



T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE YATARAK
TEDAVİ ALAN HASTALARDA KULLANILAN
ANTİBİYOTİKLERİN BÖLÜM BAZLI ATC/DDD YÖNTEMİ
İLE İNCELENMESİ**

ELİF GÜNER

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mesut YILMAZ

İSTANBUL
2017



T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE YATARAK
TEDAVİ ALAN HASTALARDA KULLANILAN
ANTİBİYOTİKLERİN BÖLÜM BAZLI ATC/DDD YÖNTEMİ
İLE İNCELENMESİ**

ELİF GÜNER

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mesut YILMAZ

İSTANBUL
2017

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın gerçekleştirilmesinde değerli zamanını benim için ayıran, kıymetli bilgilerini benimle paylaşarak çalışmama tecrübeleriyle katkı sağlayan ve yardımcı olmaktan asla çekinmeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mesut YILMAZ'a, çalışmamda daima desteğini hissettiren, yüksek lisans ve lisans eğitimim boyunca yardım, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan asla çekinmeyen, akademiye bana sevdiren hocam Sayın Doç. Dr. Barkın BERK'e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan tüm hocalarıma, iş hayatım ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini daima hissettiğim Medipol Mega Üniversite Hastanesi baş eczacısı Sayın Ecz. Yıldız AYMIŞ'a, Sayın Ecz. Ayşe Betül ŞEREFOĞLU'na ve eczanedeki tüm iş arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimimi tamamlamamda ve bu evreye gelene dek aldığım tüm eğitimlerde başarılı olmamdaki en büyük etken olan; bugünlere gelmemde en sağlam dayanağım ve güç kaynağım olan; maddi manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte geçireceğimiz kıymetli vakitlerinden feragat eden ve beni daima destekleyen sevgili ailem; sevgili annem, babam, iki ağabeyim ve onların eşleri olan iki ablam, dört minik kız yeğenim ve hep yanımda olan tüm aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Çalışmamın en başından en sonuna dek manevi desteği ile çoğu zaman enerji bulduğum arkadaşlarım başta Ecz.Rümeysa DİNLEYİCİ'ye ve beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan tüm diğer arkadaşlarıma desteklerinden ötürü sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1.Akılcı antibiyotik Kullanımı.....	9
4. 2.Antimikrobiyal Direnç Sorunu: Türkiye ve Dünya.....	11
4.3.Antibiyotik Kullanımının Ölçülmesi.....	21
5. GEREÇVE YÖNTEM.....	22
6. BULGULAR.....	26
7. TARTIŞMA.....	44
8. SONUÇ.....	54
9. KAYNAKLAR.....	55
10. ETİK KURUL ONAYI.....	60
11. ÖZGEÇMİŞ.....	63

KISALTMALAR LİSTESİ

AMD: Antimikrobiyal direnç

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AR-GE: Araştırma ve geliştirme

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification

ATC/DDD: Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily

Dose BM: Birleşmiş Milletler

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CAESAR: Central Asia and Eastern Europe Antimicrobial Resistance Surveillance

CRE: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DDD: Defined daily dose

ECDC: European Centre for Disease Control and Prevention

ESAC: Europe Surveillance of Antimicrobial Consumption

ESAC-Net: Europe Surveillance of Antimicrobial Consumption-Network

EKK: Enfeksiyon kontrol komitesi

EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı

IPC: Infection Prevention and Control

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development

RBS: Reçete Bilgi Sistemi

UAMDSS: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Süveyans Sistemi

WHO: World Health Organization- Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 5.1: Etkin maddeler ve DSÖ' nün belirlediği DDD'leri.....	23
Tablo 5.2: Etkin maddeler ve DSÖ' nün belirlediği DDD'leri-devamı.....	24
Tablo 6.1: 2015 ve 2016 yılları toplam ATİ DDD değerleri ve ATİ yüzdeleri.....	27
Tablo 6.2:2015 ve 2016 yılları bölümlere göre hasta yatış gün sayıları.....	28
Tablo 6.3: Yoğun bakım 2015-2016 ATİ değerleri.....	41
Tablo 6.4: Dahili bölümler 2015-2016 ATİ değerleri.....	42
Tablo 6.5: Cerrahi Cerrahi bölümler 2015-2016 ATİ değerleri.....	43



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1:Antibakteriyel etkin maddelerin keşif tarihçesinde yeni keşiflerin bulunmadığı alan.....	7
Şekil 4.2.1: Dirençli bakterinin popülasyonlarda yayılma biçimi.....	12
Şekil 4.2.2: Antibiyotik etkin maddeler ve direnç gelişimi.....	14
Şekil 4.2.3: Türkiye’ nin CAESAR çalışmasındaki sıralaması.....	18
Şekil 4.2.4: OECD 2005-2014 antibiyotik tüketim verileri.....	18
Şekil 4.2.5: OECD 2005-2014 antibiyotik direnç verileri.....	19
Şekil 6.1:2015 hasta yatış gün sayısının bölümlere dağılımı.....	29
Şekil 6.2:2016 hasta yatış gün sayısının bölümlere dağılımı.....	29
Şekil 6.3: 2015 ve 2016 yılları toplam ATİ DDD değerleri kıyaslaması.....	30
Şekil 6.4: 2015 yılı dahili bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin DDD oranı.....	32
Şekil 6.5: 2015 yılı cerrahi bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin DDD oranı.....	32
Şekil 6.6:2016 yılı cerrahi bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin DDD oranı.....	33
Şekil 6.7: 2016 yılı dahili bölümler de kullanılan antibiyotiklerin DDD oranı.....	33
Şekil 6.8: 2015-2016 ATİ’ de anestezi ve reanimasyon DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	34
Şekil 6.9: 2015-2016 ATİ’de genel cerrahi DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	34
Şekil 6.10: 2015-2016 ATİ’ de beyin ve sinir cerrahisi DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	35
Şekil 6.11: 2015-2016 ATİ’ de göğüs cerrahisi DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	35
Şekil 6.12: 2015-2016 ATİ’ de kalp ve damar cerrahisi DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	36
Şekil 6.13: 2015-2016 ATİ’de ortopedi ve travmatoloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	36
Şekil 6.14: 2015-2016 ATİ’ de fiziksel tıp ve rehabilitasyon DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	37
Şekil 6.15: 2015-2016 ATİ’ de hematoloji DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	37

Şekil 6.16: 2015-2016 ATİ' de tıbbi onkoloji DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	38
Şekil 6.17: 2015-2016 ATİ' de enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	38
Şekil 6.18: 2015-2016 ATİ' de gastroenteroloji DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	39
Şekil 6.19: 2015-2016 ATİ' de göğüs hastalıkları DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	39
Şekil 6.20: 2015-2016 ATİ' de iç hastalıkları DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	40
Şekil 6.21: 2015-2016 ATİ' de kardiyoloji DDD/ 1000 hasta yatış günü kıyaslaması.....	40

1. ÖZET

MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE YATARAK TEDAVİ ALAN HASTALARDA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİN BÖLÜM BAZLI ATC/DDD YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

Antibiyotikler, dünya çapında çok yoğun kullanılan ilaç etkin maddeleridir. Antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanılmasıyla meydana gelen olumsuz sonuçlar yalnız ülkemizi değil tüm dünya ülkelerini etkilemektedir. Bu olumsuz sonuçların başında gelen antibiyotik direnci insan yaşamını tehlikeye atmaktadır. Antimikrobiyal direnç son yıllarda global olarak ciddi anlamda ele alınmakta ve azaltılması adına çalışmalar yapılmaktadır. Geliştirilen izleme metotları ile antibiyotik kullanımı takip edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiği ATC/DDD (Anatomik Terapötik Kimyasal/ Günlük Tanımlanmış Doz) metodolojisi ile antibiyotik kullanım miktarının izlenmesi standardize edilebilmektedir. Çalışmamızda Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde 2015 ve 2016 yılları ilk altı aylık dönemlerinde yatan hastalarda bölüm bazlı olarak her antibiyotik grubu için 1000 hasta gününe göre DDD hesaplanmış ve ATİ belirlenmiştir. Her iki altı aylık dönem için kıyaslanmıştır. 2015 yılında en fazla kullanılan antibiyotik grubu 1752,40 DDD/1000 hasta yatış günü ve %17,43'lük oranla karbapenemler iken 2016 yılında 1561,86 DDD/1000 hasta yatış günü ve %20,26'lık oranla 1.kuşak sefalosporinler olmuştur. 2016 yılında antibiyotik tüketiminin 2015 yılına göre yaklaşık %17 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Enfeksiyon kontrolü ve akılcı antibiyotik kullanımında hekim/ klinik eczacı işbirliği ile antibiyotik tüketimi somut olarak görülmüş ve akılcı antibiyotik kullanımında anlamlı bir mesafe kat edildiği gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, ATC/DDD, antibiyotik tüketimi, klinik eczacı

2.ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTIBIOTICS USED IN PATIENTS THAT HAVE BEEN TREATED IN MEDIPOL MEGA UNIVERSITY HOSPITAL BY DEPARTMENT BASED ATC/ DDD METHOD

Antibiotics are highly active drugs used worldwide. The negative consequences of excessive and inappropriate use of antibiotics affect not only our country but all the countries of the world. The antibiotic resistance leading to these negative consequences puts human life in danger. In recent years, antimicrobial resistance has been taken seriously in the global sense and studies are being carried out to reduce it. Antibiotic use is monitored with developed monitoring methods. Monitoring of the amount of antibiotic usage can be standardized with the ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Daily Defined Dose) methodology developed by the World Health Organization (WHO). In our study, Medipol Mega University Hospital's antibiotic consumption was calculated DDD for each antibiotic group on a departmental basis in patients who were admitted in the first six months of 2015 and 2016, and converted to 1000 patient days to determine the antibiotic consumption index. It is compared for both years. In 2015, the most commonly used antibiotic group was carbapenems with 1752,40DDD / 1000 beddays (17,43% of total antibioticconsumption), whereas in 2016, the most commonly used antibiotic group was first generation cephalosporins with 1561,86 DDD / 1000 beddays (20,26% of total antibioticconsumption). Antibioticconsumption in 2016 is estimatedtohave declinedbyabout17% comparedto 2015. Antibioticconsumption has beenobservedconcretelywiththecooperation of thephysicianandtheclinicalpharmacist in infectioncontrolandrationalantibioticuse, and it has beenobservedthat a meaningfuldistance has beenobserved in theuse of rationalantibiotics.

Keywords: Antimicrobial resistance, ATC/DDD, antibiotic consumption, clinical pharmacist

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında yoğunlukla kullanılan ilaç gurubu olan antibiyotikler son derece etkili ilaç etkin maddeleri olup Alexander Fleming tarafından 20. yüzyılın başlarında keşfedilmesi ile birlikte yıllar içinde giderek artan hızla kullanılmıştır(1). Yeni çıkan antibiyotiklerin kullanıma sunulması ve genel anlamda antibiyotiklerin çokça kullanılması beraberinde uygunsuz kullanımları de getirerek kaçınılmaz bir şekilde antibiyotik direncini ortaya çıkarmıştır.

Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı; en sık olarak, endikasyon dışı antibiyotik kullanımı, uzamış ve gereksiz profilaksi temelli antibiyotik kullanımı şeklindedir. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucunda dirençli suşlar ortaya çıkmakta, ilaçlarda görülen yan etki bildirimleri artmakta, morbiditede ve mortalitede artış görülmektedir. Dirençli suşlar tedaviye yanıt alınamayan hasta sayısını ve hastaların hastanede yatma süresini artırmaktadır. Bunun bir sonucu olarak ilaç maliyetleri artmakta ve ekonomik kayıplar meydana gelmektedir. Sosyal güvencesi olmayan hastalar ekonomik anlamda sıkıntıya düşmekte, sosyal güvencesi olanlar ise doğrudan kendi bütçelerinden harcama yapmadıkları için problem varlığından haberdar olmamaktadır. Oysa akılcı olmayan ilaç kullanımı sosyal güvenlik sistemini ciddi tehlikeye atmaktadır (2, 3).

Antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımlarıyla ortaya çıkan antimikrobiyal direnç (AMD) sorunu hem toplum bazında hem de global anlamda çok ciddi bir sorun haline gelmiştir (4). Bunun değiştirilmesi ve iyileştirilmesi için adımlar atılmış, antibiyotik kullanımını izleme, kontrol altına alma ve akılcı kullanma adına pek çok ulusal ve uluslar arası çalışmalar yapılmıştır(5). Özellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) öncülüğünü ettiği pek çok çalışma ile antimikrobiyal ilaç etkin maddelerinin kullanımı takip edilmektedir(6, 7).Aşırı ve uygunsuz antibiyotik kullanımını bertaraf etmek ve akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması amaçlanmaktadır(8).Bununla birlikte birçok ülkede antibiyotik kullanımının ölçülmesi ve akılcı kullanılmasını teşvik etmek amacıyla pek çok araştırmalar yapılmakta, eğitim programları ve sürveyans projeleri

uygulanmaktadır(9).Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü'nün (OECD)yayınladığıAntimikrobiyal Direnç Politika Bilgileri'nin verilerine göre Türkiye antibiyotik kullanımında dünya çapında ilk sırada yer almaktadır(10). Başlarda süper ilaç olarak antibiyotiklerin cömertçe kullanılması, sonrasında halkın antibiyotiklere karşı aşırı ilgisi, antibiyotik reçetelemeyen hekimin halk tarafından “iyi hekim” olarak görülmemesi ve her türlü semptomda antibiyotik kullanma isteği ile antibiyotiklere eczanelerden reçetesiz şekilde ulaşımın çok kolay olması kuşkusuz kullanım miktarını oldukça artırmıştır. Son yıllarda bu duruma müdahale edilmeye çalışılmış ve ülke çapında akılcı antibiyotik kullanımını teşvik eden çalışmalar yapılmıştır. Hekimleri, eczacıları ve diğer sağlık personellerini içeren, çalışmaları denetleyen ve düzenleyen reformlara gidilmiştir. Eczanelerden reçetesiz antibiyotik alınması engellenmiş, enfeksiyonun bakteriyel olduğundan emin olunmadan antibiyotik reçetelenmemesi yönünde bilgilendirmelerde bulunulmuştur (11-13).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımını izlemek, gereklidurumlarda sınırlandırmak veya durdurmak, değerlendirmek amacıyla bir ölçüm metodu kullanılmasına ihtiyaç vardır(2).DSÖ tarafından belirlenmiş ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical Classification – Anatomik Terapötik ve Kimyasal Sınıflandırma Sistemi/ Defined Daily Dose- Tanımlanmış Günlük Doz) metodolojisi antibakteriyel ilaç etkin maddelerinin kullanımının ölçülmesi amacıyla dünya çapında kullanılmaktadır(14).

Bu çalışmada bir üniversite hastanesinde yatarak tedavi alan hastalarda kullanılmakta olan antibakteriyel ajanların Antibiyotik Tüketim İndeksleri(ATİ) bölüm bazlı olarak ATC/DDD metoduyla hesaplanmış, 2015 ve 2016 yıllarının ilk 6 aylık dönemlerindeki tüketimin kıyaslanması amaçlanmıştır.Anestezi ve reanimasyon, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, hematoloji, iç hastalıkları, kardiyoloji, tıbbi onkoloji, beyin ve sinir cerrahisi, genel cerrahi, göğüs cerrahisi, kalp ve damar cerrahisi, ortopedi ve travmatoloji olmak üzere 14 bölümde yatan hastalara kullanılan antibiyotikler nicel olarak tespit edilmiş ve birbirini takip eden iki yıl için kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda, hastanede kullanılan tüm antibiyotikler 2015 ve 2016 yılı ilk altı ayları için hesaplanırken amacımız, antibiyotik tüketiminde hangi konumda olduğumuzu somut olarak görüp akılcı antibiyotik kullanımını yaygınlaştırmak adına çalışmaya nereden başlanması gerektiğini belirlemektir. Klinik eczacının, enfeksiyon kontrolünü sağlayacak oluşumlarda de aktif rol alması bu nedenle çok önemlidir. Enfeksiyon kontrol komitelerinde yer alan klinik eczacı antibiyotik kullanımının uygunluğunun değerlendirilmesi adına önemli bir işlev görmektedir. Türkiye AMD'nin önüne geçilmesi ve antibiyotik tüketiminin azaltılması adına bu tip çalışmalara büyük ihtiyaç duymaktadır.



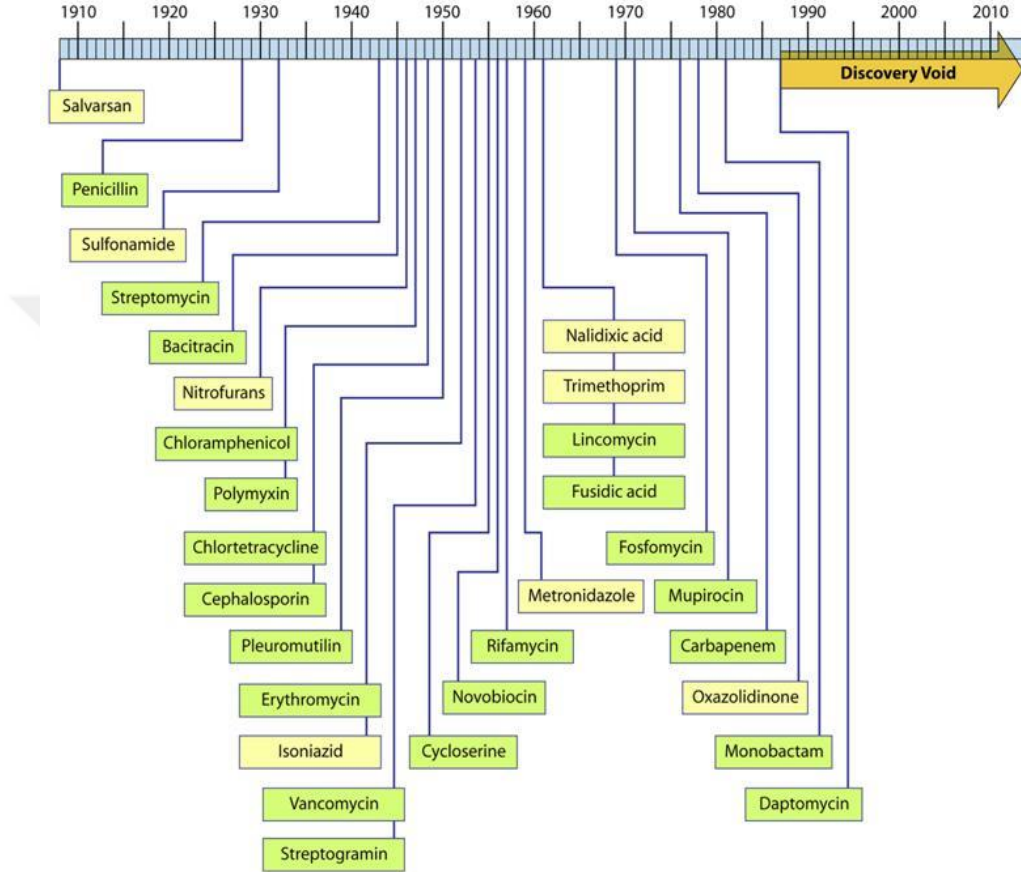
4.GENEL BİLGİLER

1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedilen penisilin molekülü ve ardından geliştirilen diğer moleküllerle tıp alanına girdikleri andan itibaren antibiyotikler modern sağlık hizmetlerinin merkezi olmuştur(15). Vücuda giren yabancı etkenler bağışıklık sisteminin devreye girmesiyle yok edilebilse de canlı organizma tüm bakterilere karşı yeterli savunma sistemine sahip değildir. Bu noktada antibiyotikler başrol oyuncusu olarak görev yapmaktadır. Bakteriyel enfeksiyon varlığında doğru seçimle kullanılan antibiyotik, öldürmek veya üremesini durdurmak suretiyle etkeni ortadan kaldırmaktadır. Keşiflerinden evvel deriye alınan küçük bir kesik sebebiyle ölümler meydana gelirken günümüzde antibiyotiklerin rolü, ciddi enfeksiyonların tedavisine, cerrahi hastalarda enfeksiyonların önlenmesine, kanser teşhisi konan hastaların ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerin korunmasına, çiftçilikte gıda hayvanlarında büyümenin teşvik edilmesine ve profilaktik kullanımlarıyla hastalıkların önlenmesine kadar genişlemiştir(16). Bu mucize moleküllerin keşfi öldürücü hastalıkların ortadan kaldırılması, hasta güvenliğinin sağlanması, küresel olarak yaşam kalitesinin yükseltilmesi, tarım ve hayvancılık endüstrisinin değişmesi gibi konularda devrim niteliğindedir(17).

