gönen İ¹⁰, Gürpınar EU⁵, İşli F⁵, Yıldız SS⁶, Yarsan E¹¹, Bodur H²

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Sakarya

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

⁵Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi, Ankara

⁶SB, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler DB, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı, Ankara

⁷SB, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara

⁸Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Alanya

⁹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

¹⁰Özel Silivri Medikal Park Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Silivri, İstanbul

¹¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Dünyada ve ülkemizde antibiyotik tüketiminin artışına ilişkin veriler alarm vermektedir. Aşırı tüketim artan antibiyotik direncini tetiklemektedir. Ne yazık ki ülkemiz antibiyotik direncinin en fazla yaşandığı ülkelerdendir. Bu sorunları yenmek için son yıllarda ciddi çabalar verilse de halen alınması gereken çok yol vardır. Bugün hastanelerde antibiyotik tüketimi, tüketimin değerlendirilmesi ve strateji geliştirilmesi için antibiyotik yönetimi kullanılmaktadır. Bu raporda, antibiyotik yönetiminin başlıca bileşenleri, antibiyotik tüketiminin global ve ülkemiz genelindeki durumu, direnç verileri, direnci engellemeye yönelik stratejilerin değerlendirilmesi ve alınması gereken önlemlerin güncel veriler eşliğinde ortaya konulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Gelecekte antibiyotik direnci, antimikrobiyal yönetim, kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, karbapenem-dirençli Enterobacteriaceae

Summary

Antibiotic consumption in the world and in our country, has reached alarm dimensions. This over-consumption has also made antibiotic resistance a major problem. Unfortunately, our country is one of the countries where antibiotic resistance is experienced. Serious efforts have been made in recent years to overcome these problems. However, there are still many distances to be taken. Today, evaluation of antibiotic consumption and consumption in hospitals is determined by antibiotic stewardship. In this report, antibiotics governance, antibiotic consumption in global and country-wide status, resistance data, evaluation of strategies to prevent resistance and measures to be taken are aimed.

Keywords: Antibiotic resistance in the future, antimicrobial stewardship, colistin resistant *Acinetobacter baumannii*, extended-spectrum beta-lactamases, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

Sorumlu yazar: Baştuğ A, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

dr.aliye@yahoo.com

27-Apr-2018

21-Nov-2018

GİRİŞ

Bu raporda; modern tıbbın getirdiği başarıları ciddi şekilde tehdit eden antimikrobiyal direnç konusunun tüm yönleriyle gözden geçirilmesi, ülkemiz ve dünyadaki mevcut verilerin sunulması, güncel bilgiler ışığında antimikrobiyal yönetim programlarına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, EKMUD antibiyotik çalışma grubu koordinasyonu ile ülkemizin farklı merkezlerinde çalışanların katkılarıyla kaleme alınmıştır.

I. DÜNYADA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ TE GÜNCEL DURUM

Antibakteriyel direnç; hastane ve toplumda oluşan enfeksiyonlardan sorumlu olan bakterilerde gelişen, yaygın görülen ve yaşamı tehdit eden bir sorundur. Gelişen Antibakteriyel direnç bu enfeksiyonların tedavisini giderek zorlaştırmakta ve hatta bazen imkânsızlaştırmaktadır.^[1]

Alexander Fleming penisilin keşfi ve klinik kullanımı ile Nobel ödülü kazandığı konuşmasında (1945); bu harikulade ilaçlara, bakterilerin direnç geliştirebileceği konusunda uyarmıştır. Gerçekten de geliştirilen her yeni antibakteriyel ilaca karşı zaman içinde direnç tespit edilmiştir. Mikroorganizmalarda direnç gelişiminde normal evrimsel bir süreç söz konusudur. Bununla birlikte antibakteriyel ilaçların yaygın kullanımı direnç gelişimini oldukça hızlandırmaktadır.^[2]

Antimikrobiyaller, özellikle de antibiyotikler modern tıbbın en önemli yapı taşlarıdır. Penisilinlerin kullanılmaya başlanması ile pnömokokal pnömöniye bağlı mortalite %20 – 40' lardan % 5'lere, pnömokokal bakteriyemi ilişkili mortalite ise %50 –

80'lerden %18 – 20' lere azaltılabilmektedir. Bakteriye pnömoni gibi toplumda sık görülen enfeksiyonlar penisilin ile kolaylıkla tedavi edilir iken, günümüzde dirençli patojenler nedeniyle penisilinler sadece risk faktörü olmayan hastalarda kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda kullanılabilir. Kadınlarda en sık görülen enfeksiyonlardan biri olan sistit, geçmişte oral ilaçlar ile kolaylıkla tedavi edilebilir iken, günümüzde yaygın olarak parenteral ilaçlar kullanılarak tedavi edilmektedir. Günümüzde cerrahi alan enfeksiyonlarının gelişimini önlemek için kullandığımız antibakteriyel ilaçlar daha az etkili ve hatta bazen etkisiz olabilmektedir. Yeni doğan üniteleri ve yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonların tedavisinde ciddi anlamda güçlük yaşanmakta ve hatta bazen tedavide imkânsızlık yaşanabilmektedir [3].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 yılında ilk kez global sürveyans ve antibakteriyel direnç raporunu yayınlamış, uluslararası önemi olan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibakteriyel ilaçlara karşı direnç verilerini yayınlamıştır. Bu raporda altı DSÖ bölgesinde bulunan ülkelerin ulusal sürveyans verileri ve yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulmuş; *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), non-tifooidal *Salmonella*, *Shigella* türleri ve *Neisseria gonorrhoeae* da (*N. gonorrhoeae*) tedavide yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere direnç ve azalmış duyarlılık verileri sunulmuştur. Bu veriler tablo 1, 2 ve 3'te özetlenmiştir. Bu mikroorganizmalar hastane veya toplum kökenli enfeksiyonların en sık etkenleri arasında olduğundan tanımlanan direnç özellikleri halk sağlığı açısından oldukça önemlidir.[4].

E. coli, insanların ve hayvanların gastrointestinal sisteminin normal flora üyesi olup toplumda ve hastanede oluşan üriner sistem enfeksiyonlarının, tüm yaş gruplarında kan dolaşımı enfeksiyonlarının, yeni doğanlarda menenjitin ve gıda kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenlerinden birini oluşturmaktadır. Amerika, Avrupa ve Batı Pasifik bölgelerinde oldukça düşük kinolon direnç oranları (%0 – 8) bildiren çalışmalarla birlikte, Avrupa dışındaki diğer Beş DSÖ bölgesinde %50'nin üzerinde kinolon direnci bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Benzer şekilde altı DSÖ bölgesinin tamamında 3. kuşak sefalosporin direncini %50'nin üzerinde bildiren çalışmalar yer almaktadır (Tablo 1). 3. kuşak sefalosporin direncinin diğer anlamı, karbapenem gibi daha geniş spektrumlu ve son tercihlerin kullanılmak zorunda bırakmasıdır. Bu zorunluluk daha yüksek tedavi maliyetlerine ve karbapenem direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır.[5]

E. coli gibi *Klebsiella* türü bakteriler de sıklıkla insanların gastrointestinal sistemi normal florasında bulunur. Bununla birlikte *K. pneumoniae* enfeksiyonları, hastanelerde, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, immünyüprese kişilerde, diyabetlilerde, kronik alkol kullananlarda ve yoğun bakım ünitelerinde ileri tıbbi destek tedavisi alan hastalarda daha siktir.[5,6]. *K. pneumoniae* kökenlerinde 3. kuşak sefalosporin direnci *E.coli*'den daha yüksek olup DSÖ bölgelerinin hepsinde %50'nin üzerinde direnç bildirilmiştir. Daha önemlisi *K. pneumoniae* kökenlerinde karbapenem direncinin DSÖ bölgelerinin tümünden bildirilmiş olmasıdır. İki bölgede (Doğu Akdeniz ve Avrupa) %50'lerin üzerinde direnç mevcuttur (Tablo 1). Karbapenem dirençli enfeksiyonların tedavisinde son çare olarak kullanılan tigesiklin ve kolistin klinik sınırlılıkları bulunmakta ve bu ilaçlar dünyanın her yerinde yaygın bir şekilde bulunmamaktadır.[5,6,7,8] Ayrıca bu kökenlerde tigesiklin ve kolistine de direnç bildirilmekte, bu da mevcut problemin tamamen çözümsüzlüğe doğru ilerlediğini göstermektedir.[5,6,7,8,9]

S. aureus cilt ve burun mukozasının flora üyesidir, ancak insanlardaki en önemli enfeksiyon etkenlerinden de biridir. Deri-yumuşak doku, kemik, eklem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte, post-operatif deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. [10][11] Tüm DSÖ bölgelerinde Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) sıklığı %20'nin üzerinde bildirilmekte, MRSA oranının %80'leri aştığını bildiren çalışmalar DSÖ Antimikrobiyal Direnç Raporunda yer almaktadır.[4] (Tablo 2) MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotikler sadece parenteral kullanılmakta daha pahalı ve ciddi yan etkileri nedeni ile hastaların sık izlemi gerekmektedir.[12,13,14] Artan MRSA enfeksiyonları, cerrahi uygulamalar öncesinde profilaktik tedavide zorunlu olarak bu ilaçların kullanılmasına neden olmaktadır. Bu yaklaşım, maliyet ve yan etkilerin artmasına neden olmaktadır.[15]

S. pneumoniae, orta kulak enfeksiyonu, bakteriyel menenjit ve toplum kökenli pnömoninin en önde gelen nedenlerinden biri olup beş yaş altı çocuk ölümlerine neden olmaktadır. [12,13][16]. Pnömonik kökenlerinde penisilin duyarsızlığı (non-susceptibility) tüm DSÖ bölgelerinden bildirilmiş, bazı bölgelerde %50'leri aşan oranlar raporlanmıştır (Tablo 2). DSÖ Antimikrobiyal Direnç Raporu'nda *S. pneumoniae* kökenlerindeki direnç izlemi için surveyans uygulamalarında önemli eksiklikler olduğu vurgulanmış, özellikle üç DSÖ bölgesinden (Afrika, Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Asya) gelen verilerin yetersizliği belirtilmiştir. [12]

Salmonella bakterileri, dünyada gıda kaynaklı enfeksiyonların ana nedenlerinden birini oluşturmaktadır.[17] Non-tifooidal salmonella kökenleri gıda kaynaklı gastrointestinal sistem enfeksiyonu temel patojeni olup son yıllarda ciddi bir artış söz konusudur. Vaka sıklığındaki artış, özellikle Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik bölgelerinden bildirilmekte, ülkemizde non-tifooidal salmonella sıklığını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ulusal verilere bakıldığında, genellikle non-tifooidal salmonella kökenlerinde kinolon direnci %5'in altında iken, Afrika ve Doğu Akdeniz bölgelerinde %35 ve %49, Amerika'nın bir bölgesinde ise %96 olarak bildirilmiştir (Tablo 3). Dirençli kökenlerde invaziv hastalık, yatış ve öldürme sıklığı da daha fazladır.[15]

Shigella türleri en önemli ishal nedenlerinden biridir. Sanitasyon hizmetleri ve temiz su sağlanması gibi temel ihtiyaçların karşılanmadığı, gelir düzeyi düşük, kalabalık toplumlarda 5 yaş altında önemli bir halk sağlığı problemidir. DSÖ Antimikrobiyal Direnç Raporu'nda belirtildiği üzere direnç oranları genellikle %10'un altında olsa da (Tablo 3), ulusal düzeyde veri, az sayıda ülkeden gelmektedir. Bu konudaki açığı kapatmak için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.[17],[18,19,20,21]

N. gonorrhoeae 70'lerde penisilinlere tamamen duyarlı iken, 80'li yıllarda penisilin ve tetrasiklinre (sırası ile % 86 ve 85'e ulaşan direnç oranları), 2000'li yıllarda kinolonlara (%35'e ulaşan direnç oranları) yüksek düzey direnç geliştirmiştir. Bunun sonucunda 3. kuşak sefalosporinlerin (seftriakson gibi) tedavide kullanımı yaygınlaşmış ve günümüzde gelişen direnç nedeni ile tedavi seçenekleri önemli ölçüde kısıtlanmıştır (Tablo 3).[18,19,20]

Yeni doğan ünitelerinde gelişen enfeksiyonlar, yüksek mortalite oranı nedeniyle önemlidir. Gelişmekte olan ülke verileri incelendiğinde, yeni doğan enfeksiyonları için DSÖ'nün önerdiği seçeneklerde (ampisilin ve gentamisin) ciddi düzeyde direnç saptanmıştır. *Klebsiella spp.* lerin %70'inde, *E.coli* kökenlerinin %50'sinde gentamisin direnci saptanmıştır. Ayrıca *E. coli* lerin %60 - 70'inde ve *Klebsiella spp.* lerin neredeyse %100'ü ampisilin direnci tespit edilmiştir.[17,22]

Amerika hastalıkları önleme ve kontrol merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda önemli olan etkenlerin direnç verilerini yayınladığı raporda; karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* oranını %0 – 27.9, MRSA oranının %32.5 – 67.8, çok ilaca dirençli (MDR; multi-drug resistant) *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) oranını %3.1 – 46.9, MDR *Acinetobacter* oranını %5.0 – 88.1, *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) vankomisin direncini %38.5 – 86.5, *Enterococcus faecalis*’ de (*E. faecalis*) vankomisin direncini %0 – 17.8 olarak rapor etmiştir.^[17,22] Avrupa hastalık önleme ve kontrol merkezi (ECDC) 2016 yılında yayınladığı Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik İşbirliği ülkeleri (EU/EEA) verilerini kapsayan antimikrobiyal direnç sürveys raporunda; *Acinetobacter spp. izolatlarının* % 55,4’ünün en az bir antibiyotik grubuna (kinolon, aminoglikozid ve karbapenem) dirençli, *P. aeruginosa* kökenlerinin % 33.9’unun en az bir antibiyotik grubuna (piperasilin-tazobaktam, kinolon, seftazidim, aminoglikozid ve karbapenem) dirençli olduğunu, MRSA’ nın hala önemini koruduğunu, *E. faecium* kökenlerinde vankomisin direncinde birçok ülkede artış olduğunu, *S. pneumoniae* kökenlerinde makrolid direncinin birçok ülkede penisilin direncinden daha yüksek olduğunu belirtmiştir.^[18,19]

E. coli ve *K. pneumoniae* kökenlerinde yüksek oranda Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, geniş spektrumlu sefalosporin kullanımını kısıtlamakta, özellikle yeni doğan ve yoğun bakım ünitelerinde gelişen sepsis ya da sepsis şüphesi varlığında ilk seçenek olarak karbapenem kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Bununla birlikte aynı ünitelerdeki yoğun antibiyotik ve özellikle karbapenem kullanımı, panrezistan, tedavi seçeneklerinin oldukça kısıtlandığı hatta bazen imkânsızlaştığı karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter spp.* enfeksiyonları ile karşılaşmamıza neden olmaktadır. Son dönemlere kadar çok ilaca dirençli kökenlerdeki en önemli tedavi seçeneğimiz olan karbapenemlere direnç gelişimi, Gram olumsuz mikroorganizmaları en önemli tehdit haline getirmiştir.^[8,23] Özetle; modern tıptaki gelişmeler ile birlikte daha sık uygulanan organ nakli, kanser kemoterapileri, gelişmiş yoğun bakım desteği gibi uygulamalar, hastaların hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonlar ile sıklıkla karşılaşmasına neden olmaktadır. Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi güçlüğü, bu hastaların hastanede kalış süresinde uzamaya, iş gücü kaybına, maliyet artışına ve hatta ölümüne neden olabilmektedir. Yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesinde ciddi problem yaşanan çağımızda, antimikrobiyal direnç izlemi mutlaka sağlık hizmet sunumunun tüm basamaklarında uygulanmalı ve eldeki mevcut antibiyotikler rasyonel antimikrobiyal kullanım uygulamaları kapsamında kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik bakış açısı ile direnç oluşumunun kaçınılmaz bir süreç olduğu tartışılmaz bir gerçektir. Direncin oluşumunun ve yayılımının önlenmesi için geniş çaplı sağlık politikaları geliştirilmesi, mevcut olan veya geliştirilme sürecinde olan modern tıp uygulamalarının başarısı için gereklidir.

II. ÜLKEMİZDE BAŞLICA PATOJENLERİN GÜNCEL ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMU

Günümüzde turizm, göçler ve ticaret ile uluslararası seyahat sıklığının artması ile, direnç sorunu tüm dünyayı ilgilendiren küresel bir boyuta ulaşmıştır. Ülkeler, direnç sorunuyla mücadelede DSÖ tarafından önerilen küresel yaklaşımları dikkate alarak, kendi verileri doğrultusunda antibiyotik kullanım politikaları ve antimikrobiyal direnç kontrol mekanizmaları oluşturmaktadır. Bu nedenle ulusal düzeyde antimikrobiyal direnç ve antibiyotik tüketimi sürveys çalışmaları büyük önem taşımaktadır.^[24]

Ülkemizin kıyaslanabilir ve güvenilir direnç verilerinin toplanması amacıyla Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) koordinasyonunda 2011 yılında “Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveys Sistemi (UAMDSS)” kurulmuştur. Sürveys sistemine başlangıçta toplam 45 ilden 77 katılımcı merkez dahil olup, 2015 ve 2017 yıllarında kapsam genişletilmesi ile toplam 57 ilden 120 merkeze çıkmıştır. Sürveys kapsamında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecium* / *faecalis* ve *Acinetobacter spp.* izolatları ile bunların antibiyotik duyarlılık test sonuçları izlenmektedir. Antibiyotik duyarlılık testleri katılımcı laboratuvarlar tarafından disk difüzyon, otomatize sistem ve/veya gradient strip test yöntemi kullanılarak çalışılmaktadır. Veri analizi DSÖ’nün WHONET yazılım programı ile yapılmaktadır. Birleştirilmiş olan veriler WHONET programı ile analiz edilirken her hastanın ilk izolatu dahil edilmekte, hasta başına mükerrer kayıtlar hariç tutulmaktadır.^{[25],[26,27]}

UAMDSS, Kasım 2013 tarihinden itibaren DSÖ Avrupa Ofisi tarafından yürütülen CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveysi) ağına katılmıştır. UAMDSS’ nin metodolojisi EARSS-Net (Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveys Ağı) ve CAESAR ağı metodolojisi ile tamamen uyumludur. Bu sayede uluslararası düzeyde direnç verilerinin karşılaştırılması mümkün olmaktadır. Türkiye verileri, CAESAR raporlarında, hedef nüfusun temsiliyeti, ülkedeki direnç eğilimlerinin yeterli değerlendirilmesi ve güvenilirlik açısından uygun anlamına gelen “Level A” kategorisinde yayınlanmıştır.^{[28],[29]}

2016 yılı UAMDSS - CAESAR sonuçları

2016 yılında toplam 16.494 izolat analize dahil edilmiş olup, %24’ü *E. coli*, %18’i *K. pneumoniae*, %15’i *Acinetobacter spp.*, %15’i *S. aureus*, %19’u *E. faecalis* ve *E. faecium* ve %1’i *S. pneumoniae*’ dir. Sonuçlar tablo 1 - 8’de özetlenmiştir.^[30] GSBL varlığı *E. coli* izolatlarında %47.8, *K. pneumoniae* izolatlarında %58 olarak saptanmıştır. Ülkemizdeki sonuçlar incelendiğinde, invaziv *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında 3.kuşak sefalosporin ve florokinolonlara yüksek direnç gözlenmektedir. Özellikle *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direncindeki artış ve *Acinetobacter spp.* izolatlarındaki yüksek direnç yüzdeleri endişe vericidir. EARSS-Net 2016 sonuçları ile kıyaslandığında ülkemizdeki direnç yüzdeleri Avrupa Birliği ortalamalarının çok üstünde olmakla birlikte, Akdeniz ülkeleriyle benzerdir.^[31]

III. ANTİBİYOTİK DİRENCİ BU HIZLA DEVAM EDERSE 25 YIL SONRA BİZİ NE BEKLİYOR?

Son yıllarda mevcut antibiyotiklerin tümüne karşı dirence yol açan yeni direnç genleri tanımlanmakta, bir veya birden fazla direnç genini bir arada taşıyan bakteriler tüm dünyada hızla yayılmaktadır.

