

2023

DOKTORA TEZİ

Hakkı ÖZTÜRK



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİBİYOTİKLERİN
AKILCI KULLANIMINA YÖNELİK
STRATEJİLER VE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Hakkı Öztürk

ENFEKSİYON HASTALIKLARI EPİDEMİYOLOJİSİ POGRAMI

Ankara, 2023

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT
ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

**ANTİBİYOTİKLERİN
AKILCI KULLANIMINA YÖNELİK
STRATEJİLER VE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
HAKKI ÖZTÜRK

ENFEKSİYON HASTALIKLARI EPİDEMİYOLOJİSİ
PROGRAMI

Ankara, 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

16-11-2023

Hakkı ÖZTÜRK

İTHAF

Pandemide hayatını kaybeden vatandaşlarımıza ve cephenin en ön saflarında mücadele eden hekimler ve diğer sağlık çalışanlarımıza; Kahramanmaraş merkezli depremde hayatını kaybeden vatandaşlarımıza, canlarını hiçe sayarak enkaz altında can arayan, tedavi etmeye çalışan her meslekten kurtarma ekiplerine, yardıma muhtaç olan her yerde en önde giden cömert milletimize, sözün bittiği, insanlık onurunun soykırıma uğradığı GAZZE'de şehitlere ve özgürlük mücadelesi veren kahraman GAZZE halkına ithaf ediyorum.

TEŐEKKÖR

Doktora programım ve tez çalıőmamda sabırla destek olan değerli danıőmanım Doç. Dr. Bircan KAYAASLAN'a emekleri için teőekkÖr ederim.

Programa baőlamama vesile olan ve sÖrdÖrmemde Önemli katkısı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Turan BUZGAN'a teőekkÖrÖ borç bilirim. Ayrıca doktora programımızda derslerimize katkı sağlayan hocam Prof. Dr. Rahmet GÖNER'e teőekkÖr ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ivv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Enfeksiyon Hastalıklarının Tarihçesi	5
2.2.Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi	6
2.2.1.Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler	7
2.3.Antibiyotiklerin Tanımı, Keşfi ve Tarihsel Süreci	9
2.4.Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı.....	12
2.5.Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Direnci	16
2.6. Antibiyotik Tüketiminin Mali Boyutları	17
2.7. Akılcı İlaç Kullanımı	18
2.8. Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımı	24
2.9.Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Stratejiler.....	25
2.10. Türkiye’de Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Çalışmalar	28
2.11. Reçete Bilgi Sistemi	30
2.12. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017.....	31
2.13.Tüketim Verilerinin Hesaplanmasında Anatomik Terapötik Kimyasal- Tanımlanmış Günlük Doz (ATC-DDD) Metodolojisi.....	32
2.14.SGK Tarafından Yapılan Düzenlemeler.....	33
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	34
3.1.Araştırmanın Türü	34
3.2.Veriler Toplama Prosedürü.....	34
3.3.ATC Sınıflandırma Sistemi	35
4.BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER.....	60
Ek-1. Özgeçmiş	60
Ek-2. Etik Kurul Onayı.....	63

ÖZET

Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımına Yönelik Stratejiler ve Etkilerinin Araştırılması

Bu çalışmada; birinci basamakta antibiyotik reçetelemesine ilişkin veriler üzerinden antibiyotiklerin akılcı kullanımına yönelik ülkemizdeki stratejilerin ve etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ülkemizde akılcı antibiyotik kullanımına yönelik stratejik planlar incelenmiştir. Bu kapsamda sistematik veri tabanına sahip olan TİTCK'dan antibiyotik tüketimine dair veriler alınmış ve 2011-2019 yıllarında aile hekimlerince reçete edilen antibiyotikler konusunda antibiyotik içeren reçete oranı, akut farenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik reçeteleme oranı, kutu bazında antibiyotik tüketim oranı, antibiyotik maliyetinin toplam ilaç bütçesi içerisindeki oranı gibi veriler analiz edilmiştir. Sonuçlar, dünyada uygulanan benzer stratejilerle karşılaştırılarak ek önlemlerin gerekliliği tartışılmıştır.

2011-2019 yılları arasında toplam 1.168.718.923 reçetenin kaydedildiği RBS'ye göre; 2011 yılında aile hekimlerinin tüm reçeteleri içinde en az bir antibiyotik bulunan reçetelerin oranı %34,9 iken 2019 yılında bu oran %23,9 olmuştur. Akut farenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında en fazla reçete edilen beta laktam antibiyotikler ve penisilinler, 2011 yılında 17,3 milyon kutu iken 2019 yılında 13,6 milyon kutuya inmiştir. 2014 yılı sonrası antibiyotikler için reçete kısıtlaması getirilmesi ve eğitim çalışmalarının hızlanması ile birlikte tüm antibiyotiklerin kullanımında belirgin bir düşüş tespit edilmiştir. 2011 yılında kutu bazında tüm ilaçların %13,1'ini oluşturan antibiyotiklerin maliyeti, toplam ilaç maliyetinin %10,7'si iken yıllar içinde azalmış ve 2019 yılında toplam ilaçlar içerisindeki kutu oranı %8,0'e ve maliyeti de %4,7'ye düşmüştür.

Çalışmamızın sonuçları, 2011 yılı ile kıyaslandığında 2019'da aile hekimlerinin antibiyotik reçeteleme oranlarında belirgin azalma olduğunu, ülkemizde akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili stratejilerin beklenen yönde olumlu etkisinin ortaya çıktığını göstermektedir.

Antimikrobiyal direncin önlenmesi açısından bu çalışmalar başarılı ve anlamlı olup diğer ülkelere örnek teşkil edebilecek düzeydedir. Ancak bütün sağlık hizmeti sunucularındaki antibiyotik reçeteleme bilgilerini yansıtabilecek, bütünleşmiş, kapsamlı stratejilere ve izleme sistemlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aile hekimleri, akılcı antibiyotik kullanımı, antibiyotik, antibiyotik direnci, reçete

ABSTRACT

Strategies for the Rational Use of Antibiotics and Analysis of Their Effects

This study aims to evaluate the strategies and their effects on the rational use of antibiotics in our country based on data related to antibiotic prescriptions in primary care.

Strategic plans, developed in our country for rational antibiotic use, were examined. Within this context, data on antibiotic consumption were requested from the TITCK which has a systematic and regular database and data such as the antibiotic prescription rate by family physicians, the antibiotic prescription rate for acute pharyngitis and upper respiratory tract infections, the rate of antibiotic consumption on a box basis, and the percentage of antibiotic costs in the total drug budget were analyzed. The results were compared with similar strategies implemented worldwide, and the necessity of additional measures was discussed.

According to the RBS, which recorded a total of 1,168,718,923 prescriptions between 2011 and 2019, the percentage of prescriptions containing at least one antibiotic among all prescriptions by family physicians was 34.9% in 2011 and decreased to 23.9% in 2019. The most prescribed beta-lactam antibiotics and penicillins (J01C) for acute pharyngitis and upper respiratory tract infections, which were 17.3 million boxes in 2011, decreased to 13.6 million boxes in 2019. With the introduction of prescription restrictions for antibiotics and the acceleration of educational activities after 2014, a significant decrease in the use of all antibiotics has been observed in recent years. In 2011, the cost of antibiotics, which constituted 13.1% of all drugs on a box basis, decreased over the years, and in 2019, the box ratio within total drugs decreased to 8.0%, and the cost to 4.7%.