Keşfinden günümüze dek sağlık profesyonelleri ve halk tarafından çok fazla ilgi görmüş olan bu mucize moleküllerin kullanımında mevcut uygulamalardan çok daha hassas davranılması gerektiği gerçeği son yıllarda sert bir şekilde gündeme oturmuştur. Günümüzde tedavi edilebilen enfeksiyonların tedavisi artık zorlaşmakta ve hem bireysel hem toplumsal tedavi masrafları ile hasta mortalitesi artmaktadır. Birçok patojen, birden fazla antibiyotiğe direnç geliştirmiştir. Ayrıca günümüzde yeni antibiyotik keşifleri neredeyse yok denecek kadar kısıtlı durumdadır. Son çıkan antibiyotikler ise pahalıdır ve bu nedenle onlara ihtiyaç duyanlar için genellikle ulaşılabilir durumdadır(18).

1940'tan 1970'lere kadarki dönem yeni antibiyotik üretiminde altın çağını yaşamış ve sonrasında yeni keşfedilen molekül sayısı önemli ölçüde düşmüştür(Şekil 1). Özellikle 1980 sonrası yeni antibiyotik molekülü keşfi neredeyse yok denecek

kadar azalmıştır(9).Hali hazırda kullanılan antibiyotiklerin etkinliği iseAMDsebebiyle giderek azalmaktadır. Bir ülke için antibiyotik etkinliğinin azalması ülkenin gelirine veya sağlık sisteminin gelişmişliğine bakılmaksızın küçük bir problem olmaktan çıkıp büyük bir tehdit haline dönüşmektedir.



Şekil 4.1: Antibakteriyel etkin maddelerin keşif tarihçesinde yeni keşiflerin bulunmadığı alan(18)

Bu durumda dünya artık bu ilaçların sınırlanmalarını görmezden gelememektedir. Çoklu ilaç direncinin gittikçe artan tehlikeleri, küresel liderlerimevcut antibiyotiklerin ömrünü uzatmak için; yenilikleri, kullanım miktarı analizlerini, profilaksi stratejilerini ve küresel antibiyotik idaresini teşvik etmek için yeni stratejiler uygulamaya itmeye başlamıştır. Ülkeler, ulusal ve uluslararası pek çok zirve ile bu konuya dikkatleri toplamaya ve çözüm üretmeye çalışmaktadır(19).

Kişi başına düşen tüketim genel olarak yüksek gelirli ülkelerde daha yüksek olmakla birlikte, 2000 ile 2010 yılları arasında antibiyotik kullanımındaki en büyük artış, düşük ve orta gelirli ülkelerde görülürken kullanım artmaya devam

etmektedir(20).Çoğu ülkede, antibiyotiklerin yaklaşık yüzde 20'si hastanelerde ve diğer sağlık kuruluşlarında, yüzde 80'i toplumda kullanılmaktadır; ya sağlık hizmeti sunucuları tarafından reçete edilir ya da reçetesiz olarak tüketiciler ya da bakıcılar tarafından doğrudan satın alınır(21).

Antibiyotikler, ilaçların en tanınanlarından biridir ve tüm dünyadaki insanlar tarafından özgürce kullanılır. Etkinliğin kaybedilmesinin toplumsal sonucu, bir sonraki hastayı etkilediğinden bireysel kullanıcı veya reçete yazıcısı için çok az endişe vericidir. Bu özellikler, aşırı antibiyotik kullanmayı teşvik eder ve antibiyotik direncini hızlandırır. İki eğilim, antibiyotik tüketiminde küresel ölçekte artışa katkıda bulunmaktadır. Birincisi, artan gelirler antibiyotiklere erişimi kolaylaştırmakta ve kullanımda artışa neden olmaktadır. Ekonomik iyileşme hem uygun hem de uygunsuz kullanımı artırarak, hayatları kurtarmak yanında direnç kazanımına neden olmaktadır. İkincisi, hayvansal protein talebinin artması ve hayvansal besin üretiminin yoğunlaşması sonucu, tarım ve hayvancılıkta antibiyotik kullanımının artmasıyla direnç oluşmaktadır(17).Toplum kullanımının büyük çoğunluğu, antibiyotik tedavisinin fayda sağlayamayacağı öksürük ve soğuk algınlığı semptomlarının tedavisi nedeniyledir ve antibiyotik direncini de bunu gibi yanlış kullanımlar artırmaktadır.

Önemli bir nokta da şudur ki, en azından bazı antibiyotikler için, direnç seviyeleri,antibiyotiğin azalan kullanımıyla azalır ve hatta bazı antibiyotiklerin etkinliği geri kazanılabilir(22). Antibiyotik kontrolünün bulunduğu ve halk sağlığı durumunun iyi olduğu bazı yüksek gelirli ülkelerde, antibiyotik kullanımı düştüğünde, antibiyotik direnci seviyeleri stabilize olmuş veya azalmıştır. Çeşitli hastalıklara karşı kullanılan aşılar, yaygın temiz su kullanımı ve sağlık önlemlerinin etkinliği yüksek gelirli ülkelerde antibiyotik talebini azaltmaya başlamış ve bu ülkelerin birçoğunda kişi başına düşen antibiyotik kullanımı düşmüştür(17).

Toplumda bireysel kullanımların yanı sıra sağlık merkezlerinde, ciddi enfeksiyonlar sebebiyle yatan hastaların tedavisinde antibiyotik kullanımı yaygındır. Hastaneler, bağışıklık sistemi zayıf ve yaşlı hastalarda ve nüfus yoğunluğunun fazla olduğu yerlerde, özellikle antibiyotiklerin enfeksiyon kontrolüne tabi olmaksızın

kullanılabileceği düşük ve orta gelirli ülkelerde, antibiyotiklerin yoğun kullanımından dolayı en tehlikeli ve tedavi edilmesi zor enfeksiyonlardan bazılarını üretir(17). Kritik hasta sayısının artması, hastaların hastaneler arası transfer edilmesi ve yüksek yoğunluklu antibiyotik kullanımı, hastane antibiyotik kullanımını önemli hale getirmektedir. Burada enfeksiyon hastalıkları uzmanı hekimler ve klinik eczacılar başta olmak üzere hastanelerin enfeksiyon kontrol komiteleri kritik rol oynamaktadır. Antibiyotiklerin akılcı kullanımları adına öncelikli olarak enfeksiyon etkeni doğru tespit edilmeli ve bunun sonucunda nokta atışı yapılarak uygun antibiyotiğin reçete edilmesi sağlanmalıdır. Böylece hastanın hastanede yatış süresi kısılacak, tedaviye karşı hasta uyuncu artacak, aldığı tedavinin başarılı olması ile hastanın morali yükselip memnuniyeti artacak, hastaya yapılan harcamaların azalması ile ekonomik kazanç sağlanacak ve en önemlisi başarılı tedavi protokolleri ile antibiyotik direncinin önüne geçilecektir.

4.1.Akılcı antibiyotik Kullanımı

Enfeksiyon etkeni varlığında hastada meydana gelen klinik tabloyu sağlıklı olma yönünde iyileştiren, tedavi edici etkisi maksimum, hastada oluşabilecek yan etkileri en düşük seviyede tutabilecek, AMD gelişimi minimum düzeyde olan antibiyotiklerin maliyet etkin biçimde kullanılmasına akılcı antibiyotik kullanımı denmektedir.

Antibiyotiklerin akılcı kullanılmasında başlıca üç unsur olup bunlar etkinlik, güvenilirlik ve maliyettir. En temel unsur ise kuşkusuz etkinliktir. Seçilen antibiyotiğin enfeksiyon bölgesine yeterli miktarda erişebilmesi, ilgili reseptör veya enzim sisteminin kimyasal kavitelerine yerleşebilmesi ve işlevsel olması gerekmektedir(23).

Bir hastaya antibiyotik başlanması için, hastadan alınan anamnez, fiziksel muayene bilgileri ve laboratuvar verileri ile kesin olarak saptanmış enfeksiyon durumu gerekmektedir. Hastanın tedavisine başlamadan önce enfeksiyon varlığı muhtemel olan odaklardan gerekli örnekler uygun biçimde alınmalı ve laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Örnek alınamayan veya kanıtlanamayan enfeksiyon

durumlarında tedavi için zaman kaybetmemek adına ampirik olarak hekim uzmanlığına güvenilerek ve mevcut durum gözetilerek en uygun tedaviye başlanmaktadır. En uygun tedavinin seçilmesi için hastada enfeksiyon varlığından emin olunduktan sonra hangi enfeksiyon etkeninin olduğu, etkenin antibiyotik duyarlılık durumu, seçilecek antibiyotiğin uygunluğu, dozu, farmakolojik etkileri, farmakokinetiği, farmakodinamiği, yan etki profili, post antibiyotik etki, kombine antibiyotik gerekip gerekmediği, hastanın varsa diğer hastalıkları veya immünsüprese olup olmadığı, karaciğer ve renal fonksiyon durumu, yaşı, gebelik ve laktasyon durumu, genetik özellikleri, alerji veya intolerans durumu, kullanılan diğer ilaçlar ve muhtemel etkileşimler, uzun süreli kateter varlığı ve daha önce kullandığı antibiyotikler göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca tedavi protokolünün belirlenmesi hususunda hastanenin enfeksiyon sürveyansı, birimdeki mikrobiyal flora, önceden kullanılan antibakteriyel ajanlar, nozokomiyal enfeksiyonların duyarlılığı yön verici diğer faktörlerdendir(2, 3, 23, 24).

Bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda doğru endikasyon tespitinden sonra en önemli husus enfeksiyon etkeni bakteriye yönelik akılcı antibiyotik seçimiyle başlayan uygun tedavidir. Endikasyona ve etkene yönelik antibiyotiğin, etki spektrumu ve etki mekanizması gözetilerek seçilmesi gerekmektedir. Burada amaçlanan, enfeksiyon etkenini yok ederek veya gelişmesini durdurarak enfeksiyonun ortadan kaldırılması olmalıdır. Bu amaçla kullanılan etkin madde enfeksiyon bölgesine ulaşarak orada aktif işlev sağlayabilmeli, uygulama yolu ve dozu uygun seçilmelidir. Öte yandan cerrahi operasyonlar öncesinde uygulanacak olan profilaksinin rehberlere uygun olması, gereksiz ve uzun profilaksiden kaçınılması gerekmektedir(3, 23-25).

Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı sonucu pek çok sorunla karşılaşılır ki bunların başında AMD gelmektedir. Akılcı kullanıldığında antibiyotikler çoğu zaman hayat kurtarıcıdır. Bununla birlikte ancak akılcı kullanıldığında hayat kurtarmaya devam etme şansı bulacaklardır. Akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ve etkin biçimde hayata geçirilmesi AMD kontrolü için son derece önemlidir. Zamanla toplumda yayılan dirençli suşlar tedavileri zorlaştırmakta ve mortalite ve

morbidityde artışa neden olmaktadır. Tüm dünya ulusal ve uluslararası pek çok düzenleme ile dirence dur demeye çalışmaktadır.

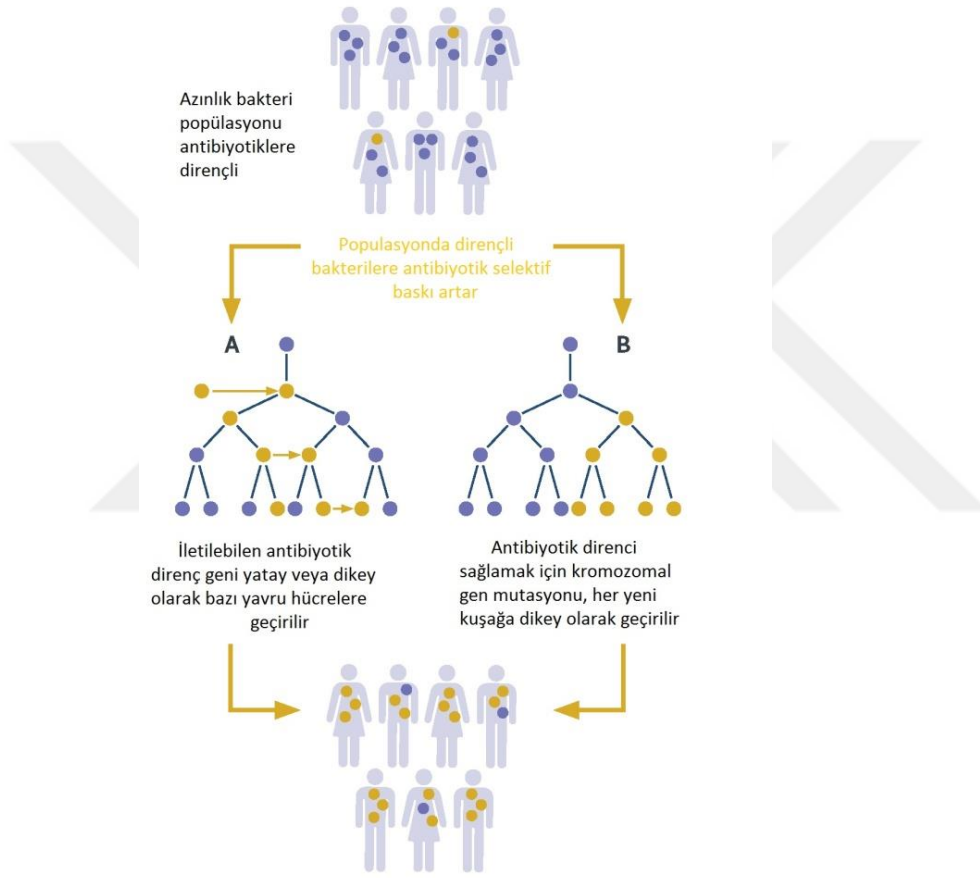
Bununla birlikte uygunsuz kullanımlarda meydana gelen komplikasyonların ortadan kaldırılmasının gerekliliği, hastanın hastanede yatış süresini artırarak hasta maliyetlerinin de yükselmesine neden olmaktadır. Bu maliyet hem hasta yakınına hem ülke ekonomisini olumsuz etkilemektedir.

4. 2. Antimikrobiyal Direnç Sorunu: Türkiye ve Dünya

AMD global bir endişe kaynağı olan ve durdurulamayan doğal bir fenomendir. Yalnızca doğanın ürünü olan tıbbi bir sorun değildir, insan eylemidir ve oluşumuna uygunsuz kullanımlar neden olmaktadır. AMD, antibiyotik kullanımının doğrudan bir sonucudur. Kullanılan antibiyotik miktarı ne kadar fazla olursa, bakterilerin antibiyotiklere dirençli popülasyonların hayatta kalma yarışında daha büyük şansı olmaktadır. Antibiyotiklerin tıp, veterinerlik ve tarımda uygunsuz kullanılmasını da içeren akılcı olmayan kullanımları ve hastanelerde yeterli hijyen sağlanmamış koşullarda yapılan uygulamalar AMD gelişiminde büyük rol oynamaktadır(10). Antibiyotiklerin kullanıldığı her yerde, ilaç dirençli bakteriler ortaya çıkmaktadır. Daha fazla antibiyotik kullanılırsa, sorun daha da kötüleşir ve bu nedenle çoğul direnç kazanmış ve hatta panrezistan hale gelmiş dirençli bakteriyel enfeksiyonlar daha sık meydana gelecektir(26).

Antibiyotiklerin 1940'lı yıllarda penisilin kullanımının yaygınlaşmasıyla ve piyasaya henüz yeni sürüldüğü zamanlarda *Staphylococcus aureus* suşlarında oluşan antibiyotik direnci gündeme gelmiştir. Üstelik penisilini ilk üreten kişi olan Alexander Fleming 1945'te Nobel ödülüne layık görülmesinin üzerine yazdığı mektupta bu konuya dikkat çekmiştir. Bakterilerin antibiyotiklere dayanıklı hale gelmesinin hiç de zor olmadığından bahsetmiş ve gelecek günlerde insanların kendi başlarına antibiyotik alıp kullanabileceğini öngörerek fazla miktarda kullanıldığında antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesinden duyduğu endişeyi herkese ilan etmiştir (27).

Antibiyotiklerin kullanımına tepki olarak bakteriler genetik materyallerini değiştirip bunu bölünme sonucu oluşan yavru hücrelere aktardıklarında AMD ile karşı karşıyayız demektir. Bakteriler, insanlara veya hayvanlara değil, antibiyotiklere dirençli hale gelirler. Bu bakteri insanlara ve hayvanlara bulaşabilir ve neden oldukları enfeksiyonlar, dirençli olmayan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara göre daha zor elimine edilmektedir(28)Şekil 2.



Şekil 4.2.1:Dirençli bakterinin popülasyonlarda yayılma biçimi(26)

Bakterilerin antibiyotiklere maruz kalma ihtimali ne kadar yüksek olursa, dirençli bakterilerin avantaj sağlaması, diğer bakteriler ölürken dirençli olanların gelişip yayılmasına izin verilme olasılığı da o kadar yüksek olur. Bu nedenle antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı direnç sorununu artırmaktadır. Bugün, bakteriler çok sayıda ilaca karşı dirençlidir. Bazıları panrezistandır, bu da bu enfeksiyonu tedavi etmek için mevcut olan her antibiyotiğe, hatta son çare

terapilerine karşı bile dirençli oldukları anlamına gelir. Dünya çapında birçok ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyon vardır ve kolayca bulaşmaktadır. Üstelik bu bakterilere karşı etkili çok da fazla ilaç kalmamış durumdadır. Bu hayati ilaçların gereksiz kullanımı, mümkün olduğunca uzun süre etkili kalmaları için durdurulmalıdır(26).

Eylül 2016'da Birleşmiş Milletler Genel Kurulu Başkanı, New York'taki BM Genel Merkezi'nde " Antimikrobiyal direnç" konusunda, üye devletlerin, özel sektör ve akademik kurumların, sivil toplum örgütlerinin, sivil toplumun katılımı ile bir günlük üst düzey bir toplantı düzenlemiştir. Toplantının temel amacı, antimikrobiyal direnci kapsamlı ve çok sektörlü olarak ele alan güçlü ulusal, bölgesel ve uluslararası politik taahhüdü, antimikrobiyal direncin farkındalığını arttırmak olmuştur. Bu ve bunun gibi pek çok ulusal ve uluslararası toplantı ile AMD'nin önemine vurgu yapılmaktadır(29).

Hekimler, dünya çapında, antibiyotikleri yalnızca kesinlikle gerekli olduğunda ve yalnızca bakteriyel enfeksiyonlar için reçete etmeye çağrılmaktadır. Teşhis, yeni ilaçlar ve aşılarla ilgili araştırma ve geliştirme, AMD'nin etkileriyle savaşmak için şarttır. Bununla birlikte, şu anda felaketi önlemek için halkın algılamasında ve tıp mesleğinin antibiyotik kullanımında bir değişiklik olması gerekmektedir. Mevcut antibiyotikler, iyileştirilmiş idarecilik, eğitim, enfeksiyon kontrolü, uygunsuz tedaviden kaçınma ve mikrobiyolojik sonuçlar elde edildiğinde hedeflenen antibiyotik tedavisi ile korunmalıdır(30). Aberdeen, İskoçya'da antibiyotik kullanımına dair iyileştirme hareketleri neticesinde alınan sonuçlar ile müdahale edilmeyen bir zaman serisi modeli karşılaştırıldığında yapılan bir değerlendirmede, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevelansında % 50 oranında bir azalma olduğu ortaya çıkmıştır(30, 31).