Günümüzde sorunun ne kadar kötüye gittiğinin küresel olarak algılanabilmesi amacıyla antimikrobiyal ilaç direncinin mortalite ve küresel ekonomik maliyet üzerine etkisini tahmin eden çalışmalar mevcuttur. Jim O’Neill ve arkadaşları ECDC raporları gibi yayınlanmış veriler ışığında yapılan modellemeler ile, antimikrobiyal direnç (AMD) bugünkü seviyesinde tutulamaz ise 2050 yılı itibarıyla her yıl 10 milyon insanın, önümüzdeki 35 yıl içinde de 300 milyon kişinin dirençli enfeksiyonlar nedeni ile hayatını kaybedeceğini öngördüklerini bildirmişlerdir.^[32] Bununla birlikte, AMD artışı kontrol edilemez ve aynı hızla devam ederse gayri safi milli hasılanın da 2050 yılı itibarıyla %2-3.5 daha düşük olacağı, bunun

global maliyetinin de 60 - 100 trilyon dolar olacağı belirtilmektedir. Araştırmada küresel olarak gayri safi milli hasıla dışında, AMD'nin neden olduğu sosyal etkiler ve sağlık masrafları gibi diğer konuların dikkate alınmadığı, bunlarında değerlendirilmesi halinde ekonomik maliyetin sağlık hizmeti sunum şekli açısından da çok daha büyük sonuçlar doğuracağı bildirilmektedir^[31]. Bunların ötesinde, AMD'nin sekonder etkileri olarak; cerrahi veya medikal profilakside kullanılan antibiyotiklerin etkisiz kalması durumunda, cerrahi alan enfeksiyonları ve immünsüpresif hastalarda enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır.

Başka bir boyuttan ele alındığında, dirençli mikroorganizmalarla oluşabilecek seyahat ilişkili enfeksiyonlar göz önüne alındığında; yaygın AMD sorunu olan bölgelere seyahatten uzaklaşma sonucu ile de karşı karşıya kalınması söz konusu olabilecektir. Bu durum özellikle turizm, doğrudan yabancı yatırım veya küresel ticarete bağımlı olan tüm ekonomiler için büyük bir endişe kaynağı olmalıdır.^[32]

Global olarak bakıldığında, antibiyotik direnç paterninde bölgeler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 1 - 3). Antibiyotik tüketimindeki farklılık bu duruma yol açan nedenler arasında yer almaktadır. AMD, gelir düzeyi ne olursa olsun tüm ülkelerin endişe duyması ve önlem alması gereken önemli bir sorundur.

Sorun büyük olsa da aşı çalışmalarının, yeni ilaçlar / monoklonal antikorlar gibi alternatif tedavilerin geliştirilmesi yönündeki çalışmaların hızlandırılabilmesi için neler yapılabileceğinin ve dirençli mikroorganizmaların yayılımını azaltmak için alınacak önlemlerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. DSÖ AMD'yi önlemek amacıyla 2001 yılında Global Strateji planı yayınlanmış ancak çok az ilerleme kaydedilmesi nedeniyle 2005 yılında “**akılcı antibiyotik kullanımı**” çağırısı yapmıştır. Yine DSÖ 2011 yılında Dünya Sağlık günü temasını “**antibiyotik direnci**” olarak belirleyerek halk sağlığına yönelik tehdidin önemine dikkati çekmiş, direnç gelişimini ve yayılımını önlemek için tüm paydaşları sorumluluk almaya davet etmiştir. 2015 yılı Mayıs ayında da antibiyotik direnci ile mücadele amacıyla beş ana konuyu içeren küresel eylem planı oluşturmuştur.^[33]

Hedefler;

1. Etkili iletişim araçları kullanılarak AMD'nin önemi konusunda farkındalığın artırılması,
2. Direncin takip edilmesi, bilgi ve kanıt tabanlı güçlendirmek amacıyla eğitim planlanması,
3. Etkili sanitasyon, hijyen ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyularak enfeksiyon sıklığının azaltılması,
4. İnsan ve hayvan sağlığında antimikrobiyal ilaçların kullanımının optimize edilmesi,
5. Tüm ülkelerin ihtiyaçlarını dikkate alarak, yeni ilaçlara, teşhis araçlarına ve aşılarla yapılan yatırımlar için kaynak oluşturulması olarak belirlenmiştir.

Özetle; AMD acilen yönetilmesi gereken global bir kriz olup bu konuda multi-sektörel, ulusal ve uluslararası hareket planlarının belirlenmesi ve bu plana uyulması noktasında tüm paydaşların üzerine düşen sorumluluğu yerine getirmesi gerekmektedir.

IV. ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ YENMEK İÇİN ÜLKEMİZDEKİ ve DİĞER ÜLKELERDEKİ ULUSAL POLİTİKALAR ve ÖNLEMLER

Antibiyotik tüketimi ve ülke politikaları

Antimikrobiyal direnç gelişimini minimize edecek müdahalelerin uygulanması zordur. Antimikrobiyallerin fazla ve uygun olmayan kullanımı direnç gelişiminin en önemli nedenleridir. İki bin ile 2010 yılları arasında küresel antibiyotik kullanımında %36 artış ortaya çıkmış olup bunun %75'i hızlı büyüyen 5 ülkeden (Brezilya, Rusya Çin, Hindistan, Güney Afrika) kaynaklanmıştır. Antibiyotik kullanımının azaltılması ile toplumdaki ve hastanedeki enfeksiyonlar arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Toplum düzeyinde müdahaleler ile toplumda MRSA oranı %32 azaltılabilir iken, hastane düzeyindeki müdahaleler ile bu oranın %37 azaltılabileceği gösterilmiştir. Örneğin italya'da yapılan bir araştırmada antibiyotik yönetim programının hastanede kurgulanmasıyla beraber cerrahi profilakside antibiyotik tüketimi %33'den %24'e düştüğü gösterilmiştir.^[35] Yine Çin'de yapılan bir çalışmada sürekli yapılan eğitimlerle intra abdominal enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı azaldığı gibi dirençte de olumlu değişim saptanmıştır.^{[34],[37]}

Kamu Müdahaleleri

Antimikrobiyal direncin azaltılması için kamusal müdahaleler anahtar rol oynar. Kamusal müdahale politikaları genellikle minimum standartları tanımlanmış, yaygın ve homojen bir uyumun olduğu en maliyet etkin müdahalelerdir. Örneğin Türkiye'de Reçete değerlendirme projesinin devreye girmesi ile beraber, 2011 yılında 45.400.799 adet antibiyotik reçetesi yazılmış iken (tüm reçetelerin %34.94'ü), 2012 yılında bu sayı 38.177.660 (%33.99) olarak saptanmıştır. Antimikrobiyal direnci etkilemeye yönelik kamusal müdahaleler; kural düzenleme, vergilendirme, ekonomik ödüllendirmeler, fon destekleri, profesyoneller için düzenlemeler, halkın bilinçlendirilmesi gibi parametreleri içermektedir. Antibiyotik tüketimini azaltmak adına antimikrobiyal kullanım düzenlemeleri ve antibiyotik politikaları, gözetimi, yönetim, enfeksiyon kontrolü, sanitasyon uygulamaları yer almaktadır. Antibiyotik yönetimi sırasında hastanelerde yukarıdan aşağıya bir yapıda, hekimlerden eczacılara, hastadan hemşireye multidisipliner antibiyotik yönetimi bilinci oluşturmak, enfeksiyon hastalıklarının liderliği altında antimikrobiyal reçete yazma konusundaki ortak sorumluluğu yaygınlaştırmak gereklidir. Yönetişimden elde edilen verilerle gerçek zamanlı müdahaleleri yapmayı sağlayan bilgi teknolojisi sistemleri entegre edilmeli ve veri analizi için tam bir teknoloji entegrasyonu sağlanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'de hükümetlere çağrıda bulunarak antimikrobiyal direnci azaltmak için kombine önlemler alınması çağrısında bulunmuştur.^[35] ECDC tarafından yürütülen surveyans programı içeriğine bakıldığında temel parametrelerin; antimikrobiyal direnç ile mücadeleye ilişkin ulusal bir planın varlığı, antimikrobiyallerin insanlarda ve hayvanlarda uygun kullanımı için stratejik planların ve uygulama rehberlerinin varlığı ve antimikrobiyal direncin izleniyor olması şeklinde belirlendiği görülmektedir. Antibiyotik reçete kısıtlanması yönündeki düzenlemeler pek çok ülkenin uyguladığı ve genellikle olumlu sonuçlar alınan yöntemler arasında yer almaktadır. İtalya'da 2.500 yataklı büyük bir hastanede antibiyotiklerin sadece enfeksiyon hastalıkları ekibi tarafından reçete edilebilmesine yönelik kısıtlama uygulandığında önceki döneme göre antibiyotik tüketiminde DDD/1000 (Daily defined dose; Tanımlanmış Günlük Doz (DDD)/ 1000 hasta günü) olarak %8.5 azalma belirlenmiştir.^[36] Türkiye'de 2003 Şubat ayında bütçe uygulama talimatı ile bazı antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları uzmanı olma şartı ile reçete edilebileceği şeklinde düzenleme yapılmıştır. Bu kısıtlamadan 3 yıl öncesi ve 2 yıl sonrası total antibiyotik tüketimi

IMS (Intercontinental Marketing Services) verileri üzerinden, DDD/1000 standardize formülüne göre kıyaslandığında tüketim artışında azalma, hatta 2004 yılında 2003 yılına göre net azalma ortaya çıkmıştır. [36,37]

Türkiye’de *P.aeruginosa* kökenlerinde antibiyotik direnç değişiminin değerlendirildiği 2003-2013 yılları arasında yayınlanmış 48 çalışmanın meta-analizinde; imipenem ve meropenem direnç oranı sırasıyla %29.4 ve %32.1 olarak saptanmıştır. Yıllara göre (2003-2013) antibiyotik direnç bildirimlerinde belirgin değişimler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu sonuçları akılcı ve kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının, direncin azalmasına katkı sağladığı şeklinde yorumlamışlardır. [38]

Ankara’da yapılan bir çalışmada; 2007-2013 yılları arasında poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen 12.535 idrar kültürü kökeni *Enterobacteriaceae* üyelerindeki GSBL pozitiflik oranları takip edilmiş, çalışmada toplam GSBL pozitifliği %21.8 olarak bulunmuştur. [38,39]

Türkiye’de antimikrobiyal direncin azaltılması konusunun, uzun süredir ulusal karar alıcıların gündeminde olduğu, bu yönde bir çok program oluşturulduğu ve çeşitli çalışmaların yürütülmekte olduğu söylenebilir. Akılcı ilaç kullanımı ve bu çerçevede akılcı antibiyotik kullanımı hükümet programında "**Akılcı ilaç kullanımını yaygınlaştıracamız, koruyucu ve önleyici sağlık hizmetlerini geliştireceğiz**" şeklinde yer almış ve bunu gerçekleştirmek üzere Sağlık Bakanlığı görevlendirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı, Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü’ne “*Halk sağlığının korunması ve geliştirilmesi, hastalık risklerinin azaltılması, önlenmesi ve teşhis, tedavi ve rehabilite edici sağlık hizmetlerinin daha verimli kullanılabilmesi için uyarıcı, bilgilendirici ve eğitici mahiyette programlar hazırlamak veya hazırlatmak*” şeklinde görev verilmiştir. Sağlık Bakanlığı’nın bağlı kurumu olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun (TİTCK) stratejik hedef ve eylem planları içinde akılcı ilaç kullanımı yer almış, münhasıran antibiyotik kullanımının azaltılmasına yönelik performans göstergesi belirlenmiştir. “*Stratejik Hedef 4: Bilinçli bir hekim, diş hekimi, eczacı, hemşire ve tüketici kitlesi oluşturularak akılcı ilaç kullanımının sağlanması. Eylem 4.1 Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı uygulanacaktır. Performans göstergesi: ATC/DDD metodolojisine göre 1000 kişi başına düşen antibiyotik kullanımı*”

Diğer yandan yine Sağlık Bakanlığı’nın daha önce bağlı kuruluşu olan THSK bünyesinde Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı oluşturulmuştur. Bu daire 25. 08. 2017 tarih, 694 sayılı KHK ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün yeniden yapılandırılması sürecinde aynen korunmuştur. Bu dairenin görevleri arasında AMD’nin izlenmesi ve kontrolüne yönelik faaliyetlerin yürütülmesi yer almaktadır. Hastanelerde oluşturulan enfeksiyon kontrol komitelerine, 2005 yılında yayımlanan, “Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği”, Madde 8, (b) fıkrasında “**Antibiyotik kullanımının kontrolü**” görevi verilmiştir.

Özet olarak; Türkiye’de AMD ve akılcı antibiyotik kullanımı konusu hükümet programında yer alarak irade ortaya konulmuş, bunun gerçekleştirilebilmesi için yasal düzenleme yapılmış, ilgili birimler görevlendirilmiş ve kaynaklar tahsis edilmiştir. Uygulama için hastanelerde enfeksiyon kontrol komiteleri, topluma yönelik bilinçlendirme konusunda Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü (SGGM), sağlık personelinin yaygın şekilde bilgilendirilmesi ve uygulamanın takibi konusunda TİTCK ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü görevlendirilmiştir. Hastanelerde ilgili dal uzmanları ve akademisyenler tarafından yürütülen periyodik faaliyetler ve enfeksiyon kontrol komiteleri aracılığıyla sürveyans, uygun profilaksi, akılcı antibiyotik kullanımı programları kesin bir başlangıç tarihi koymak kolay olmasa da 2005 yılından beri yoğunlaşarak yürütülmeye başlanmıştır. Bu zemin üzerine 2017 yılı başından itibaren 3 aylık yoğun program şeklinde SGGM, THSK ve TİTCK’nın yürüttüğü üst solunum yolu enfeksiyonlarında (ÜSYE) akılcı antibiyotik programı uygulaması sayesinde çok net olumlu sonuçlarda elde edilebilmiş olup programı genişletilerek devam ettirme yönünde kararlılık mevcuttur. Bu program ve çıktıları kısaca şöyle tanımlanabilir;

Hedef: ÜSYE’de antibiyotiklerin akılcı kullanımı sayesinde toplam antibiyotik kullanımının yarı yarıya azaltılması

Uygulama:

- Hekimlerin eğitimi: Birinci basamakta çalışan hekimlerin eğitimi, ikinci ve üçüncü basamakta çalışan hekimlerin (KBB, Pediatri, Acil) eğitimi
- Hastaların farkındalığının sağlanması: Afiş ve broşürler (Aile Sağlığı Merkezi (ASM), Toplum Sağlığı Merkezi (TSM), hastane ve toplu taşıma araçları, Bilgilendirici videolar (ASM ve hastane)
- Toplumun farkındalığının sağlanması: Kamu spotu, Medya çalışması (TV, gazete, ajans ve sosyal medya çalışması),

Program sonuçları:

Uygulanan program ile antibiyotik direnci, antibiyotiklerin sadece hekimlerin önerisi ile kullanılması gerekliliği gibi konularda toplumda ve sağlık kuruluşlarına başvuran kişilerde önemli bir farkındalık olduğu farklı araştırmalar ile gösterilmiştir. Soysal ve ark yaptığı çalışmada son yıllarda hekimlerin çoğunun (%60,6) akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitim aldığı belirlenmiştir. Yazarlar, hastanedeki akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitim konusunda yapılan çalışmaların iyi bir düzeyde olduğunu, vurgulamıştır. [40] Ayaktan hastalarda tüm ülkede satılan antibiyotik satışları üzerinden oluşturulan değerlendirmede; uygulamanın ilk haftası ile karşılaştırıldığında programın devamında antibiyotik satışlarında ortalama %20 azalma sağlanmış ve bu azalmanın devam ettiği gözlenmiştir. Programın etkinliğini değerlendirmek için ayrıca 2015 ve 2016 yılları ile 2017 yılı aynı dönemi (Ocak – Nisan) antibiyotik satışları karşılaştırıldığında; 2017 Ocak – Nisan döneminde antibiyotik satışlarında 2015 yılına göre %13.7 ve 2016 yılına göre %18.1 azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca daha önceki raporlarda akut farejit için kılavuzların önermediği geniş spektrumlu antibiyotiklerin (amoksisilin-enzim inhibitörü kombinasyonu veya 3. kuşak oral sefalosporinler gibi) yoğun kullanıldığı tespit edildiğinden programın uygulandığı dönem ve önceki 2 yıl aynı dönem sefdinir etken maddeli antibiyotik satışları incelenmiştir. Programın uygulandığı Ocak - Nisan 2017 dönemi, 2015 ve 2016 yılları aynı dönemleri ile karşılaştırıldığında; 2017 yılında 2015’e göre %29.7 ve 2016’ya göre %37.9 azalma olduğu saptanmıştır. 2017 ve 2018 yılı ihtiyacı karşılayan yaklaşık 3 milyon hızlı beta testi için ve 2018 yılı için temin edilen 300.000 hızlı influenza A, B antijen tayini testleri için ödenen toplam maliyet, sadece 2017 yılı ilk 3 ayında program sayesinde antibiyotiklere fazladan ödemekten kurtarılan maliyetin yaklaşık yüzde beşi kadardır.

Son yıllarda dünya gündeminde olan “antimicrobial stewardship” kavramını tam ifade eden Türkçe bir kelime yoktur. Daha önce konuyla ilgili olarak yönetim (management), ardından antibiyotik kontrolü kavramı kullanılmıştır [41]. “Stewardship”i doğrudan karşılayacak bir kelime dilimizde olmamasına rağmen, kavram kapsamında amaçlanan ve yapılanlara baktığımızda

“stewardship” in anlamlarından biri olan “dikkatli ve sorumlu yönetimi” de kapsayacak şekilde “yönetişim” kavramının daha uygun bir karşılık olduğu düşünülmektedir. Nitekim, Türk Dil Kurumu Büyük Türkçe Sözlükte, yönetişim; “resmî ve özel kuruluşlarda idari, ekonomik, politik otoritenin ortak kullanımı” şeklinde tanımlanmaktadır. Antimikrobiyal yönetişimin, ülke ve kurum düzeyinde geniş çaplı bir çerçevede düşünülerek, “antimikrobik maddeleri dikkatli ve sorumlu bir şekilde kullanmayı sağlayan bir süreç olan” “stewardship” le birlikte ülke ve kurum düzeyinde bu sürecin “ortak yönetimi” anlamında kullanılması önerilebilir. Antimikrobiyal yönetişimin geniş çerçevesi, hekimler, hemşireler, hastalar, kurumsal antimikrobiyal yönetişim ekibi, hastane yönetimi, ilaç üreticileri, veterinerleri, çiftlik sahiplerini ve politikaları belirleyip uygulayan hükümeti kapsar.^[42]

Amerika’ da yapılan değerlendirmelerde; antimikrobiyal yönetişim programları (AYP) uygulanması sonrasında; anti-infektif ilaç maliyetinde 1000 hasta günü için 590 dolardan 21.380 dolara kadar azalma sağlandığı bildirilmiştir.^[43] Ayaktan antibiyotik reçetelerinin %30’unun uygunsuz olduğu tahmin edilmektedir.^[35] Acil servisler ise hastaların sağlık hizmetine çok hızlı ulaştırılan bir alandır.^[36] Amerika’da yılda 160 milyon kişinin acil servislere başvurduğu ve bunların %12.6’sının antibiyotik reçetesi aldığı belirtilmektedir. Acil servis kullanımını müteakiben kültürlerin ve verilen reçetelerin değerlendirilmesinde yaklaşık %50’sinin antibiyotik reçetesinde düzeltme/düzenleme yapılmıştır.^[43] Bu konuyu ülkemiz için simüle ettiğimizde acil servis kullanımının yaklaşık üçkat fazla olduğu ve antibiyotik içeren reçete oranının birkaç kat fazla olduğu görülmektedir.^{[37],[39],[44]}

V. TÜRKİYE’DE VERİLERLE ANTİBİYOTİK TÜKETİMİ

2011 yılında DSÖ Avrupa Bölge Ofisi’ne bağlı olarak faaliyetlerini yürüten 53 üye ülke; antibiyotik direncinin bölgede ilerlemesinin durdurulmasını, antibiyotik tüketim ve direnç sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi ve direnç konusunda ülkeler arası bilgi paylaşımının artırılması amacıyla “Antibiyotik Direnci Üzerine Avrupa Stratejik Eylem Planı”nı imzalama kararı almıştır. Eylem planının 5 ana başlığı bulunmakta olup bu başlıklardan birisi de antimikrobiyal ilaçların akılcı kullanımının sağlanması ve tüketim sürveyanslarının geliştirilmesidir. Bu amaç doğrultusunda üye ülkelerden uluslararası standartlara uygun olarak ulusal ve yerel düzeyde antimikrobiyal tüketimin izlenebileceği sürveyans sistemleri geliştirilmesi istenmiştir. Sürveyans sistemi sayesinde; sağlık çalışanlarında direnç ile ilgili bilincin artırılması, yapılan müdahalelerin sonuçlarının izlenebilmesi, reçeteleme pratiklerinin uygunluğunun değerlendirilebilmesi hedeflenmiştir.