The results of our study indicate a significant decrease in the antibiotic prescription rates by family physicians in 2019 compared to 2011, showing that the strategies related to rational antibiotic use in our country have had a positive impact as expected. These studies are successful and meaningful in terms of preventing antimicrobial resistance and can serve as an example for other countries. However, there is a need for integrated, comprehensive strategies, and monitoring systems that can reflect antibiotic prescribing information from all healthcare providers.

Keywords: Family physicians, rational use of antibiotics, antibiotic, antibiotic resistance, prescription

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
AB	: Avrupa Birliği
AHBS	: Aile Hekimliği Bilgi Sistemi
AİK	: Akılcı İlaç Kullanımı
AMR	: Antimikrobiyal Direnç (Antimicrobial Resistance)
AOİK	: Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı
ATC	: Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
ATC-DDD	: Anatomik Terapötik Kimyasal-Tanımlanmış Günlük Doz (Anatomical Therapeutic Chemical-Defined Daily Dose)
CAESARS	: Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance)
Cmax	: Maksimum Serum Konsantrasyonu
DDD	: Tanımlanmış Günlük Doz (Defined Daily Dose)
DID	: Bir Günde 1000 Kişi Başına Düşen Tanımlanmış Günlük Doz (Defined Inhabitant Dose)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
EARS-Net	: Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
ESCMID	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)
GLASS	: Küresel Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)
ICIUM	: Uluslararası İlaç Kullanımını Geliştirme Konferansı

(International Conference for Improving Use of Medicines)

İEGM	: İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü
IMS	: Kıtalararası Pazarlama İstatistikleri (Intercontinental Marketing Statistics)
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development)
RBP	: Reçete Bilgi Projesi
RBS	: Reçete Bilgi Sistemi
SB	: Sağlık Bakanlığı
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SGGM	: Sağlıkın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü
STK	: Sivil Toplum Kuruluşu
TİTCK	: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
WHO-AMC	: Dünya Sağlık Örgütü-Antimikrobiyal Tüketim Ağı (World Health Organization-Antimicrobial Medicines Consumption Network)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.4.1 <i>Türkiye Ve AB Ülkelerinde Toplam Ve Geniş Spektrumlu Penisilin Kullanımı, DDD (2005).....</i>	<i>14</i>
Şekil 2.4.2 <i>Türkiye Ve AB Ülkelerinde Toplam Ve Geniş Spektrumlu Penisilin Kullanımı, DDD (2015).....</i>	<i>14</i>
Şekil 2.4.3 <i>2005-2015 Yıllarında Türkiye’de Antibiyotik Tüketimi, (DDD).....</i>	<i>15</i>
Şekil 2.6.1 <i>Türkiye ve AB’de Nihai Antibiyotik İhracatı, İthalatı ve Dış Ticaret Dengesi (2005- 2015).....</i>	<i>18</i>
Şekil 3.3.1 <i>ATC Sınıflandırma Sisteminin 5 Ayı Seviyede Alt Grupları.....</i>	<i>36</i>
Şekil 4.1 <i>Yıllara Göre Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Sayısı Ve Antibiyotik Verilen Reçete Sayısı İle Antibiyotik Verilen Reçetelerin Toplam Reçeteler Arasındaki Oranı (%), Türkiye, 2011-2019.....</i>	<i>38</i>
Şekil 4.2. <i>J01 grubu antibiyotiklere ait tüketim trendinin bölgelere göre dağılımı, DID, 2011-2019.....</i>	<i>39</i>
Şekil 4.3 <i>Yıllara Göre En Fazla Antibiyotik Yazılan İlk 10 Tanıya İlişkin Yüzdelere, Türkiye, 2013-2019.....</i>	<i>40</i>
Şekil 4.4 <i>ATC-3 Düzeyinde Sınıflandırılmış Antibiyotiklerin ATC/DDD Metodolojisine Göre Yıllar İçerisindeki Tüketim Trendi, DID, 2011-2019..</i>	<i>43</i>
Şekil 4.5 <i>Cinsiyete Göre Toplam Reçete Ve Antibiyotik Verilen Reçete Sayıları.....</i>	<i>44</i>
Şekil 4.6 <i>Yıllara Göre Toplam Antibiyotik Kullanımı (Milyon Kutu) Ve Toplam Antibiyotik Maliyetinin (TL) Toplam İlaç Kullanımının İçerisindeki Payları (%).....</i>	<i>45</i>

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. <i>Antibiyotik Direncini Önlemede İngiltere'nin Çok Yönlü Yaklaşımı</i>	2
Tablo 2.3.1 <i>Antibiyotiklerin Tarihsel Keşif Sıralaması</i>	11
Tablo 2.4.1 <i>Aşırı Antibiyotik Kullanımıyla İlişkili Olduğu Gösterilen Riskler</i>	13
Tablo 2.9.1 <i>Antibiyotik Direncini Önlemede Ortak Küresel Stratejiye Dair Öneriler</i>	27
Tablo 3.1 <i>2011-2019 Yılları Arasında Aile Hekimlerinin Antibiyotik Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Amacıyla RBS Sisteminden Elde Edilen Veri Başlıkları</i>	35
Tablo 3.3.1 <i>ATC-I Seviyesinde İlaçların 14 Ana Grubu</i>	36
Tablo 4.3 <i>ATC-3 Düzeyinde Sınıflandırılmış Antibiyotiklerin ATC/DDD Metodolojisine Göre Yıllar İtibarıyla Tüketim Değerleri, DID, 2011-2019</i>	42
Tablo 4.4 <i>Cinsiyete Göre Yıl Bazında Toplam Reçete Ve Antibiyotik Verilen Reçete Sayıları İle Antibiyotikli Reçetelerin Toplam Reçeteler İçindeki Oranının Cinsiyete Göre Dağılımı, 2013-2019</i>	43
Tablo 4.5 <i>Yaş Gruplarına Göre Antibiyotik İçeren Reçetelerin Toplam Reçeteler İçindeki Oranı 2013-2019</i>	44

1.GİRİŞ

DSÖ'nün tahminlerine göre ilaçların %50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, temin edilmekte veya satılmaktadır. Bütün tedavi alanların yaklaşık %50'si de ilaçlarını doğru kullanmamaktadır (World Health Organization [WHO], 2002). Dünyada ve ülkemizde aşırı ilaç tüketimi ve yanlış kullanımı, giderek halk sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir sorun halini almıştır.

Bu önemli sorunla ilgili ilk kez Nairobi şehrinde, 1985 yılında yapılan toplantıda "Akılcı İlaç Kullanımı (AİK)" kavramı gündeme gelmiştir (WHO, 1985). DSÖ, AİK'i "hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kendi bireysel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir sürede, kendileri ve toplumları için en düşük maliyetle almaları" olarak tanımlamıştır. AİK yaklaşımına uymayan tüm uygulamalar ise "Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı (AOİK)" adı altında değerlendirmeye alınmıştır. AOİK; hastaların tedavi uyumunun bozulmasına, ilaçların etkileşimlerine, hastalıkların tekrar oluşmasına veya uzun sürmesine, yan etki görülme sıklığının artmasına, mali kayıplara sebebiyet vermektedir (WHO, 2001).

Uygun doz ve sürede kullanılan antibiyotikler, hastalık şiddetinin ve süresinin azaltılmasına ve artmış sağ kalıma, komplikasyonların ve kronikleşmenin önüne geçilmesine önemli katkı sağlayan farmakolojik ajanlardır. Ancak antibiyotikler, ülkelere göre değişmekle beraber dünya genelinde en fazla suistimal edilen ve en yüksek AOİK oranına sahip olan ilaçlardır. Antibiyotiklerin uygunsuz doz ve sürede, endikasyon dışı kullanımında birçok olumsuzluklarla karşılaşmış ve en önemlisi de tüm dünya için tehdit edici boyutlara ulaşan antimikrobiyal direnç artışı ile sonuçlanmıştır (Öztürk, 2008).