Antibiyotik direnci dünyanın her yerinde tehlikeli derecede yüksek seviyelere yükselmektedir. Yeni direnç mekanizmaları ortaya çıkmakta, yaygınlaşmakta ve yaygın bulaşıcı hastalıkları tedavi etme kabiliyeti azalmaktadır. Pnömoni, tüberküloz, kan zehirlenmesive gonore gibi artan bir enfeksiyon listesi antibiyotiklerin daha az etkili olmasından dolayı tedavisi zorlaşmakta ve bazen imkansız hale gelmektedir. Antibiyotiklerin, reçetesiz olarak insan veya hayvan kullanımı için satın alınabileceği

durumlarda, direncin ortaya çıkması ve yayılması daha da kolaylaşmaktadır. Benzer şekilde, standart tedavi kılavuzları bulunmayan ülkelerde, antibiyotikler genellikle sağlık çalışanları ve veteriner hekimler tarafından aşırı reçete edilmekte ve halk tarafından aşırı kullanılmaktadır(28). Antibiyotiklerin keşfi, önceden ölümcül olan enfeksiyonların iyileştirilebileceği, cerrahi işlemlerin daha güvenli hale getirilebileceği ve modern tıbbın gelişimine olanak sağlayacağı anlamına gelmekteydi. Fakat AMD'nin yükselişi ile günümüzde yaygın enfeksiyonların bir kez daha ölümcül olabileceği bir "post-antibiyotik çağına" doğru gitmekteyiz(10).



Şekil 4.2.2: Antibiyotik etkin maddeler ve direnç gelişimi(32)

AMD, sağlık sistemi ve ulusal bütçeler üzerinde de önemli bir yük oluşturmaktadır. Dirençli enfeksiyonlarla enfekte hastalarda komplikasyon ve ölüm riski arttığı görölmektedir. Dünyada, AMD nedeniyle her yıl yaklaşık 700.000 ölüm meydana gelmektedir. Mevcut direnç oranları% 40 artarsa, her yıl 9,5 milyon kişinin öleceği öngörülmektedir(10).AMD ile enfekte hasta daha yoğun ve pahalı bakıma ihtiyaç duymakta ve hastanelere bu şekilde kabul edilmek zorunda kalmaktadır. Hastaneler, OECD'de dirençli bakteriler tarafından enfekte bir hastayı tedavi etmek için ortalama olarak 10000 ila 40000 USD harcamaktadır. Hasta, verimliliğin düşmesi ve sağlığın kötü olmasından dolayı zarar görmekte bunun yanında çalışma hayatından uzak kalmaktadırlar. Mevcut direnç oranlarında, artansağlık harcamaları için OECD'deki toplam etkisi 2050 yılına kadar 2,9 trilyon ABD doları olacağı öngörülmektedir(10).Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı verilerine göre 2050 yılına kadar; AMD'nin her yıl10 milyon ölüme ve küresel anlamda GYSİH'de %2 ila %3,5 oranında azalmaya öncülük edeceği öngörülmektedir. Günümüzden 2050'ye kadarki dönemde dünyada 100 ila 600 trilyon USD'lik ekonomik kayıp beklenmektedir(6).

Mayıs 2015'te yapılan Altmış Sekizinci Dünya Sağlık Asamblesi'nde, Dünya Sağlık Örgütü, en kritik ilaç direnci eğilimi olan antibiyotik direnci de dahil olmak üzere, antimikrobiyal direncin üstesinden gelmek için küresel bir eylem planı onaylamıştır. Küresel eylem plan taslağının amacı mümkün olan en uzun sürede başarılı tedavinin sürekliliğini sağlamak ve bulaşıcı hastalıkların önlenmesini, kalitesi güvence altına alınmış, sorumlu bir şekilde kullanılmış ve ihtiyaç duyan herkes tarafından erişilebilen etkili ve güvenli olan antibiyotikler ile sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için küresel eylem planı beş stratejik hedef belirlemektedir:

- Antimikrobiyal direncin farkındalığını ve anlaşılmasını geliştirmek;
- Sürveyanslar ve araştırma yoluyla bilgiyi güçlendirmek;
- Enfeksiyon insidansını azaltmak;
- Antimikrobiyal ajanların kullanımını optimize etmek ve
- Tüm ülkelerin ihtiyaçlarını hesaba katan, sürdürülebilir yatırım için ekonomik durumu geliştirecek ve yeni ilaçlara, teşhis aletlerine, aşılar ve diğer müdahalelere yapılan yatırımları artırmaktır(6).

AR-GE çalışmalarıyla yeni molekül üretme çalışmaları daima var olagelmıştır. Antibiyotikler için de aynı durum geçerli olsa da yeni antibiyotik molekülü eldesi için pek şanslı bir dönemde olmadığımız söylenebilir. Geçtiğimiz 30 yıl içinde yeni molekül yok denecek kadar az durumdadır. Bir yandan yeni molekül üretilmeye çalışılırken bir yandan da ilk üretildikleri günden bugüne dek, çalışmalarına devam edilmemiş, karar verilen bir molekülden sonra benzer yapıya sahip olup şans verilmemiş diğer moleküller yeniden göz önüne alınıp yeniden çalışmaya başlanmaktadır. Bununla birlikte antibiyotik etkiyi güçlendirmesi amaçlanarak antibiyotik etkinliği olmayan farklı moleküllerle kombine edilmesi de gündemde yerini almaya başlamıştır(33).

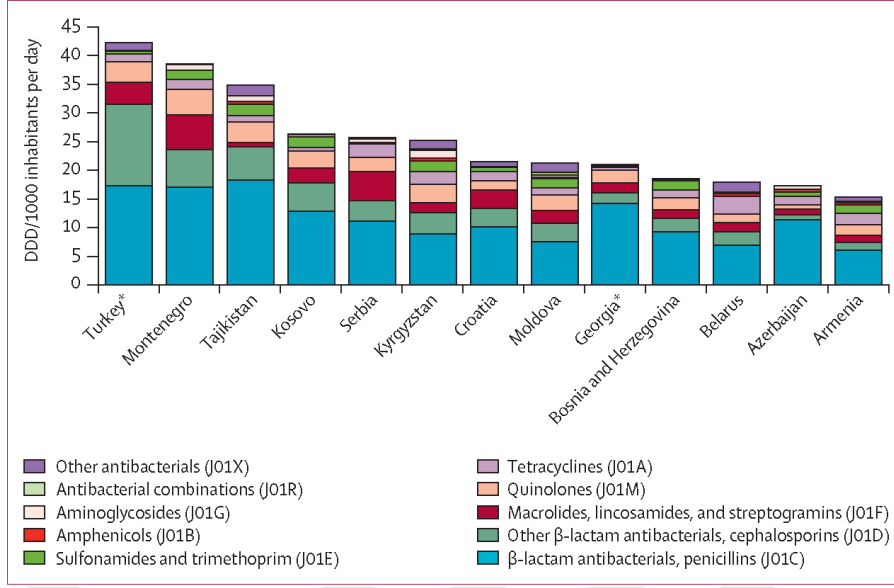
Avrupa Hastalıkların Önlenmesi Ve Kontrolü Merkezi (ECDC) önderliğinde Avrupa Birliği üye ve aday ülkeleri ile birlikte her yıl 18 Kasım günü Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü olarak değerlendirilmektedir. AMD'ye karşı her yıl 18 Kasım günü etkinliklerle konu ile ilgili bilgilendirmeler yapılmaktadır. DSÖ tarafından da 13-19 Kasım 2017 tarihleri arasında Dünya Antibiyotik Farkındalık haftası bağlamında etkinlikler yapılacağı duyurulmuştur. Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası, bu önemli konunun farkındalığını artırmayı ve antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemek için kamu, sağlık çalışanları, çiftçiler, gıda üreticileri, veteriner hekimler ve politika yapıcılar arasındaki en iyi uygulamaları teşvik etmeyi amaçlamaktadır. DSÖ, tüm üye devletlerin, sağlık partnerlerinin ve öğrencilerin ve halkın bu kampanyaya katılmasını ve antibiyotik direncinin farkına varılmasına yardımcı olmayı teşvik etmektedir(34). 2009 yılından bu yana ülkemiz de katılmaktadır.

Son yıllarda Türkiye'de de antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci ile ilgili farkındalık oluşmaya başlamıştır ve konu ile alakalı çalışmalar yapılmaktadır. Antibiyotik surveyans çalışmaları yapılmakta akılcı antibiyotik kullanımı bültenleri yayınlanmaktadır. 2016'da antibiyotiklerin eczanelerden reçetesiz satın alınmalarının yasaklanmasını içeren karar ile antibiyotik kullanımını sınırlandırılma çalışmaları başlamıştır. Bununla birlikte Akılcı ilaç Kullanımı Ulusal eylem Planı 2014-2017 kapsamında hekimleri, eczacıları, veteriner ve diğer sağlık personellerini içeren

tanıtım, düzenleme, eğitim, izleme ve değerlendirme faaliyetleri hazırlanmış, geniş çerçevede antibiyotik direncine karşı akılcı antibiyotik kullanımı ele alınmıştır(11-13, 35).

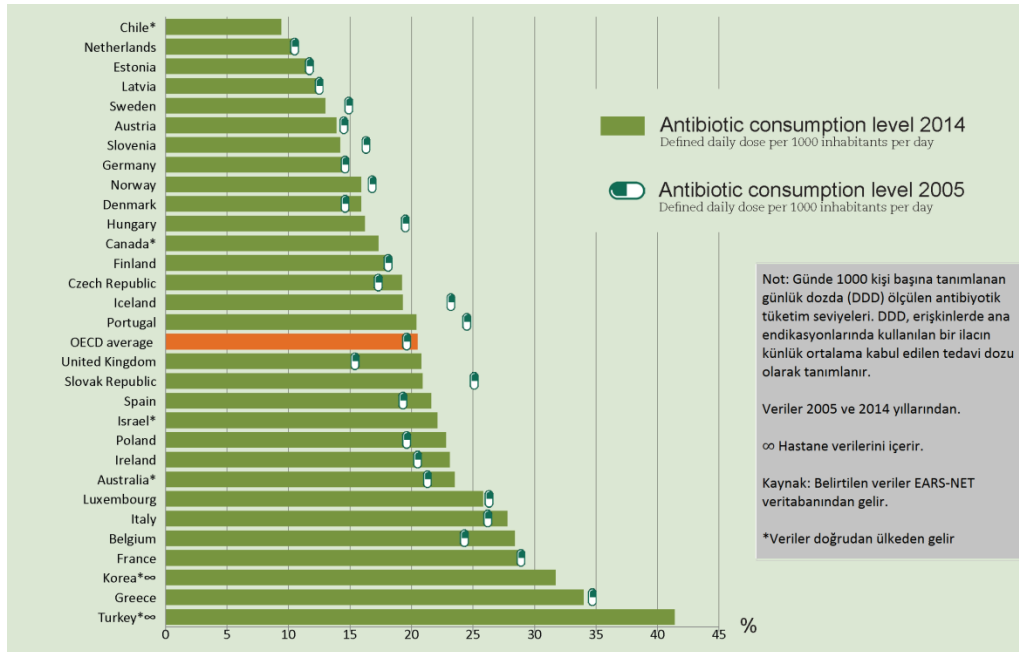
TC Sağlık Bakanlığı tarafından Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2009 yılında kurulmuş, 2011 yılında veriler toplanmaya başlanmış ve ülkemizin kıyaslanabilir ve güvenli antibiyotik direnç verilerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Klinik olarak riskli mikroorganizmaların izlenmesi, AMD oranlarının belirlenmesi, enfeksiyon kontrolüne katkı sağlanması için çalışmalar yapılmaktadır. Geç kalınmış da olsa bu doğrultuda emek sarf ediliyor olması umut vericidir.

Ülkemiz ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Sürveyans Ağı'na (CAESAR) dahil ülkeler arasında yer alıp sisteme veri gönderen ülkeler arasına katılmıştır. CAESAR, ECDC tarafından koordine edilen Avrupa Antimikrobiyal Sürveyans Ağı (EARS-NET) ile birlikte çalışıp verilerini birlikte sunmaktadır. 2015 yılı verilerine göre Türkiye *E.coli* izolatlarında 3.kuşak sefalosporinlerde ve çoklu ilaç dirençli *Acinetobacterspp.* (karbapenem, florokinolon ve aminoglikozit dirençli) >%50; MRSA, *K.pneumoniae* izolatlarında 3.kuşak sefalosporinler, florokinolon, aminoglikoziler ve karbapenem dirençleri %20-%50 oranları arasındadır(36, 37).



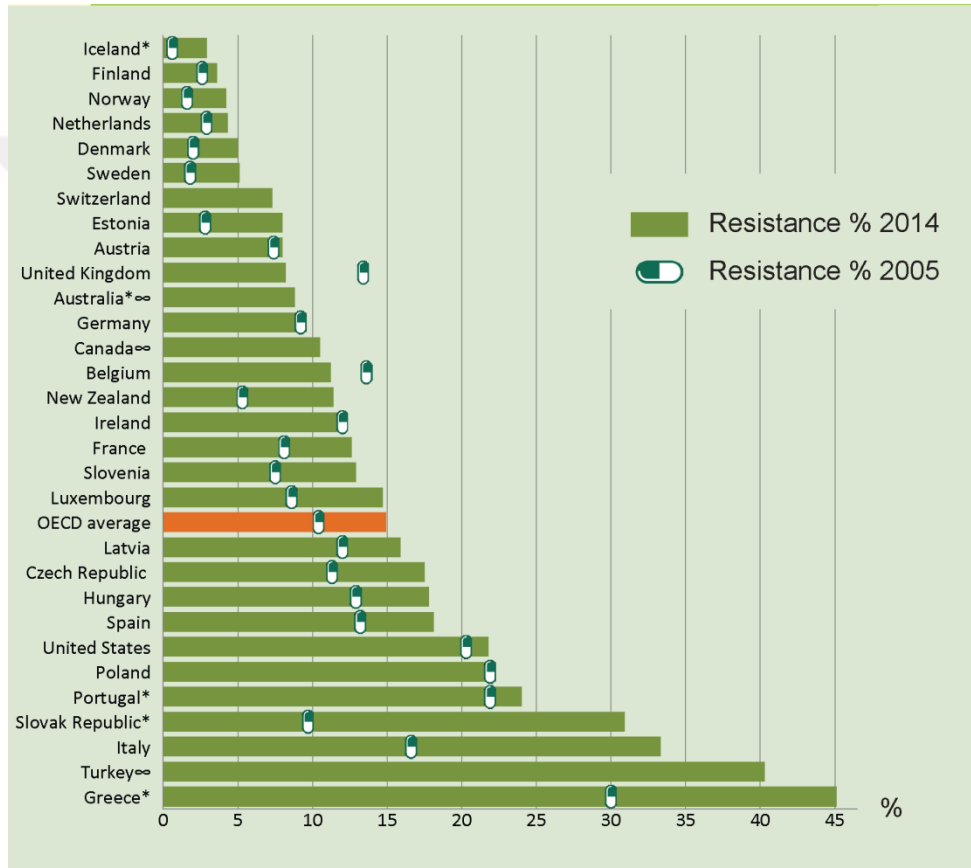
Şekil 3.2.3: Türkiye'nin CAESAR çalışmasındaki sıralaması(37).

Ekonomik İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı (OECD)'nin 2016'da yayınladığı verilerde de Türkiye Antibiyotik tüketiminde ve gelişen antibiyotik direncinde ilk sıralarda yer almaktadır (Şekil 5, şekil 6).



Şekil 4.2.4: OECD 2005-2014 antibiyotik tüketim verileri(10)

Antibiyotik tüketimi ve özellikle de uygunsuz kullanım, antibiyotik direncinin gelişmesini destekleyen başlıca nedenler arasındadır. 2014 yılında OECD'de antibiyotik tüketimi, her 1000 kişide 20.5 tanımlanmış günlük doz (TGD) (Defined Daily Dose-DDD) olarak belirlenmiştir. En yüksek tüketen ülkedeki antibiyotik tüketimi OECD ortalamasının iki katından fazla ve en düşük tüketen ülkeden ise 4.4 kat daha fazladır. 2005 ile 2014 yılları arasında OECD ülkelerinde antibiyotik tüketimini ortalama % 4 artmıştır(10).



Şekil 4.2.5: OECD 2005-2014 antibiyotik direnç verileri (10)

Bu grafik, 2014 yılında OECD ülkeleri arasında antibiyotik direnci düzeyindeki eğilimi, 2005 yılında kaydedilen seviyelerle karşılaştırarak göstermektedir. Ortalama olarak, 2014 yılında OECD'de dirençli bir enfeksiyon tespit olasılığı yaklaşık % 15'tir. En yüksek direnç seviyesine sahip üç ülkede dirençli bir enfeksiyon gelişme olasılığı, OECD ortalamasından % 25 daha yüksektir ve en düşük direnç seviyesine sahip olan üç ülkeden yaklaşık 11 kat daha fazladır.

2005 ve 2014 yılları arasında, 26 OECD ülkesinin 23'ünde AMD yaygınlığı % 5 oranında artmıştır (2005'te ortalama% 10'dan 2014'te% 15'e kadar). Belli ajanlara bakarak 3. kuşak sefalosporine dirençli *E. Coli* ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* en öncelikli mikro organizmalar olarak görünmektedir. OECD ülkelerinde kaydedilen bu dirençli enfeksiyon prevalansı 3-4 kat artmıştır(10).

Türkiye’de antibiyotiklerin aşırı düzeyde kullanılması durumunu iyileştirmek adına pek çok çalışmalar başlatılmış ve raporlar hazırlanmıştır. Akılcı ilaç kullanımının etkin biçimde yaygınlaşması adına Akılcı İlaç Kullanımı Eylem Planı 2014-2017 hazırlanmıştır. Akılcı ilaç kullanımı çalıştay ve sempozyumları düzenlenmiş, bu konuya kongrelerde geniş yer verilmiştir. Uluslar arası eğitim programlarına katılım sağlanmış ve ATC/DDD metodu ile ATİ hesaplamaları başlatılmıştır. Sağlık çalışanlarına eğitimler düzenlenmiş, reçetesiz antibiyotik kullanımı kısıtlanmış, Reçete Bilgi Sistemi’nden alınan verilerle en çok antibiyotik tüketimine sahip ilimiz olan Gaziantep’te akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması amacı ile saha çalışmaları yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir(38).

AMD’nin önüne geçilmeye çalışılırken bir yandan da önleyici faaliyetler ön plana çıkmaktadır. AMD’ye karşı alınabilecek önlemler kapsamında DSÖ el hijyenine dikkat çekmeye çalışmaktadır. DSÖ, Enfeksiyon Önleme ve Kontrolprogramları (IPC) bağlamında el hijyeni ile de antibiyotik direncine karşı savaşmayı önermektedir.Bu kapsamda herkesi “Ellerinizi doğru zamanlarda temizleyin ve antibiyotik direncinin yayılmasını durdurun” sloganıyla 5 Mayıs 2017’de antibiyotik direncine karşı savaşmaya çağırmıştır. Her yıl 5 Mayıs haftası el hijyenine dikkat çekmek amacıyla programlar düzenlenmesi amaçlanmaktadır(39, 40). Hastanelerde de cerrahi el yıkama ve genel çalışma prensipleri çerçevesinde el dezenfektanlarının kullanımı ile gerekli el hijyeni sağlanmaktadır. Bilinmelidir ki el hijyeni hastanelerdeki bulaş yollarını engellemek adına alınabilecek ilk ve en temel önlemdir.

AMD'ye direnç sağlamış suşlar öncelikle antibiyotiklerin en yaygın kullanıldığı ve çapraz bulaş yolu ile hastadan hastaya geçebilme ihtimali çok yüksek olan hastane ortamlarında ortaya çıkmaktadır. Yatan hastaların tedavi aldığı kurumlarda bu gibi yollarla gelişen ve taburcu olunduktan sonraki 10 gün içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonların tamamı hastane enfeksiyonu olarak tanımlanır(41). Hastane enfeksiyonuna yol açan dirençli bakteriler özellikli hasta grupları için hayati önem taşıyan, bunlar dışındaki hastalarda da iyileşme süresinin ve hastanede yatış süresinin uzamasına, tedavi maliyetlerinin yükselmesine, morbidite ve mortalitede artışlara yol açan önemli bir etkidir. Ne kadar çok kullanılıyorsa bakterilerin o kadar çok direnç kazandığı bilindiğine göre antibiyotik kullanımlarının kontrol altında olması gerektiği yadsınamaz bir gerçektir(10).