Söz konusu sürveyansın sağlanabilmesi için iki tüketim ağı hali hazırda faaliyetlerini yürütmektedir. Bunlardan ilki; Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından liderliği yürütülen ve Avrupa Birliği (AB) veya Avrupa Ekonomik Alanı (EEA) üyesi ülkelere oluşan Avrupa Antimikrobiyal Tüketim Sürveyansı Ağı (ESAC-Net)’dir. İkincisi ise DSÖ Avrupa Bölge Ofisi’ne bağlı hizmetlerini yürüten ancak AB üyesi olmayan ülkelere oluşan DSÖ tarafından liderliği yürütülen Dünya Sağlık Örgütü Antimikrobiyal Tüketim Ağı’dır (WHO - Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network). TITCK, bu doğrultuda WHO-AMC ağının kuruluşundan bu yana Ülkemizin antimikrobiyal tüketim verilerini hesaplayarak DSÖ’ye bildirmekte ve verilerin uluslararası standartta validasyonunu sağlamaktadır. İlaç tüketiminin değerlendirilmesinde Avrupa Bölgesi’nde faaliyet gösteren her iki ağ da DSÖ’nün tavsiye ettiği ve uluslararası düzeyde ilaç tüketim verilerinin karşılaştırılmasına imkân sağlayan ATC/DDD metodolojisini kullanmaktadır. Anatomi Terapötik Kimyasal (ATC) sınıflandırma sistemi, ilaçların etkili oldukları organ veya sistemleri ile kimyasal, farmakolojik ve terapötik özelliklerine göre sınıflandırılmasını ifade etmektedir. DDD ise ATC sisteminde yer alan bir ilacın ana endikasyonu için yetişkinlerde kullanıldığı varsayılan günlük ortalama idame dozudur. Bu sayede farklı ülkelerdeki farklı dozlara sahip müstahzarlar, farklı farmasötik formlara sahip ilaçlar, farklı sayılarda paket içeriği olan ilaçlar, farklı nüfusa ve kutu satış rakamlarına sahip ülkeler birbiriyle objektif bir biçimde kıyaslanmış olur.^[45] Türkiye’ye ait veri hesaplanırken, nüfus bilgileri Türkiye İstatistik Kurumu’ndan (TÜİK), 2012 ve önceki yıllara ait kutu satış rakamları IMS’ ten, 2012 sonrası satış sayıları İlaç Takip Sistemi’nden (İTS) alınmıştır. Türkiye’de geçici koruma kapsamında bulunan mülteci sayısı, İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü verisi alınarak ilgili yılın tüketim hesaplamasında kullanılmıştır. Hesaplama yapılacak yıla ait ilaç kutu satış rakamlarının, yıl nüfusunun ve ilaçla ilgili içerik sayısının, DDD değerinin, yitilik değeri vb. bazı parametrelerin dâhil edildiği bir dizi hesaplamasının sonunda “1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz (Defined Inhabitant Dose; DID)” değeri elde edilmiştir. İl, bölge ve ülke kıyaslamalarında da bu DID değerleri kullanılmaktadır.

Türkiye’de Antibiyotik Tüketimi

Türkiye’de antibiyotik kullanımı ATC/DDD metodolojisi ile ilk olarak WHO-AMC Ağı çalışmaları kapsamında Antwerp Üniversitesi’nin destekleriyle 2011 yılına ait veriler kullanılarak yapılmıştır. Ülkemizin de içinde yer aldığı 13 AB üyesi olmayan Avrupa ülkesi arasında Türkiye 42,28 DID’lik antibiyotik tüketimi ile ilk sırada yer almıştır. Aynı yıla ait ESAC-Net verilerine bakıldığında Türkiye’nin AB üyesi ülkelere göre de fazla miktarda antibiyotik kullandığı tespit edilmiştir. Buna göre ESAC-Net’te en yüksek tüketim 37,7 DID ile Yunanistan’a aittir. En düşük tüketim ise 11,4 DID ile Hollanda’ya aittir. Bu da Türkiye’de antibiyotik tüketiminin Hollanda’ya göre DID bazında 4 kat fazla olduğunu göstermektedir.^[46] Sonrasında geriye dönük hesaplamalar yapılarak 2007 yılına kadar olan tüketim hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre 2007 yılında toplam tüketimin 35,07 DID olduğu bulunmuş ve 2011 yılına kadar tüketimin artan bir eğilim gösterdiği görülmüştür. 2011 yılında en yüksek değere erişen antibiyotik tüketimi bu yıldan sonra düşmeye başlamış ve 2016 yılında 40,18 DID’ye gerilemiştir (Şekil 1).^[47]

Bunun dışında WHO-AMC ağı üyesi ülkelere sefalosporinlerin tüketimine bakıldığında Türkiye’nin tüketim profilinin diğer ülkelerin çoğuna benzediği göze çarpmaktadır. Türkiye’de birinci kuşak sefalosporinler diğer ülkelere göre daha az kullanılırken ikinci kuşak sefalosporinler daha çok kullanılmaktadır (Şekil 4).

Türkiye’de sefalosporinlerin tüketimi 2011-2014 yılları için değerlendirildiğinde tüketimde her yıl düşüş kaydedilmiştir. 2. kuşak sefalosporinlerin tüketiminin toplam sefalosporinlerin tüketimi içindeki oranı düşerken 3. kuşak sefalosporinlerin tüketim oranının arttığı görülmektedir (Şekil 5).

Tüketimde dikkate alınan önemli diğer bir indikatör de amoksisilinin, amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonuna oranıdır. Bu durumda da yalnızca amoksisilinin, amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonuna göre daha çok tercih edilmesinin akılcı antibiyotik kullanımı prensiplerine uygun olduğu kabul edilmektedir.^[48] Bu çerçeveden değerlendirildiğinde WHO-AMC ağı üye ülkelerinden sadece Türkiye’de amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonlarının tüketimi, amoksisilinden fazladır^[48] (Şekil 6).

Türkiye’de 2011-2014 yılları için amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonları tüketiminin amoksisilin tüketimine göre oransal olarak bir miktar artış gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 7).

2014 yılında Türkiye’de illere göre antibiyotik kullanımına bakıldığında en yüksek tüketimin 49,12’lik DID değeri ile Hatay ilinde olduğu görülmüştür. Hatay’ı 47,69 DID ile Osmaniye, 46,64 DID ile Mersin, 46,55 DID ile Adana ve 46,14 DID ile Uşak takip etmektedir. Türkiye’de antibiyotik tüketiminin en az olduğu il ise 19,49 DID ile Hakkâri’dir. Hakkâri’yi; 22,18 DID ile Muş, 24,96 DID ile Bitlis, 25,02 DID ile Tunceli ve 25,21 DID ile Ardahan takip etmektedir. İllerin antibiyotik tüketimleri, renk yoğunluğu ile göre harita üzerinde gösterilmiştir (Şekil 8).

Özetlenecek olursa; İl, bölge, ülke karşılaştırması yapmaya imkân sunan ATC/DDD metodolojisi kullanılarak ilaç tüketim çalışmaları yapılmakta olup bu yazıya konu olan antibiyotiklerin tüketiminde de bu metodoloji kullanılmıştır. Ülkemizin bu metodolojiyle hesaplanan antibiyotik tüketimi verisi TITCK tarafından WHO-AMC ağı ile paylaşılmakta ve DSÖ tarafından valide edilmektedir. TITCK tarafından 2015-2016 yıllarına ait antibiyotik tüketim verisi hesaplanmış olsa da bu yıllara ait veri DSÖ tarafından henüz valide edilmemiş olup bu raporda DSÖ tarafından valide edilen 2011-2014 yıllarına ait sonuçlara detaylı olarak yer verilmiştir. Ülkemizin, 2011 yılı verileri ile yapılan antibiyotik tüketimi değerlendirmesinde kıyaslama yapılan ülkeler arasında birinci olması, konuya dikkat çekilmesine ve konuyla ilgili farkındalığın artmasına neden olmuştur. Antibiyotiklerin yaygın ve gereksiz kullanımın önlenmesi, antibiyotik direncinin yavaşlatılmasında büyük öneme sahiptir. Bu konuda hekimlerimiz, eczacılarımız başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına ve aynı zamanda halkımıza da önemli sorumluluk düşmektedir.

VI. ANTİBİYOTİKLERİN UYGUN OLMAYAN KULLANIM SEBEPLERİ

Antibiyotik tedavisinde dikkat edilmesi gereken temel unsurlar vardır. Bir hastada kullanılan antibiyotiğin etkin olması için uygun kullanımı gereklidir. Uygun antibiyotik kullanımı; doğru tanı sonrasında, doğru ilacın; uygun doz ve aralıklarla, uygun süre, uygun yoldan verilmesi olarak tanımlanabilir. Antibiyotik tedavisi öncesinde; "*antibiyotik tedavisine gerek var mı?*", "*hastanın kliniği enfeksiyon hastalığı ile uyumlu mu?*", "*eğer öyle ise bakteriyel bir enfeksiyon mu?*" soruları yanıtlanmalıdır. Yine tedavi öncesinde; uygun mikrobiyolojik örnekler alınmalı, antibiyotiğin farmakodinamik ve farmokinetiği ayrıca hastanın özelliklerinin uygunluğu değerlendirilmelidir. Tedaviye başladıktan sonra da tedavi yanıtının izlenmesi ve test sonuçlarına göre gerekli durumlarda spektrumun daraltılması ya da genişletilmesi gereklidir. Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımını birçok ülkede görülen bir davranış biçimidir. Bu durum birçok faktöre bağlı olabilmektedir. Bunlardan en önemlileri aşağıda özetlenmiştir.

1. Enfeksiyon varken uygun olmayan antibiyotiklerin kullanılması

Uygunsuz kullanılan antibiyotikler yüksek oranda ölümü de beraberinde getirmektedir.^[49,50] Bazen hastada antibiyotik gereksinimi olsa bile, kullanılan antibiyotik, endikasyonuna uygun olmayabilir. Gram negatif bakteriyemili hastalarda yapılan bir çalışmada; uygun tedavi ile prognoz iyileşirken uygun olmayan tedavilerle yatış süresinin arttığı gözlenmiştir.^{[51],[52]} Başka bir çalışmada; Gram olumsuz bakterilerin neden olduğu 1064 sepsisli hastadan 341’inin öldüğü, ölenlerin büyük bir kısmına başlangıçta uygun olmayan antibiyotik tedavisi başlandığı ve bu grupta da ölüm oranının 3.9 kat yüksek olduğu saptanmıştır.^[53]

Antibiyotikler, yeterince değerlendirilen ve gerekli testler yapılan hastaya, uygun doz ve sürede verilmelidir. Uygun bir değerlendirme için, hastaya yeterli zaman ayrılmalıdır. Hastaya ayrılan zaman önemli bir kalite göstergesidir. Ancak ne yazık ki, birçok ülkede kantite ön plandadır. Bu yaklaşım ise hastaya ayrılan zamanı azaltmakta, standartların altında yapılan muayeneler de kaliteyi düşürmektedir. Bu nedenlerle hastalara verilen antibiyotikler çoğunlukla uygun olmamaktadır. Hastadan ve hastalığından yeterince emin olamayan hekim "*ya bu enfeksiyon bakteriyel ise?*" sorusuna cevap verememekte ve bu nedenle antibiyotik yazmayı bir güvence gibi görebilmektedir.

2. Gereksiz kombinasyonlar

Antibiyotiklerin kombine olarak kullanılması nadiren (örn. bruselloz, tüberküloz vb.) gerekmektedir. Kombinasyon tedavileri, direnci ve ölümü azaltmak için uygulanır. Ancak günümüze kadar araştırılan farklı çalışmalarda kombinasyonla bu amaçlara ulaşılamadığı birçok kez gösterilmiştir.^[49] Çoğu zaman gereksiz kombinasyonlar ilaç etkileşimlerinin olumsuz sonuçlarına neden olmaktadır. Bir çalışmada, antibiyotik ilişkili ishale vankomisin ya da metronidazolla beraber vankomisin kullanımı değerlendirilmiş, kombinasyonun hiçbir üstünlüğü olmadığı ve kombinasyon grubunda daha fazla olumsuz etki saptandığı bildirilmiştir.^[54] Yıllarca *Pseudomonas* enfeksiyonlarında kombinasyon gerekliliği bir kural gibi sunulmuştur. Oysa son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu endikasyonda kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir.^{[55],[56]}

3. Endikasyonsuz antibiyotik kullanma

Hangi durumda hangi antibiyotiğin kullanılabileceği çoğunlukla belirlenmiş olmasına karşın bazen endikasyonu uygun olsa bile hasta özellikleri nedeniyle bazı antibiyotikler bazı hastalara kullanılmamalıdır. Örneğin brusella hastası bir bebeğe tetrasiklin tedavisi başlanmamalıdır. Yine antibiyotiklerin kullanıldığı her endikasyonun net biçimde sınırları çizilmiş değildir. Örneğin ani gelişen şok tablosunda hasta özelliklerine göre antibiyotik kullanımı siktir. Antibiyotiklerin kullanılan her endikasyonunu gösteren kanıta bağlı tıbbi bilgiler de bulunmamaktadır.

Uzun süreli profilaksi de sıkça yapılan hatalı uygulamalardandır. Cerrahi girişim sonrası antibiyotiğe devam etmenin bilimsel olarak faydası kanıtlanmamıştır. Uzun süren işlemler, kan kaybı olan ya da sıvı replasmanı yapılan özel hasta grupları hariç ek antibiyotik dozu önerilmemektedir.^[57]

Endikasyon dışında antibiyotik kullanılan bir diğer başlık cerrahi profilaksisidir. Ülkemizde pek çok çalışmada cerrahi profilaksinin gereksiz yere uzatıldığı, profilakside gereksiz kombinasyonların kullanılması, geniş spektrumlu antibiyotiklerle profilaksi yapılması sıkça yapılan hatalar olarak karşımıza çıkmaktadır.^[58]

DSÖ’nün verilerine göre, ilaçların %50’sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte ve hastaların neredeyse %50’si ilaçlarını uygun almamaktadır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonları, birinci basamağa yapılan başvurularda önemli bir yer kaplamaktadır. Antibiyotiklerin viral enfeksiyonların tedavisinde yeri olmadığı çok iyi bilinse de klinik pratikte sıkça kullanıldığı görülmektedir. Bu tür enfeksiyonlardan en sık rastlananlar arasında soğuk algınlığı, grip (influenza), bronşit ve viral gastroenteritler yer almaktadır.^[59]

Kosova'da antibiyotik kullanımının değerlendirildiği bir çalışmaya katılan, 811 gönüllünün %59'unun son bir yıl içinde antibiyotik kullandığı, bunların da ¼'ünün reçetesiz olduğu saptanmıştır.^[60] Bu çalışmada antibiyotiklerin %24'ünün grip, %20'sinin boğaz ağrısı, %13'ünün soğuk algınlığı için kullanıldığı saptanmıştır. İlginç olarak; çalışmaya alınan gönüllülerin %43'ünün antibiyotiklerin viral enfeksiyonlarda etkin olduğuna inanmaları da tespit edilmiştir. Günümüzde antibiyotiklerin otomasyon sistemleri üzerinden onaylandığı ve bu sırada spot eğitimin yapıldığı bazı araştırmalarda, enfeksiyon hastalıkları uzmanı gözetiminde hastane bazlı otomasyon sistemlerinin antibiyotik onamında kullanılmasıyla antibiyotik tüketiminin ve maliyetin azaltılabildiği gösterilmiştir.^[61] Benzer bir sistemin hastane enfeksiyonlarında kan kültürü ile hastane otomasyon sisteminin birleştirilmesi ile birlikte de-eskalasyonun başarılı bir şekilde yapılabildiği de gösterilmiştir.^[62]

4. Ailelerin antibiyotik kullanma baskısı

Toplumun, uygun antibiyotik kullanımı konusunda bilgilendirilmesi, en az hekimlerin bilgilendirilmesi kadar değerlidir.^[63] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ailedeki çocuk sayısı, anne baba yaşı ve ailenin gelir seviyesi antibiyotik kullanımını etkileyen aile faktörleri olarak belirlenmiştir.^[64] Aileler özellikle de anneler geçmiş deneyimlerine çok önem vermektedir. Antibiyotik tüketimiyle ailelerin sosyo-ekonomik seviyesi ters orantılıdır.^[65] Bir çalışmada; bu ilişki İspanya ile Danimarka arasında karşılaştırılmış ve İspanya'da tüketim daha fazla bulunmuştur. Üstelik İspanya'da daha geniş spektrumlu antibiyotikler tüketilirken Danimarka'da penisilin gibi dar spektrumlu antibiyotiklerin daha fazla kullanıldığı saptanmıştır.^[66] Daha önce ateşlenen çocuğunun antibiyotik kullanılarak düzeldiğini gören ebeveynler daha sonra yaşanan benzer her deneyimlerinde antibiyotik kullanmak istemekte ve bu konuda hekime ısrarcı olabilmektedir.^[67] Pratisyen aile hekimleri arasında yapılan bir araştırmada, çocuklarına antibiyotik gerektiğine inanan ailelerin hekime daha fazla baskı yaptığı gösterilmiştir.^[68] Bir çalışmada eğer annelerin antibiyotik baskısı azaltılabilir ise çocuklara yazılacak antibiyotik kullanımı da neredeyse yarı yarıya azaltılabileceği bildirilmiştir.^[69]

Ailelerin antibiyotikle ilgili bilgileri nereden aldığı sorgulandığı bir araştırmada; bilgilerin en çok hekimden, daha sonra televizyon ve üçüncü sıklıkla da akrabalarından alındığı saptanmıştır.^[64] Benzer şekilde, ateşlenen çocuğunun yeterince düzelmediğini söyleyerek yeniden değerlendirilmesini isteyen aileler, hekime antibiyotik reçete edilmesi konusunda daha baskıcı olabilmektedir.^[67]

Toplumların antibiyotiklere olan ilgisi ve bu konudaki algısı antibiyotik kullanımını etkileyen bir diğer faktördür. Özellikle Baltık ülkelerinde soğuk algınlığı ve grip gibi viral hastalıklarda antibiyotik tüketimi son derece az iken, Orta doğu ülkelerinde benzer durumlarda antibiyotik kullanımı daha fazladır.^[70] Bu nedenle hem toplumun hem de hekimlerin sürekli eğitimi antibiyotik tüketimini önlemede oldukça önemlidir (Şekil 9). Sağlık hizmetlerinde performans ölçümünde hizmet kalitesi öncelikli olmalıdır. Eğer performans uygulamasında; günde bakılan hasta sayısı temel kriter olur ise, bu durum hastaya ayrılan sürenin azalmasına ve hastaya çok daha kolay antibiyotik reçetelenmesine neden olabilmektedir.

5. Antibiyotik vermeden önce yeterince laboratuvar destek alınmaması

Antibiyotik verilmeden önce hastalıkla ilgili laboratuvar testlerinin yapılması uygun antibiyotik yazılması için gereklidir. Klinisyenler antibiyotik vermeden önce yeterince kanıtla ulaşmalıdır. Bu testler antibiyotik kararı vermeden önce mutlaka yapılmalıdır. Hastasına gereken testleri uygulamayan hekimler daha fazla antibiyotik reçete etmektedir.^[71] Ülkemizde A grubu streptokok için hızlı antijen tarama testi ülke genelinde 1. basamak sağlık kuruluşlarında geri ödeme kapsamında yapılmaktadır. Ayrıca, birçok 3. basamak hastanede menenjit şüphesi olan olgularda kapsüllü bakterilere yönelik antijen testi de kullanılmaktadır. Gambia'da yapılan bir çalışmada enfeksiyon düşünülen hastaların ½'ünde antibiyotik reçetelendiği ve uygunsuz yazılan antibiyotiklerin neredeyse %83'ünde laboratuvar desteği olmadığı gözlenmiştir.^[72] Eğer klinisyen enfeksiyon bulguları ile başvuran hastasına, yaptığı hasta başı testlerden sonra antibiyotik kullanımı gerekeceği kanaatine ulaşırsa, antibiyotik yazmamaktadır.^[73]

6. Kanıtla dayalı kılavuzların eksikliği ya da kullanılmaması

Antibiyotiklere ilişkin ulusal kılavuzların eksikliği antibiyotiklerin olumsuz tüketimine neden olan diğer etkenlerden biridir. Özellikle antibiyotiklerin sık tüketildiği endikasyonlarda (ishal, üriner enfeksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu vb.) ilgili dernekler ve sağlık otoritesinin işbirliği ile hazırlanmış olan kılavuzlar uygun antibiyotiklerin yazılmasında son derece önemlidir.