Antimikrobiyaller bakteri, virüs, mantar ve parazitlerin tümüne karşı kullanılan ilaçların genel adı olmakla birlikte en fazla direnç gelişimi antibiyotiklere karşı olduğu için direnç gelişimini önleyici stratejiler özellikle antibiyotikler için geliştirilmiştir. Antibiyotik direncinin artması, hasta güvenliği ve maliyet problemleri multidisipliner bir yaklaşım olan antimikrobiyal/antibiyotik yönetimi (antimicrobial/antibiotic stewardship) ihtiyacını doğurmuştur. Antibiyotik direnci en sık hastanede yatan, cerrahi girişim yapılan, kanser tedavisi alan hastalarda gelişen hastane kökenli enfeksiyonlarda saptanmakla birlikte, giderek artan oranlarda toplum

kökenli basit enfeksiyonlarda da saptanmaktadır. Antibiyotik yönetimi; uygun antibiyotiğin, uygun dozda, uygun uygulama yolu ile uygun süre verilmesini kapsayan bir yaklaşımı tanımlamaktadır. Amacı da direnç oranlarını azaltmak, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini koruyabilmektir. (Versporten vd., 2014). Bu stratejiler genellikle sağlık alanında ve antibiyotik tüketimini azaltmak üzerine kurgulanmıştır. Ancak etkinliğin artırılabilmesi için ilaç ve gıda endüstrisi ile çiftçilik alanlarının da kapsama alınması gerekmektedir. Bu anlamda 2016 yılında İngiltere’de hazırlanan antibiyotik direncini önlemeye yönelik çok yönlü yaklaşım raporunda, alınması gereken önlemler 10 maddede sıralanmıştır (Tablo 1.1) (Özden ve Özmat, 2014).

Tablo 1.1. *Antibiyotik Direncini Önlemede İngiltere’nin Çok Yönlü Yaklaşımı*

1. Yoğun küresel bilgilendirme kampanyalarının yapılması
2. Enfeksiyonun yayılmasının önlenmesi ve hijyen önlemlerinin artırılması
3. Tarımda yoğun antibiyotik kullanımının ve çevreye bulaşın azaltılması
4. Canlılarda antibiyotik tüketiminin ve oluşan ilaç direncinin küresel sürveyansının iyileştirilmesi
5. Antibiyotiklerin gereksiz kullanımını önlemek için hızlı tanı testlerinin yaygınlaştırılması
6. Aşıların ve alternatif tedavilerin geliştirilmesi ve teşvik edilmesi
7. Enfeksiyon hastalıkları konusunda çalışanların sayısının, tanınırlıklarının ve ücretlerinin artırılması
8. Küresel inovasyon fonunun oluşturulması ve ticari olmayan araştırmaların teşvik edilmesi
9. Yeni ilaçların keşfi ve üretimi için desteklerin artırılması
10. Hükümetler, Birleşmiş Milletler ve G20 ülkeleri aracılığı ile küresel bir koalisyon oluşturulması

OECD tarafından 2016 yılında yayınlanan bir raporda; OECD ülkeleri arasında 2005-2014 yıllarında antibiyotik tüketiminin ortalama % 4 arttığı, 2014 yılında ortalama antibiyotik tüketiminin 1000 kişi başına günde yaklaşık 20,5 tanımlanmış günlük doz (DDD) olduğu raporlanmıştır. Raporda antibiyotik tüketim oranları incelendiğinde en yüksek oranın Türkiye’ye ait olduğu, Türkiye’deki ortalama

antibiyotik tüketiminin OECD ortalamasının iki katı ve en düşük tüketen ülkeden 4.4 kat fazla olduğu görülmektedir. (OECD, 2016). Rapor sonuçları, ülkemizdeki antibiyotik kullanım politikalarının değişmesi için bir uyarıcı niteliğinde olmuş ve antibiyotik tüketimini azaltma yönünde çalışmalar hız kazanmıştır. Nitekim OECD sağlık verileri 2019 raporuna göre, 1000 kişiye düşen günlük antibiyotik (ATC-J01) tüketim miktarının (DDD) uluslararası karşılaştırması incelendiğinde OECD ortalamasının 18,9 olduğu, en yüksek tüketimi olan üç ülkenin sırasıyla 32,0 ile Güney Kore, 31,0 ile Türkiye, 29,2 ile Fransa ve en düşük tüketimin 9,5 ile Hollanda olduğu görülmüştür (Sağlık Bakanlığı, 2020 & İşler, 2019).

OECD 2016 raporunda antimikrobiyal direnç nedeniyle her yıl küresel olarak 700.000 ölüm meydana gelebileceği, direnç artışının %40'ları bulması durumunda ise her yıl ölenlerin sayısının 9,5 milyonu bulabileceği belirtilmiştir. Direnç oranına ülkelere göre bakıldığında ise 2014 yılında Türkiye'deki antibiyotiklere direnç oranı % 41 olarak belirtilmiştir (OECD, 2016). Antimikrobiyal dirençle mücadele amacı ile her ülke coğrafik, kültürel, toplumsal özellikleri, sağlık alt yapısı ve kapasitesine göre farklı stratejiler uygulamakla birlikte DSÖ tarafından ülkelere rehberlik etmek üzere mücadele stratejileri oluşturulmuştur. DSÖ'nün Avrupa Bölge Ofisi, bu sorunla mücadele için 2011 yılının Eylül ayında stratejik eylem planını başlatmaya karar vermiştir (WHO, 2015).

Yakın bir tarihte küresel anlamda ölümlere ve büyük ekonomik kayıplara neden olacağı öngörülen antibiyotik direnci tehdidine yönelik olarak ülkemizde de mücadele çalışmaları hassasiyetle sürdürülmektedir. Bu çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamasına rağmen temel stratejilerin birçoğu 2011 yılından itibaren uygulamaya geçirilmiştir. Gereksiz antibiyotik kullanımına yönelik ulusal düzeyde alınan tedbirler ve geliştirilen hedefler; enfeksiyon hastalıkları tedavisinde uygun ve yerinde tedavi ile istenmeyen etkilerin önlenmesi hem hekimlerde hem de hastalarda uygun ve akılcı antimikrobiyal kullanımı ile ilgili farkındalığın sağlanması/geliştirilmesi, antibiyotik direncinin azaltılması ve farmako-ekonomik kayıpların önüne geçilmesi olarak belirlenmiştir.

DSÖ tarafından 2002 yılında yayınlanan “Antimikrobiyal Direnç Küresel Eylem Planı”nda belirlenen 12 temel müdahale başlıkları esas alınarak yürütülen çalışmalar kapsamında ülkemizde de “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017” hazırlanmıştır (WHO 2002 ve WHO 2015).

AOİK için halen yürütölmekte olan ve yürütölecek olan faaliyetler bu ulusal planda derlenmiş, her faaliyete özel sorumlular ve paydaşlar tespit edilmiştir. Ana stratejiler; reçetesiz antibiyotiklere ulaşımın engellenmesine dair yasal düzenlemeler, birinci basamak hekimlerinin reçete yazma davranışlarının izlenmesi, sağlık personelinin ve toplumun eğitimi müdahalelerini içermektedir (Sağlık Bakanlığı, 2014 & Aksoy, 2018).