4.3.Antibiyotik Kullanımının Ölçülmesi

Tüm bu sebepler birleştiğinde antibiyotik kullanımlarının kontrol altında tutulması ve takip edilmesi gerektiğine dayanılarak çeşitli ölçüm metotları geliştirilmiştir. Kurumların veya toplumların antibiyotik kullanım oranları ATİ hesaplaması ile kıyaslanabilmektedir. Dünyanın çeşitli yerlerinde var olan hastaneler ve birinci basamak sağlık merkezlerinde yapılan müdahaleler sonucu ATİ'ler azaltılabilmektedir. Bu nedenle antibiyotik kullanımının objektif ölçülmesi gereksinimi ortaya çıkmıştır ve bu konuda yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır(42). Hali hazırda Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen bir çalışma ile toplum ve yatan hasta bazında antibiyotik tüketim indeksleri hesaplama çalışması yapılmakta ancak verilerin sunulacağı aşamaya henüz gelinmediği 2017 Şubat Ayı içinde yapılan 3.Klinik Eczacılık Farmasötik Bakım Kongresi'nde Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi yetkililerince ifade edilmiştir.

5.GEREÇVE YÖNTEM

Dünya çapında kabul görmüş bir ölçümleme metodu olarak DSÖ'nün geliştirdiği Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification (Defined Daily Dose(DDD) hesaplama yöntemi yaygınlaşmakta olan ve en net sonuçlara ulaşmayı sağlayan yöntemdir. DSÖ bu amaçla her bir antibiyotik etkin maddesi için standardize edilmiş doz “Tanımlanmış Günlük Doz” (TGD) (Defined Daily Dose- DDD) belirlemiştir ve oluşturduğu hesaplama yöntemiyle ulusal ve uluslar arası kıyaslamalara olanak sağlamaktadır.

$$ATI = \frac{\text{Birimde Kullanılan Antibiyotik Etkin Maddenin Toplam Gramı}}{\text{Etkin Maddenin Tanımlanmış Günlük Dozu} \times \text{Hasta Yatış Gün sayısı}} \times 1000$$

ATC/DDD yöntemi her etkin madde için belirlenen günlük tanımlanmış doz ve hasta yatışının olduğu birimdeki toplam hasta günü (hasta yatış gün sayısı olarak da tanımlanabilir)DSÖ tarafından belirlenen yukarıdaki formülde ilgili yere koyulmak suretiyle hastane ATI' sinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır(43).DSÖ her ilaç etkin maddesi için benzersiz bir ATC kodu tanımlamış ve bu kodlarla ilaçları sınıflandırmıştır. ATC kodu olan etkin maddelerin hemen hemen hepsi için ayrı çalışmalar ve hesaplamalar neticesinde DDD belirlenmiştir. Bir ilacın DDD'si yetişkin hastada uygun endikasyonda kullanılmasına izin verilen maksimum idame dozunu ifadeeder. ATC/DDD metodu ile toplum kullanımları veya hastane kullanımları ölçümlenerek antibiyotik tüketim indeksleri hesaplanabilmektedir(43).

Çalışmamızda Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde 2015 ve 2016 yılları ilk altı aylık dönemde yatan hastalarda bölüm bazlı olarak her antibiyotik grubu için DDD hesaplanmış ve ATI1000 hasta gününe göre hesaplanmıştır. Retrospektif çalışmamızda antibiyotik tüketim verileri her iki yıl için kıyaslanmıştır.

Tablo5.1:Etkin maddeler ve DSÖ'nün belirlediği DDD'leri

SINIF	GRUP	ATC KOD	ETKEN MADDE	DDD TGD (g)
Beta-laktam	Penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları	J01CR05	Piperasilin/tazobaktam (p)	14
		J01CR02	Amoksisilin/Klavulanik asit (o)	1
			Amoksisilin/Klavulanik asit (p)	3
		J01CA04	Amoksisilintrihidrat (o) (p)	1
		J01CR04	Sultamisilin (O)	1,5
		J01CE08	Penisilin G benzatin (p)	3,6
	1.Kuşak Sefalosporinler	J01DB04	Sefazolin (p)	3
	2.Kuşak Sefalosporinler	sefuroksimaksetil(o)		0,5
		J01DC02	sefuroksim sodyum (p)	3
	Karbapenemler	J01DH02	Meropenem (p)	2
		J01DH51	İmipenem (p)	2
		J01DH03	Ertapenem (p)	1
		J01DH04	Doripenem (p)	1,5
	3. kuşak sefalosporin	J01DD62	Sefaperazon/sulbaktam (p)	4
		J01DD01	Sefotaksim (p)	4
		J01DD08	Sefiksim (o)	0,4
		J01DD02	Seftazidim (p)	4
		J01DD13	Sefpodoksim (o)	0,4
		J01DD04	Seftriakson (p)	2
	4. kuşak sefalosporin	J01DE01	Sefepim (p)	2

Tablo 5.1: Etkin maddeler ve DSÖ'nün belirlediği DDD'leri-devamı

SINIF	GRUP	ATC KOD	ETKEN MADDE	DDD TGD (g)
	Aminopenisilinler ¹	J01CA01	Ampisilin (p) (o)	2
Glikopeptidler		J01XA01	Vankomisin (p)	2
		J01XA02	Teikoplanin (p)	0,4
Florokinolonlar		J01MA02	Siprofloksasin (p)	0,5
		J01MA02	Siprofloksasin (o)	1
		J01MA01	Ofloksasin (p) (o)	0,4
		J01MA12	Levofloksasin (p) (o)	0,5
		J01MA14	Moksifloksasin (p) (o)	0,4
Glisilsiklin		J01AA12	Tigesiklin (p)	0,1
Oksazolidinonlar		J01XX08	Linezolid (p) (o)	1,2
Lipopeptidler		J01XX09	Daptomisin (p)	0,28
Aminoglikozidler		J01GB06	Amikasin (p)	1
		J01GB03	Gentamisin (p)	0,24
Makrolidler		J01FA01	Eritromisin (p) (o)	1
		J01FA01	Eritromisinetsülsinat (o)	2
		J01FA10	Azitromisin (o)	0,3
		J01FA09	Klaritromisin (p)	1
		J01FA09	Klaritromisin (o)	0,5
	Linkozamidler	J01FF01	Klindamisin (p)	1,8
		J01FF01	Klindamisin (o)	1,2
Polimiksin		J01XB01	Kolistin (p)	3
(p): Parenteral (o):oral ; Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Son Güncellenme: 19/12/2016 .				

Antibiyotik kullanım verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir. Yalnızca yetişkin (18 yaş üstü) yatan hastalar ve gününbirlik yatışı bulunan hastalar dahil edilmiştir. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinde gününbirlik hastalar hasta yatış gün sayısı 1 kabul edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. ATC/DDD metodolojisine uygun biçimde 2015 ve 2016 yılı ilk 6 aylık dilimdeki kullanımlar

¹: Ampisilin/sulbaktam kombinasyonu aminopenisilinleredahil edilmiştir.

esas alınmıştır. Her bir etkin maddenin ilgili bölümlerde kullanım miktarı gram cinsinden hesaplanmış, formülde görüldüğü üzere DDD'lerine bölünerek toplam DDD'leri bulunmuştur. Ardından hasta yatış gün sayısına bölünüp 1000 yatak günü ile çarpılarak hastane antibiyotik kullanım indeksleri hesaplanmıştır. Genel yoğun bakım; cerrahi birimlerden beyin ve sinir cerrahisi, genel cerrahi, göğüs cerrahisi, kalp ve damar cerrahisi, ortopedi ve travmatoloji; dahili birimlerden enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, hematoloji, iç hastalıkları, kardiyoloji, tıbbi onkoloji olmak üzere toplamda 14 bölüm 2015 ve 2016 yılları ilk 6 ayları için ayrı ayrı hesaplanmış ve kıyaslanmıştır. Bununla birlikte yoğun bakım, cerrahi bölümler ve dahili bölümler olmak üzere üç ayrı sınıflama ile de antibiyotik kullanımları her iki yılın ilk altı ayları için incelenmiş ve kıyaslama yapılmıştır.

6.BULGULAR

Çalışmaya erkek/kadın toplamda 9141 hasta dahil edilmiştir. Hastane 515 yatak kapasitesine sahip olup 2015 yılı ilk altı aylık dönemdeki toplam hasta yatış gün sayısı 54733 ve 2016 yılı ilk altı aylık dönemdeki toplam hasta yatış gün sayısı 55355'tir. 2015 yılı tüm bölümlere ait toplam ATİ 10051,28DDD/1000 hasta yatış günü iken 2016 yılı tüm bölümlere ait toplam ATİ 7709,56DDD/1000 hasta yatış günüdür. Bu değerler içerisinde 2015 yılı tüm bölümleri için toplamda en fazla kullanıma sahip antibiyotik grubu %17,43 ile karbapenemler olup bunu %17,42 ile aminopenisilinler ve %13,60 ile 3.kuşak sefalosporinler takip etmiştir. Aynı şekilde 2016 yılı tüm bölümleri toplamına bakacak olursak en fazla kullanıma sahip antibiyotik grubu %20,26 ile 1.kuşak sefalosporinler olup bunu takip edenler %17,37 ile karbapenemler ve %11,15 ile penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları olmuştur.

2015 yılında cerrahi bölümler içinde en fazla antibiyotik kullanımı %24 ile genel cerrahide iken bunu %21 ile göğüs cerrahisi ve %20 ile ortopedi ve travmatoloji bölümleri izlemiştir. 2015 yılı dahili bölümler içinde en fazla antibiyotik kullanımı %28 ile hematoloji olmuş ve bunu %25 ile enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji; %15 ile gastroenteroloji takip etmiştir.

2015 yılında en fazla kullanılan antibiyotik grubu 1752,40 DDD/1000 hasta yatış günü ve %17,43'lük oranla karbapenemler iken 2016 yılında 1561,86 DDD/1000 hasta yatış günü ve %20,26'lık oranla 1.kuşak sefalosporinler olmuştur. 2016 yılında antibiyotik tüketiminin 2015 yılına göre yaklaşık %17 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Enfeksiyon kontrolünde ve akılcı antibiyotik kullanımında başarı kat edildiği gözlemlenmiştir.

Tablo 6.1. 2015 ve 2016 yılları toplam ATİ DDD değerleri ve ATİ yüzdeleri

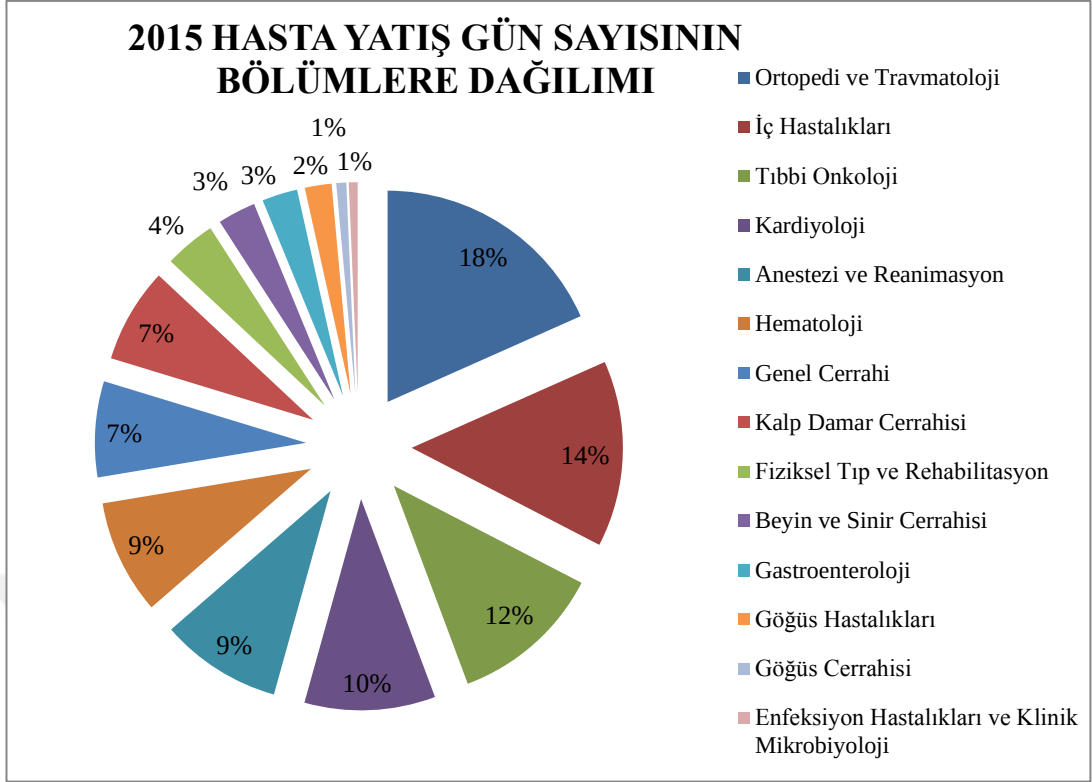
	2015 Toplam ATİ	YÜZDE 2015	2016 Toplam ATİ	YÜZDE 2016
1. Kuşak Sefalosporinler	1352,15	13,45%	1561,86	18,87%
2. Kuşak sefalosporinler	244,89	2,44%	205,87	2,49%
3. Kuşak Sefalosporinler	1366,64	13,60%	841,55	10,17%
4. Kuşak Sefalosporinler	184,10	1,83%	569,03	6,87%
Aminoglikozidler	54,81	0,55%	36,37	0,44%
Aminopenisilinler²	1750,46	17,42%	694,56	8,39%
Florokinolonlar	1024,71	10,19%	478,94	5,79%
Glikopeptidler	720,56	7,17%	716,78	8,66%
Karbapenemler	1752,40	17,43%	1339,33	16,18%
Lipopeptidler	268,11	2,67%	135,20	1,63%
Makrolidler	415,46	4,13%	243,08	2,94%
Oksazolidinonlar	88,90	0,88%	23,78	0,29%
Penisilin ve β-laktamazinh	300,63	2,99%	859,58	10,38%
Polimiksin	35,06	0,35%	18,58	0,22%
Tetrasiklinler	492,42	4,90%	553,42	6,69%
TOPLAM	10051,28		8277,93	
TOPLAM DEĞİŞİM			-17,64%	

²: Ampisilin/sulbaktam kombinasyonu aminopenisilinleredahil edilmiştir.

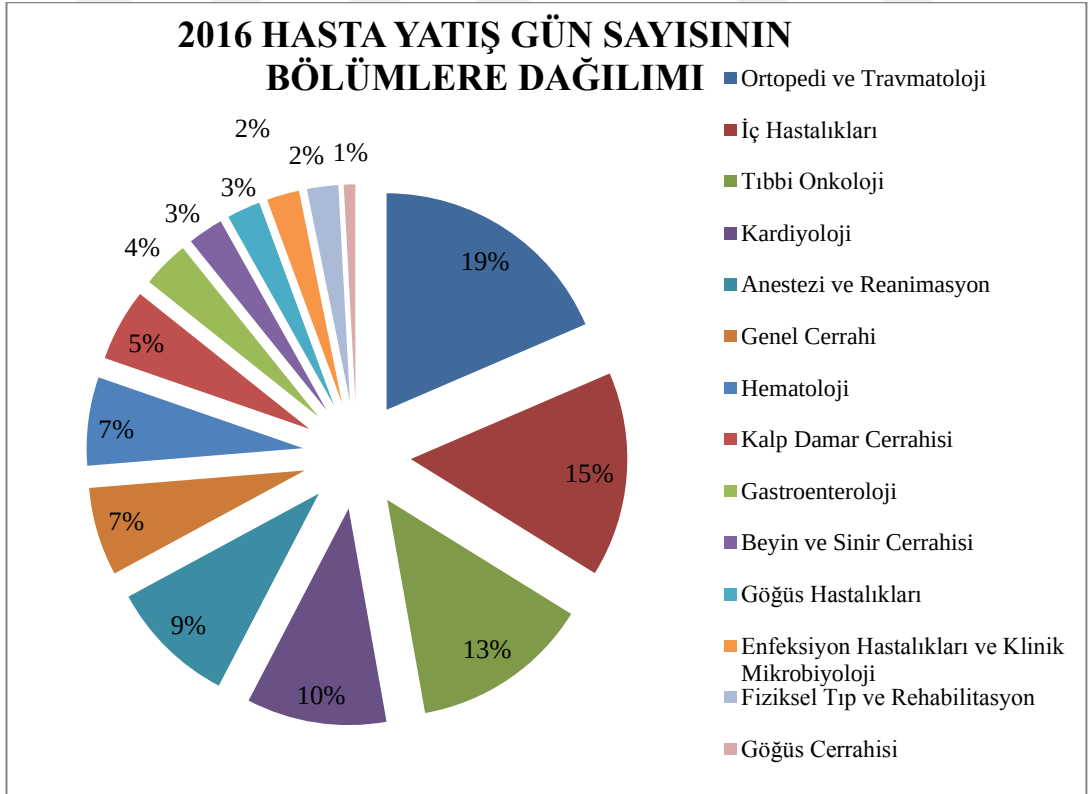
2015 ve 2016 yılları ilk altı aylık dilimde hastanede hizmet verilen bölümlere ait hasta yatış günleri, bölümler arası ve her bir yıl için değişiklik göstermekle birlikte bu değişiklik ATİ hesaplamada çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu parametre formülde doğrudan yer aldığından ATİ hesabı açısından dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Aşağıda ilgili bölümler ve yıllar için hasta yatış gün sayıları bilgileri yer almaktadır.

Tablo 6.2: 2015 ve 2016 yılları bölümlere göre hasta yatış gün sayıları

Bölüm	Hasta Yatış Gün sayısı	
	2015	2016
Anestezi ve Reanimasyon	5087	5237
Beyin ve Sinir Cerrahisi	1596	1463
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	371	1348
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	2139	1290
Gastroenteroloji	1486	1950
Genel Cerrahi	4013	3655
Göğüs Cerrahisi	418	475
Göğüs Hastalıkları	1121	1387
Hematoloji	4793	3653
İç Hastalıkları	7799	8470
Kalp Damar Cerrahisi	3976	2988
Kardiyoloji	5480	5784
Ortopedi ve Travmatoloji	10040	10259
Tıbbi Onkoloji	6414	7396
TOPLAM	54733	55355

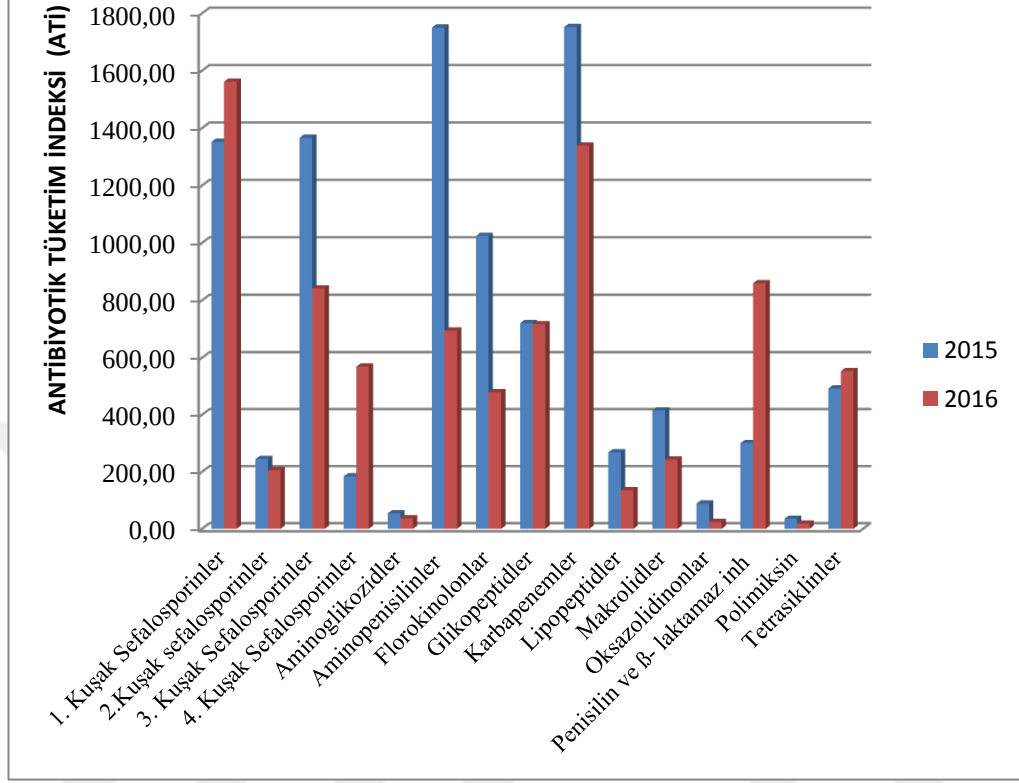


Şekil 6.1: 2015 hasta yatış gün sayısının bölümlere dağılımı



Şekil6.2: 2015 hasta yatış gün sayısının bölümlere dağılımı

2015 - 2016 YILLARI TÜM BÖLÜMLER TOTAL ATİ



Şekil 6.3: 2015 ve 2016 yılları toplam ATİ DDD değerleri kıyaslaması

2015 yılı ATİ'sinde en fazla antibiyotik tüketimine sahip 5 bölümü sıralayacak olursak en fazla tüketime sahip bölüm 1381,71DDD/1000 hasta yatış günü ile hematoloji olmuş ve bunu 1269,45DDD/1000 hasta yatış günü ile enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji; 1068,77DDD/1000 hasta yatış günü ile anestezi ve reanimasyon; 973,84DDD/1000 hasta yatış günü ile genel cerrahi; 836,20DDD/1000 hasta yatış günü ile göğüs cerrahisi takip etmiştir.