Hindistan'da yapılan bir araştırmada yeni doğanların neredeyse %90'ına sepsis ön tanısıyla antibiyotik başlandığı ama bu çocuklarda antibiyotik başlanması ile ilgili kanıtla dayanan bilgilerin araştırılmadığı saptanmıştır.^[74]

Kanıtla dayalı kılavuzların kullanılmasıyla birlikte hem antibiyotik tüketimi hem de maliyetin azaldığı bildirilmiştir.^[75]

Antibiyotik tedavisi ve profilaksi için kılavuzlar geliştirilen 600 yataklı bir hastanede antibakteriyel ajanların kullanımında %11'lik bir azalma ve antifungal ajanların kullanımında %42'lik bir azalma olmuştur. Böylece 1994 değerleri ile karşılaştırıldığında 1995 yılında antibiyotik maliyetlerinde %27 azalma, 319.300 ABD doları azalma sağlanmıştır.

7. Uygunsuz kullanımda eczacıların ve ilaç endüstrisinin rolü

Reçetesiz antibiyotik kullanımı uygunsuz kullanımda oldukça önemli yer teşkil eder. Eczanelerden antibiyotik verilmesinin ve kontrol yetersizliğinin aşırı antibiyotik kullanımına neden olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda Meksika'da yapılan bir araştırmada, diplomalı eczacıların, eczanelerinde yeterince zaman geçirmediği, bunların yerine kalfaların ilaç sattığı ve eczanelerde hastalara ilaçlarla ilgili bilgilerin çoğunlukla bu kalfalar tarafından verildiği saptanmıştır.^[76] Kalfaların da ilaçla ilgili bilgileri ilaç endüstrisinin temsilcilerinden aldığı görülmüştür. Eğitim seviyesi düşük olan hastaların, eczane kalfalarına güvendiği ve tavsiyelerine uyma eğiliminde olduğu saptanmıştır.

8. Etkin Antibiyotik kullanım politikasının olmaması

Antibiyotik tüketiminin rasyonel bir şekilde izlendiği toplumlarda antibiyotik kullanımı azalmaktadır. Antibiyotik izleme sistemleri, hastane formüllerinin varlığı antibiyotik tüketimini sınırlamaktadır. Hangi durumda hangi antibiyotik ne kadar süre ile kullanılacağı belirten kılavuzların varlığı da antibiyotik kullanımını sınırlamada son derece önemli bir yere sahiptir.^[77] Hiçbir müdahalede bulunmaksızın geri bildirim yapılması bile antibiyotik tüketimini ciddi oranda etkilemektedir. Örneğin yapılan bir araştırmada sadece geri bildirim uygulanması sayesinde kinolon kullanımında %30'luk bir azalma sağlanmıştır.^[57]

9. Mezuniyet öncesi ve sonrası antibiyotik eğitimlerinde eksiklik

Antibiyotikler hakkında doktorlar başta olmak üzere sağlık personelinin aldığı eğitim rasyonel antibiyotik kullanımını etkilemektedir. Özellikle cerrahlarda mezuniyet sonrası yeterli eğitim gören doktorlarda antibiyotik kılavuzlarına uyum oranının daha farklı olduğu saptanmıştır. Cerrahlara yönelik el kitapları oluşturulması, kliniklere bilgilendirici poster asılması ve eğitim toplantıları düzenlenmesi şeklinde eğitim alanlarında uyum artmaktadır.^[78] Benzer şekilde eğitimleri sırasında, cerrahide profilaktik antibiyotiklerin nasıl kullanılması gerektiğine yönelik eğitim alan cerrahların, kılavuzlara daha uyumlu oldukları gösterilmiştir. Bir başka çalışmada; diş cerrahisi eğitiminde uygun antibiyotik kullanımı için verilen eğitim öncesi hekimlerin uygun antibiyotik konusunda bilgi oranı 9.74 iken, eğitim sonrası bu oran 18.16'ya yükselmiştir.^{[79] [80]} Özetle; antibiyotik direncini azaltacak stratejilere ihtiyacımız olduğu bugün çok belirgin hale gelmiştir. Hem toplumda hem de hekimler arasında bu ilaçların hatalı kullanılmasına engel olacak önlemlere gereksinim duymaktayız. Bu amaçla, üniversitelerin, basının, Sağlık Bakanlığının ve sivil toplum kuruluşlarının işbirliği önem taşımaktadır.

VII. ANTİBİYOTİK DİRENCİNDE TEK SAĞLIK

GIDA VE HAYVANCILIKTAKİ ANTİBİYOTİK TÜKETİMİNİN DİRENÇTEKİ ROLÜ VE ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

Antibiyotiklerin tıpta olduğu gibi tarım/ hayvancılıkta da uygunsuz ve yaygın kullanımı, direnç genlerinin yayılmasına dolayısıyla da dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların prevalansının artmasına yol açmaktadır. Tek sağlık yaklaşımında; insan, hayvan ve çevre sağlığının ilişkili olduğu vurgulanmakta, antimikrobiyal direnci önlemek için kapsamlı ve entegre önlemlerin alınması önerilmektedir.

Tarım ve Hayvancılıkta Antibiyotik Kullanımının Dirence Etkisi ve Tarihiçesi

Antibiyotikler tarım ve hayvancılık alanlarında, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak, antibiyotiklerin özellikle gıda değeri olan hayvanlarda gelişmeyi destekleyici maddeler olarak kullanılması direnç gelişimine yol açması nedeniyle oldukça tartışmalı bir konudur^[4]. Antibiyotiklerin üretim ve kullanım miktarları hakkındaki en güvenilir bilgiler ABD ve AB üyesi ülkelere aittir. ABD'de üretilen antibiyotiklerin %70'i (15-25 bin ton) hayvan yetiştiriciliğinde tedavi dışı amaçlarla kullanılmaktadır. ABD'de hayvancılık alanında antibiyotik kullanımı, tıp alanındaki tüketimin 8 katıdır. Türkiye'de de hayvancılıkta benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada analiz edilen, 85 sığırın 18'inde (% 21 inde) penisilin, oksitetrasiklin, dihidrostreptomisin, tilozin ve kloramfenikol kalıntısı saptanmıştır. Afyonkarahisar bölgesinden toplanan çığ sütlerde beta-laktam grubu antibiyotik kalıntı varlığının araştırıldığı bir diğer çalışmada araştırılan 80 süt örneğinin 7'sinde (%8.8) kritik sınırın üzerinde antibiyotik varlığı saptanmıştır. 2010 yılı itibarıyla tüm dünyada çiftlik hayvanlarında en az 63.200 ton belki de daha fazla antibiyotik kullanıldığı ifade edilmektedir. Dünya nüfusunun ve dolayısıyla gıdaya olan talebin artması, hayvancılıkta antimikrobiyal kullanımının da artmasına neden olacaktır. Bu doğrultuda yapılacak bir projeksiyonla 2010 yılından 2030 yılına kadar %67'lik bir artışın olacağı tahmin edilmektedir.^{[81][82]}

ABD'de büyüme destekleyici ajan olarak düşük doz antibiyotik, ilk kez II. Dünya Savaşı'ndan sonraki yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. O dönemde hayvansal protein ihtiyacının karşılanması ve gıda güvenliğinin sağlanması (açlığın önlenmesi) teorik olarak antimikrobiyal direnç gelişme olasılığından daha önemli gerçek bir tehdit olarak algılanmıştır. Büyüme sonuçlarının oldukça etkileyici olması nedeniyle, hayvan yemlerinde yüksek miktarda antibiyotik kullanımı (200 g/ton yem) hızla tüm dünyada kabul görmüştür.^[83] Antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı direnç genlerinin seçilmesi; çiftlik hayvanlarının bir arada barındırılması nedeniyle direnç genlerinin hayvanlar arasında yayılması sonrasında 1960 ortalarında dirençli *Salmonella typhimurium* kökeninin şekillenmesi ve yayılımı sorunu ortaya çıkmıştır.^[84] O dönemde enfekte sığırlara bakım veren çiftlik çalışanlarına, veteriner hekimlere ve hatta enfekte sığırın sütünü tüketen bireylere enfeksiyon bulaşının tespiti, konunun toplum sağlığı yönünden ele alınmasını sağlamıştır. İngiltere Tarım ve Sağlık Bakanlığı tarafından atanan Swann komitesi antibiyotiklerin terapötik amaçlar dışında, büyüme destekleyicisi olarak hayvancılıkta kullanılmaması; insan ve hayvan sağlığından sorumlu ortak komisyonların görev alması tavsiyelerinde bulunmuştur. İngiliz hükümeti bu tavsiyelerin bir kısmını uygularken, tarım ve eczacılık alanındaki siyasi muhalefet ve ilaç sanayinin de etkisi ile bu önerilerin kabul edilmesi ve uygulanabilmesi uzun yıllar gerektirmiştir.^[84,85] Yirmi yıl sonra (1986' da) İsveç, Swann komitesi raporlarını dikkate alarak hayvancılıkta büyüme destekleyicisi olarak antibiyotik kullanımını yasaklayan ilk ülke olmuştur. Hayvan katkısı olarak kullanılan başlıca antibiyotikler bambermisin, basitrasin, monensin, salinomisin, virjiniamisin, tylosin, spiramisin, avilamisin, avoparsin, ardasin, efrotomisin, olakuindoks, karbadoksindir. Bu antibiyotiklerin önemli bir kısmı insanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılmakta olduğundan indirekt olarak bazı bilgilere sahip durumdayız. Bunlar büyüme faktörü olarak kullanılmaktadır. Hayvan yemlerinde kullanılan avoparsin, terapötik olarak insanlarda kullanılan ve aynı gruptan olan vankomisine ve teikoplanine çapraz direnç oluşturmaktadır. Avoparsin içeren yem kullanılan hayvanlarda vankomisine dirençli enterokok (VRE) izolasyonu sıklıkla.

2006 yılında, Avrupa Birliği ülkeleri genelinde, hayvan yemlerinde antibiyotik kullanımı tamamen yasaklanmıştır.^[86] Avrupa ülkelerinin aksine ABD gıda hayvanı üreticiliğinde büyüme faktörü olarak avoparsin kullanımını kanserojen olabileceği endişesiyle hiçbir zaman onaylamadığından ABD'de vankomisin dirençli enterokok (VRE) epidemiyolojisi oldukça farklıdır. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi ve Ulusal Hayvan Sağlığı Surveyans Sistemi ile insanlarda ve gıda hayvanlarında entegre bir şekilde direnç izlemi yapılmakta olup ABD'de 2002' den bu yana hayvanlarda VRE oranı sınırlanmıştır.^{[87],[88]}

2. Dirençli Mikroorganizmaların Hayvanlardan İnsanlara Bulaş

Dirençli patojenler gıda değeri olan kontamine hayvanlar ve hayvansal ürünlerin tüketilmesi ile insanlara bulaşabilmektedir. Türler arası bulaş yolları arasında; enfekte hayvanlarla direkt temas, kontamine hayvansal gıdaların tüketilmesi (et, balık, kümes hayvanları, süt ürünleri vb.) ve hayvansal atıklarla su kaynaklarının kontamine olması sonucu indirekt temas yer almaktadır. Bu atıkların gübre olarak kullanılması sonucu gıdalarla teması da bulaşa rol alan faktörler arasındadır.^[88,89] Son yıllarda yapılan çalışmalarda hayvansal gıdalarda çok sayıda dirençli bakteri ve direnç geni tespit edilmiştir.^{[90][91]} Gıdalarda dirençli patojenlerin bulunması halk sağlığı için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Gıda değeri olan hayvanlar zoonotik patojenlerin birincil rezervuarlarıdır. Süt ve süt ürünleri ile bulaşabilecek dirençli patojenler arasında en sık *S. aureus*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp. yer almaktadır. *S. aureus*, gıda kaynaklı hastalık etkenlerinin en önde gelen nedenleri arasında olup enterotoksijenik kökenleri et ve süt ürünlerini kontamine edebilmektedir. Bir çalışmada

2650 süt incelenmiş bunların %12.4' ünün *S. aureus* ile kontamine olduğu, bu kökenlerin %16.2'sinin de metisilin dirençli olduğu bildirilmiştir. Süt ve süt ürünlerinde penisilin ve oksasilin dirençli *Listeria monocytogenes* ve dirençli *Salmonella* spp. bildirimleri de mevcuttur. Etiyopya'dan bir çalışmada sığırların %10.7' sinde çok ilaca dirençli *Salmonella* spp. tespit edildiği bildirilmiştir.^[92] İlk kez 2015 yılında, *E.coli'* de plazmid üzerinde yer alan *mcr-1* (*mobilized colistin resistance-1*) geni tarafından kodlanan aktarılabılır kolistin direnci tanımlanmıştır. Birçok ülkede, hayvanlarda ve hayvansal gıdalarda *mcr-1* geni taşıyan izolatların daha sık tespit edilmesi ile direncin hayvan orjinli olduğu anlaşılmıştır. Bu direncin seleksiyonunda, domuzlarda ve kümes hayvanlarında yaygın kolistin kullanımının rol aldığı düşünülmektedir.^[93] Çok ilaca dirençli Gram olumsuz etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde kolistin önemi düşünüldüğünde sorunun boyutu daha net anlaşılmaktadır. Kökeni ne olursa olsun, direncin daha fazla yayılımını azaltmak için küresel tek sağlık yaklaşımı ile; güçlü antibiyotik yönetim programları uygulanarak, hayvanlarda ve insanlarda gereksiz kolistin kullanımı azaltılmalı, enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, hem veteriner hekimlikte hem de tıpta kolistin kullanımı ve direnci izlenmelidir. Antibiyotik direnç sorununun, özellikle antimikrobiyal kullanımı ile ilgili düzenlemelerin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğu bildirilmektedir. Dirençli etkenlerin hayvanlardan insanlara bulaşımın gösterilmesi ile bu konu küresel bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmış ve çözüm önerileri ile ilgili çeşitli rehberler yayınlanmıştır.^[94]

3. Veteriner Hekimlikte Antibiyotik Direncini Önleme Stratejileri

Global olarak iş birliği içerisinde bireysel, toplumsal, lokal, bölgesel, ulusal ve uluslararası düzeyde antibiyotik direncini önlemeye yönelik stratejiler belirlenip düzenlemeler yapılmalı ve uygulanmalıdır. Özünde tüm stratejiler; akılcı antibiyotik kullanımının sağlanmasını, gıda değeri olan hayvanlarda terapötik amaç dışında antibiyotik kullanımının önlenmesini, antibiyotiklerin reçetesiz satışının engellenmesini, entegre survekans sistemleri ile direnç verilerinin takibini hedeflemektedir. Bu hedefi gerçekleştirmek için, DSÖ, Dünya Hayvan Sağlığı Teşkilatı (OIE) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) Tek Sağlık yaklaşımını benimsemiştir. DSÖ, 2015 yılında antimikrobiyal direnç (AMD) sorununa yönelik Küresel Eylem Planı hazırlamıştır.

Akılcı antimikrobiyal kullanımını sağlamak amacıyla ülkemizde tıpta kullanılan ilaçlar için elektronik reçete sistemine geçilmiştir. Benzer şekilde hayvan sağlığı hizmetlerinde kullanılacak ilaçlar için de e-reçete ve ilaç takip sistemine geçilmesi kararlaştırılmıştır. 2017 yılında pilot uygulama başlatılmış; 2018 yılından itibaren de tüm Türkiye'de yaygınlaştırılması kararlaştırılmıştır.

AMD gelişiminde bir diğer unsur da gıda hayvanlarında antibiyotiklerin terapötik amaç dışında kullanımı sonucu patojenlerin suboptimal dozda uzun süre antibiyotiğe maruz kalması ve dirençli patojenlerin seçilmesidir. OIE'nin 2012'de yaptığı araştırmada; OIE üyesi ülkelerin sadece %27'sinde hayvancılıkta antimikrobiyal kullanımının kaydedilebileceği resmi takip sistemi olduğu saptanmıştır.^[95] DSÖ 2017'de yayınladığı gıda hayvanlarında tıbbi önemi olan antimikrobiyallerin kullanımı ile ilgili rehberde; gıda endüstrisi ve çiftlik düzeyinde, gelişmenin hızlandırılması ve koruyucu amaçla sağlıklı hayvanlarda tıbbi önemi olan antibiyotik kullanımının tamamen kısıtlanması gerektiğini bildirmektedir. Bununla birlikte özellikle insan sağlığı için kritik önemi olan antibiyotiklerin gıda hayvanlarında tedavi amacıyla da kullanılmaması düşük öneri düzeyi ile tavsiye edilmektedir.^[95]

Sonuç olarak; antimikrobiyal direnci önleme noktasında yapılacak çalışmalar "**TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI**" içerisinde ele alınmalı, yürütülecek çalışmalar bir merkezde toplanarak "**KOORDİNASYON**" sağlanmalıdır. Sorun, kısa vadeli bir yaklaşımla çözülebilecek nitelikte değildir. Dolayısıyla uzun süreli mücadeleyi hedef alacak bir "**KARARLILIKLA**" çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

VIII. ANTIMİKROBİYAL "YÖNETİŞİM" PROGRAMLARI

Antimikrobiyal direnç oranlarında hızlı artış, çok ilaca dirençli hatta panrezistan bakterilerin ("superbug") ortaya çıkması, yeni keşfedilen veya geliştirilen antibiyotiklerin azlığı, daha kapsamlı, eşgüdümlü, çok yönlü ve disiplinler arası programların uygulanmasını gerektirmektedir.^[96]

Dirençli bakterilerin neden olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların ABD'de doğrudan 20, dolaylı 35 milyar dolar ek harcamaya neden olduğu bildirilmektedir.^[97]

ABD'de eski Başkanı Obama'nın himayesinde antibiyotik direncini önleme ve kontrol konusunda 2014 yılında başlatılan çalışmalar, 2015 yılında bir ulusal eylem planı hazırlanmasıyla sonuçlanmıştır.

Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini tamamen önlemek mümkün değildir; ama uygun politikalara göre alınacak önlemlerle direnç azaltılıp kontrol edilebilir. Bu amaca hizmet etmek için yapılacakların bir kısmı uluslararası işbirliği gerektirirken, kurumsal düzeyde yapılacak eylemler de mevcuttur.^[98]

Direnç gelişimine karşı uzun vadeli stratejik, en önemli önlemlerden biri "antimikrobiyal yönetim programlarıdır (AYP)". Antimikrobiyal yönetim; antimikrobiklerden en uygununun (ikincil "kollateral" hasara en az neden olacak, ilgili enfeksiyon hastalığının tedavisi için uygun antimikrobik madde), uygun doz, yol ve süreyle uygulanmasını sağlamak için yapılan girişimler ve bunları sağlayacak süreçler bütünüdür^{[41],[49]}. AYP'de beklenen başarıya ulaşmada temel ilke, enfeksiyonların önlenmesi ve antimikrobik yönetiminin birlikte uygulanmasıdır.^[99]

Antibiyotik direncinin ilk saptanmaya başlandığı yıllarda konuya "bir sorun var" denerek dikkat çekilmiş; daha sonraki yıllarda uygun antibiyotik kullanımı (1970), antimikrobiyal yönetim (management), antibiyotik kontrol programı kavramları gündeme gelmiş, nihayetinde soruna son yıllarda antimikrobiyal "stewardship" programlarıyla çözüm aranmaktadır.^[100]

Dünya genelinde hastanede yatan hastaların yaklaşık üçte biri antibiyotik kullanılmakta olup bunların da %30 - 50'si uygunsuz [yanlış antibiyotik seçimi, direnç gelişmiş antimikrobik maddenin kullanılması, "aşırı" tedavi (kapsam, süre ya da doz), yetersiz tedavi (kapsam, süre ya da doz)] kullanılmaktadır.^[96]

Etkili bir antimikrobiyal yönetim programı ile direnç zaman içinde azalır, hastalarda görülen istenmeyen yan etkiler ve antibiyotik ilişkili maliyet azalır. Hastanedeki harcamaların yaklaşık %30'unu oluşturan antibiyotiklerin toplam maliyet içindeki payı %10'a kadar düşürülebilir .