Bu ęalıřmanın amacı ise 2011-2019 yılları arasında aile hekimleri tarafından reçete edilen antibiyotiklerle ilgili değişimleri ortaya koymak ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelik ulusal ana stratejilerin etkisini değerlendirmektir. Bu kapsamda Türkiye’de akılcı antibiyotik kullanımına yönelik uygulanan politikaların ve stratejilerin birinci basamakta antibiyotik reçetelerine etkisi değerlendirilecek, bu politika ve stratejiler dünyadaki uygulamalarla karşılaştırılarak ek önlemlerin gerekliliği tartışılacaktır. ęalıřmamızda elde edilen analiz ve değerlendirme sonuçlarının, AOİK’nın engellenmesine yönelik geliştirilen ulusal politikaların etkisine dair kanıta dayalı bilimsel bilginin oluşmasına ve bu alanda yeni politikaların ve stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

Bu ęalıřmanın ana hipotezi “Türkiye’de akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili ana stratejiler; birinci basamakta antibiyotik içeren reçetelerin azalmasında etkili olmuştur” olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enfeksiyon Hastalıklarının Tarihçesi

İnsanoğlu tarih boyunca hastalıklara, kıtlığa, doğal afetlere ve savaşlara rağmen neslini sürdürmeyi başarmış, bu sorunların içinde en fazla, enfeksiyonlarla başetme konusunda büyük mücadeleler vermiştir. Salgın hastalıklar, yüzyıllar boyunca birkaç ayda çok sayıda kişinin ölümüne sebep olarak toplumların nüfusunu önemli ölçüde azaltmış, imparatorlukların sonu olmuş, savaşlar kazandırmış veya kaybettirmiş ve toplumların yaşam biçimlerini kökten etkilemiştir. Bu hastalıklar, görüldükleri yerden tüccarlar, seyyahlar, ordular ve başka birçok yolla ülkeden ülkeye yayılarak insanoğlunun ortak bir problemi haline gelmiştir. Aynı zamanda sosyoekonomik ve politik etkilere, üretim ilişkilerinde değişimlere, yeni inanç ve mezheplerin doğumuna neden olmuştur. İnsanlık tarihi bir nevi mikroorganizmalar tarafından belirlenmiştir (Tekeli, 2013).

Önceleri yalnızca hayvanlar arasında görülen patojenler, yerleşik yaşamla birlikte mutasyonlara uğrayarak insanlara bulaşmaya başlamıştır. Kontamine olmuş besinlerin yenmesi, hava yolu ve temas yollarıyla dizanteri, kolera, tifo, hepatit, çocuk felci, boğmaca ve difteri vakaları ve toplu ölümler görülmeye başlanmıştır. Özellikle sulu tarımın çok fazla yapıldığı bölgelerde (Mezopotamya, Mısır, Hindistan ve Çin'in güneyindeki nehirlerin çevresi) içme ve kullanma suyuna karışan patojenler ciddi ve büyük salgınlara neden olmuştur. Bu hastalıklardan biri olan Kara Ölüm (Veba), 1300'lü yılların başında önce Asya'ya saldırmış, Ortadoğu'dan batıya doğru ilerleyip Kuzey Afrika ve Avrupa'yı kırıp geçirmiş, 1346 ile 1350 yılları arasında 20 milyona yakın nüfusu, Avrupa'da yaşayanların ise yaklaşık dörtte birini yok etmiş ve bu salgın, tek salgın hastalığın sebep olduğu en yüksek ölüm sayısı olarak Avrupa tarihine geçmiştir (Menteşe, 2020). Sonraki süreçlerde sıtma, lepra, tifo, çiçek, AIDS, Ebola, Lassa, SARS, MERS ve Marburg ateşi gibi yeni birçok hastalık görülmeye devam etmiştir (Parıldar, 2020).

1968'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Halk Sağlığı Hizmetleri Kurumu, tıpta yaşanan gelişmeleri, bağışıklık çalışmalarını ve benzeri tıbbi gelişmeleri gerekçe göstererek Amerikan toplumun enfeksiyon hastalıkları döneminin artık kapandığını, mikroplara karşı savaşın kazanıldığını bildirmiştir. Sonrasında yaşanan pandemiler ise bütün dünyaya bu yaklaşımın çok iyimser olduğunu göstermiş, insanlığın hastalıkları yok etmeye yönelik yürüttüğü küresel savaş, sonu olmayacak bir

savaşta düşmanı sadece mevzisinde tutma girişimine dönüşmüştür (Gardner, 1968).

Tüm salgın hastalıklarına ve savaşlara rağmen bugün dünya nüfusu 8 milyar sınırına yaklaşmıştır. Aşılar, antimikrobiyaller, tıbbi teknoloji ve tedaviler ölümleri azaltsa da günümüzde yeni tehdit; nüfus artışı ve küresel ısınma nedenli yetersiz beslenme, toksik, kimyasal, iyonizan ajanlara maruziyet ve en önemlisi de gereksiz/aşırı ilaç kullanımına bağlı direnç gelişimi ve komplikasyonlardır. Modern ulaşım olanaklarının artması ile enfeksiyon ajanları tüm dünyaya hızla yayılma gücüne sahip olmuş, yoğun antimikrobiyal kullanımı direnç gelişimi ile küresel anlamda önümüzde duran ciddi bir sorun halini almaya başlamıştır.

CDC'ye göre antibiyotik direnci ABD'de yılda yaklaşık 35 milyar dolarlık üretim kaybına ve doğrudan sağlık bakım maliyetlerinde 20 milyar dolarlık ek bir yüke neden olmaktadır (CDC, 2019). Küresel olarak 2050 yılına kadar antimikrobial direnç nedeniyle gayri safi milli hasılanın %1,1-3,8'inin kaybedilebileceği öngörülmektedir. Ayrıca gelir düzeyi düşük olan ülkeler başta olmak üzere 2030 yılına kadar 24 milyon insanın antimikrobial direnç nedeniyle aşırı yoksullaşacağı tahmin edilmektedir (World Bank, 2017). DSÖ uzmanları ise 2050 yılına kadar acil önlemler alınmazsa 10 milyon insanın öleceği, yıllık maliyetin de 10 trilyon dolar olacağını öngörmektedir (Singh, 2020).

Sonuç olarak insanoğlunun var olmasından bu yana bakteri ya da virüslerin sebep olduğu enfeksiyon hastalıkları da daima var olmuştur. Bu etkenler, gelişen tüm tıbbi teknolojilere rağmen zaman zaman salgın haline dönüşerek kitlesel ölümlere neden olmaya devam etmektedir. Elimizde bulunan enstürmanlardan en önemlisi olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi küresel anlamda önümüzde duran en ciddi sorundur.

2.2. Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisine dair ilk bilimsel yaklaşımlar 19. yüzyılda başlamış, konak organizma ile misafir mikroorganizmalar arasındaki ilişkileri inceleyen enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bilim disiplinleri gelişmiştir. Bu bilim disiplinleri enfeksiyon hastalıklarının tedavisini; antimikrobiyal tedavi ve destek tedavileri olarak iki başlık altında incelemektedir.

Antimikrobiyal tedavinin temel prensibi etkenin tespit edilmesi sonrası etkene spesifik tedavinin verilmesidir. Etken bilinmiyor ancak klinik bulgularla tahmin

edilebiliyorsa ya da direnç gelişimi söz konusu ise geniş spektrumlu ya da farmakodinamik, farmakokinetik özellikler dikkate alınarak çoklu antimikrobiyaller kullanılır (Nierhaus vd, 2020).

Destek tedaviler, etkene yönelik tedavinin tam sağaltımı sağlanacağı sürece kadar hastanın vital fonksiyonlarını koruyan, semptomları kontrol altına almak amacıyla uygulanan tedavilerdir (Çakır, 2013).