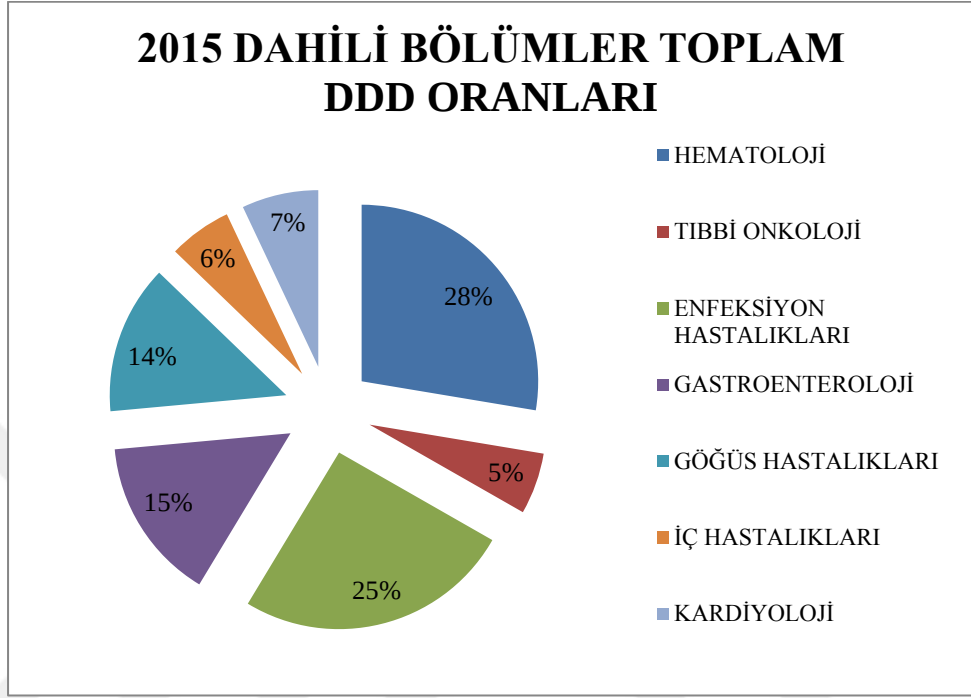
2015 yılı için bu bölümlerden sırası ile hematolojide en fazla ATİ'ye sahip antibiyotik grubu 431,55DDD/1000 hasta yatış günü ile florokinolonlar olup bunu 348,58DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler takip etmiştir. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bölümünde 369,27DDD/1000 hasta yatış günü ile en fazla aminopenisilinler kullanılmış ve bunu 307,95DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler takip etmiştir. Anestezi ve reanimasyon bölümü en yüksek antibiyotik kullanımı 276,05DDD/1000 hasta yatış günü ile aminopenisilinlere ait olurken bunu

270,64DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler takip etmiştir. Genel cerrahide 259,12DDD/1000 hasta yatış günü ile 1.kuşak sefalosporinler en yüksek ATİ'ye sahipken bunu 256,35DDD/1000 hasta yatış günü ile 3. kuşak sefalosporinler takip etmiştir. Son olarak göğüs cerrahisinde en fazla kullanılan antibiyotik grubu 255,98 DDD/1000 hasta yatış günü ile aminopenisilinler olup bunu 174,04DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler takip etmiştir.

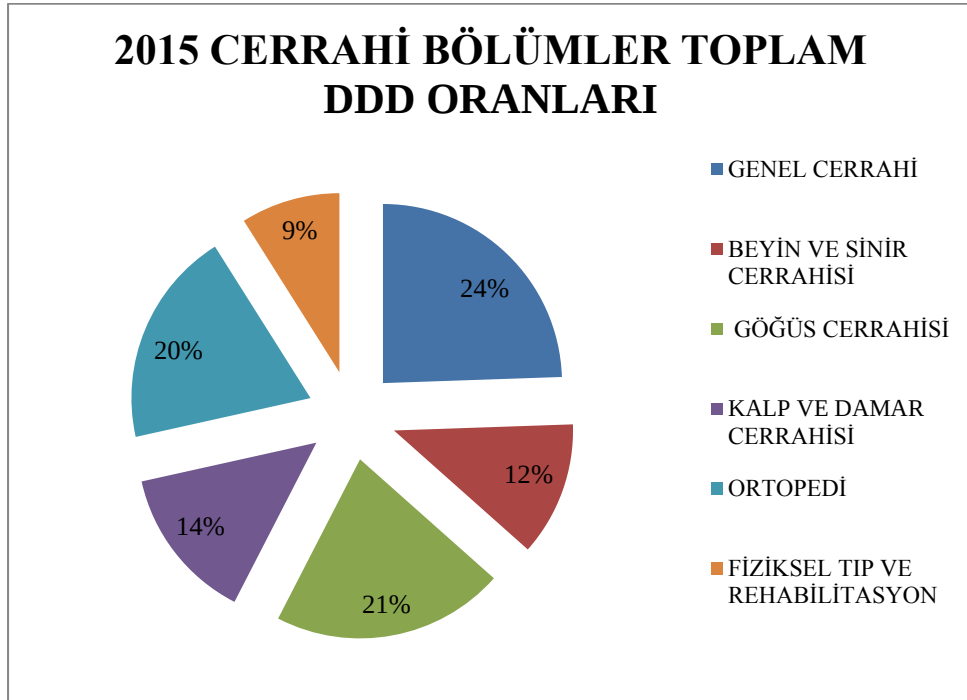
2016 yılı ATİ' sinde en fazla antibiyotik tüketimine sahip 5 bölümü sıralarsak en fazla tüketime sahip bölüm 1451,36 DDD/ 1000 hasta yatış günü ile hematoloji olmuştur. Bunu 1398,45 DDD/ 1000 hasta yatış günü ile anestezi ve reanimasyon; 827,54 DDD/ 1000 hasta yatış günü ile genel cerrahi; 807,58 DDD/ 1000 hasta yatış günü ile kalp ve damar cerrahisi; 779,37 DDD/ 1000 hasta yatış günü ile göğüs cerrahisi bölümlerinin takip ettiğini görebiliriz.

2016 yılı için bu bölümlerden sırası ile hematolojide en fazla ATİ'ye sahip antibiyotik grubu 341,91DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler iken ikinci en fazla kullanılan antibiyotik grubu 258,94DDD/1000 hasta yatış günü ile florokinolonlar olmuştur. 2016 yılı anestezi ve reanimasyon bölümünde en fazla kullanılan antibiyotik grubu 284,42 DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler olup bunu 218,45DDD/1000 hasta yatış günü ile aminopenisilinler takip etmiştir. Genel cerrahi bölümünde 371,64 DDD/1000 hasta yatış günü ile 1.kuşak sefalosporinler en fazla kullanıma sahipken bunu 115,60DDD/1000 hasta yatış günü ile aminopenisilinler takip etmiştir. Kalp ve damar cerrahisi olurken 380,97DDD/1000 hasta yatış günü ile en fazla 1.kuşak sefalosporinler; 89,69 DDD/1000 hasta yatış günü ile karbapenemler en fazla kullanılan antibiyotik grupları olmuştur. Son olarak göğüs cerrahisi bölümünde en fazla ATİ'ye sahip grup 409,82DDD/1000 hasta yatış günü ile 1.kuşak sefalosporinler olurken bunu 172,18DDD/1000 hasta yatış günü ile penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları takip etmiştir.

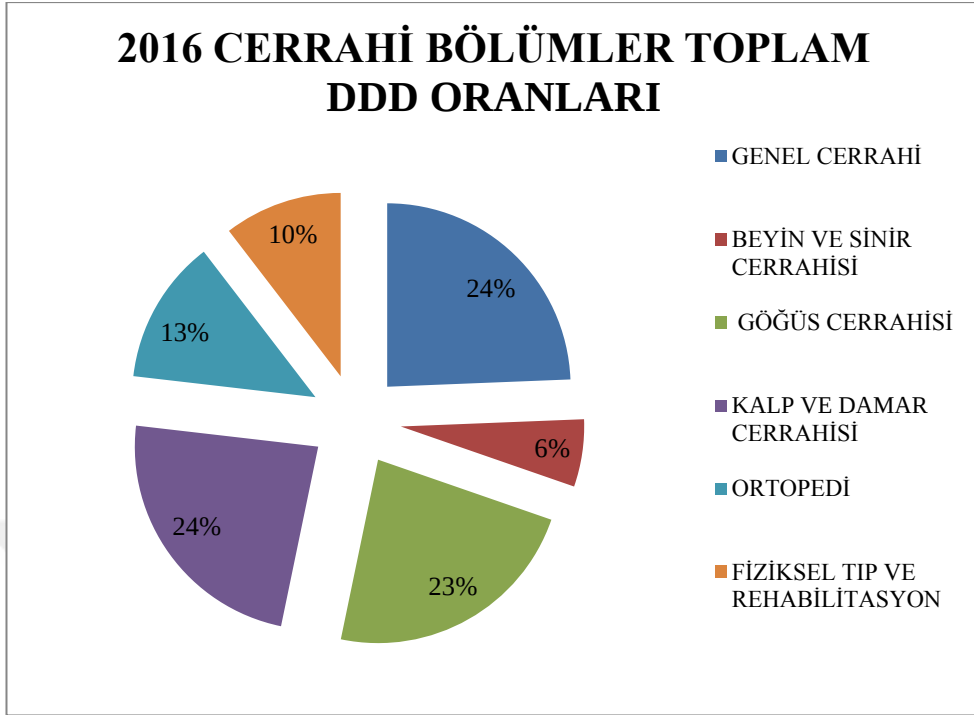
2015 ve 2016 yılları ilk altı aylık dönem için dahili bölümler ve cerrahi bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin bölümler arasındaki kullanım oranları da aşağıdaki gibidir.



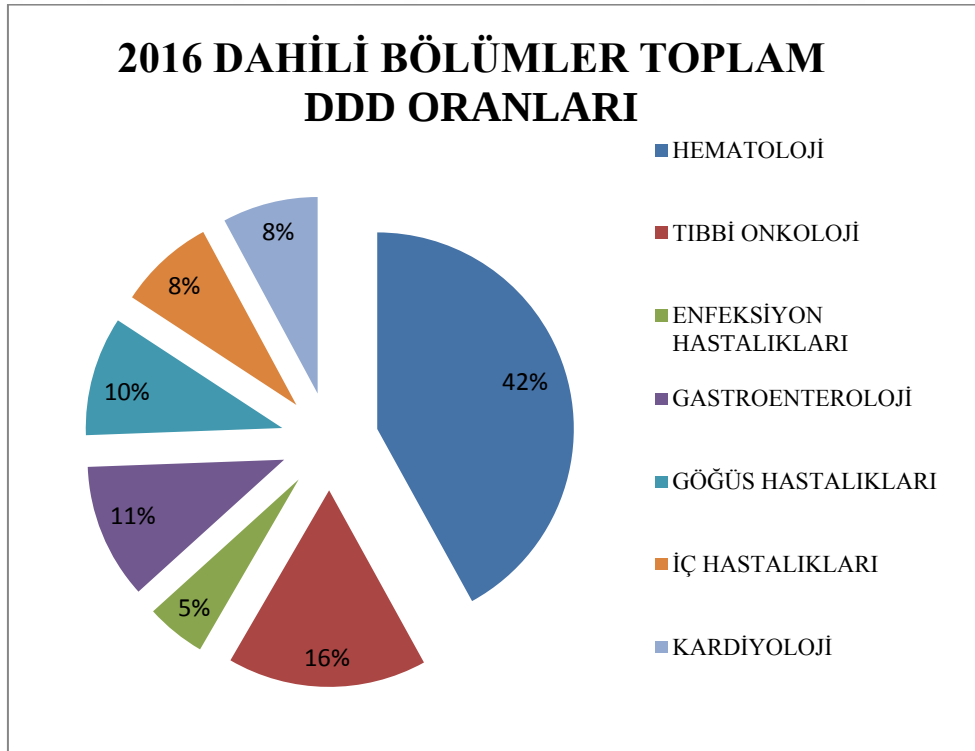
Şekil 6.4: 2015 yılı dahili bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin oranı



Şekil6.5: 2015 yılı cerrahi bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin oranı



Şekil 6.64: 2016 yılı cerrahi bölümler de kullanılan antibiyotiklerin DDD oranı

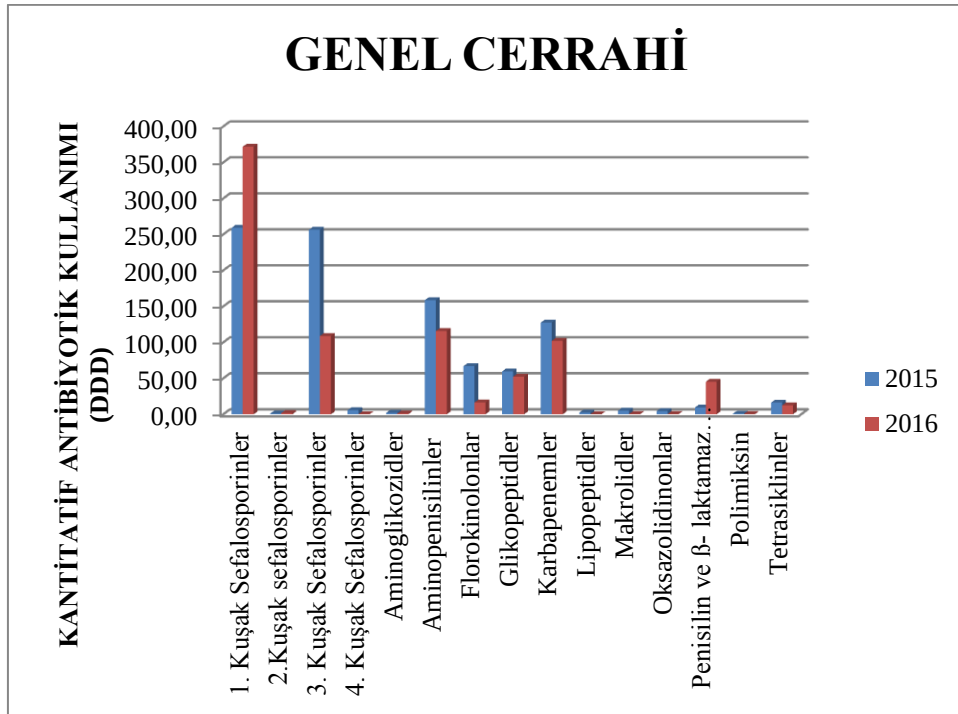


Şekil 5: 2016 yılı dahili bölümler de kullanılan antibiyotiklerin DDD oranı

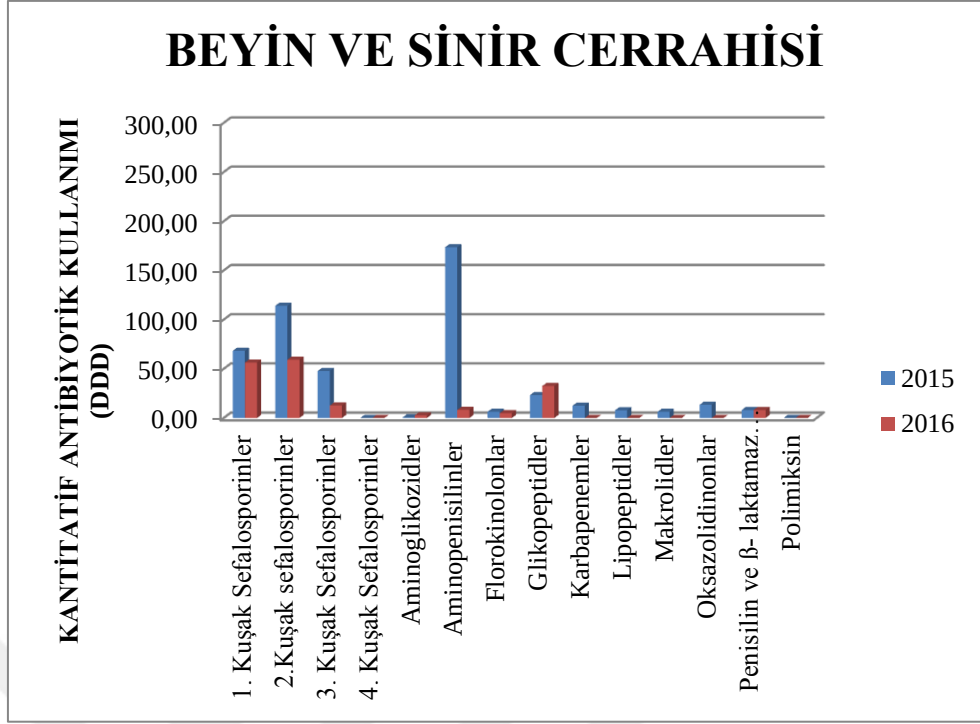
Ayrıca her bir bölüm için her bir antibiyotik grubunun kullanım miktarlarını içerecek şekilde hesaplamalar yapılmış ve grafik haline getirilmiştir. Aşağıda, çalışılan 14 bölüm için karşılaştırmalı tablolar yer almaktadır.