Antimikrobiyal yönetim programlarının amacı antibiyotik reçete etme kalitesini geliştirerek, uygun, akılcı antibiyotik kullanımını sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için konulan hedefler tablo 9' da sunulmuştur.

Ülke düzeyinde antibiyotik yönetimi

Ülkemiz, Avrupa'da en fazla antibiyotik kullanan ve en yüksek direnç oranlarına sahip ülkeler arasındadır. Sağlık Bakanlığı'nın değişik birimlerinde konuyla ilgili çalışmalar başlatılmıştır. AYP'ları, ülke düzeyinde ve sağlık kurumları düzeyinde planlanmalı, ilgili kurumlar aracılığıyla uygulamaya sokulmalıdır. Konuya ülkede sağlık otoritesi olan Sağlık Bakanlığının sahip çıkması, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ile ortak çalışma yapması gereklidir. AYP' nin ülke çapında daha iyi ve etkili uygulanmasının yolu, konunun Cumhurbaşkanlığı'nın himayesine alınması, ilgili bakanlıklar ve başta tıp vb sağlık bilimleri alanında birimleri olan üniversiteler olmak üzere paydaşlarla sıkı işbirliği gereklidir.

Dünya tecrübeleri çerçevesinde AYP için ulusal ölçekte öncelikle yapılması gerekenler tablo 10'da özetlenmiştir.^[101] Dünyada AYP kapsamında yürütülen ve başarı sağlanmış düzeltici faaliyetler arasında; hizmet sunanlar ve halkın eğitimi, reçetelerin sürekli izlenmesi, değerlendirilmesi ve geri bildirim (gözetim mekanizması), fiyatlandırma, geri ödeme ve ilaçların kullanımına ilişkin ulusal ilaç politikaları (kısıtlayıcı politikalar) en önemlileridir.

Hastanelerde/sağlık kuruluşlarında antimikrobiyal yönetim

Hastanelerde AYP' nin temel öğeleri arasında; direnç süreyansı, uygun antibiyotik kullanımının sağlanması ve etkili enfeksiyon önleme ve kontrol programlarının uygulanması yer almaktadır. AYP uygulaması için yapılması gerekenler tablo 11'de, AYP kapsamındaki uygulamalar tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 11 ve 12'de belirtilen faaliyetlerin uygulanmasını sağlamak üzere Antimikrobiyal Yönetişim ekibi oluşturulmalıdır.

İlgili ekip "multidisipliner" bir yapılanmaya sahip olmalıdır.^{[49][100]} (Tablo 13).

Tablo 13'te ideal üye bileşimi gösterilen AYP ekibinin temel üyeleri; enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı ile klinik eczacıdır. Ülkemizdeki yapılanma gereği, süreyanstaki görevleri dikkate alınarak hastane enfeksiyon kontrol hemşirelerinin de ekipte temsil edilmesi önemli ve gereklidir. Antimikrobiyal yönetim ekibinin, ülkemizde Hastane Enfeksiyon Kontrol Komiteleri içinde Antimikrobiyal Yönetişim Alt Komitesi/Komisyonu şeklinde yapılanması uygun olacaktır.

Antimikrobiyal Yönetişim Programını Değerlendirmek için Ölçütler

AYP uygulanması amacıyla yapılan girişimlerin/işlemlerin antibiyotik kullanımı üzerine etkisinin değerlendirilebilmesi için antibiyotik kullanımının (toplam kullanılan antibiyotik miktarı, hedeflenmiş antibiyotik kullanım miktarı, tedavi süresi, oral/iv uygulama oranı ilaç harcamaları) ölçülmesi; antibiyotik değişimiyle ilgili sonuçların (maliyet, antibiyotik kullanım günü, belirli antibiyotiklerin reçetelenme pratiğinde değişiklikler, çok ilaca dirençli bakteri veya *C. difficile* durumunda değişimler...) ölçülmesi önemlidir. İlgili ölçütler kurumlar arası kıyaslama (benchmarking) için de imkan sağlar. Konuyla ilgili kullanılabilir ölçütler tablo 14'de özetlenmiştir.^{[102][103]}

AYP'larının etkili şekilde yürütülmesi, değerlendirme ölçütlerinin elde edilerek kurumların kendi içinde ve diğer kurumlarla kıyaslanabilmesi, kayıtların elektronik olarak tutulması, verilerin aynı yolla analizi ve klinik karar destek sağlamak için informatik ve teknolojiden yararlanmak gereklidir.^[104]

Özetle; antimikrobiyal yönetim programlarının ülke çapında etkili bir şekilde uygulanabilmesi Cumhurbaşkanlığının himayesinde, Sağlık Bakanlığı, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ve başta tıp fakültesi ve/veya diğer sağlık bilimleri konusunda fakülteleri olan üniversiteler ve diğer paydaşlar arasında yapılacak ileri ve sürekli işbirliği ile mümkündür. Konunun uluslararası ilişkiler boyutu da süreçte dikkate alınmalıdır.

IX. ANTİBİYOTİK KULLANIMINI RASYONALİZE ETMEK İÇİN TEMEL ÖNERİLER Dünya'da ve ülkemizde toplum ve hastanelerde uygulanan enfeksiyon kontrol önlemlerinin başlıcaları arasında bağışıklama programının genişletilmesi, bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim, hastane enfeksiyonlarının izlenmesi, hekim ve hemşirelerin sertifikalandırılması ve enfeksiyon kontrol komitelerinin kurulması sayılabilir.

Rasyonel antibiyotik kullanımı ile ilgili temel öneriler şu şekilde sıralanabilir;

1- Antibiyotik kullanım endikasyonu belirlenmelidir

Her hastadan ayrıntılı bir öykü alınmalı ve fizik muayene titizlikle yapılmalıdır. Enfeksiyon odağı araştırılmalı ve antibiyotik kullanım endikasyonu net hale getirilmelidir. Bakteriyel enfeksiyon için klinik bulgu yoksa antibiyotik verilmemelidir. Enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın saptanması ve etkene özgül tedavi verilmesi tedavide esastır. Ampirik antibiyotik tedavisi ise kültür sonuçlarının beklenmesinin zararlı sonuçlar doğuracağı sepsis, akut bakteriyel menenjit, febril nötropeni gibi ciddi seyirli enfeksiyonlarda; sinüzit, otit gibi kültür alınmanın zor olduğu enfeksiyonların varlığında kullanılmaktadır. Profilaktik tedavide; enfeksiyon gelişmeden önce antibiyotik verilerek riskin azaltılması veya ortadan kaldırılması amaçlanır. Cerrahi veya cerrahi dışı profilaksiste rehberlerde belirlenen önerilere uyulması önem taşımaktadır.^[105]

2-Antibiyotik tedavisine başlamadan önce gerekli klinik örnekler alınmalıdır

Etken mikroorganizmanın gösterilmesi uygun antibiyotiğin uygun dozda verilmesini ve tedavi süresinin optimizasyonunu sağlayacaktır. Alınan klinik örnekler mikrobiyolojik inceleme için, doğru zamanda, uygun bölgelerden ve gerekli miktarlarda alınmalı ve Mikrobiyoloji laboratuvarına uygun taşıma şartlarında en kısa sürede ulaştırılmalıdır. Kültürde üreyen bakterinin gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadığı değerlendirilmeli, kolonizasyon veya kontaminasyon olasılığı da göz ardı edilmemelidir. Gereksiz kültür alınması veya örnek kalitesinin yeterli olmaması gibi durumlarda elde edilecek sonuçların antibiyotiklerin yanlış kullanılmasına neden olabileceği akılda tutulmalıdır.^[106,107]

3-Enfeksiyon odağına, konakçı özelliklerine ve lokal mikrobiyolojik verilere göre ampirik antibiyotik tedavisi planlanmalıdır

Hastalığın ciddiyeti, hastanın özellikleri (yaş, alerji öyküsü, alta yatan hastalıklar, gebelik, emzirme durumu, immün direnci, bir hastalığa predispozisyonu olup olmadığı), antibiyotik kullanma öyküsü, dirençli bakteri ile kolonizasyon öyküsü, enfeksiyonun kaynağı (toplum veya hastane kaynaklı), invaziv alet kullanımı, olası etken mikroorganizmalar, bölgenin ve hastanenin mikroorganizma direnç profilinin bilinmesi ampirik tedavide yol gösterici unsurlardır. Hayati tehdit eden ciddi seyirli enfeksiyonlarda uygun antibiyotik tedavisine bir saat içinde başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlarken klinik tanı, önerilen antibiyotik, dozu ve süresi hasta dosyasına yazılmalıdır.^[108]

4-Doğru antibiyotiğin en uygun yoldan, en etkili dozda ve sürede verilebilmesi için antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bilinmelidir

Tedavinin başarılı olabilmesi için hedeflenen mikroorganizmaya *in vitro* etkinliği gösterilmiş bir antibiyotığın, enfeksiyon odağında tedavi dozunda bulunması gereklidir. Lipofilik antibiyotiklerin oral emilimi yüksek, dağılım hacmi geniş, hücre içi geçişi yüksek olup karaciğerde metabolize edilirler. Bu nedenle hücre içindeki patojenlere etkilidirler. Aynı zamanda kanlanmasız az olan hasarlı dokularda da yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler. Hidrofilik antibiyotiklerin ise dağılım hacmi az, hücre içine geçişi düşük olup böbreklerden değişmeden atılırlar. Seftriakson, ertapenem, daptomisin, teikoplanin gibi yüksek oranda proteinlere bağlanan antibiyotiklerde, hastadaki protein seviyelerindeki değişikliklerin antimikrobiyal etkinliği değiştirebileceği akıldan bulundurulmalıdır. Antibiyotikler zaman bağımlı veya konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösterirler. Beta laktam antibiyotikler, linezolid gibi zaman bağımlı etki gösteren ilaçlarda; hasta serumundaki antibiyotik seviyesinin etken mikroorganizma için bildirilen minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin üzerinde kalan zaman dilimi (t/MIK) bakterisidal etkiden sorumludur. Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler, sık aralıklarla veya uzun infüzyonlarla verilerek antibiyotik seviyesinin olabildiğince geniş zaman diliminde MIK üzerinde tutulması hedeflenir. Aminoglikozidler ve daptomisin gibi konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerde ise; ulaşılabilir en yüksek serum konsantrasyonları (C_{max}/MIK) bakterisidal etkiden sorumludur. Maksimum bakterisidal etki için verilebilecek en yüksek antibiyotik dozunun başlangıçta verilmesi hedeflenir. Konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotiklerin serum konsantrasyonları yükseldikçe post-antibiyotik etki süreleri de uzar. Florokinolon, polimiksin, tetrasiklin grubu antibiyotiklerde ise 24 saatte MIK üzerindeki eğri altında kalan zaman (AUC_{0-24}) önemlidir. ^[108]

5- Tedavide kollateral hasar geliştirme riski düşük antibiyotikler tercih edilmelidir

Antibiyotiklerin bakteriyel ekolojide saptanan istenmeyen etkileri kollateral hasar olarak tanımlanır. Antibiyotiklerin tümü dirençli kökenlerin seçilmesi yol açabilir. Bazı antibiyotiklerde bu etki daha güçlü olup farmokinetik ve farmodinamik özellikleri kollateral hasarda önemli rol oynar. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemler kollateral hasarla en sık ilişkilendirilen antibiyotiklerdir. Aminoglikozidler, β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri ve makrolidler ise kollateral hasar riski düşük olan antibiyotikler arasındadır. ^[108,109]

6- Kombine antibiyotik tedavisine nadiren başvurulmalıdır

Kombinasyon tedavileri odak belirlenemeyen ciddi seyirli enfeksiyonlarda geniş spektrum sağlamak, sinerjizm elde etmek, antibiyotiklere karşı direnç gelişimini yavaşlatmak ve bazı hastalıklarda relaps oranını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ve *K. pneumoniae* hastanelerde en sık saptanan çok ilaca dirençli veya mevcut antibiyotiklere dirençli (panrezistan) patojenlerdir. Bu çoklu direnç gösteren patojenlere bağlı ciddi sepsis / septik şok gelişen hastalarda, immün direnci zayıf veya febril nötropenik septik hastaların ve yoğun bakım ünitesinde yatan septik hastaların tedavisinde kombinasyon tedavilerinin kullanılması önerilmektedir. Kullanılan kombinasyon tedavilerinin etkinliğini irdeleyen randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. ^{[105],[110]}

7- Enfeksiyon odağı mümkünse hızla ortadan kaldırılmalı veya kontrol altına alınmalıdır

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, apse, kolanjit gibi enfeksiyon odağı saptanan hastalarda kaynak elimine edilmeli veya kontrol altına alınmalıdır. Septik hastalarda ideal 12 saat içerisinde kaynak kontrolünün yapılmasıdır. Gram olumsuz bakteriler, *S. aureus*, enterokok, kandida ve mikobakterilere bağlı enfekte santral venöz kateterlerin çekilmesi önerilir. Kateteri kurtarmak için başlanan uygun antibiyotik tedavisine rağmen 72 saat sonra halen kan kültüründe üreme devam ediyorsa santral venöz kateter çekilmelidir. ^[107]

8-Hastalar kültürlerin, hızlı testlerin ve moleküler testlerin sonuçları ile 48-72 saat içerisinde tekrar değerlendirilmelidir

Antibiyotik ihtiyacının devam edip etmediğinin belirlenmesi, hedefe yönelik daha dar /geniş spektrumlu antibiyotiklere geçilmesi, oral tedavi veya ayaktan antibiyotik tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi için hasta tedavinin 48-72. saatinde yeniden değerlendirilmelidir. Oral antibiyotik tedavisi; damar yoluna bağlı gelişen komplikasyonları azaltması, maliyet etkin olması ve hastanın taburculuğunu hızlandırması nedeniyle tercih edilmelidir. ^[108]

9- Antibiyotikler maksimum etkiyi sağlayan minimum sürede verilmelidir

Kısa süreli tedavi, hasta memnuniyetini ve tedavi uyumunu artırmakta, yan etkileri ve maliyeti azaltmaktadır. Hastanın tedavi yanıtına ve etken mikroorganizmaya göre tedavi süreleri değişiklik gösterse de kaynak kontrolü iyi yapılmış intra-abdominal enfeksiyonlarda 4-7 gün yeterli kabul edilmektedir. Hastaneye yatışı gerektiren komplike idrar yolu enfeksiyonu veya akut piyelonefrit tedavisinde 7-10 gün, toplum kökenli pnömonide 5-7 gün, ventilatör ilişkili pnömonide 8 gün tedavi süresinin yeterli olduğu literatürde bildirilmiştir. Prokalsitonin antibiyotiklerin kesilmesinde klinisyenlere yardımcı olabilecek önemli bir belirteçtir. ^[111]

X. ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ AZALTMAYA YÖNELİK BAŞARI HİKAYELERİ

Antibiyotiklerin yoğun ve uygun olmayan kullanımı ile direnç gelişimi ve yayılması arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki zorluk nedeniyle en mantıklı çözüm antibiyotik kullanımının iyi yönetilmesidir. ^[112] AMD sorunu için global çözümler gerekmektedir. Antimikrobiyal (AMY) ise bu sorunun çözümünün temel taşıdır. ^[113] AMY, antibiyotik direncinin önlenmesi ve azaltılmasında oldukça önemli olmakla birlikte, tek başına çözüm olarak kabul edilmemeli, beraberinde enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır. ^[114] Tüm antibiyotiklerin ve spesifik antibiyotik gruplarının kullanımındaki azalma, en önemlisi çok ilaç dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların sıklığında azalma ve nihayetinde mortalitedeki azalma AMY'nin başarısını belirler. ^[106] DSÖ, uygun antibiyotik kullanımını; maksimum klinik ve tedavi etkisini maliyet etkin yaparken ilaç ilişkili toksisite ve antimikrobiyal direnç gelişimini minimumda tutmak olarak tanımlamıştır. ^[115] Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), hastanelerdeki antibiyotik yönetim programlarının geliştirilmesi için kanıta dayalı tıp bakışıyla bir kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuzda patojen mikroorganizmaların seçilmesini ve direncin ortaya çıkmasını önlemek hedeflenmiştir. ^[116] Bu bölümde; dünya çapında uygulanan AYP'de başarı gösteren bazı ülkelerin öyküleri anlatılmıştır.

Antibiyotik Direncini Azaltmaya Yönelik Başarı Hikayeleri

Avustralya

Avustralya'da AYP hastanelerde etkin bir şekilde uygulanmaktadır. Avustralya hükümetine bağlı sağlık bakımı kalite ve güvenlik komisyonu, AMD sürveyansını yapmakta ve antibiyotiklerin kullanım önceliğini belirlemektedir. Antimikrobiyal yönetişi, 2013'den beri sağlık bakım merkezlerinin akreditasyon kriteri olarak kullanılmaktadır. ^[106] Florokinolonların

AMD seçimi ve yayılmasında önemli bir etkisi olduğunun erken farkındalığı sonucu hazırlanan rehberlerde bu ilaç alternatif bir seçenek olarak sunulmuş ve kullanımı çok spesifik endikasyonlarla sınırlandırılmıştır. Sonuçta Avustralya yüksek gelirli ülkeler arasında kinolon kullanımı en az olan ülke (0.6 DDD/1000 yatan hasta günü iken diğer Avrupa ülkelerinde 1 DDD/1000 yatan hasta günü) olmuştur. Toplum kökenli enfeksiyonlardaki *E. coli* izolatlarında direnç oranı %5.2 iken birçok Avrupa ülkesinde bu oran %15' lerde bulunmuştur.^[117]

Fransa

Ayaktan antibiyotik kullanımı en yüksek olan Avrupa ülkelerinden biri olan Fransa'da, son 10 yılda antibiyotiklerin uygun kullanımı için üç kez ulusal aksiyon planı hazırlanmıştır. (2001-2005, 2007-2010 ve 2011-2016).^[118]

İskoçya

İskoçya hükümeti 2008 yılında İskoç Antimikrobiyal Reçete Grubu'nu kurarak ülkedeki bütün sağlık kuruluşlarında ulusal AMY programının uygulanmasını sağlamıştır. Bu ulusal programın esas amacı direnç oranlarını azaltmak ya da artışına engel olmak, enfeksiyon hastalıklarında iyi klinik sonuçlar elde etmek, antibiyotiklerin toksik etkilerini azaltmak ve o dönemde ülkede epidemik olan *C. difficile* enfeksiyonu (CDE) oranlarını ivedilikle azaltmak idi. Dört antibiyotik grubunun kullanımı azaltılırken (sefalosporinler, siprofloksasin ve diğer kinolonlar, ko-amoksilav ve klindamisin) gerekli endikasyonlarda eski antibiyotik gruplarının (ko-trimoksazol, amoksisilin, tetrasiklinler ve aminoglikozidler) kullanımına ağırlık verilmiştir.^[119] Bu uygulama sonrasında birinci basamakta kullanılan antimikrobiyal ilişkili CDE oranlarında belirgin azalma olduğu görülmüştür. Uygulamanın başlamasından sonra 2009'da CDE oranları %38 iken 2012 yılında CDE'lerin %20.5'e düştüğü görülmüştür.^[120] Benzer şekilde Gram olumsuz bakteriyemi etkenleri değerlendirildiğinde GSBL üreten *E. coli* kökenleri 2009 yılında %7.5 oranında görülürken 2012 yılında bu oranın %6.6'ya düştüğü, GSBL & *K. pneumoniae* oranlarının da azaldığı raporlanmıştır (2009'da %8.8, 2012'de %6.4).^[120]

Güney Afrika

Afrika kıtasının AMD epidemiyolojisi, antibiyotik kullanım oranları ve AMY uygulamaları ile ilgili az sayıda veri bulunmaktadır. Güney Afrika'daki en büyük özel hastane grubunda ortaya çıkan karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* tehdidinin baş göstermesiyle uygulanmaya başlanan AMY programı 2010 yılından beri 55 hastanede uygulanmaktadır. Bu program kapsamında multidisipliner yaklaşım, workshop ve telekonferanslar organize edilmiş, rehberler oluşturulmuştur. Uygulamanın ilk üç ayında tüm antibiyotik gruplarının kullanımında belirgin azalma raporlanmıştır (%12.1 azalma DDD/1000 hasta günü).^{[106],[121]} Ancak programın sadece özel hastanelerde uygulanıyor olması nedeniyle ülke genelinde antibiyotik kullanım oranları hala yüksektir.