2.2.1. Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler

Hekimlik pratiğinde enfeksiyon hastalıkları tedavisine bilinçli yaklaşım; sağkalım, antibiyotik direnci gelişimi ve farmako-ekonomi konularının dikkate alınmasını gerektirir.

Hastada, anamnez ve klinik muayene sonrasında bir enfeksiyon hastalığı düşünülmüşse, tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanın seçiminde birçok faktör sorgulanmalı, enfeksiyon ajanının ve antimikrobiyallere duyarlılığın tespiti için gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Etkenin tespitinin zorluğu, aciliyeti gibi durumlarda ampirik antibiyotik kullanımı konusu iyi değerlendirilmelidir. Tedavi planının oluşturulmasında kullanılacak algoritmalar ve sorgulama formları bu konuda hekime yol gösterici olacaktır. Bu sorgulamalar aşağıdaki başlıklarda sıralanmıştır (Öztürk, 2008; Ulusoy, 2013).

2.2.2. Antimikrobiyal İlaç Kullanımının Gerekçesinin Saptanması

Antimikrobiyaller, başlıca iki nedenle kullanılır. Birincisi, hastada var olan veya var olduğundan şüphelenilen enfeksiyon etkenini ortadan kaldırmak olup “Tedavi Amaçlı Antimikrobiyal kullanımı” adı verilir. İkincisi, kişide o anda bir enfeksiyon hastalığı söz konusu olmayıp, koşullar sebebiyle bir süre sonra enfeksiyon gelişme riski mevcut olup “Profilaksi Amaçlı Antimikrobiyal Kullanımı”dır (Ulusoy, 2013).

Tedavi amaçlı antimikrobiyal ilaç kullanımı iki durumda uygulanır. Birincisi; mikroorganizmanın mikrobiyolojik metodlarla tespiti ile hastada enfeksiyonun varlığı kanıtlanarak “Etkene Yönelik Tedavi” adı verilir. İkincisi; enfeksiyon etkeninin belirlenemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulguların bir enfeksiyonun varlığını düşündürdüğü hallerde verilen antimikrobiyal tedavi olup “Ampirik Tedavi”dir.

Ampirik tedavi, kültür sonuçlarının elde edilmesine kadar geçen sürenin hasta için olumsuz sonuçlar doğurabileceği ciddi enfeksiyonlarda, bakteriyel enfeksiyon olasılığı yüksek olmasına karşın kültür sonuçlarının olumsuz gelmesinde (hemen

öncesinde antibiyotik kullanılmış olması, laboratuvar hataları, kültür örneğinin teknik olarak doğru alınmaması vb) ve kültür örneği almanın kolay olmadığı (akut sinüzit, akut otitis media vb) durumlarda başlanmalıdır. Ampirik tedavilerde göz önüne alınması gereken en önemli unsur, etken olabilecek mikroorganizmaların ve bunlara etki etme potansiyeli yüksek antimikrobiyallerin iyi biliniyor olmasıdır.

Profilaktik amaçlı antimikrobiyal kullanımında, antimikrobiyal ilaç kullanımı ile gelişmesi muhtemel enfeksiyondan korunmak amaçlanmaktadır ve iki kullanım alanı vardır. Birincisi; bazı cerrahi operasyonlardan önce belli kurallara göre uygulanan “cerrahi profilaksi” olup neredeyse rutin kullanılır. İkincisi ise “cerrahi dışı profilaksi” olup infektif endokardit, akut romatizmal ateş, tüberküloz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, HIV, menenjit, turist ishali ve yineleyen üriner sistem enfeksiyonları, spontan bakteriyel peritonit, sıtma, boğmaca, veba, şarbon, hayvan ısırıkları bu grup hastalıklar arasında sayılabilir (Köksal, n.d.).

2.2.3. Antimikrobiyal Tedaviden Önce Mikrobiyolojik Örnek Alınması

Enfeksiyon düşünülen hastada antimikrobiyallere başlamadan önce enfeksiyonun yerine göre uygun kültür örneklerinin, uygun zamanda, uygun miktarda alınması ve en kısa zamanda, uygun transport şartlarında ulaştırılması kuraldır (Tunçbilek, 2013).

2.2.4. Enfeksiyon Oluşturan Olası Etkenlerin ve Olası Etkili Antimikrobiyallerin Bilinmesi

Bu bilgi, özellikle etkenin tespit edilemediği veya kültür sonuçları belli oluncay kadar tedaviye başlamanın gerekli olduğu ampirik tedavilerde önemlidir. Belli bölgelerde, belli şartlarda üreyen ve klinik bulguları ile yüksek oranda belirli bir enfeksiyon tablosu çizen mikroorganizmaların bilinmesini gerektirir (Tekeli, 2013).

2.2.5. Enfeksiyon Etkeninin Saptanması ve Antimikrobiyal Duyarlılığının Belirlenmesi

Klinisyen, enfeksiyon etkeninin saptanabilmesi için gerekli örnekleri kurallarına uygun olarak almak ve mikrobiyoloji laboratuvarına göndermekle yükümlüdür. Enfeksiyon etkeninin saptanabildiği durumlarda mikrobiyolog tarafından etkenin antimikrobiyallere duyarlılığının saptanması aşamasına geçilir (Tunçbilek, 2013&Marlon ve Bradley 2022).

2.2.6. Antimikrobiyal Seçiminde Hasta ile İlgili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Etkenin duyarlı olduğu antimikrobiyallerin klinik başarısı hastaya ait faktörlerin göz önüne alınmasıyla yapılacak seçime bağlıdır. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir (Ulusoy, 2013):

- Antimikrobiyallere karşı geçmiş deneyimlerin sorgulanması
- Hastanın yaşı ile ilişkili metabolizma kapasitesinin değerlendirilmesi
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon kapasitelerinin değerlendirilmesi
- Gebelik sürecine etkiler yönünden değerlendirme ve seçim yapılması
- Enfeksiyon bölgesinde antimikrobiyalın yeterli konsatrasyona ulaşabilmesi

2.2.7. Seçilen Antimikrobiyalın Farmakolojik Özelliklerinin Bilinmesi

Seçilen antimikrobiyalın proteinlere bağlanma, optimal pH, lipofilite ve lokal oksijenlenmeye etkisi gibi farmakolojik özelliklerinin bilinmesi tedavide etkinliğin yüksek olmasını sağlayan en önemli unsurdur (Ulusoy, 2013). Keza antimikrobiyallerin uygulama yolları, farmakolojik etkinliği ve tedavi başarısını etkileyen diğer bir faktördür.

Son yıllarda enfeksiyon tedavisinde en çok üzerinde durulan ve önem kazanan bir diğer konu da farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerdir. Bu etkilerin değerlendirilmesi için de $T > MİK$, $C_{max}/MİK$, $AUC_{0-24}/MİK$ gibi parametrelerin birlikte kullanılması önerilmektedir. $T > MİK$ parametresi bir doz periyodunda ilacın serum konsantrasyonunun $MİK$ değerinin üzerinde kaldığı süreyi, $C_{max}/MİK$ parametresi maksimum ilaç konsantrasyonunun $MİK$ değerine oranını, $AUC_{0-24}/MİK$ parametresi ise konsantrasyon-zaman eğrisi çizildiğinde 24 saat boyunca $MİK$ değerinin üzerindeki eğri altında kalan alanı ifade etmektedir (Ural, 2021).