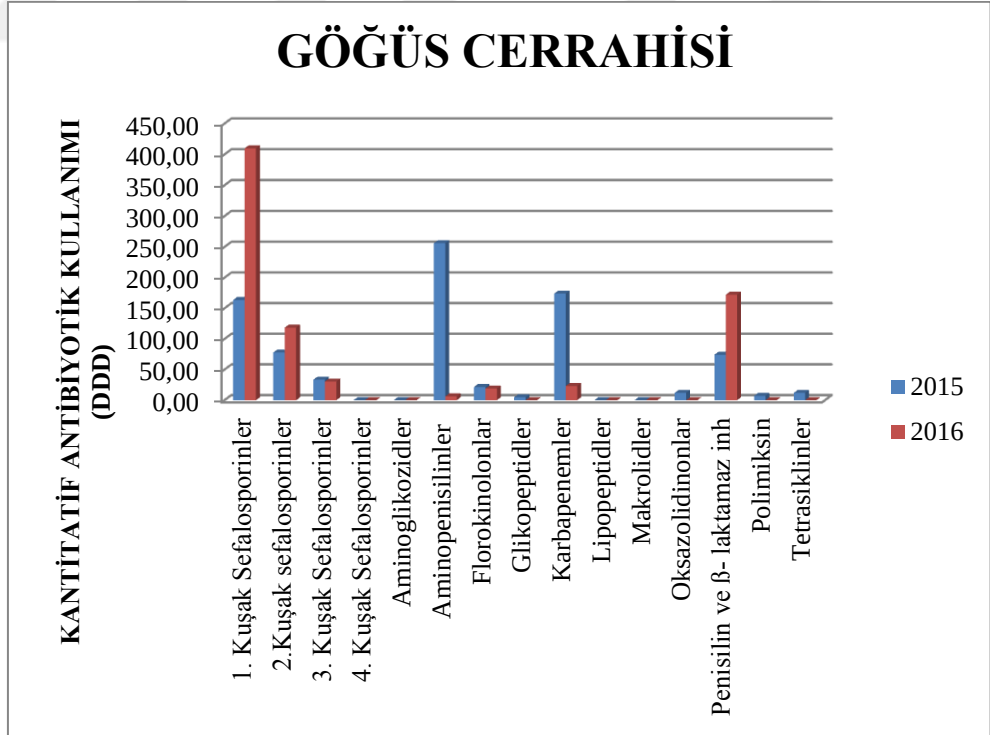
Şekil 6.86: 2015-2016 ATİ'de anestezi ve reanimasyon DDD/1000 hasta yatış günükıyaslaması



Şekil6.9: 2015-2016 ATİ'de genel cerrahi DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması

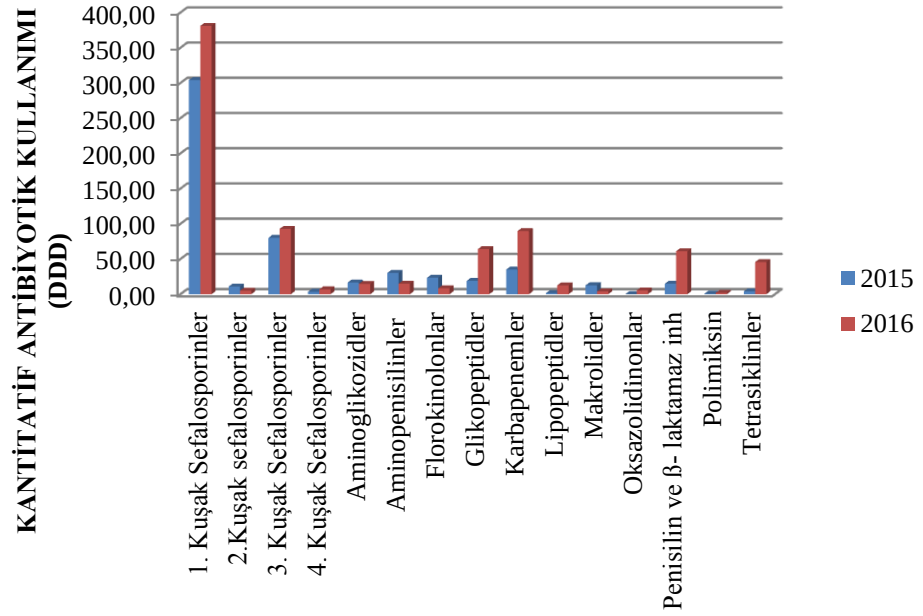


Şekil 6.107: 2015-2016 ATİ'de beyin ve sinir cerrahisi DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



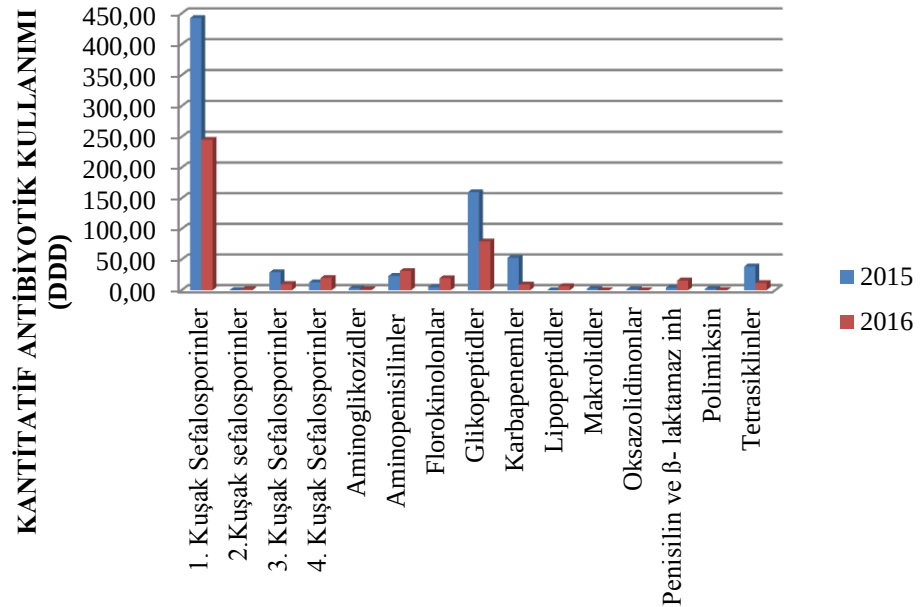
Şekil 6.11: 2015-2016 ATİ'de göğüs cerrahisi DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ



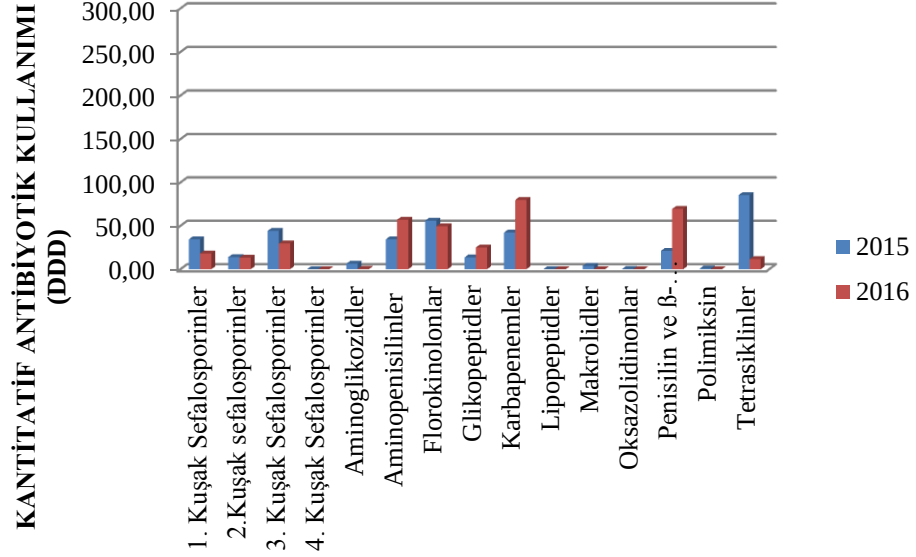
Şekil 6.128: 2015-2016 ATİ'de kalp ve damar cerrahisi DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ



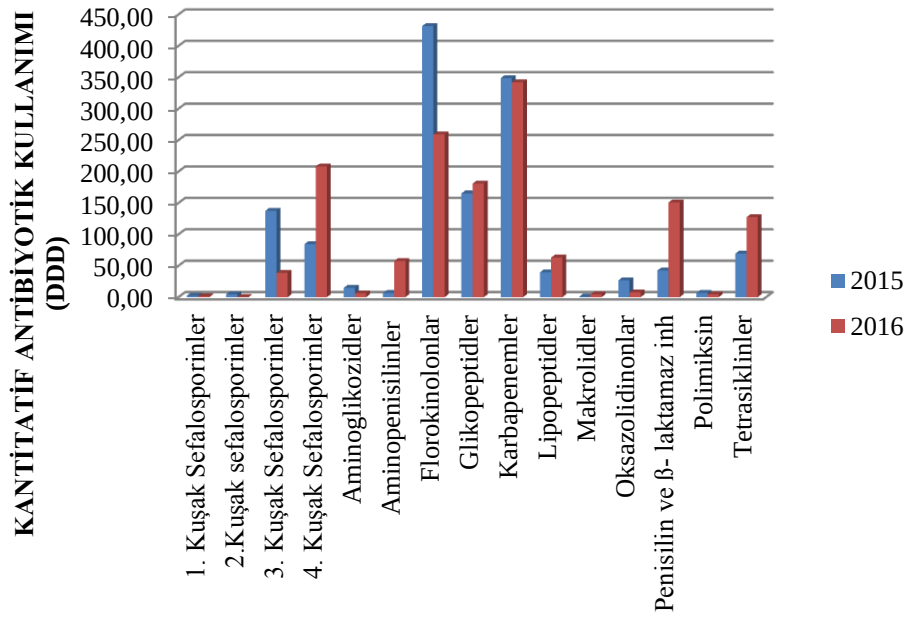
Şekil 6.13:2015-2016 ATİ'de ortopedi ve travmatoloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

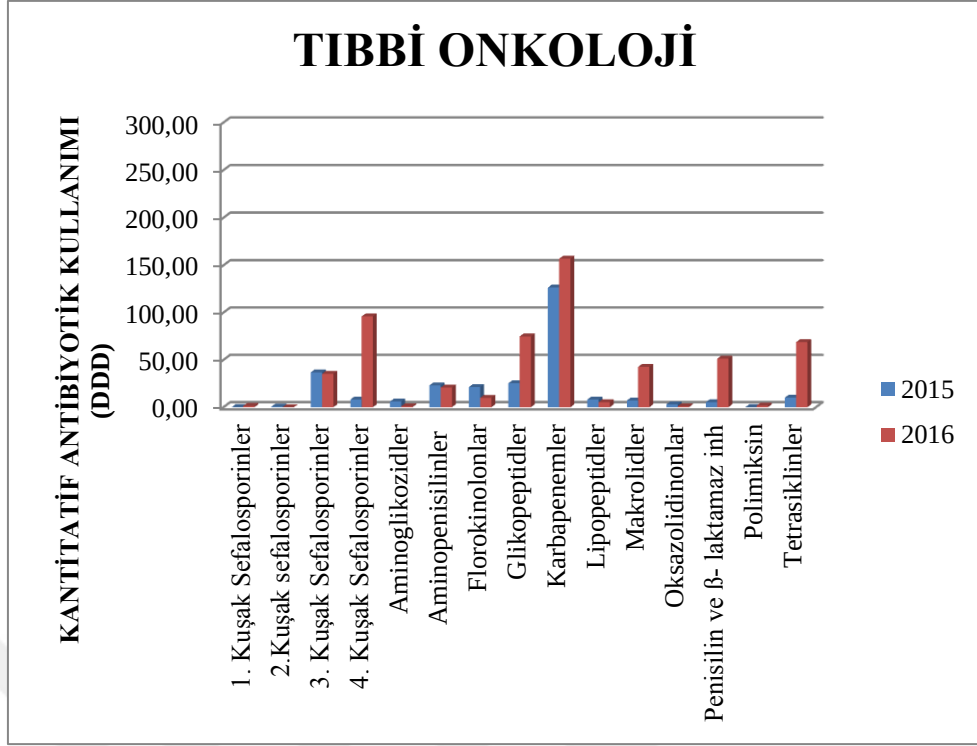


Şekil 6.149:2015-2016 ATİ'de fiziksel tıp ve rehabilitasyon DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması

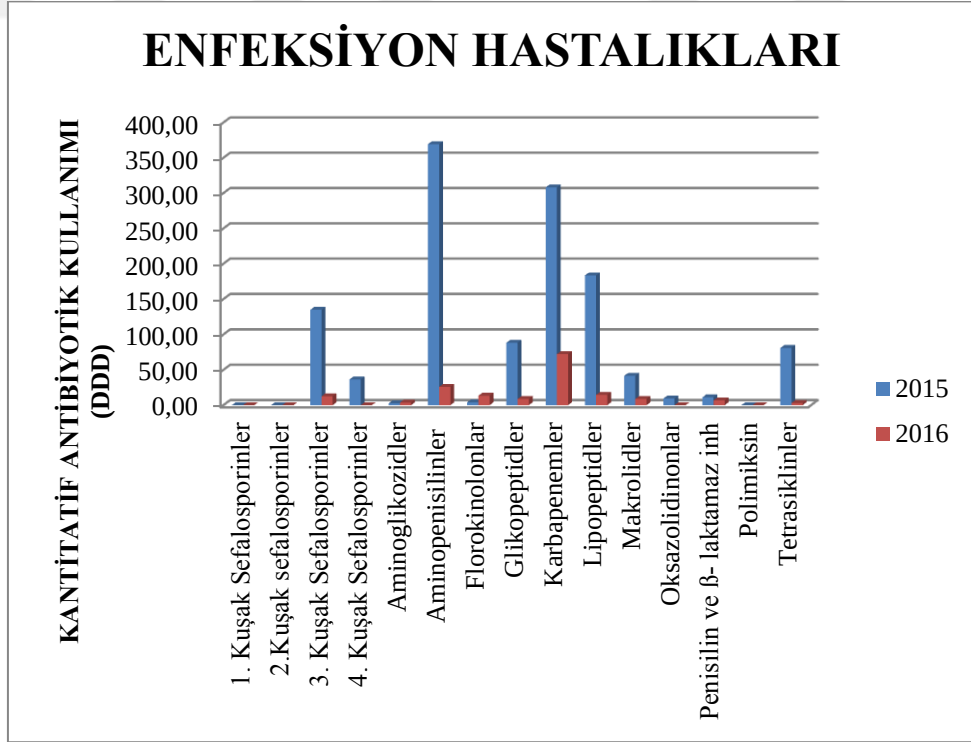
HEMATOLOJİ



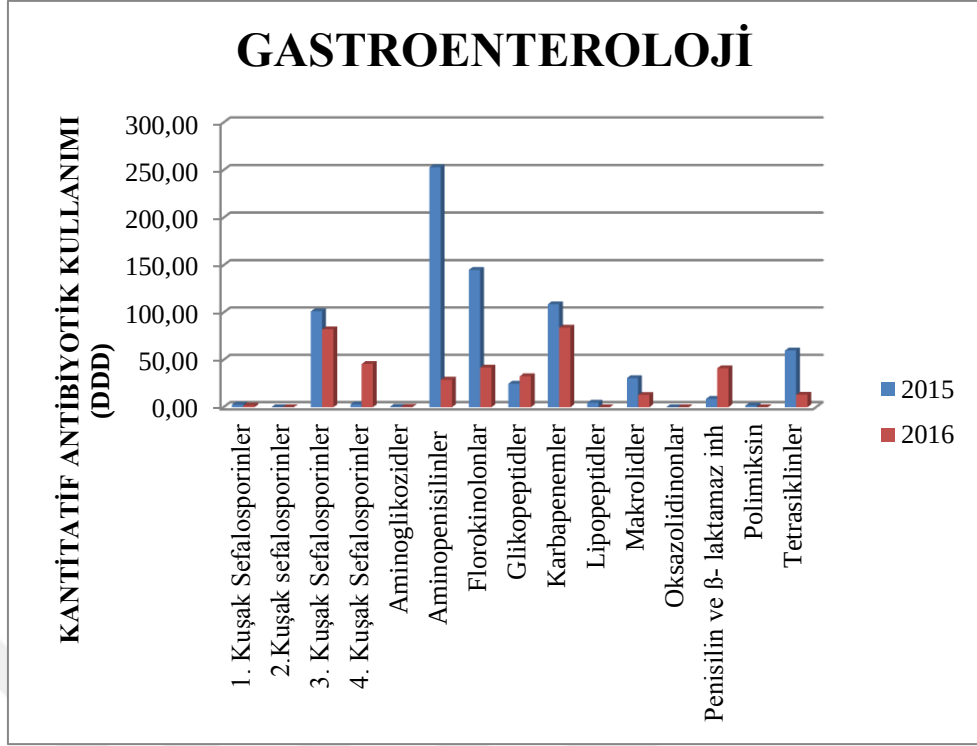
Şekil6.15:2015-2016 ATİ'de hematoloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



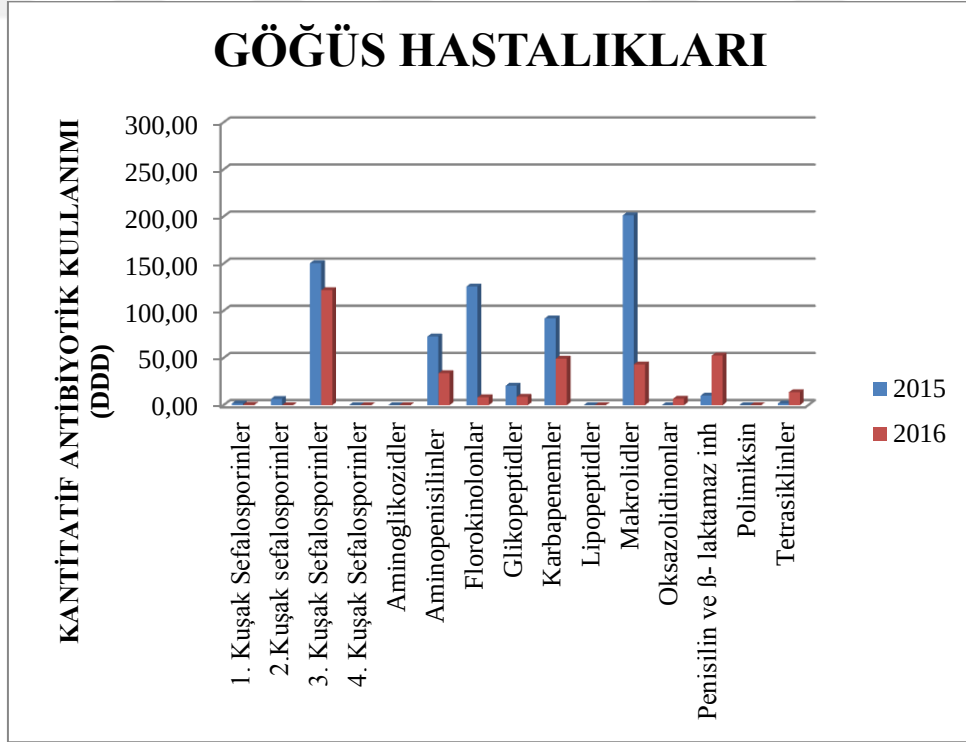
Şekil 6.16:2015-2016 ATİ’de tıbbi onkoloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



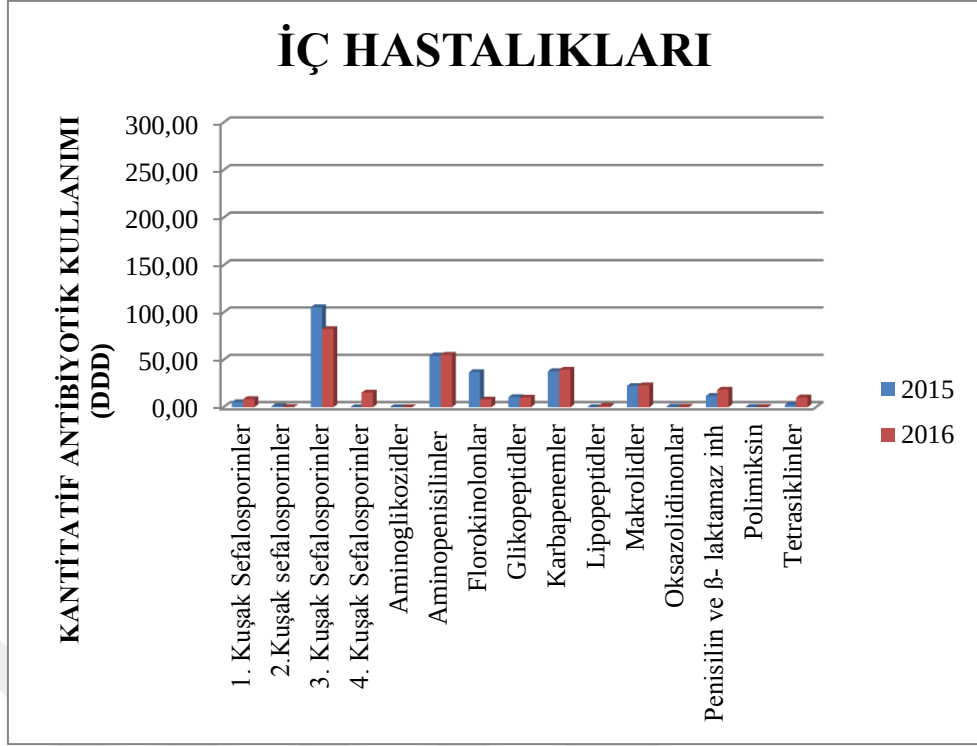
Şekil 6.17: 2015-2016 ATİ’de enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