İsveç

İsveç ulusal AMY programını veterinerlik sektörü de dahil olmak üzere dünyada ilk uygulayan ülkelerden biridir. 1995 yılında uygulanmaya başlanan STRAMA (Swedish Strategic Programme Against Antibiotic Resistance) programı sayesinde İsveç antibiyotik kullanım düzeyi en düşük olan Avrupa ülkesinden biridir.^[122] STRAMA programının ilk 10 yılının değerlendirildiği bir çalışmada; diğer enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte uygulandığında total antibiyotik kullanımının azaltılmasında ve dirençli mikroorganizmaların yayılmasının önlenmesinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir.^[123]

Amerika Birleşik Devletleri

Yüksek gelirli ülkeler arasında toplumun antibiyotik kampanyaları ile eğitimini ilk yapan ülkedir. CDC'nin "Get Smart" programı 1995 yılında başlatılmıştır. Bu kampanyalar neticesinde özellikle pediatrik ve erişkin yaş grubundaki antibiyotik kullanımında azalma olmasına rağmen gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı özellikle makrolid ve kinolon grubunda halen yaygın ve yüksektir.^[106] Her geçen gün büyüyen ve tehlikeli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olan AMD sorunu için 2009'da yapılan zirve toplantısında "transatlantic task force on antimicrobial resistance (TATFAR)" kurulmuştur. CDC'nin "Get Smart" programı ile ECDC "Antibiyotik Farkındalık Günü" kampanyaları ile Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği koordine hareket etmeye başlamışlardır. Ekim 2011'de AMD için 17 öneri belirlenmiştir. Bu öneriler üç ana kategoride değerlendirilebilir. Antimikrobiyallerin tıp ve veterinerlik alanlarında uygun kullanımı, sağlık hizmeti ilişkili ve toplum kökenli dirençli enfeksiyonları önleme ve yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesinin desteklenmesi ile AMD sorununa acilen odaklanmak gerektiği belirtilmiştir. Uygulanmakta olan TAFTAR programının hedeflerine ne kadar ulaşacağı yapılacak olan çalışmalarla gösterilecektir.

Türkiye

Ülkemizde 2003 yılında uygulamaya giren Bütçe Uygulama Talimatı (BUT) ile antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının kısıtlanması hedeflenmiştir. Kısıtlama politikasının etkilerin araştırıldığı çalışmalarda kullanılan antibiyotik miktarlarında azalma ve direnç oranlarında düşme olduğu gösterilmiştir.^{[124],[125],[126]}

Kısacası, MDR mikroorganizmaların ortaya çıkmasının ve yayılmasının engellenmesinde etkili AMY programları kilit rol oynamaktadır. Farklı coğrafya ve sosyoekonomik koşullarda AMY ile ilgili aktiviteler başarı ile uygulanmaktadır.

XI. ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ AZALTMADA BAŞARISIZ MÜDAHALELER VE

ÖRNEKLER

Antibiyotik direncini azaltmaya yönelik yapılan müdahalelerin bazıları etkili olurken bir kısmı ise başarısız olmuştur. Direnci azaltmada etkinliği tartışmalı olan müdahalelerin başlıcaları antibiyotik rotasyonu, antibiyotik kombinasyonu ve antibiyotik tüketiminin azaltılması kampanyalarıdır.

1. Antibiyotik Rotasyonu

Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin veya antibiyotik gruplarının belirli aralıklarla değiştirilmesi prensibine dayanır.^[127] Antibiyotik rotasyonunun direnci azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, aksini bildiren çalışmalar da vardır. Yoğun bakım ünitesi hastalarında yapılan bir çalışmada siklik antibiyotik kullanımının Gram olumsuz bakterilerde anlamlı bir direnç değişimine neden olmadığı gösterilmiştir.^[127] antibiyotik rotasyon uygulamasının vankomisin dirençli enterokok sıklığı açısından da yararlı etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.^{[127],[128],[129]} Yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada; rotasyonel antibiyotik uygulamasının antimikrobiyal direnç açısından faydalı etkisi tespit edilmemiştir.^[128] Yine antibiyotik rotasyonunun direnç oranlarını düşürmeyeceği, sadece dirençte dalgalanmalara yol açacağı da ileri sürülmektedir.^[130] Avrupa'da altı ülkede sekiz yoğun bakım ünitesinde yapılan yakın tarihli geniş kapsamlı bir

çalışmada da; antibiyotik rotasyonunun Gram olumsuz bakterilerde direnç azalmasına yol açmadığı bildirilmiştir.^[131] Antibiyotik rotasyonunun çeşitli riskleri de beraberinde getirdiği unutulmamalıdır. Nitekim bir çalışmada, rotasyonel antibiyotik uygulaması esnasında dirençli *P. aeruginosa* salgını ile karşı karşıya kalındığı bildirilmiştir.^[131] Tüm bu çalışmaların neticesinde antibiyotik rotasyonu uygulamalarının bakterilerde direnç azalmasına yol açmadığı ve antibiyotik direnciyle mücadelede başarısız bir müdahale olduğu söylenebilir.^[132,133]

2. Antibiyotik Kombinasyonu

Kombine antibiyotik tedavisi, geniş spektrum sağlaması ve birden fazla etki mekanizması ile dirençli sub-populasyonların oluşmasını engelleyerek, antibiyotik direncinde azalma sağlayabilmektedir. Tüberküloz tedavisi bu duruma verilebilecek örnekler arasındadır.^[134,135] Ancak antibiyotik kombinasyonlarının hastane enfeksiyonlarında direnç gelişimi üzerindeki etkileri tartışmalıdır, hatta bazı çalışmalarda dirençli kökenlerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.^{[136][137]} Yine kombinasyon tedavilerinin klinik sonuçlar üzerinde iyileştirici etkinliği tartışmalıdır.^[138] Bu nedenle tüberküloz tedavisi dışında, kombinasyon tedavileri bakterilerdeki antibiyotik direncini azaltmada başarısız bir müdahale olarak kabul edilebilir.

Antibiyotik Tüketiminin Azaltılması Kampanyaları

Dünya çapında değişik ülkelerde antibiyotik kullanımının azaltılması ile ilgili farklı kampanyalar düzenlenmiş ve halen düzenlenmektedir. Bu kampanyalarla amaçlanan hedeflerden birisi de, antibiyotik tüketiminin azaltılması ile birlikte antibiyotik direncinin önüne geçmek ve dirençli mikroorganizma sıklığını azaltmaktır. Ancak total antibiyotik kullanımının azaltılmasını hedefleyen bu tür kampanyaların antibiyotik direncini azaltmadaki etkinlikleri tartışmalıdır. Fransa’da yapılan bir çalışmada 2002-2003 yılları arasında düzenlenen antibiyotik tüketiminin azaltılması kampanyası incelenmiştir.^{[139][140]} Bu çalışmada bu yıllarda antibiyotik tüketiminin azalmasına rağmen stafilocok kökenleri içerisinde metisilin direncinin hem toplum hem de hastane kökenlerinde arttığı tespit edilmiştir. Yine 1990-2007 yılları arasında yüksek gelirli ülkelerde yapılan halkı ve hekimleri hedef alan ve 22 kampanyayı inceleyen bir derlemede bu kampanyaların antibiyotik kullanımını azalttığı ancak antibiyotik direncinin üzerindeki etkisinin net olarak değerlendirilmediği ifade edilmiştir.^[141] Bu nedenle antibiyotik tüketiminin azaltılması kampanyaları diğer bileşenlerle (hastane, toplum, veteriner hekimlik ve tarımsal faaliyetler vs.) koordineli bir şekilde yapılmalıdır. Bu kampanyaları takiben sadece total antibiyotik tüketimi değil, sınıf spesifik antibiyotik kullanımındaki ve bakteriyel dirençteki değişimler de izlenmelidir. Ülkemizde son 20 yılda bir çok uygulama devreye girmiştir. Ülkemizde planlanan ve yürütülmekte olan kampanyaların da bu çalışmadaki veriler göz önüne alınarak yapılması tercih edilmelidir.^[141] Ülkemizde son yıllarda antibiyotik tüketimini organize etmek üzere yapılan başlıca uygulamalar tablo 15’de özetlenmiştir.

Sonuç olarak; Türkiye’de ve hatta tüm Dünyada daha iyi planlanmış geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. ‘Antibiyotik çağının sonu mu geldi?’ tartışmalarının yaşandığı günümüzde, antibiyotik yönetişimi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemi daha da artmaktadır. Ülkemizde sağlık hizmetlerinde, antibiyotik yönetişimini ve yönetim kültürünü yaygınlaştıracak uygulama ve politikalar gereklidir. Bu konuyla ilgili olarak bakanlıklar, sivil toplum örgütleri, basın ve üniversiteler işbirliği içinde olmalıdır.

Kaynaklar

- 1 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 2 Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352:544–45.
- 3 Laxminarayan R, Mouton RP, Pant S, Brower C, Røttingen J-A, Klugman K, Davies S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387:168–75.
- 4 Kahn LH. Antimicrobial resistance: a One Health perspective. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111:255–60.
- 5 Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40:437–63.
- 6 Metan G, Akova M. Reducing the impact of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on vulnerable patient groups: what can be done? *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:555–60.
- 7 Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.12.020.
- 8 Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline - pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:257–67.
- 9 Doi Y, Bonomo RA, Hooper DC, Kaye KS, Johnson JR, Clancy CJ, Thaden JT, Stryjewski ME, van Duin D, Gram-Negative Committee of the Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG)a. Gram-Negative Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis*. 2017;64:S30–35.
- 10 Questions linked to Humphreys H, Becker K, Dohmen PM, Petrosillo N, Spencer M, van Rijen M, Wechsler-Fördös A, Pujol M, Dubouix A, Garau J. *Staphylococcus aureus* and surgical site infections: benefits of screening and decolonization before surgery. *J Hosp Infect* 2016;94:296–305. *J Hosp Infect*. 2017;95:128.
- 11 Humphreys H. *Staphylococcus aureus*: The enduring pathogen in surgery. *Surgeon*. 2012;10:357–60.
- 12 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 13 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 14 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 15 Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, O’Brien KL, Campbell H, Black RE. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381:1405–16.

- 16 Kim YK, LaFon D, Nahm MH. Indirect Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccines in National Immunization Programs for Children on Adult Pneumococcal Disease. *Infection & Chemotherapy*. 2016;48:257.
- 17 Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM, International Collaboration on Enteric Disease "Burden of Illness" Studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:882–89.
- 18 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>.
- 19 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 20 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 21 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 22 Healthcare-Associated Infection Data Reports | HAI | CDC [Internet]. 2018. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/surveillance/data-reports/index.html>.
- 23 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 24 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf.
- 25 Türkiye Halk Sağlığı Kurumu - Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı - Bakteri Tanımlama ve ADT Standart Uygulama Prosedürleri - ADT-SUP [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/uamdss/adt-sup.html>.
- 26 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <http://uamdss.thsk.gov.tr/>.
- 27 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://uamdss.thsk.gov.tr/>.
- 28 Home. 2018. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <http://www.euro.who.int/en/home>.
- 29 Home. 2018. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <http://www.euro.who.int/en/home>.
- 30 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Sep 15. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/323568/CAESAR-Annual-report-2016.pdf.
- 31 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR%202016_Final-with-cover-for-web-2017.pdf.
- 32 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 15. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf.
- 33 WHO | Global action plan on AMR. 2016. Last accessed date: 2018 Feb 15. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>.
- 34 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Sep 15. Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/10/VER%C4%B0LERLE-ANT%C4%B0B%C4%B0YOT%C4%B0K-KULLANIMI-Ecz-Mesil-AKSOY.pdf>.
- 35 Rogers Van Katwyk S, Van Katwyk SR, Grimshaw JM, Mendelson M, Taljaard M, Hoffman SJ. Government policy interventions to reduce human antimicrobial use: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017;6. doi:10.1186/s13643-017-0640-2.
- 36 Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, Amalfitano ME, Topal J, Bassetti D. The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:529–34.
- 37 Kurt H, Karabay O, Birengel S, Memikoglu O, Yılmaz Bozkurt G, Yalçı A. Effects of legal antibiotic restrictions on consumption of broad-spectrum beta-lactam antibiotics, glycopeptides and amphotericin B. *Chemotherapy*. 2010;56:359–63.
- 38 Aykan SB, Çiftçi İH. [Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis]. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47:603–18.
- 39 Çelikkilek N, Gözalan A, Özdem B, Kirca F, Açıkgöz ZC. Extended-Spectrum Beta-Lactamase Production by Enterobacteriaceae Isolates From Urine Cultures of Outpatients: Results of a 7-Year Follow-Up. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49:259–65.
- 40 Soysal A, Yağar F. AKILCI İLAÇ KULLANIMI İLE İLGİLİ HASTANE BAZINDA YAPILAN ÇALIŞMALARIN ASİSTAN HEKİMLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *International Journal of Management Economics and Business*. 2018;14:0–0.
- 41 Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshipP). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:793–98.
- 42 Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control*. 2006;34:S55–63; discussion S64–73.
- 43 Parker SK, Hurst AL, Thurm C, Millard M, Jenkins TC, Child J, Dugan C. Anti-infective Acquisition Costs for a Stewardship Program: Getting to the Bottom Line. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1632–37.
- 44 Aykan ŞB, Çiftçi İH. Antibiotic Resistance Patterns of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Cultures in Turkey: A Meta-Analysis. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47:603–18.
- 45 World Health Organization, WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Center for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Introduction to Drug Utilization Research. , 2003.
- 46 Voitkevicius D. Rates by country [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Last accessed date: 2018 Mar 16. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>.
- 47 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Sep 13. Available from: <http://www.akilciilac.gov.tr/wp->

content/uploads/2017/08/aik-agsts-bltn-son.pdf.

48 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 16. Available from:

<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/antimicrobial-medicines-consumption-amc-network.-amc-data-20112014-2017>.

49 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159–77.

50 Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, Oh M-D, Choe K-W. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:760–66.

51 Battle SE, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and hospital length of stay in Gram-negative bloodstream infections: stratification by prognosis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:299–304.

52 Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, Tumietto F, Cristini F, Trapani F, Gaibani P, Viale P. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine*. 2014;93:298–309.

53 Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18:596.

54 Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0137252.

55 Bowers DR, Liew Y-X, Lye DC, Kwa AL, Hsu L-Y, Tam VH. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1270–74.

56 Berkowitz NM, Spaeder MC, DeBiasi RL, Campos J, Singh N. Empiric Monotherapy Versus Combination Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1203–6.

57 Kömür S, Ulu A, Kurtaran B, Türkoğlu BÖ, İnal AS, Kuşçu F, Belgin B, Kılıç F, Çiçekdemir HY, Bozkurt S, Gürel D, Aksu HSZ, Tasova Y. Bir Günlük Nokta Prevalans ile Bakış: Cerrahi Profilaksi Uygun mu? Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi. 2016;7. doi:10.17944/mkutfd.67968.

58 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Sep 14. Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/226492>.

59 Karabay O. ANTİBİYOTİK KULLANIMINDA YANLIŞLAR VE DOĞRULAR. *ANKEM DERG*. 2013;27 (Ek 2). Last accessed date: 2018 Jan 11. Available from: www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_27_Ek2_165_167.pdf.

60 Zajmi D, Berisha M, Begolli I, Hoxha R, Mehmeti R, Mulliqi-Osmani G, Kurti A, Loku A, Raka L. Public knowledge, attitudes and practices regarding antibiotic use in Kosovo. *Pharm Pract*. 2017;15:827.

61 Huang T-Y, Hung C-H, Lai L-J, Chuang H-J, Wang C-C, Lin P-T, Hsu W-H. Implementation and outcomes of hospital-wide computerized antimicrobial approval system and on-the-spot education in a traumatic intensive care unit in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. doi:10.1016/j.jmii.2017.10.004.

62 Wang H-Y, Chiu C-H, Huang C-T, Cheng C-W, Lin Y-J, Hsu Y-J, Chen C-H, Deng S-T, Leu H-S. Blood culture-guided de-escalation of empirical antimicrobial regimen for critical patients in an online antimicrobial stewardship programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:520–27.

63 Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child*. 2011;96:590–95.

64 Abu Hammour K, Hammour KA, Farha RA, Alsous M, Rizik M, Hammour WA. Evaluation of risk factors affecting parental knowledge and attitude toward antibiotic use in children with upper respiratory tract infections. *Eur J Integr Med*. 2018;17:107–11.

65 Jensen JN, Bjerrum L, Boel J, Jarløv JO, Arpi M. Parents' socioeconomic factors related to high antibiotic prescribing in primary health care among children aged 0-6 years in the Capital Region of Denmark. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34:274–81.

66 Malo-Fumana S, Rabanaque-Hernández MJ, Feja-Solana C, Lallana-Alvarez MJ, Armesto-Gómez J, Bjerrum L. Differences in outpatient antibiotic use between a Spanish region and a Nordic country. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32:412–17.

67 Schwartz RH, Freij BJ, Ziai M, Sheridan MJ. Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children: a survey of pediatricians and family practitioners. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:185–90.

68 Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*. 1998;317:637–42.

69 Paluck E, Katzenstein D, Frankish CJ, Herbert CP, Milner R, Speert D, Chambers K. Prescribing practices and attitudes toward giving children antibiotics. *Can Fam Physician*. 2001;47:521–27.

70 Macfarlane J, Prewett J, Rose D, Gard P, Cunningham R, Saikku P, Euden S, Myint S. Prospective case-control study of role of infection in patients who reconsult after initial antibiotic treatment for lower respiratory tract infection in primary care. *BMJ*. 1997;315:1206–10.

71 Whaley LE, Businger AC, Dempsey PP, Linder JA. Visit complexity, diagnostic uncertainty, and antibiotic prescribing for acute cough in primary care: a retrospective study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:120.