2.3. Antibiyotiklerin Tanımı, Keşfi ve Tarihsel Süreci

Antibiosis sözcüğü sözlüklerdeki tanımlamasına göre, “mikroorganizmalar arasındaki karışıklık”tır. Antibiyotik ise Yunan dilinde anti (karşı) ve bios (yaşam) sözcüklerinden oluşmuştur ve sözlüklerdeki tanımlamasıyla “*Bitkilerde, özellikle küf mantarlarında bulunan ya da yapay olarak üretilen, bakteri ve diğer mikroorganizmaların gelişimini durduran ya da onları yok eden maddelerin ortak*

adıdır” şeklinde tanımlanmaktadır (Topal vd., 2015).

Küfün yaraları iyileştirdiğine dair ilk bilgiler binlerce yıl öncesine dayanır ve deneme yoluyla yaralardaki iyileşmeyi artırdığı gözlenmiştir. Çin’de M.Ö. 600’de küflü soya püresi ile iltihaplı yaralar tedavi edilmiş, Sümer ve Mısırlılar bayat ekmekle yapılan birayı antibiyotik olarak kullanmıştır. Mezopotamya ve Ukrayna’da yaraların toprakla tedavi edildiğine dair kayıtlar bulunmuştur. Antibiyotiklerin keşfinden önceki elli yılda bu keşiflere öncülük yapan birçok gelişme yaşanmış, bakterilerin varlığına ve önlemeye yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Barış vd., 2020). Bakteriolog Victor Babes, bazı mikroorganizmaların diğerlerinin üremesini engelleyen maddeler salabildiğini yazmış ve bu düşünce birçok bilim insanına antibiyotiklerin geliştirilmesi yönünde bir ışık olmuştur (Tunçbilek, 2013).

İskoç bilim insanı Sir Alexander Fleming, 1928 yılında bakteri kültüründe oluşan küf katmanının etrafındaki bakterileri yaşatmadığını gözlemlemiş ve enfeksiyon hastalıklarını iyileştirdiğini tespit etmiştir (Nobel Prize, 1945). Fleming 1929 yılında “Penicillium” isimli mantardan elde ettiği maddeyi “penisilin” olarak isimlendirmiş ve penisilin hakkındaki ilk makalesini yayınlamıştır.

Penisilinin saflaştırılması, geliştirilmesi ve kitlesel ölçekte üretiminde Oxford Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarından Howard Walter Florey ve Ernst Boris Chain çok önemli rol oynamışlar, 1940 yılında tedavide kullanılmasını sağlamışlardır. Fleming, Florey ve Chain, bu araştırmaları ile 1945’te Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü’ne layık bulunmuşlar ve II. Dünya Savaşı’nın sonuna gelindiğinde penisilin sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (Nobel Prize, 1945).

1932 yılında Gerhard Domagk da boya endüstrisinin bir ürün artığı olan ve konağa uygulanmasında sülfonamide dönüşen prontosilinin, streptokoklar üzerindeki çoğalmayı durdurucu etkisini bulmuştur. Farmakoloji alanında atılan büyük adımlarla bu ajandan, yan etkileri az, etki spektrumu geniş sülfonamid bileşikler elde edilmiştir (Barış vd., 2020).

Bu başarılar sonrası yeni antibiyotiklerin keşfi hız kazanmıştır. Antibiyotiklerin keşfinin tarihsel sıralaması Tablo 2.3.1.’de özetlenmiştir (Barış vd., 2020& Tunçbilek, 2013).

Tablo 2.3.1 Antibiyotiklerin Tarihsel Keşif Sıralaması

1928-1940	Penisilin
1940	Sefalosporinler
1942	Streptomisin
1945-1957	Tetrasiklinler
1947	Kloramfenikol
1950	Trimetoprim
1952	Eritromisin
1956-1958	Vankomisin
1960	Metilmisin
1962-1980	Sefalotin
1962	Nalidiksik asid
1963	Gentamisin
1967	Doksisiklin, Minoksiklin
1968	Sülfonamid+Trimetoprim
1968	Tobramisin
1972	Amikasin
1975	Netilmisin
1978	İsepamisin
1980	Florlanmış kinolonlar

Vankomisin, 1958 yılından itibaren geniş bir kullanım alanı bulmuş ancak stafilocoklara etkili penisilinler ile sefalosporinlerin geliştirilmesi ve toksik etkileri nedeniyle uzun bir süre sadece alternatif ilaç olarak kullanılmıştır. 1982 yılından sonra giderek artan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve koagülaz negatif stafilocok enfeksiyonları nedeniyle yeniden gündem olmuş, yeni formülasyonla yan etkileri azaldığı için kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak bir süre sonra direnç sorunu ile karşılaşmıştır (Tunçbilek, 2013).

Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sorunu, aslında antibiyotiklerin keşfinden itibaren bilinen bir gerçektir. Penisilinin kâşifi Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel ödülünün sahibi olurken yaptığı konuşmasında “laboratuvar ortamında mikroorganizmaların kendilerini öldürmeye yetmeyen dozlarda penisiline belirli bir süre maruz kalmaları durumunda penisilin direnci kazanacaklarını ve aynı durumun vücutta da geçerli olduğunu” söylediği ifade edilmektedir (Nobel Prize, 1945). Direnç gelişimi, antibiyotik tedavilerinde önemli bir kısıtlayıcı olarak karşımıza çıkmış olup bu dirençli bakterilerin, önümüzdeki yıllarda ülkemizde de özellikle hastane enfeksiyonlarında çok önemli sorunlar yaşanmasına yol açabileceği öngörülmektedir (Tunçbilek, 2013).

2.4. Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotiklerin 1940’lı yıllarda kullanıma girmesiyle birlikte bilim insanları hastalıklarla mücadelede yeni bir döneme başlamanın heyecanını yaşadılar. Bu mucizevi ilaç, enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede insanoğlunu ilk defa mikroorganizmalardan daha güçlü hale getirmiş, tıbbın diğer alanlarında da büyük ilerlemelerin önünü açmıştır.

Antibiyotik üretimine dair son 50 yılda büyük bir ilaç sektörü ve rekabet ortamı oluşmuş ve hem tıbbi çevrelerde hem de toplumda kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. Ancak endikasyonsuz kullanımlar, hastaların reçetesiz ulaşma olanakları nedeniyle antibiyotik kullanımında kontrolsüz bir artış söz konusu olmuştur. DSÖ, 2017 yılında antibiyotiklere erişimin uygunluğunu sağlamak, küresel düzeyde antibiyotik yönetimi çalışmalarını desteklemek amacıyla, antibiyotiklerin direnç potansiyellerini dikkate alarak sınıflandıran Access, Watch, Reserve (AWaRe) çerçevesini yürürlüğe koymuştur. “Access” antibiyotikler, yaygın enfeksiyonlarda kullanılan birinci veya ikinci seviye tedaviler olup yaygın olarak ulaşılabilir olmalıdır. “Watch” grubu antibiyotikler ise iyi tanımlanmış sendromlarda sınırlı bir gruba uygulanmalı ve yakinen izlenmelidir. “Reserve” grubu ise çoklu veya yaygın direnç gösteren bakterilerin hastalıklarının tedavisinde son çare olarak uygulanmalıdır (Singh, 2020). Çerçeve sonrası yapılan bir çalışmada, elde edilen veriler, kontrolsüz antibiyotik kullanımındaki artışın yüksekliğini net bir şekilde ortaya koymaktadır. Çalışmada 2000-2015 yıllarında kişi başı küresel tüketimin Watch grubu antibiyotiklerde %90,9’a kadar, Access grubu antibiyotiklerde ise %26,2’ye kadar arttığı görülmektedir (Klein vd., 2021). Antibiyotik tüketiminde meydana gelen artışla