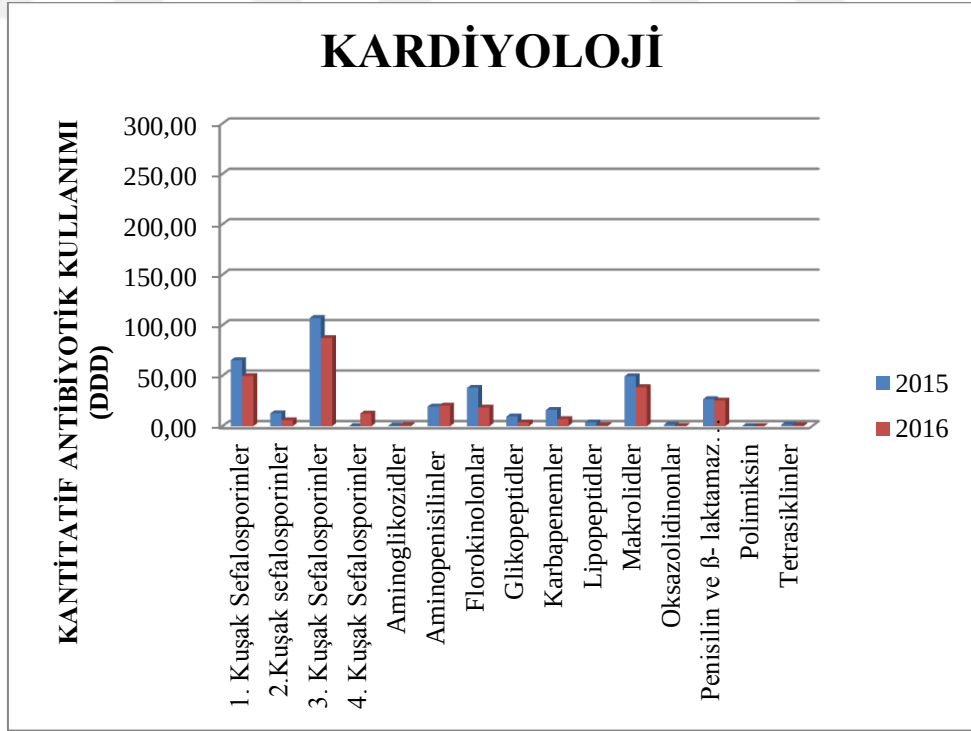
Şekil 6.18: 2015-2016 ATİ'de gastroenteroloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



Şekil 6.1910: 2015-2016 ATİ'de göğüs hastalıkları DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



Şekil 6.20: 2015-2016 ATİ'de iç hastalıkları DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması



Şekil 6.21 : 2015-2016 ATİ'de kardiyoloji DDD/1000 hasta yatış günü kıyaslaması

Yoğun bakım, dahili bölümler ve cerrahi bölümler olmak üzere üç grup halinde incelediğimiz antibiyotik gruplarının ATİ verileri de aşağıdaki tablo ve grafiklerde yer almaktadır.

Tablo 6.3: Yoğun bakım 2015-2016 ATİ değerleri

YOĞUN BAKIM			
	2015	2016	Fark
1. Kuşak Sefalosporinler	2,65	16,49	+521%
2. Kuşak sefalosporinler	1,77	0,00	-100%
3. Kuşak Sefalosporinler	102,20	96,67	-5%
4. Kuşak Sefalosporinler	30,17	164,50	445%
Aminoglikozidler	2,06	3,82	+85%
Aminopenisilinler³	276,05	218,45	-21%
Florokinolonlar	42,89	2,40	-94%
Glikopeptidler	96,47	143,74	+49%
Karbapenemler	270,64	284,42	+5%
Lipopeptidler	17,20	30,69	+78%
Makrolidler	32,63	65,34	+100%
Oksazolidinonlar	16,41	2,20	-87%
Penisilin ve β-laktamazinhkomb	52,95	141,75	+168%
Polimiksin	14,77	9,95	-33%
Tetrasiklinler	109,89	218,06	+98%
TOPLAM	1068,77	1233,95	+15%

³ :Ampisilin/sulbaktam kombinasyonu aminopenisilinleredahil edilmiştir.

Tablo 2.4:Dahili bölümler 2015-2016 ATİ değerleri

DAHİLİ BÖLÜMLER			
	2015	2016	Fark
1. Kuşak Sefalosporinler	77,60	63,20	-19%
2.Kuşak sefalosporinler	25,38	6,36	-75%
3. Kuşak Sefalosporinler	773,58	460,45	-40%
4. Kuşak Sefalosporinler	132,02	377,74	186%
Aminoglikozidler	24,42	12,38	-49%
Aminopenisilinler	798,70	242,81	-70%
Florokinolonlar	802,61	358,92	-55%
Glikopeptidler	344,24	319,73	-7%
Karbapenemler	1037,69	751,05	-28%
Lipopeptidler	239,34	85,35	-64%
Makrolidler	353,01	173,57	-51%
Oksazolidinonlar	41,11	15,95	-61%
Penisilin ve β-laktamazinhkomb	116,07	346,11	198%
Polimiksin	8,61	6,32	-27%
Tetrasiklinler	226,05	237,01	5%
TOPLAM DEĞİŞİM	5000,44	3079,34	-38%

Tablo 6.5:Cerrahi Cerrahi bölümler 2015-2016 ATİ değerleri

CERRAHİ BÖLÜMLER			
	2015	2016	Fark
1. Kuşak Sefalosporinler	1271,89	1482,17	16,53%
2.Kuşak sefalosporinler	217,74	199,51	-8,37%
3. Kuşak Sefalosporinler	490,86	284,44	-42,05%
4. Kuşak Sefalosporinler	21,90	26,79	22,33%
Aminoglikozidler	28,33	20,18	-28,78%
Aminopenisilinler	675,71	233,30	-65,47%
Florokinolonlar	179,20	117,62	-34,36%
Glikopeptidler	279,85	253,32	-9,48%
Karbapenemler	444,06	303,86	-31,57%
Lipopeptidler	11,57	19,16	65,70%
Makrolidler	29,81	4,17	-86,02%
Oksazolidinonlar	31,37	5,63	-82,06%
Penisilin ve β-laktamazinhkomb	131,62	371,71	182,42%
Polimiksin	11,68	2,32	-80,15%
Tetrasiklinler	156,48	98,35	-37,15%
TOPLAM DEĞİŞİM	3982,08	3396,28	-14,71%

7.TARTIŞMA

Çalışmamızda 515 yataklı bir üniversite hastanesinde 2015 ve 2016 yıllarının ilk altı aylarında farklı bölümlerde kullanılan antibiyotiklerin tüketim verileri hesaplanmış ve hastane ATİ'si belirlenmiştir. Antibiyotik kullanımlarında bazı değişimler olduğu gözlemlenmiştir. Farklı bölümlerde yatan hasta popülasyonlarındaki dönemsel değişimler ve ihtiyaç duyulan ajanların farklılığı bölümlerin ATİ'lerine yansımıştır.

Anestezi ve reanimasyon bölümünde ait protokollerdeki hastalar yoğun bakım ünitesinde tedavi almaktadır. Yoğun bakımdaki antibiyotik tüketim verileri 2016 yılında bir önceki yıla göre %15 oranında artış göstermiştir. Aminopenisilinlerin kullanımı azalırken penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarından piperasilin/ tazobaktam kombinasyonunda ve tetrasiklinlerden tigesiklinde artış gözlenmiştir. Tigesiklin yoğun bakım ünitesinde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) ve *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sıkça kullanılmaktadır. 2016 yılında yoğun bakıma bu türlerle enfekte olmuş çok sayıda hasta transfer olduğundan özellikle tigesiklin ile piperasilin/tazobaktam kombinasyonunda artış gözlemlenmiştir. Akılcı antibiyotik kullanımı kapsamında karbapenemlerin kullanımı kısıtlanmak istendiğinden penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına yönelme söz konusu olmuştur.

Genel cerrahide 1.kuşak sefalosporinlerde görülen artış daha fazla sayıda cerrahi operasyonu düşündürmektedir. Daha fazla enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve akılcı antibiyotik kullanımının daha fazla gündeme gelmesi nedenleriyle 3.kuşak sefalosporinler, aminopenisilinler, florokinolonlar, karbapenemler ve tetrasiklin grubu antibiyotiklerin kullanımında düşüş meydana gelmektedir.

Beyin ve sinir cerrahisinde aminopenisilinler profilakside daha yoğun kullanılırken bu kullanımdan vazgeçilmesi sağlanmıştır. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından (EKK) kullanımının uygun olmadığına dair eğitimler verilmiştir. 2016

yılında aminopenisilin grubunun profilaksi amaçlı kullanımından vazgeçilmiştir. Aminopenisilinlerdeki belirgin düşüş bununla ilişkilidir. Beyin cerrahisinde enstrümantasyon türü operasyonlarda teikoplanin profilakside zaman zaman tercih edilmektedir. Bu nedenle glikopeptitler grubunda küçük bir artış görülmektedir.

Göğüs cerrahisi bölümü de profilakside aminopenisilinlerinyerine 1.kuşak ve 2.kuşak sefalosporinlere yönelmenin sağlandığı diğer bir bölümdür. Terapötik olarak karbapenem grubu antibiyotik kullanımlarında görülen azalma ile piperasilin/tazobaktam kombinasyonunda görülen artış birbirine paralel seyretmiştir.

Kalp ve damar cerrahisi bölümü KVCYB hastalarını da kapsamaktadır. Glikopeptidler, penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları, tetrasiklinler ve karbapenemlerde düşük oranda meydana gelen artışın, kardiyovasküler cerrahi operasyonu geçiren ve komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakımda yatan hastalarda kullanılan antibiyotiklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ortopedi ve travmatoloji bölümü antibiyotik kullanımları ile özel olarak çalışılmış ve 2016 yılında özellikle profilaksi temelli hataların ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Gereksiz ve uzun profilaksiden vazgeçilmesi ve glikopeptid profilaksileri yerine 1.kuşak sefalosporinlere yönelme amaçlanmıştır. Bununla birlikte karbapenemler, tetrasiklinler ve diğer antibiyotiklerde 2016'da meydana gelen düşüşler akılcı antibiyotik kullanımı faaliyetlerinin göstergesi durumundadır.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon bölümünde bakıma muhtaç hastalar uzun süre yatabilmektedir. Hastaların hastanede kalış süresi arttığında enfeksiyon oluşma riski de artmaktadır. Buna karşın, bölümdeki hasta yatış gün sayısı çok da az olmamasına rağmen diğer bölümlerle kıyaslandığında ATİ oldukça düşüktür. Kendi içinde iki yıl karşılaştırıldığında daha çok bakıma muhtaç ve uzun süre yatan hastaların kaldığını ve oluşan enfeksiyonların tedavisi için daha çok geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmak durumunda kalındığını tahmin edebiliriz.

Hematoloji bölümü hem 2015 hem de 2016 yılında en yoğun antibiyotik kullanımına sahip bölüm olmuştur. Hematoloji servisinde febril nütropenik kök hücre nakilli hastalar febril nütropeniye girdiklerinde karbapenemler, piperasilin/tazobaktam kombinasyonu gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanıldığından ve yine bu hastalarda uzun süren kateter varlığından kaynaklı kateter enfeksiyonu nedeniyle glikopeptitler de tedavide yoğun kullanıldığından yüksek ATİ'ye sahip olması normal karşılanmaktadır. Florokinolonlar profilaktik amaçlı kullanıldığından ATİ yüksektir. Kısıtlanmaya gidilmesi için daha iyi tedbirler alınmalıdır.

Tıbbi onkolojideki hastalar kemoterapi sonrası enfeksiyon oluştuğunda geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmiştir. Karbapenemler, penisilin/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları, tetrasiklinler ve makrolitlerdeki artan oran bunu düşündürmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bölümü antibiyotik kullanımı 2016 yılında belirgin bir düşüş yaşamıştır. Özellikle aminopenisilinlerde meydana gelen şiddetli düşüş araştırılmalıdır. Tedavi alan hastalar tek tek belirlenip bu konuda ayrıca bir takip geliştirilecektir. Göğüs hastalıkları bölümünde toplum kökenli ve hastanede gelişen pnömoni tedavisinde kullanılan ajanların yoğun tüketildiğini görmekteyiz. İç hastalıkları ve kardiyoloji bölümünde de akılcı antibiyotik kullanımına yönelik düşüşler görülmektedir.

Antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımı klinik, ekonomik ve ekolojik sorunlara yol açar. Hastaneler antibiyotiklerin yoğun kullanıldığı merkezler olması sebebiyle antibiyotik direnci ve akılcı kullanımın getirdiği tüm diğer olumsuz sonuçlar için başlıca odak noktası konumundadır. Özellikle yatan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin kontrollü olması başta antibiyotik direnci olmak üzere tüm olumsuz etkilerin meydana gelmesinin önünü keseceğinden antibiyotik tüketiminin ölçülmesi son yıllarda araştırmacıların ilgi alanı haline gelmiştir.

Hastane antibiyotik sürveyanslarının oluşturulması tüm dünyada yaygınlaşmasıyla birlikte geç de olsa ülkemizde de başlanmıştır. Antibiyotik tüketim indekslerini inceleyen çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Antalya Akdeniz Üniversitesi'nde 2010 yılında yapılan bir çalışmada Ocak 2007 ile Aralık 2007 arası antibiyotik tüketim verileri incelenmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde 308 DDD/1000 yatış günü ile en fazla ampisilin kullanıldığı tespit edilmiştir. Ardından 190 DDD/1000 yatış günü ile 1. kuşak sefalosporinler gelmektedir. Yoğun bakım dışında kalan bölümlerde de durum değişmemiş ve 244 DDD/1000 hasta yatış günü ile ampisilin ve 108 DDD/1000 hasta yatış günü ile 1. kuşak sefalosporinler en çok kullanılan antibiyotikler olmuştur(44).

Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde 01 Ocak-01 Temmuz 2010 ile 01 Ocak-01 Temmuz 2011 verilerinin kıyaslandığı bir çalışmada 2010 yılı ATİ 94,63 DDD/100 hasta yatış günü iken 2011 yılında ise 93,74 DDD/100 hasta yatış gün sayısı olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya göre enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bölümü ATİ'si 2010 yılında 147,27 DDD/100 hasta yatış günü iken 2011'de 121,47 DDD/100 hasta yatış günü; beyin cerrahi bölümü ATİ'si 2010 yılında 46,82 DDD/100 hasta yatış günü iken 2011'de 83,97 DDD/100 hasta yatış günü; ortopedi bölümü 2010 yılında 44,95 DDD/100 hasta yatış günü iken 2011 yılında 76,8 DDD/100 hasta yatış günü; kalp ve damar cerrahisi bölümü ATİ'si 2010'da 64,86 DDD/100 hasta yatış günü iken 2011'de 87,81 DDD/100 hasta yatış günü olarak bulunmuştur. Her iki yıl arasında verilerin anlamlı ölçüde değişmediği görülmüştür(2).

Denizli Pamukkale Üniversitesinde 2012'de yapılan bir araştırmaya göre 2009 Ocak ayı ile 2010 Ocak ayı arasında yatan hastaların yaklaşık %52'si antibiyotik tedavisi almış toplam antibiyotik kullanımı 2009'da 64,5 DDD/100 yatış günü, 2010'da 70,46 DDD/100 yatış günü olarak hesaplanmıştır. En yoğun kullanılan antibiyotik 16,75 ve 24,14 DDD/100 yatış günü ile sefalosporinler olmuştur. Bunu penisilin kombinasyonları, karbapenemler ve glikopeptitler takip etmiştir(45). Bu verilere göre antibiyotik tüketiminin bu yıllar için arttığı söylenebilmektedir.

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi'nde yapılan bir nokta prevelans çalışmasında 19 Temmuz 2011'de kullanılan antibiyotik verileri incelenmiş ve 11,6 DDD/100 hasta yatış günü ile 2.kuşak sefalosporinler ve 11,5 DDD/100 hasta yatış günü ile 1.kuşak sefalosporinlerin en fazla kullanılan antibiyotik oldukları tespit edilmiştir(46).

Dicle Üniversitesi'nde Çelen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Ağustos 2001-Ocak 2002 arasındaki altı aylık dönemin verileri analiz edilmiş ve DDD'ler 100 hasta yatış günü için hesaplanmıştır. Bu çalışmaya göre hastaneningöğüs kalp damar cerrahisi bölümündeki antibiyotik tüketimi 102,7 DDD/100 hasta yatış günü; enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bölümünde 88,4 DDD/100 hasta yatış günü; gastroenteroloji bölümünde 62,7 DDD/100; hematoloji bölümünde 103 DDD/100 hasta yatış günü; göğüs hastalıkları bölümünde 70 DDD/100 hasta yatış günü olarak belirlenmiştir. Antibiyotik tüketimine getirdikleri kısıtlama ile bu verilerin düştüğü gözlemlenmiştir. Antibiyotik tüketimine akılcı müdahale sonrası göğüs kalp damar cerrahisi bölümündeki antibiyotik tüketimi 102,7'den 90,0 DDD/100 hasta yatış gününe düşüş sağlanmıştır (47).

Güney ve doğu Avrupa ülkelerini ve bağımsızlığını yeni kazanmış ülkelerin Avrupa Antibiyotik Tüketimi Sürveyans projesine (ESAC) dahil olmalarıyla yapılan ve 2011 yılı 16 ülke verilerini kapsayan bir çalışmada Türkiye total antibiyotik tüketimi (42,3 DDD/1000 hasta yatış günü) ve total sefalosporin tüketiminde (14,1 DDD/1000 hasta yatış günü) ilk sırada yer alırken total penisilin tüketiminde Tacikistan'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Penisilin grubu antibiyotikler tüm ülkelerde en yoğun oranda kullanılırken Gürcistan 14,2 DDD/1000 hasta yatış günü ile ilk sırada yer almış bunu 11,4 DDD/1000 hasta yatış günü ile Azerbaycan takip etmiştir. Türkiye penisilin kombinasyonlarını 13,0 DDD/1000 hasta yatış günü ile en fazla kullanan ülke olmuştur(48). ESAC-Net ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye Avrupa'da en fazla antibiyotik tüketimine sahiptir. Bu durum üzerine T.C Sağlık Bakanlığı tarafından 2014-2017 Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı hazırlanmıştır(12).

Fransa’da 530 hastanenin 2007 verilerinin analiz edildiğibir çalışmada penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının en fazla kullanılan antibiyotik grupları olduğu tespit edilmiştir. Glikopeptid ve karbapenemlerin en fazla kanser hastaneleri ve eğitim hastanelerinde kullanıldığı görülmüştür. Antibiyotik tüketim verileri 60 DDD/1000 hasta yatış günü (psikiyatri bölümü) ile 1466 DDD/1000 hasta yatış günü (yoğun bakım ünitesi) arasında değişiklik göstermiştir. En sık kullanılan dört antibiyotik grubu β -laktamaz inhibitörleri, geniş spektrumlu penisilinler, florokinolonlar ve 3.kuşak sefalosporinler olmuştur(49). İsveç’te antibiyotik kullanımı 538 DDD/1000 hasta yatış günü; Hollanda’da 609 DDD/1000 hasta yatış günü; Danimarka’da 749/1000 hasta yatış günü; İrlanda’da 764 DDD/1000 hasta yatış günü şeklindedir(49).Çalışmada Danimarka, Hollanda, Norveç, İsveç ve İrlanda gibi bazı ülkelerdeki hastane antibiyotik kullanımı verilerinin çok az olduğu ifade edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri bu konuda dünya genelinde ön plana çıkan ülkedir.