72 Chaw PS, Maria Schlinkmann K, Raupach-Rosin H, Karch A, Pletz MW, Huebner J, Mikolajczyk R. Knowledge,

- attitude and practice of Gambian health practitioners towards antibiotic prescribing and microbiological testing: a cross-sectional survey. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017;111:117–24.
- 73 van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuithoff NPA, de Jong PA, Coenen S, Ieven M, Butler CC, Goossens H, Little P, Verheij TJM, on behalf of the GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ.* 2013;346:f2450–f2450.
- 74 Hauge C, Stålsby Lundborg C, Mandaliya J, Marrone G, Sharma M. Up to 89% of neonates received antibiotics in cross-sectional Indian study including those with no infections and unclear diagnoses. *Acta Paediatr.* 2017;106:1674–83.
- 75 Tuon FF, Gasparetto J, Wollmann LC, Moraes TP de. Mobile health application to assist doctors in antibiotic prescription - an approach for antibiotic stewardship. *Braz J Infect Dis.* 2017;21:660–64.
- 76 Homedes N, Ugalde A. Mexican Pharmacies and Antibiotic Consumption at the US-Mexico Border. *South Med Rev.* 2012;5:9–19.
- 77 Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:18–27.
- 78 Ali MH, Kalima P, Maxwell SRJ. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centres. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:959–62.
- 79 Wong-Beringer A, Nguyen LH, Lee M, Shriner KA, Pallares J. An antimicrobial stewardship program with a focus on reducing fluoroquinolone overuse. *Pharmacotherapy.* 2009;29:736–43.
- 80 Ocek Z, Sahin H, Baksi G, Apaydin S. Development of a rational antibiotic usage course for dentists. *Eur J Dent Educ.* 2008;12:41–47.
- 81 Review on Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.* , 2016.
- 82 Error page [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future> .
- 83 Jukes TH. Public health significance of feeding low levels of antibiotics to animals. *Adv Appl Microbiol.* 1973;16:1–54.
- 84 Anderson ES. Drug Resistance in Salmonella Typhimurium and its Implications. *BMJ.* 1968;3:333–39.
- 85 Choraine P. Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine. *Equine Vet Educ.* 2010;12:108–12.
- 86 Sharma C, Rokana N, Chandra M, Singh BP, Gulhane RD, Gill JPS, Ray P, Puniya AK, Panwar H. Antimicrobial Resistance: Its Surveillance, Impact, and Alternative Management Strategies in Dairy Animals. *Front Vet Sci.* 2017;4:237.
- 87 Arias KM. *Outbreak Investigation, Prevention, and Control in Health Care Settings: Critical Issues in Patient Safety.* : Jones & Bartlett Learning, 2010.
- 88 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <https://www.ars.usda.202011%20Report.pdf>.
- 89 So AD, Shah TA, Roach S, Ling Chee Y, Nachman KE. An Integrated Systems Approach is Needed to Ensure the Sustainability of Antibiotic Effectiveness for Both Humans and Animals. *J Law Med Ethics.* 2015;43 Suppl 3:38–45.
- 90 Marshall BM, Levy SB. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:718–33.
- 91 Coetzee J, Corcoran C, Prentice E, Moodley M, Mendelson M, Poirel L, Nordmann P, Brink AJ. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance (MCR-1) among *Escherichia coli* isolated from South African patients. *S Afr Med J.* 2016;106:35–36.
- 92 Harakeh S, Saleh I, Zouhairi O, Baydoun E, Barbour E, Alwan N. Antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes* isolated from dairy-based food products. *Sci Total Environ.* 2009;407:4022–27.
- 93 Addis Z, Kebede N, Sisay Z, Alemayehu H, Wubetie A, Kassa T. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from lactating cows and in contact humans in dairy farms of Addis Ababa: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-222.
- 94 Drlica KS, Perlin DS. *Antibiotic Resistance: Understanding and Responding to an Emerging Crisis, Portable Documents.* : FT Press, 2010.
- 95 Hoffman SJ, Caleo GM, Daulaire N, Elbe S, Matsoso P, Mossialos E, Rizvi Z, Röttingen J-A. Strategies for achieving global collective action on antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ.* 2015;93:867–76.
- 96 Li X-Z. Antimicrobial Resistance in Bacteria: An Overview of Mechanisms and Role of Drug Efflux Pumps. In: *Efflux-Mediated Antimicrobial Resistance in Bacteria.* , 2016:131–63.
- 97 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 13. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- 98 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 13. Available from: <http://healthycanadians.gc.ca/alt/pdf/publications/drugs-products-medicaments-produits/antibiotic-resistance-antibiotique/action-plan-daction-eng.pdf>.
- 99 Pulcini C. Antimicrobial Stewardship in Long-Term Care Facilities. In: *Antimicrobial Stewardship.* , 2017:185–92.
- 100 Drew RH. Antimicrobial Stewardship Programs: How to Start and Steer a Successful Program. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:18–23.
- 101 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Mar 14. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/antimicrobial-resistance-strategies>.
- 102 Kullar R, Goff DA. Transformation of antimicrobial stewardship programs through technology and informatics. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:291–300.
- 103 Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:1–10.
- 104 Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes:

- methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:195–214.
- 105 Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:156–67.
- 106 Huttner B, Harbarth S, Nathwani D. Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:954–62.
- 107 Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24 Suppl 1:S11–20.
- 108 Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HFL, Amabile-Cuevas C, Tattavin P, Mehtar S, Lopes Cardoso F, Unal S, Gould I. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:239–46.
- 109 Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 4:S341–45.
- 110 Brunel AS, Guery B. Multidrug resistant (or antimicrobial-resistant) pathogens - alternatives to new antibiotics? - PubMed - NCBI [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185252>.
- 111 Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;:ofw249.
- 112 Wernli D, Hausteiner T, Conly J, Harbarth S. Can the application of the international health regulations to antimicrobial resistance events help to preserve antimicrobials? *BMC Proc*. 2011;5:O40.
- 113 Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1057–98.
- 114 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <http://www.akilcilac.gov.tr/wp-content/uploads/2015/12/aik-bltm-16.pdf>.
- 115 [No title] [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66860/1/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?
- 116 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Charles Huskins W, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159–77.
- 117 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx (EARS-Net).
- 118 Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, Watier L, Guillemot D. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med*. 2009;6:e1000084.
- 119 Nathwani D, Sneddon J, Malcolm W, Wiuff C, Patton A, Hurding S, Eastaway A, Seaton RA, Watson E, Gillies E, Davey P, Bennie M, Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG): development and impact of the Scottish National Antimicrobial Stewardship Programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:16–26.
- 120 Website [Internet]. Last accessed date: 2018 Feb 14. Available from: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Prescribing-and-Medicines/Publications/2014-01-28/2014-01-28-SAPG-2012-Report.pdf>.
- 121 Mendelson M, Whitelaw A, Nicol M, Brink A. Wake up South Africa! The antibiotic “horse” has bolted. *S Afr Med J*. 2012;102:607.
- 122 Molstad S, Cars O, Struwe J. Strama--a Swedish working model for containment of antibiotic resistance. *Euro Surveill*. 2008;13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021951>.
- 123 Mölstaad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, Lundborg CS, Söderström A, Torell E, Cars O. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:125–32.
- 124 Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, Tasbakan M, Pullukcu H, Tunger A, Buke C, Ulusoy S. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect*. 2007;55:41–48.
- 125 Hoşoğlu S, Esen S, Ozturk R, Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, Caylan R, Demirdag K, Sencan I, Ertem GT, Aslan S, Bosnak V, Aygun P, Erol S, Celen MK. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:727–31.
- 126 Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58:338–43.
- 127 Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2001;29:N135–42.
- 128 Warren DK, Hill HA, Merz LR, Kollef MH, Hayden MK, Fraser VJ, Fridkin SK. Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2004;32:2450–56.
- 129 Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci during Scheduled Antimicrobial Rotation in an Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2001;33:151–57.
- 130 Cunha BA, Chief Infectious Disease Division at Winthrop-University Hospital Mineola New York Professor State University of New York School of Medicine Stony Brook New York Burke A Cunha. *Antibiotic Essentials 2009*. : Jones & Bartlett Publishers, 2010.
- 131 van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, Rothbart A, Annane D, Lawrence C, Nguyen Van J-C, Misset B, Jereb M, Seme K, Šifrer F, Tomić V, Estevez F, Carneiro J, Harbarth S, Eijkemans MJC, Bonten

M, SATURN consortium. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis.* 2018. doi:10.1016/S1473-3099(18)30056-2.

132 Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest.* 2006;130:1672–78.

133 Hedrick TL, Schulman AS, McElearney ST, Smith RL, Swenson BR, Evans HL, Truwit JD, Scheld WM, Sawyer RG. Outbreak of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections during a quarterly cycling antibiotic regimen. *Surg Infect.* 2008;9:139–52.

134 Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med.* 2001;29:N135–42.

135 Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:450–70.

136 Yu VL. Antimicrobial Therapy And Vaccines: Microbial Agents. : Apple Trees Productions, 2005.

137 Chamovitz B. Prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis*. Development of rifampin resistance during vancomycin and rifampin therapy. *JAMA.* 1985;253:2867–68.

138 Tepekule B, Uecker H, Derungs I, Frenoy A, Bonhoeffer S. Modeling antibiotic treatment in hospitals: A systematic approach shows benefits of combination therapy over cycling, mixing, and mono-drug therapies. *PLoS Comput Biol.* 2017;13:e1005745.

139 Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, Watier L, Guillemot D. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6:e1000084.

140 Kardaś-Słoma L, Boëlle P-Y, Opatowski L, Guillemot D, Temime L. Antibiotic Reduction Campaigns Do Not Necessarily Decrease Bacterial Resistance: the Example of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4410–16.

141 Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S, CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:17–31.

Tablolar

Tablo 1. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Kökenlerinde Direnç Oranları

DSÖ Bölgeleri	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
	3.kuşak sefalosporin direnci (%)		Kinolon direnci (%)		3.kuşak sefalosporin direnci		Karbapenem direnç oranı dağılımı (%)	
	T*	İ**	T	İ	T	İ	T	İ
Afrika - ulusal veriler	2-70	28-36	14-71	34-53	8-77	41-62	0-4	
Afrika - Yayınlar	0-87	0-17	0-98	0-10	9-69			
Amerika - ulusal/ReLAVRA	0-48		8-58		4-71		0-11	
Amerika yayınlar	0-68		2-60		15-56	56	0-2	
Doğu Akdeniz - ulusal veriler - yayınlar	22-63	41	21-62	54	22-50	48	0-54	54
Doğu Akdeniz yayınlar	2-94	11-33	0-91	15-53	6-75	17-50	0-21	0
Avrupa - ulusal/EARS-Net	3-82	3-43	8-48	8-47	2-82	2-82	0-68	0-68
Avrupa - yayınlar	0-8	0-8	0-18	0-18	4-61	11-18	2-7	2
Güney-Doğu Asya - ulusal veriler	16-68		32-64		34-81		0-8	
Güney-Doğu Asya -Yayınlar	19-95	20-61	4-89		5-100	53-100	0-55	0-52
Batı Pasifik - ulusal veriler	0-77		3-96	7	1-72	72	0-8	

Batı Pasifik - yayınlr	8-71		31	27-35	27	0-11	
----------------------------------	------	--	----	-------	----	------	--

*T: Tüm kökenler

** I: Invazif (İnvaziv izolatlar kan dolaşımı enfeksiyonları ve menenjit etkenlerini içermektedir).

ReLAVRA: Latin American Antimicrobial Resistance Surveillance Network.

EARS-Net, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.

(Dünya Sağlık Örgütü bölgeleri ulusal sörveyans ve antibiyotik direnç verileri)

Tablo 2. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* Kökenlerinde Direnç Oranları

DSÖ Bölgeleri	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	MRSA -oranı (%)		Penisilin direnç (R), penisilin duyarlı olamama (NS) oranı (%)	
	T	İ	T	İ
Afrika - ulusal veriler	12-80	52	3-16 (R), 57-60 (NS)	3 (R)
Afrika - yayınlr	0-100	33-95	1-100 (R), 9-69 (NS)	9-18 (NS)
Amerika - ulusal/ReLAVRA/SIREVA	21-90	43-45	0-48 ^b	0-48 ^b
Amerika - yayınlr	2.4-90		53 (menenjit dışı) (NS)	64 (menenjit) (NS)
Doğu Akdeniz - ulusal veriler	10-53	53	13-34 (R), 5 (NS)	34 (R)
Doğu Akdeniz yayınlr	0-92	13-18	0.3-64 (R), 17-48 (NS)	2-14 (R), 17-40 (NS)
Avrupa - ulusal/EARS-Net	0.3-60	0.3-6	0-61 (R), 0.9-73 (NS)	0.9-61 (NS), 32-45 ^b
Avrupa -yayınlr	27-80	27-50	13-68 (NS)	13 (NS)
Güney-Doğu Asya - ulusal veriler	10-26		47-48 ^b	
Güney-Doğu Asya - yayınlr		37		0 (R)
Güney-Doğu Asya - yayınlr	2-81		0-6 (R)	
Güney-Doğu Asya - yayınlr		37		0 (R)
Batı Pasifik - ulusal veriler	4-84		17-64 (NS), 0-47 ^b	
Batı Pasifik yayınlr	60		44-96 (R), 0-69 (NS)	44 (R), 0 (NS)

*T: Tüm kökenler

** I: Invazif (İnvaziv izolatlar kan dolaşımı enfeksiyonları ve menenjit etkenlerini içermektedir).

EARS-Net, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network;

ReLAVRA, Latin American Antimicrobial Resistance Surveillance Network;

SIREVA, System of Networks for Surveillance of the Bacterial Agents Responsible for Pneumonia and Meningitis; MRSA, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

Tablo 3. Non-tifoidal Salmonella, *Shigella* ve *Neisseria gonorrhoeae* Türlerinde Direnç Oranları

DSÖ Bölgeleri	Non-tifoidal salmonella		Shigella türleri	Neisseria gonorrhoeae
	Kinolon direnç oranı dağılımı (%)		Kinolon direnç oranı dağılımı (%)	3.kuşak sefalosporin direnç oranı dağılımı (%)
	T	İ	T	T
Afrika - ulusal veriler/ GASP -	0-35		0-3	0-12 0
Afrika - yayınlar	0-30	0-30	0-9	0
Amerika - ulusal/ GASP/ GISP	0-96		0-8	0-31
Amerika yayınlar	0		0-20	
Doğu Akdeniz - ulusal veriler/ GASP - yayınlar	2-49	6	3-10	0-12
Doğu Akdeniz - yayınlar	0-46		0-41.3	0
Avrupa - ulusal/ /FWD-Net/ EURO-GASP/GRASP - yayınlar	2-3 13		0-47 0	0-36 0
Avrupa - yayınlar	13		0	0
Güney-Doğu Asya - ulusal veriler/ GASP	0.2-4			
Güney-Doğu Asya - yayınlar	1.4		0-82	0-5
Batı Pasifik - ulusal veriler/ GASP	0-14		3-28	0-31
Batı Pasifik - yayınlar	0-0.3		2	

*T: Tüm kökenler

** I: Invazif (İnvaziv izolatlar kan dolaşımı enfeksiyonları ve menenjit etkenlerini içermektedir).

(Dünya Sağlık Örgütü bölgeleri ulusal sürveyans ve antimikrobiyal direnç verileri)

Tablo 4. İnvaziv *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (2016)

Antibiyotikler*	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	N	Direnç (%)	N	Direnç (%)
Aminopenisilinler	2887	79	-	-
Piperasillin-tazobaktam	3333	23	2460	59
3. kuşak Sefalosporinler	3546	51	2589	68
Seftazidim	3349	44	2568	71
Karbapenemler	3865	3	2837	%18
Aminoglikozitler	3679	27	2712	48
Amikasin	3781	1	2820	22
Florokinolonlar	3670	50	2770	55
Çoklu İlaç Direnci	3111	18	2361	35

*Aminopenisilinler grubu amoksisilin ve ampisilinden, 3. kuşak sefalosporinler grubu sefotaksim ve seftriaksondan, aminoglikozid grubu gentamisin ve tobramisinden, florokinolon grubu siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinden, karbapenem grubu imipenem ve meropenemden oluşmaktadır. Çoklu ilaç direnci, florokinolonlara, 3. kuşak sefalosporinlere ve aminoglikozidlere direnç olarak tanımlanır, bir veya daha fazla grubun eksik verileri bulunan izolatlar hariç tutulmuştur.

Tablo 5. İnvaziv *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* Spp. İzolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (2016)

Antibiyotikler**	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Direnç (%)	N	Direnç (%)
Piperasillin-tazobaktam	1203	31	-	-
Seftazidim	1286	24	-	-
Sefepim	1168	30	-	-
Karbapenemler	1281	37	2373	92
Aminoglikozitler	1305	27	2408	78
Amikasin	1285	13	2287	68
Florokinolonlar	1252	35	2324	92
Çoklu İlaç Direnci	1090	28	2266	76

**Karbapenem grubu imipenem ve meropenemi, aminoglikozid grubu gentamisin ve tobramisin, florokinolon grubu siprofloksasin ve levofloksasini içermektedir. *P. aeruginosa* için, çoklu ilaç direnci, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler arasında 3 veya daha fazla antimikrobiyal gruba direnç olarak tanımlanır, üç veya daha fazla gruba ilişkin eksik veri bulunan izolatlar hariç tutulmuştur. *Acinetobacter* spp. için, çoklu ilaç direnci florokinolonlara, aminoglikozidlere ve karbapenemlere direnç olarak tanımlanır, bir veya daha fazla grubun eksik verileri bulunan izolatlar hariç tutulmuştur.

Tablo 6. İnvaziv *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (2016)

Antibiyotikler***	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	N	Direnç (%)
Oksasilin	1887	23
Florokinolonlar	2195	13
Vankomisin	2465	0
Linezolid	2360	0

***MRSA, Metisilin direnci oksasilin MİK ve/veya sefoksitin tarama sonuçlarına göre belirlenmiştir.
Florokinolonlar grubu siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin içerir.

Tablo 7. İnvaziv *Streptococcus pneumoniae* izolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (2016)

Antibiyotikler****	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	N	Direnç (%)
Penisilin (R)	174	16
Penisilin (I+R)	174	47
3. kuşak Sefalosporinler(R)	113	7
3. kuşak Sefalosporinler (I+R)	113	29
Florokinolonlar (R)	130	5
Makrolidler (R)	163	39
Çoklu İlaç Direnci (I+R)	155	30

****Penisilinlere direnç, menenjit dışı kriterlere göre hesaplanmıştır (2016' dan önceki yıllarda ise menenjit kriterleri kullanılmıştır). Üçüncü kuşak sefalosporinler grubu, sefotaksim ve seftriakson, florokinolon grubu levofloksasin ve moksifloksasin, makrolid grubu eritromisin, klaritromisin ve azitromisini içermektedir. Çok ilaç direnci, penisilinler ve makrolidlere karşı direnç olarak tanımlanır. Bir veya daha fazla grubun eksik verileri bulunan izolatlar hariç tutulmuştur.

Tablo 8. İnvaziv Enterokok izolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (2016)

Antibiyotikler	<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Enterococcus faecium</i>	
	N	Direnç (%)	N	Direnç (%)
Ampisilin / Amoksisilin (I+R)	1437	6	1392	91
Yüksek-düzyentamisin (R)	767	60	851	65
Vankomisin (R)	1518	1	1467	15
Linezolid (I+R)	1425	0	1368	1

Tablo 9. Antimikrobiyal yönetim programlarının ana hedefleri

Antimikrobiyal yönetiminde hedefler	
●	Antimikrobiyal direncinin azaltılmasına yardımcı olmak
–	Etkili antimikrobiyal yönetim + kapsamlı bir enfeksiyon kontrolü programı (bütünleşik önlemler = “bundle”) birlikte uygulanması
•	Bulaşma sınırlanıyor , direnç azalıyor
•	Antimikrobisyonların uygun kullanımını teşvik etmek
–	Doğru seçim, süre, doz, zamanlama ve uygulama yolu
•	Hastanın etkili şekilde tedavi edilmesine, klinik sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olmak
–	Direncin ortaya çıkışının azaltılması
–	İlaç ile ilgili “advers” olayların sınırlanması
–	İstenmeyen sonuçların meydana gelme riskinin en aza indirilmesi
•	Hastanın sağlığını etkilemeden maliyetin azaltılmasını sağlamak (sekonder amaç)

Tablo 10. AYP'ları için ülke genelinde yapılması gerekenler

Antimikrobiyal yönetiminde ülke genelinde yapılması gerekenler
<ul style="list-style-type: none">• Ulusal komite/kurul" oluşturulması– Multidisipliner yapı: Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji , Klinik Mikrobiyoloji, Pediatrik enfeksiyon, Genel cerrahi, erişkin/pediyatrik/yeni doğan yoğun bakım uzmanları...– Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığında ilgili uzmanlar (veteriner vd)– İlaç sanayi temsilcisi/temsilcileri– Gıda, hayvancılık üretici sektörü temsilcileri• Toplumda, sağlık kuruluşları, veteriner kuruluşları ve tarımda antimikrobik madde kullanımını ve direnç durumunu araştırmak– Tıp, veterinerlik alanında "antibiyotik tüketimi takip sistemi"– "Ulusal antibiyotik direnç takip sistemi"• Ulusal, bölgesel eğitim programları düzenlemek– Hekim, eczacı, hemşire, veteriner, halk...• Antibiyotiklerin reçetesiz satılmasını önlemek• Enfeksiyon önleme ve kontrol programlarının "iyileştirilmesi", denetimi• Uluslararası kurumlarla ve ilaç endüstrisiyle iş birliği• Araştırmalar için gerekli finansal destek

Tablo 11. Hastanelerde Antimikrobiyal Yönetişimi uygulaması

Hastanelerde antimikrobiyal yönetişimi	
•	Hastane rehberlerinin ve antibiyotik kullanım rehberinin hazırlanması
•	Antimikrobiyal direnç sűrveyansı ve analiz edilen sonuçların raporlanması
•	Klinisyenlerin antibiyotik kullanımını konusunda eğitimi
•	Antibiyotik kullanımının kısıtlanması
•	Enfeksiyon hastalıkları konsűltasyonlarının dűzenli yapılmasının saęlanması
•	Antibiyotik kontrol programına uyumun denetlenmesi ve klinisyenlere geri bildirimde bulunulması

Tablo 12. Antimikrobiyal Yönetişiminde yer alan uygulamalar

Antimikrobiyal Yönetişiminde yer alan uygulamalar

Prospektif denetim ve geri bildirim
Kısıtlama ve onay alınması
Eğitim
Kılavuzlar hazırlanması
Antibiyotik rotasyonu
Antibiyotik “order” formları
Antibiyotik kombinasyonu
“De-eskalasyon”(“Basamaklı” antimikrobik tedavi)
Optimal doz
Ardışık tedavi

Tablo 13. Hastanelerde antimikrobiyal yönetim ekibinin üyeleri

- | | |
|---|--|
| - | Hastane yöneticisi |
| - | Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı |
| - | İç hastalıkları uzmanı |
| - | Cerrah |
| - | Çocuk hastalıkları uzmanı |
| - | Klinik mikrobiyoloji uzmanı |
| - | Farmakolog |
| - | Hastane eczacısı (klinik eczacı) |
| - | Bilgi sistemleri uzmanı |
| - | Epidemiyolog |
| - | Hastane enfeksiyon kontrol hemşiresi |

Tablo 14. Antimikrobiyal Yönetişim Programını Değerlendirmede Kullanılan Ölçütler	
•	Yerel antibiyogramların kullanılması
•	Direnç paternlerinin izlenmesi
•	Hasta sonuçları:
–	Hastanede kalma süresi
–	Mortalite
–	Advers olaylar
–	Enfeksiyon nedeniyle yeniden başvurma
•	Toplu antimikrobiyal kullanım (DOT (Days Of Therapy: Tedavi Gün sayısı)'a karşı DDD (Defined Daily Dose per 1000 PD): Tanımlanmış günlük doz)
•	Antimikrobiyal yönetim programının uygulanmasının maliyetleri
•	İlaç alım maliyetleri
•	İlaç ile ilgili advers olaylardan kaynaklanan maliyetler
•	Suboptimal antimikrobiyal tedavisinin maliyetleri
•	I.V. tedaviden oral tedaviye geçiş
•	Müdahalelerin sayısı ve uygulanan tavsiyelerin yüzdesi

Tablo 15. Ülkemizde antibiyotik tüketimine yönelik müdahaleler.