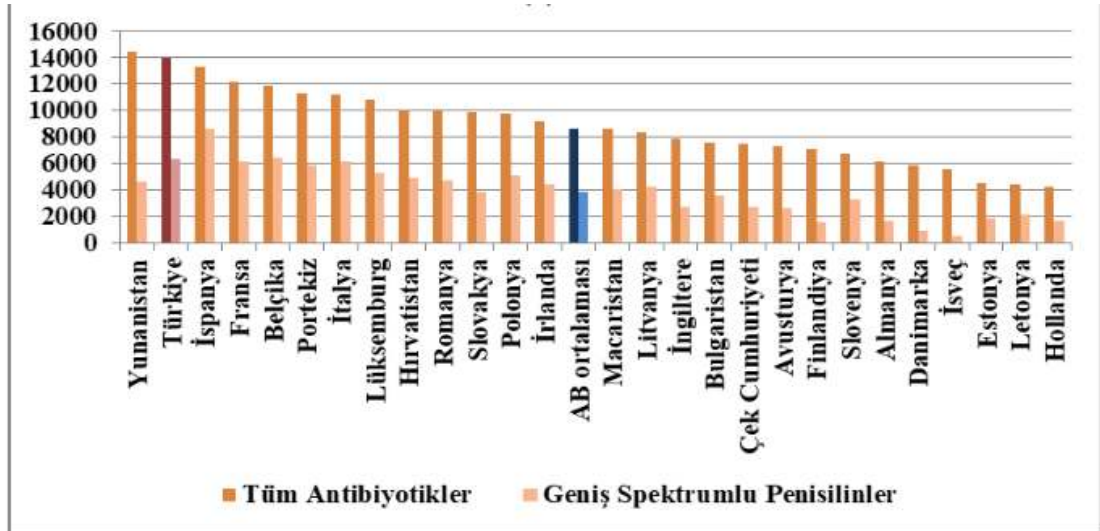
birlikte başta antimikrobiyal direnç olmak üzere birçok sorun ortaya çıkmıştır. Bu sorunlar Tablo 2.4.1.'de özetlenmiştir (Llor ve Bjerrum, 2014).

Tablo 2.4.1 *Aşırı Antibiyotik Kullanımıyla İlişkili Olduğu Gösterilen Riskler*

- Antimikrobiyal direncin artması
- Daha ciddi hastalıkların artması
- Hastalık süresinin uzaması
- Komplikasyon riskinin artması
- Ölüm oranının artması
- Sağlık masraflarının artması
- Yaşamı tehdit eden riskler dâhil yan etki risklerinde artış
- Bulaşıcı hastalıkların direnci nedeniyle çoklu antibiyotik kullanım gerekliliği
- Bulaşıcı hastalıklar nedeniyle başvuruların artması
- Kendi kendini sınırlayan bulaşıcı hastalıklarda hastalık seyrinin ağırlaşması ve bulaşıcılık oranının artması

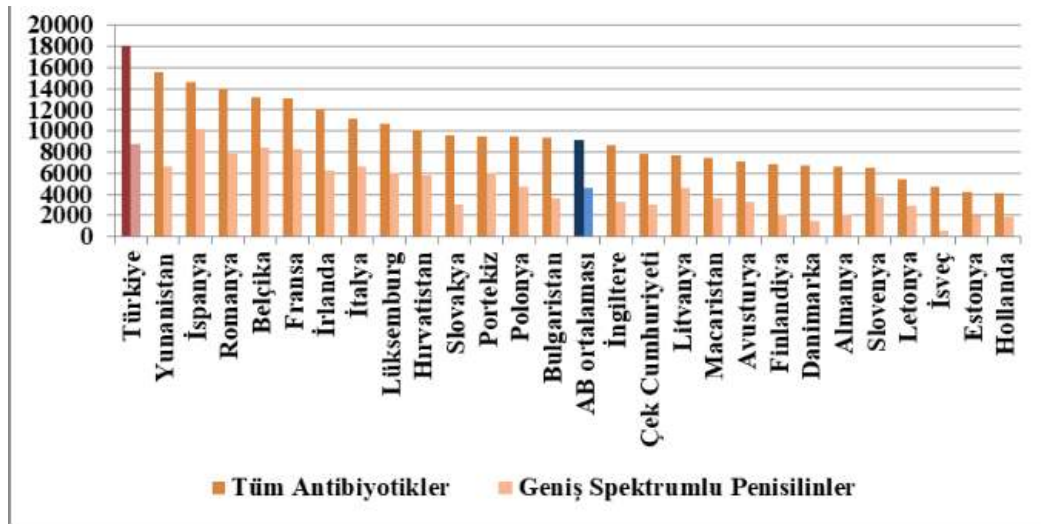
DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından kurulmuş olan Dünya Sağlık Örgütü-Antimikrobiyal Tüketim Ağı (WHO-AMC) tarafından 2014 yılında yayınlanan bir raporda, sistemik antibakteriyellerin ATC J01 toplam tüketim verileri, 11 ülke ile Kosova için ayrı ayrı hesabedilmiştir. On iki ülke için nüfus ağırlıklı ortalama tüketim 24,4 DID olarak bulunmuştur. 2014 yılında Azerbaycan'da tüketim dozu 8,5 DID olurken aynı yıl Türkiye 4 kat yüksek kullanım değeri olan 40,4 DID değerine ulaşmıştır (WHO, 2021). Bu oran tüm ülke ortalamalarının da üzerinde olup Türkiye antibiyotik kullanımının kısıtlanması konusunda acilen bir adım atmak durumunda kalmıştır.

Türkiye ve AB ülkelerinde 2005 yılı antibiyotik tüketim düzeyleri karşılaştırıldığında, ülkemiz Yunanistan'dan sonra en çok antibiyotik kullanan ülke olmuştur. En az antibiyotik tüketen ülkeler ise Estonya, Letonya ve Hollanda olmuştur. 2005'te Türkiye'de antibiyotik kullanım miktarı 14.014 DDD iken, AB ülkelerinde ortalama 8.688 DDD'dir (Şekil 2.4.1) (Kılıç ve Yenilmez, 2019).



Şekil 2.4.1 Türkiye Ve AB Ülkelerinde Toplam Ve Geniş Spektrumlu Penisilin Kullanımı, DDD (2005)

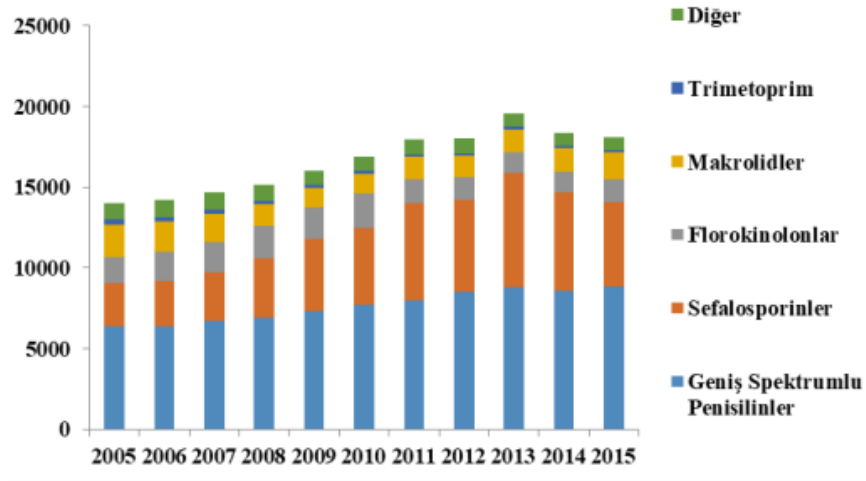
2015 yılında ise en dikkat çekici nokta ise Türkiye'nin süreç içinde antibiyotik kullanımının artmasının da etkisiyle, incelenen 26 AB üyesi ülkeden daha fazla antibiyotik kullanımına sahip olduğu tespit edilmiştir. 2015'te Türkiye'den sonra en fazla antibiyotik kullanan ilk üç AB üyesi ülke ise İspanya, Yunanistan ve Romanya'dır. O yılda da AB ülkeleri arasında Estonya ve Hollanda, en az kullanım değerlerine sahip olmaya devam etmiştir (Şekil 2.4.2) (Kılıç ve Yenilmez, 2019).