2014 yılında OECD’nin yaptığı bir çalışmada OECD ülkeleri arasında antibiyotik direnci düzeyindeki eğilim, 2005 yılında kaydedilen seviyelerle karşılaştırarak gösterilmektedir. Ortalama olarak, 2014 yılında OECD’de dirençli bir enfeksiyon tespit olasılığı yaklaşık% 15’dir. En yüksek direnç seviyesine sahip üç ülkede dirençli bir enfeksiyon gelişme olasılığı, OECD ortalamasından% 25 daha yüksektir ve en düşük direnç seviyesine sahip olan üç ülkeden yaklaşık 11 kat daha fazladır. Türkiye bu çalışmada en yüksek antibiyotik tüketimine sahip olan ve en yüksek direnç seviyesine sahip ikinci ülke konumundadır.

2005 ve 2014 yılları arasında, 26 OECD ülkesinin 23’ünde AMD yaygınlığı % 5 oranında artmıştır (2005’te ortalama %10’dan 2014’te %15’e kadar). Belli ajanlara bakarak 3. kuşak sefalosporine dirençli *E. coli* ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* en öncelikli mikroorganizmalar olarak görünmektedir. OECD ülkelerinde kaydedilen bu dirençli enfeksiyon prevelansı 3-4 kat artmıştır(10).

Türkiye, yapılan çalışmaların azlığı yönünden Avrupa ülkelerinden çok farklı olmasa da antibiyotik tüketimi anlamında diğer ülkelerden ne yazık ki açık ara farklı

öndedir. Çalışmamızda hastanemiz için 2015 yılı ATİ 10051,28 iken 2016 yılı tüm bölümlere ait toplam ATİ 7709,56'dır. Türkiye genelinde bu şekilde analiz edilmiş ve tüm ülkemizi kapsayacak bir veri yoktur. Bizim antibiyotik kullanımı verilerimiztek bir hastane üzerinde çalışılarak elde edilmiş veriler olup yukarıdaki çalışmadaki ülkelere kıyasla ATİ'mizyaklaşık 10 kat daha fazladır.

Tebriz Üniversitesi'nde 2017'de yapılan bir çalışmada Nisan 2014-Eylül 2014 arası altı aylık dönemde beş farklı hastane verileri incelenmiştir. Beş hastanede de sırası ile 53,74; 58,51; 46,09; 19,75; 15,16 DDD/100 hasta yatış günü ile en fazla kullanılan antibiyotikler 3.kuşak sefalosporinler olmuştur. Örneğin EmamReza hastanesi için seftriakson (16,75 DDD/100 hasta yatış günü), sefazolin(22,2 DDD/100 hasta yatış günü), meropenem (6,07 DDD/100 hasta yatış günü) ve siprofloksasin (18,24 DDD/100 hasta yatış günü) ile diğer moleküllere göre daha fazla kullanılmıştır(50).

İsviçre'de yapılan bir çalışma 2004 -2008 verilerini analiz edilmiştir. Farklı dilleri konuşan insanların yoğunlukta olduğu üç bölgede kıyas yapmak ve İsviçre'nin toplam ATİ'sini tespit etmek amacı ile yapılan çalışma Almanca, Fransızca ve İtalyanca konuşanların yoğun yaşadığı bölgeler üzerinde çalışılmıştır. Buna göre her üç bölgede de en fazla kullanılan antibiyotik grubu penisilinler ve ardından penisilin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları olmuştur.İtalyanca konuşan insanların yoğun yaşadığı bölgede antibiyotik tüketimi diğerlerine nispeten daha yüksektir(51).

Türkiye antibiyotik kullanımında Avrupa'da, hatta bazı çalışmaların sonuçları birleştirildiğinde neredeyse dünyada birinci sırada yer almaktadır(10, 48). Bu hem ülkemiz hem de dünya ortalaması adına istenmeyen bir durumdur. Bölgesel faktörler daha sık enfekte hasta ile karşılaşılmasını mümkün kılabilir. Özellikle son yıllarda yoğun göç hareketleri ile karşılaşan ülkemiz, doğu ülkelerinden batı ülkelerine geçişte önemli bir stratejik konumda olduğundan, bu bölgeden geçip giden veya buraya yerleşen göçmenler ile daha önce görülmeyen enfeksiyonların bu bölgede yayılmasına maruz kalınması muhtemeldir(52). Hastanemizde yabancı hasta yoğunluğu %30'a yakın olduğu düşünüldüğünde antibiyotiklerin yoğun kullanımında

göçlerin ve burada tedavi alan yabancı hastaların da payı olabileceği akla gelmektedir.

Bununla birlikte hastane genelinde 2015 yılı ilk altı ayına kıyasla 2016 ilk altı aylık dönemde hasta yatış gün sayısı azalmış olmasına rağmen hastane ATİ artmamış, aksine düşmüştür. Hastane ATİ'si 2016 yılında % 17,64 oranında azalmıştır. Buradan akılcı antibiyotik tüketimine eğilimin arttığı, verilen eğitim ve yapılan toplantıların olumlu sonuç verdiği ve hastane enfeksiyon komitesinin başarılı çalıştığı, hazırlanan antibiyotik rehberlerinin kullanımında başarı sağladığı sonucuna varmak mümkündür.

Bir hastanenin antibiyotik tüketimini sınırlamanın en önemli yollarından biri de özellikle DSÖ'nün Haziran 2017'de belirlediği WATCH ve RESERVE antibiyotiklerin kullanımında enfeksiyon hastalıkları uzmanı (EHU) onayının devreye girmesi ve uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesidir(53).

Aynı ülke içinde farklı dili konuşan bölgelerde dahi antibiyotik tüketiminin birbirinden farklı olabildiği görüldüğüne göre farklı coğrafyalarda yaşam alanı bulmuş ülkelerde elbette farklı sonuçlar görülmesi muhtemeldir. Fakat hastanemiz ATİ'sinin yüksek olması sadece bununla açıklanamaz. Hesaplama kullanılan ATC/DDD metodu kullanılan antibiyotik verilerini standardize edip kıyaslamaya olanak sağlaması ile birlikte pediatrik hastaların dahil edilememesi bir dezavantajdır. Bunun yanı sıra antibiyotiklerin kullanıldığı servisler ve kullanılma amaçları birbirinden farklı olabileceğinden (örneğin profilaksi) ilacın akılcı ve etkin kullanıldığından yanlıca bu parametrelerle emin olunamaz.

Genel olarak cerrahi branşlarda 1.kuşak sefalosporinlerin diğer antibiyotiklere göre daha yoğun kullanıldığı görülmektedir. Bunun en önemli nedeninin uzamış profilaksi olduğu düşünülmüştür. 2016 yılı başında artan karbapenem direnci nedeniyle EKK tarafından karbapenem grubu antibiyotiklere kısıtlama getirilmiştir. Bunun sonucu olarak 2015-2016 yılları arasında karbapenem ATİ'lerindeki azalma bu şekilde açıklanmaktadır. Bununla birlikte azalan karbapenemlerin yerini

penisilin/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarından piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun doldurduğu görülmektedir.

Ülkemiz enfeksiyon kontrolü konusunda geliştirilmeye muhtaçtır. Sorunlu enfeksiyon kontrolü olan hastanelerde çoğul dirençli mikroorganizmaların yayılımı kolaylaşmakta ve bunlar antibiyotik tüketimini artırmaktadır. Hastanemizde total ATİ'nin yüksek olmasının nedenlerinden biri de zaman zaman sekteye uğrayan enfeksiyon kontrolü olabileceği düşünülmektedir.

Hastanelerde enfeksiyon kontrol komiteleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Gelişen enfeksiyonların, kullanılan ilaç etkin maddelerinin, hastaların takibi; meydana gelen komplikasyonların dikkate incelenmesi ve uygun işleyişin sağlanması amaç edinilmektedir. Bu noktada hekimler, klinik eczacılar, hemşireler ve diğer sağlık personelleri dirsek teması kurmalıdır. EKK' da bulunan klinik eczacı, iyi eczacılık uygulamaları kapsamında hasta odaklı bakış açısıyla değerlendirmelerde bulunmalıdır.

Çalışmamızda, kullanılan tüm antibiyotikler 2015 ve 2016 yılı ilk altı ayları için hesaplanırken amacımız, antibiyotik tüketiminde hangi konumda olduğumuzu somut olarak görüp yüksek antibiyotik kullanımını düşürmek adına çalışmaya nereden başlanması gerektiğini belirlemektir. Klinik eczacının, enfeksiyon kontrolünde aktif rol alması bu nedenle çok önemlidir. Türkiye AMD'nin önüne geçilmesi ve antibiyotik tüketiminin azaltılması adına bu tip çalışmalara büyük ihtiyaç duymaktadır. Enfeksiyon kontrolünde klinik eczacılara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Akılcı olmayan antibiyotik tüketimi hastane içinde total ATİ'nin yükselmesine neden olabilir. Bu faktörün ATİ'yi azaltacak şekilde değiştirilebilmesi için hastane içi akılcı antibiyotik tüketimi eğitimleri düzenlenmeli, reçete yazanların bu konuya dikkatle eğilmeleri, kanun koyucunun konu ile ilgili düzenlemeleri yapması ve denetlemesi, halkın antibiyotik konusunda bilinçlendirilip gereksiz kullanıma yönelmemelerinin sağlanması ve ilaç sağlayıcıların aşırı kullanıma sebep olmayacak şekilde piyasa hareketlerinin takip edilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde

her geçen gün artan çoğul dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlara yenileri eklenecek ve daha fazla insan hayatına mal olmaya devam edecektir.

Dönüřüm elbette kolay olmayacaktır.Ancak doğru politikalarla gereksiz antibiyotik kullanımını durdurup antibiyotik direnci gelişiminin önüne engeller koyabiliriz.



8. SONUÇ

Akılcı antibiyotik kullanımının sektöre uğradığı durumlarda hastane enfeksiyonu sıklığının arttığını, antibiyotik direncinin arttığını görmek mümkün hale gelmektedir. Uygun kullanımlarda ise bu olumsuz sonuçlar tersine dönebilmektedir. Antibiyotiklerin akılcı kullanıp kullanılmadığının tespitinde önemli yer tutan ölçme ve değerlendirme ile ise durum analizi yapmak mümkün olmaktadır. Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde antibiyotik tüketim indeksi DSÖ tarafından belirlenen yöntem ile hesaplanmış ve 2015 ile 2016 ilk altı aylık dönem için kıyaslanmıştır.

2015 yılı için total ATİ 10051,28 iken 2016 yılı total ATİ 7709,56 olarak bulunmuştur. Hastanemizde 2015 yılı ile kıyaslandığında 2016 yılında ATİ'de %17,64 oranında azalma görülmüştür. Bu da enfeksiyon kontrol komitesi ile klinisyen/ klinik eczacı iş birliği sayesinde ATİ'nin azaltılabileceğinin bir göstergesidir.

Uzamış profilaksinin önlenmesi, antibiyotik tedavi sürelerinin yeniden gözden geçirilmesi, gereksiz durumlarda hastaya antibiyotik başlanmaması ile antibiyotik tüketimi akılcı olarak azalabilmektedir.

Ülkemizde antibiyotik tüketimi ile ilgili sağlıklı veriler elde edilebilmesi için çok merkezli çalışmalara ağırlık verilmeli ve Sağlık Bakanlığı tarafından sistematik bir şekilde il ve hastane bazında antibiyotik tüketim indeksleri takip edilmeli ve yayınlanmalıdır.

9.KAYNAKLAR

1. Çakır N. Antibiyotik kullanımı ve direnç sorunu. Türkiye Klinikleri Journal of Microbiology Infection. (2):67-78;2003.
2. İşcanlı İGE. Dicle üniversitesi tıp fakültesi hastanesi 2010-2011 ilk altı ay antibiyotik tüketim indeksi [Tıpta uzmanlık tezi]. Diyarbakır, Türkiye: Dicle Üniversitesi; 2012.
3. Çelen MK. Dicle Üniversitesi Hastanesinin Antibiyotik Tüketimi İndeksi ve Antibiyotik Kullanımına Müdahalenin Sonuçları [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clinical infectious diseases. 44(2):159-77;2007.
5. Mack A, Relman DA, Choffnes ER. Antibiotic resistance: implications for global health and novel intervention strategies: workshop summary: National Academies Press; 2011.
6. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland Report No.: ISBN 978 92 4 150976 3 ;2015.
7. Cox Jr LAT, Popken DA. Assessing potential human health hazards and benefits from subtherapeutic antibiotics in the United States: tetracyclines as a case study. Risk analysis. 30(3):432-57;2010.
8. Rawlins M, McKenzie D, Mar CD. Antimicrobial stewardship: what's it all about? Australian Prescriber. 36(4);2013.
9. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. United Kingdom; 2016.
10. OECD. Antimicrobial Resistance-Policy Insights. 2016.
11. TİTCK. Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı. Dairesi AİK Report No.: 978-975-590-540-2;2011.
12. TİTCK. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı. 2014-2017.
13. Sarıgöl E. Antimikrobiyal Kullanımının Yönetimi: Sorun Nedir? Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni. 2016 Mart 2016.

14. Organisation WH. ATC/DDD Index 2017 Oslo-Norway: WHO. [updated 19/12/2016. Available from: www.whocc.no/atc_ddd_index; 2017
15. Nordqvist C. Antibiotics: All You Need To Know. Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/10278.php>; 2017
16. Laxminarayan R. Slowing the Race Addressing Antibiotic Imagine. 2016:16-7.
17. Gelband H, Molly Miller P, Pant S, Gandra S, Levinson J, Barter D, et al. The state of the world's antibiotics 2015. Wound Healing Southern Africa. 8(2):30-4;2015
18. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. Clinical microbiology reviews. 24(1):71-109;2011.
19. Bridgeable. The State of Antibiotics -A STEEP analysis. 1 ed. Toronto, Canada: Bridgeable; 2016.
20. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. The Lancet Infectious Diseases. 14(8):742-50; 2014
21. Kotwani A, Holloway K. Trends in antibiotic use among outpatients in New Delhi, India. BMC infectious diseases. 11(1):99;2011.
22. Friedman CR, Whitney CG. It's Time for a Change in Practice: Reducing Antibiotic Use Can Alter Antibiotic Resistance. The Journal of Infectious Diseases. 197(8):1082-3;2008.
23. Leekha S, Terrell CL, Edson RS, editors. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clinic Proceedings; Elsevier; 2011
24. Dairesi TİvTCKAİK. Akılcı Antibiyotik Kullanımı Ankara-Türkiye: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. [updated 23/07/2017. Available from: http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=1068; 2017
25. Dinleyici R. Ne Ekersen Onu Biçersin. In: Yılmaz M, editor. 3 Ulusal Klinik Eczacılık Farmasötik Bakım Kongresi Antalya, Türkiye. Antalya, Türkiye2017.
26. Victoria Wells LP. Antimicrobial Resistance. Longevity Bulletin. 2016.
27. Fleming A. Penicillin-Nobel Lecture. 1945.

28. WHO. Antibiotic resistance-Fact sheet: World Health Organization; [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>;2016.
29. Nations GAotU. High-level Meeting on Antimicrobial Resistance. The United Nations General Assembly 71st Session; New York-USA2016.
30. Meghan Perry MW. Clinical implications of antimicrobial resistance (AMR). Longevity Bulletin. 7-11;2016.
31. Lawes T, Lopez-Lozano J-M, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated meticillin-resistant Staphylococcus aureus infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. The Lancet Infectious Diseases. 15(12):1438-49; 2015.
32. CDC. Brief History of Antibiotics USA: Centers for Disease Control and Prevention [updated 23/07/2017. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/5-2013-508.pdf>; 2017.
33. Blaskovich MA, Butler MS, Cooper MA. Polishing the tarnished silver bullet: the quest for new antibiotics. Essays In Biochemistry. 61(1):103-14;2017.
34. WHO. World Antibiotic Awareness Week: World Health Organization; [Available from: <http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/2017/event/en/>; 2017.
35. Keçik M. Akılcı Antibiyotik Kullanımı, Türkiye Verileri ve Hedefler 31 ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi; Muğla-Türkiye2016.
36. WHO. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report. Copenhagen,Denmark; 2016. Report No.: ISBN 978 92 890 5225 2; 2016.
37. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. The Lancet Infectious Diseases.14(5):381-7;2014
38. Aksoy M. Verilerle Antibiyotik Kullanımı. Akılcı Antibiyotik Kullanımı Değerlendirme ve Eğitim Toplantısı; Çorum,Türkiye: T.C. Sağlık Bakanlığı Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi; 2015.

39. WHO. SAVE LIVES: Clean Your Hands 5 May 2017 [updated 24/07/17. Available from: <http://www.who.int/infection-prevention/campaigns/clean-hands/2017/en/;2017>.
40. Tartari E, Pires D, Pittet D. Fighting antibiotic resistance is in your hands: May 5, 2017. *The Lancet Infectious Diseases*.17(5):475;2017.
41. Hastane Enfeksiyonları: enfeksiyon.gen.tr; [updated 07.07.2015 Available from: <http://enfeksiyon.gen.tr/hastane-enfeksiyonlari.html;2017>.
42. Hosoglu S. Antibiyotik Tüketiminin Kantitatif Olarak Ölçülmesi ve Sürveyansı. *ANKEM Derg*. 20:184-7; 2006.
43. WHO. Definition and general considerations: World Health Organization; [updated 20/12/16. Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/;2017.
44. Saba R, Inan D, TURHAN Ö, Yalcin AN, GÜNSEREN F, MAMIKOĞLU L. Surveillance of antimicrobial use in a Turkish university hospital. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 41(4):701-10;2011.
45. Akalin S, Caylak S, Ozen G, Turgut H. Antimicrobial consumption at a university hospital in Turkey. *African Journal of Microbiology Research*. 6(18):4000-5;2012.
46. Sözen H, Gönen I, Sözen A, Kutlucan A, Kalemci S, Sahan M. Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 12(1):23;2013.
47. Çelen M, Hoşoğlu S, Geyik M, Akalın Ş, Ayaz C. Dicle Üniversitesi Hastanesi'ndeki Antibiyotik Tüketimi İndeksi ve Geliştirilen Kontrollü Antibiyotik Kullanımının Etkileri.[The antibiotic consumption index and the effects of the controlled antibiotic use that was developed at the Dicle University Hospital]. *FLORA Dergisi*. 10(4):180-4;2005.
48. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet Infectious Diseases*. 14(5):381-7;2014.
49. Dumartin C, L'hériveau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at

hospital and ward levels in 2007. Journal of antimicrobial chemotherapy. 65(9):2028-36; 2010.

50. Ghaffary S, Entezari-Maleki T, Abdollahpour J, Hamishehkar H. Measurement and Comparison of Inpatient Antibiotic Use in Five Different Hospitals in Tabriz. 2017.

51. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. Journal of hospital infection. 79(2):166-71;2011.

52. Zeyrek FY. Göçle Gelen Enfeksiyon Tehditleri: Paraziter, Viral, Bakteriyel Tehditler. In: Sebahat Aksaray BK, Fehmi Tabak, editor. 31 ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi; Muğla, Türkiye: Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği; 2016.

53. WHO. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer Geneva,Switzerland:WHO;[Availablefrom:<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>;2017.

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayn : 10840098-604.01.01-E.27500
Konu : Etik Kurulu Kararı

22/12/2016

Sayın Elif GÜNER

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğumuz "Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde yatarak tedavi alan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin bölümler bazlı ATC/DDD yöntemi ile incelenmesi" isimli başvurumuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 22.12.2016 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrakın <https://ebya.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden FB84DEDAX0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810
Beşiktaş/İSTANBUL

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde yatarak tedavi alan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin bölüm bazlı ATC/DDD yöntemi ile incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADISOYADI	Elif Güner			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	18.12.2016		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.12.2016		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 554		Tarih: 21/12/2016			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Engoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÖÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* : Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı	ELİF	Soyadı	GÜNER
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum tarihi	22.03.1992
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No:	
E-posta	guner.eliff@gmail.com	Tel	05433293530

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu OkulunAdı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2015
Lise	Fahrettin Kerim Gökay Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Eczacı	Medipol Mega Hastaneler Kompleksi	09.2015- Halen
2.	Stajyer Eczacı	Medipol Mega Hastaneler Kompleksi	08.2013-09.2013

Yabancı Dilleri	Okuma	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınavı Notu

YÖKDİL	65
--------	----

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	73,63243	73,48003	66,21159

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
PYXISHastane İlaç Yönetimi	Çok iyi
Pusula HBYS	Çok iyi
AdobePhotoshop CS6	Orta