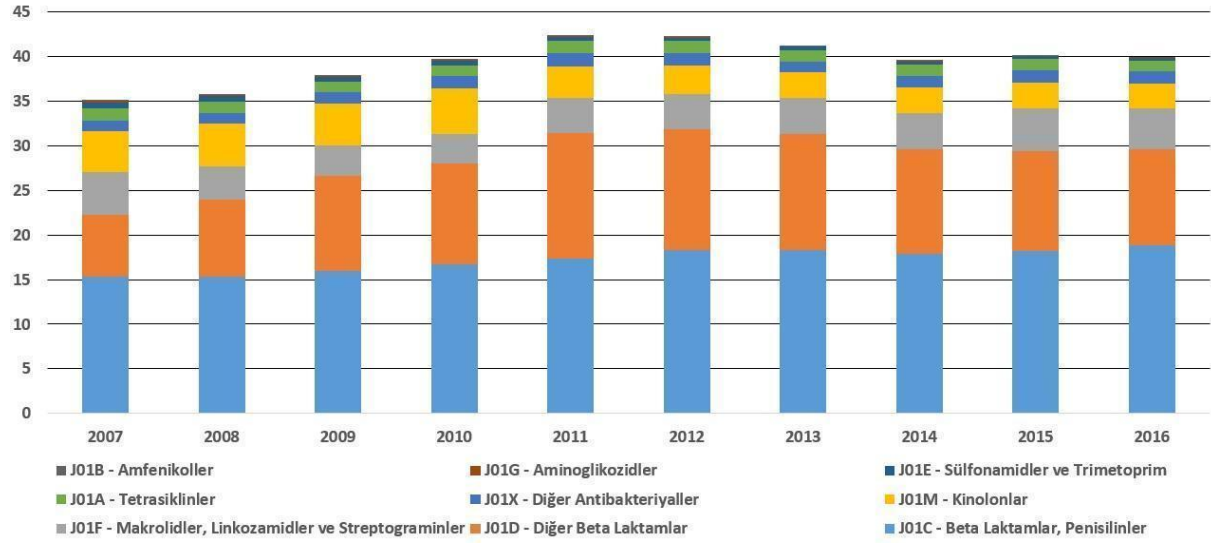
Uygulama	Tarih	Yorum
NosoLINE projesi	1996	1996'da elliden fazla kurumun katılımıyla yürütülmeye başlanan NosoLINE projesi hastane enfeksiyon kontrol çalışmaları için önemli adımlardan biridir.
“Türkiye İlaç Kılavuzu - TİK”	1999	1999 yılında basılan hekim ve eczacılara tavsiye edilmiştir. Sağlık Bakanlığı, çoğu Bakanlıkça düzenlenen ancak belirli bir kısmı da çeşitli sivil toplum kuruluşlarının organize ettiği AİK ile ilgili pek çok eğitim faaliyetine destek sağlamıştır. B
Antibiyotik kısıtlaması	15.02.2003	Türkiye’de ilk ulusal kısıtlama 15.02.2003 tarihli BUT ile yürürlüğe girmiştir.

Enfeksiyon Kontrol Komitelerinin kurulması	2003	Enfeksiyon Kontrol Komitelerinin kurularak dirençli mikroorganizmaların yayılımının engellemesi, antibiyotik yönetimi ve geniş spektrumlu antibiyotik'in kullanımının enfeksiyon hastalıkları uzmanına bırakılması (Ör. Ülkemizde 2003 yılında yapılan düzenleme vb) atılması gereken önemli adımlardır.
Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi: Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-	2004	2004 yılında "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi: Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-2004" ile birlikte genelge yayınlandı.
Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği	11/08/2005	Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" (Resmi Gazete; 05/05/2005/25806) ile "Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği" (Resmi Gazete; 11/08/2005/25903) yayımlanarak yürürlüğe girmiş, böylece enfeksiyon kontrol komitesinin, enfeksiyon kontrol ekibinin, enfeksiyon kontrol hekiminin ve enfeksiyon kontrol hemşiresinin görev yetki ve sorumlulukları kapsamlı ve açık bir şekilde belirlenmiştir.
AİK Çalıştayı	2006	Çalıştay ile 2006 yılında Eczacılıkta Akılcı ilaç eğitimleri başlamıştır.

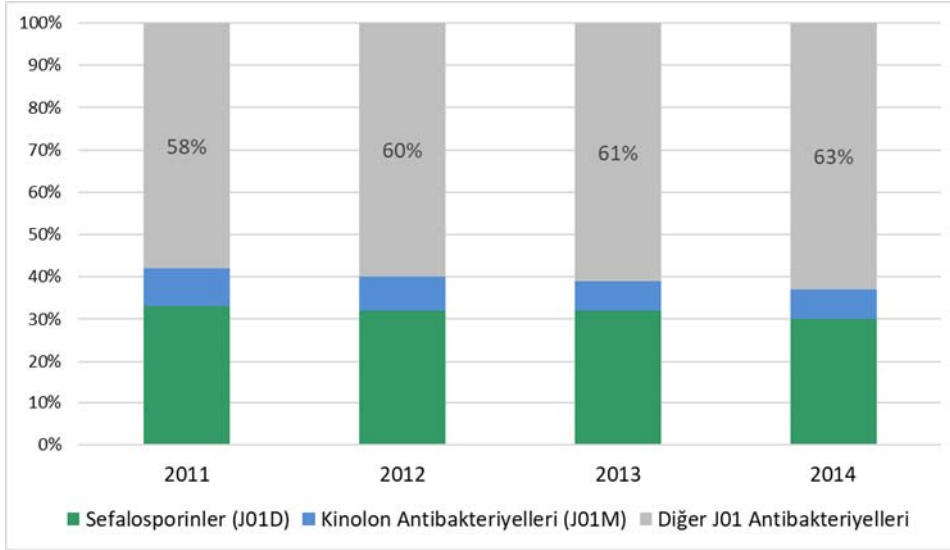
MEDULA sistemi	2007	Sosyal Güvenlik Kurumu'nda "MEDULA" yazılımı geliştirilmiş ve sistemin kullanılması zorunlu hale getirilmiştir.
Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü	12 Ekim 2010	Akılcı ilaç kullanımının sağlanması çabaları artırılmıştır.
Reçete Değerlendirme Projesi (RDP)	26 Ekim 2010	Akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılması sağlanmıştır.
TİTCK kuruluşu	2 Kasım 2011	28103 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 663 Sayılı "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname" ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) kurulmuştur.
Akılcı ilaç kullanımı (aik) ulusal eylem planı	2014	Akılcı ilaç kullanımı (AİK) ulusal eylem planı 2014-2017 (6 başlık / 20 stratejik hedef / 99 faaliyet)
Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi"	Mart 2012	TİTCK bünyesinde "Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi".
E-reçete	Ocak 2013	Kullanım takibi Tüm sağlık kurumlarında e-reçete uygulamasına geçilmesi

Aile hekimlerine aylık bilgilendirme sistemi.	Kasım 2013	Akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde kullanım takibine katkıda bulunulmuştur.
Reçetesiz antibiyotik kullanımının yasaklanması	Aralık 2014	6197 Sayılı Eczacılar Hakkında Kanununun 24. maddesine göre reçetesiz antibiyotik satışı engellenmiştir.
Akılcı ilaç Kullanımı Dairesi	2016 yılı Nisan	

Şekil 1: Türkiye’de Yıllara Göre Antibiyotik Tüketim Oranları



Şekil 2: 2011-2014 Yıllarında Türkiye’de Sefalosporinlerin ve Kinolonların Diğer Antibiyotiklere Göre Kullanım Oranı



Şekil 3: Sefalosporin ve Kinolonların Diğer Antibiyotiklere Göre Kullanım Oranları^[48]



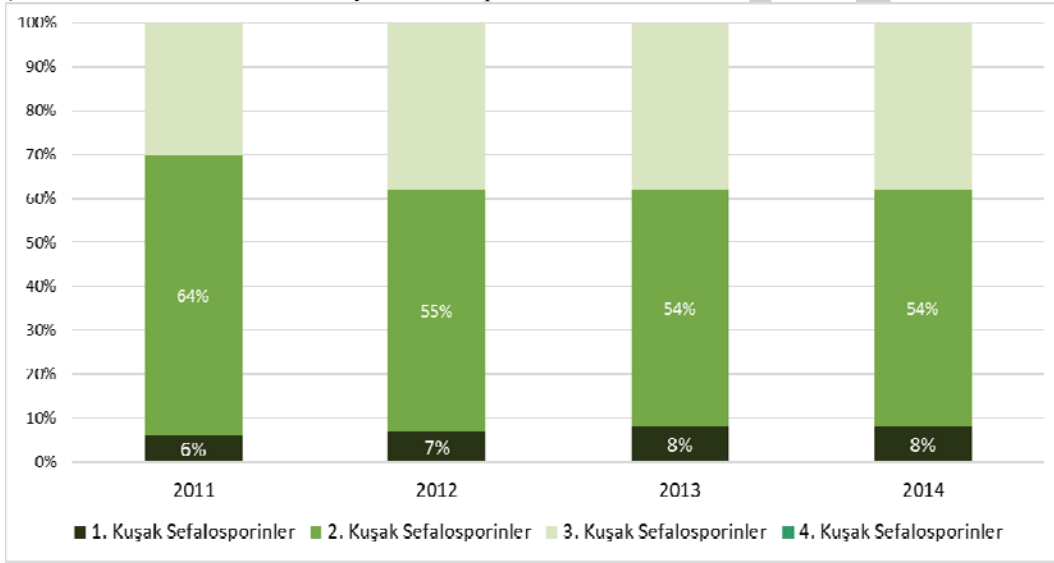
ALB: Albania (Arnavutluk), ARM: Armenia (Ermenistan), AZE: Azerbaycan, BLR: Belarus, KGZ: Kırgızistan, KOS: Kosova, MDA: Moldova, MNE: Montenegro, SRB: Sırbistan, TJK: Tacikistan, TUR: Türkiye, UZB: Özbekistan

Şekil 4: Sefalosporinlerin Kuşaklarına Göre Kullanım Oranları^[48]

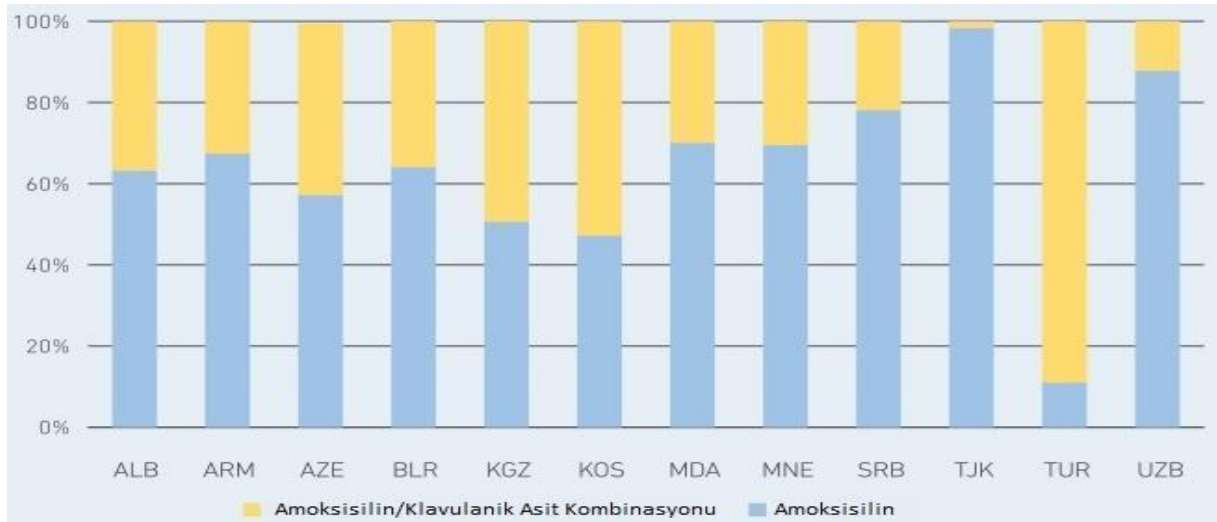


SRB: Sırbistan, ALB: Albania (Arnavutluk), TUR: Türkiye, MNE: Montenegro, KOS: Kosova, MDA: Moldova, UZB: Özbekistan, ARM: Armenia (Ermenistan), AZE: Azerbaycan, BLR: Belarus, KGZ: Kırgızistan, TJK: Tacikistan

Şekil 5: 2011-2014 Yıllarında Türkiye’de Sefalosporinlerin Kullanım Oranları

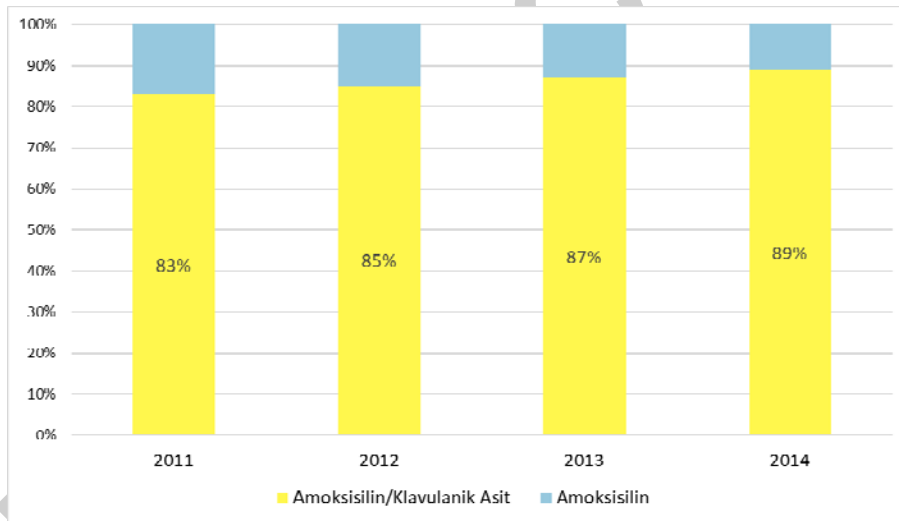


Şekil 6: Amoksisilin ve Amoksisilin/KlavulanikAsitin Kullanım Oranları ^[48]

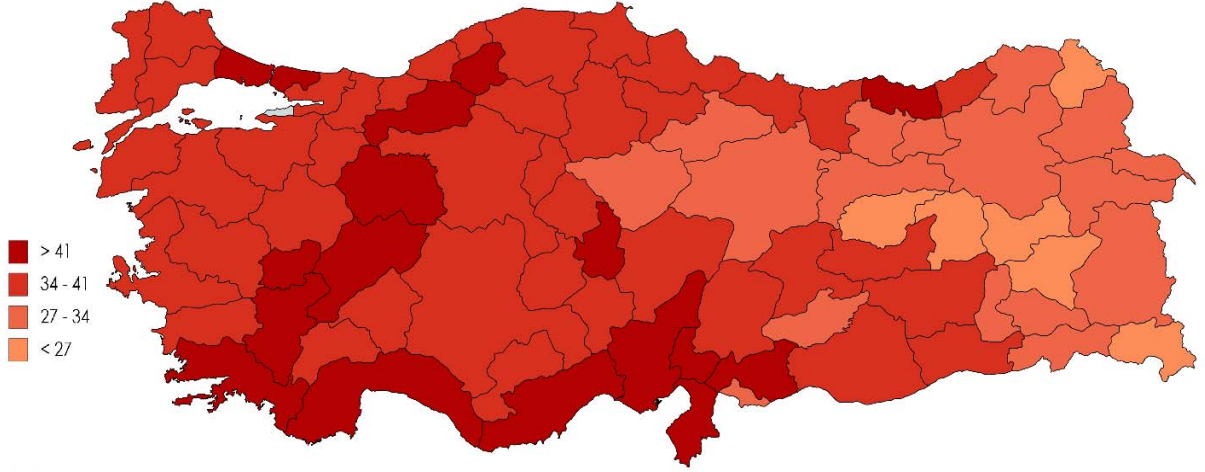


ALB: Albania (Arnavutluk), ARM: Armenia (Ermenistan), AZE: Azerbaycan, BLR: Belarus, KGZ: Kırgızistan, KOS: Kosova, MDA: Moldova, MNE: Montenegro, SRB: Sırbistan, TJK: Tacikistan, TUR: Türkiye, UZB: Özbekistan

Şekil 7: 2011-2014 Yılları Türkiye’de Amoksisilin ve Amoksisilin / Klavulanik asitin Kullanım Oranları



Şekil 8: Antibiyotik Tüketiminin İller Bazında DID Dağılımlarını Yansıtan Renk Yoğunluğu Haritası



Şekil 9. Antibiyotik Tüketimi Halk ve Doktorların İlişkisi.



Teşekkürler

Aşağıda isim ve adresleri sunulan meslektaşlarımıza bu rapora verdikleri katkıdan dolayı teşekkür ederiz.

Sıra No	Başlık	Yazar	Adres
I	DÜNYADA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇTE GÜNCEL DURUM	Doç. Dr. Mustafa Gökhan Gözel,	SB, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara
II	ÜLKEMİZDE BAŞLICA PATOJENLERİN GÜNCEL ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMU	Dr. Hüsnüye Şimşek, Doç Dr. Serap Süzük Yıldız	SB. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve

			Biyolojik Ürünler DB. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı, Ankara.
III	ANTİBİYOTİK DİRENCİ BU HIZLA DEVAM EDERSE 25 YIL SONRA BİZİ NE BEKLİYOR?	Doç.Dr. Aliye Baştuğ	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara
IV	ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ YENMEK İÇİN ÜLKEMİZDEKİ VE DİĞER ÜLKELERDEKİ ULUSAL POLİTİKALAR ve ÖNLEMLER	Prof. Dr. İrfan Şencan	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
V	TÜRKİYE'DE VERİLERLE ANTİBİYOTİK TÜKETİMİ	Mesil Aksoy, Emre Umut Gürpınar, Fatma İşli	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi, Ankara
VI	ANTİBİYOTİKLERİN UYGUN OLMAYAN KULLANIM SEBEPLERİ	Prof. Oğuz Karabay	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Sakarya
VII	ANTİBİYOTİK DİRENCİNDE TEK SAĞLIK, GIDA VE HAYVANCILIKTAKİ ANTİBİYOTİK TÜKETİMİNİN DİRENÇTEKİ ROLÜ VE ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER	Prof. Dr. Hürrem Bodur, Prof. Dr. Ender YARSAN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara
VIII	ANTİMİKROBİYAL “YÖNETİŞİM” PROGRAMLARI	Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK	İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. İstanbul,
IX	ANTİBİYOTİK KULLANIMINI RASYONALİZE ETMEK İÇİN TEMEL ÖNERİLER NELERDİR?	Prof. Dr. Haluk ERDOĞAN, Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Alanya Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
X	ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ	Doç. Dr. Adalet Aypak.	Sağlık Bilimleri

	AZALTMAYA YÖNELİK BAŞARI HİKAYELERİ		Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
XI	ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ AZALTMADA BAŞARISIZ MÜDAHALELER VE ÖRNEKLER	Doç. Dr. İbak GÖNEN	Özel Silivri Medikal Park Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Silivri, İstanbul