Şekil 2.4.2 Türkiye Ve AB Ülkelerinde Toplam Ve Geniş Spektrumlu Penisilin Kullanımı, DDD (2015)

2005 yılından 2015'e gelindiğinde ülkemizde antibiyotik kullanımı hızla artarak 18.095 DDD'ye ulaşmış, AB'de ortalama antibiyotik kullanımındaki artış daha sınırlı kalarak 9.099 DDD olarak gerçekleşmiştir. İnceleme döneminde Şekil 2.4.3'te de görüldüğü üzere Türkiye'deki antibiyotik kullanımının yarısını ve ortalama olarak AB ülkelerindeki geniş spektrumlu penisilin grubu antibiyotikler oluşturmuştur (Kılıç ve Yenilmez, 2019).

2002 yılından itibaren başlatılan Sağlıkta Dönüşüm Programı ile önemli adımlar atılmış ve sonuçları da sağlığın her alanında görülmüştür. 2001 yılında sistemik antibiyotik kullanımı 14,62 DID iken bu rakam 2003'te 16,53 ve 2006'da ise 31,36 olmuştur. Antibiyotik tüketimindeki bu hızlı artışla Sağlıkta Dönüşüm Programı ile ilaca ulaşımın kolaylaşması arasında doğrudan bağlantı olduğu açıktır. Ayrıca 2005 yılında SSK hastanelerinin devri ile birlikte bu sistemdeki antibiyotikler de Kıtalararası Pazarlama Servisi (IMS) verilerine dâhil olmuştur. Aynı zamanda yeşil kartlı hastalara dışardan aldıkları ilaca geri ödeme uygulaması da diğer ilaçlarda olduğu gibi antibiyotik kullanımında da artışa sebep olmuştur (Yarsan ve Karabay, 2012)



Şekil 2.4.3 2005-2015 Yıllarında Türkiye'de Antibiyotik Tüketimi, (DDD)

Dünya genelinde antibiyotik üretiminin ve dağıtımının artması bu ilaca erişimi kolaylaştırmıştır. Direnç gelişimine en fazla katkısı, Özellikle bakteri izolasyonu yapılmadan, antibiyotik duyarlılık testi (antibiyoqram) sonucu alınmadan başlanan ampirik tedaviler için geniş spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilmesi sağlamaktadır (O'Neill, 2016).

2.5. Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Direnci

İlaçların, genelde belirli bir doz ile oluşturduğu etkinin, aynı dozda, tekrarlayan kullanımlarından sonra azalması veya aynı etkiyi oluşturabilmek için daha yüksek dozda kullanılması gerekliliği, ilaca karşı direnç gelişimi olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama, etki mekanizması vücutta hastalık oluşturan patojenleri öldürmek veya baskılamak olan antibiyotikler için uyarlandığında ise ilaca dirençli patojenlerden bahsedilir (WHO, 2016).

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin bulunması tarihi bir keşif olarak kayıtlara geçmiş olmakla beraber Alexander Fleming’in Nobel ödül töreninde yaptığı konuşmada dile getirdiği bu muhteşem buluşun kontrollü ve doğru kullanılmaması halinde kullanımının sınırlı kalabileceği ifadesi bugün net bir gerçeklik olarak karşımızda durmaktadır. 1940 yılında antibiyotiklerle mikroorganizmaların ilk defa alt edilmesi serüveni başlatılmış ancak bir anda güçlenen mikroorganizmaların tekrar savaş sahnesine dönmesiyle sonuçlanmıştır.

Ayrıca antibiyotiklerin kullanımının daha fazla olduğu bölgelerde, daha az kullanıldığı bölgelere oranla antibiyotik direncinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Antibiyotik direncinin klinik yansımasının korkulan boyutlara ulaşmasını engellemek için yapılacak girişimlerden birisi olarak yeni antibiyotiklerin keşfinin bir çözüm olabileceği düşüncesi gündeme gelmiş ve penisilinin keşfini takiben birçok farklı yapıda antibiyotik sentezlenmiştir. Ancak bazı otörlerce bu gelişmeye rağmen direnci önlemeye yönelik tedbirlerin alınmaması durumunda yeni keşiflerin faydasının sınırlı kalacağı yönündeki düşünceler ve endişeler devam etmiştir. Son yıllarda yeni tip antibiyotiklere de direncin artması ve antibiyotiklerin bazı hastalıklarda etkisiz kalması ve bu nedenlerle yeni antibiyotik sentezlenme hızının azalması bu endişeyi doğrular niteliktedir (Access to Medicine Foundation, 2018).

Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında yoğun reçeteleme ve gereksiz kullanım, direnç ve diğer olumsuz etkileri yaygın bir durum haline getirmiş ve günümüzde antimikrobiyal direnç en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmuştur.

Antibiyotik direnci, sadece bugünü değil geleceği de ilgilendiren ülke ve bölge bazında sınır tanımayan çok önemli bir küresel sağlık sorunudur. Bu nedenle antibiyotik direncini önlemede ve başarıya ulaşmada kilit faktör tüm ulusal programların eş zamanlı, aynı ölçüde ve aynı duyarlılıkla uygulanmasıdır.

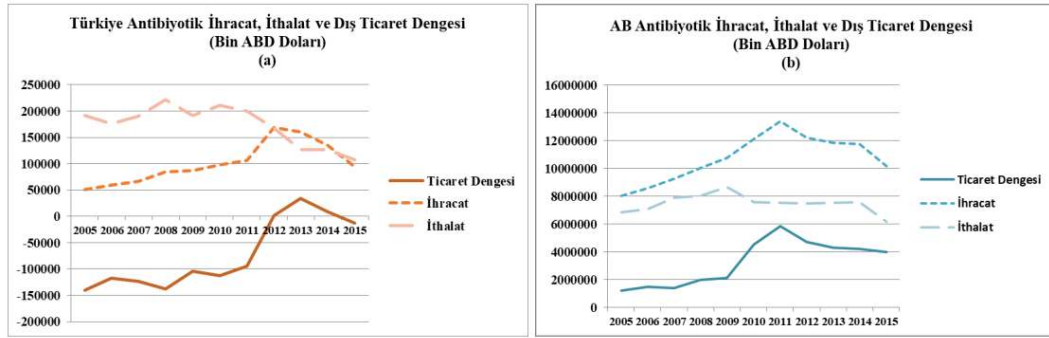
Antibiyotik direncini önlemeye yönelik küresel girişimlerin öneminin fark

edilmesi çok eski dönemlere dayanır. 1998 yılında DSÖ Genel Kurulunda, üye ülkelerin antibiyotik direncine karşı mücadele etmesi kararını almış, 2001 yılında da antibiyotik direncinin azaltılması için DSÖ, Küresel Stratejisini yayınlamıştır. DSÖ, 2005 yılı kararında antibiyotik direncini önleme konusunda kaydedilen ilerlemenin yavaşlığına dikkat çekerek tedarikçileri ve tüketicileri akılcı antibiyotik kullanımına çağırıştır. DSÖ, bu halk sağlığı tehditine dikkat çekmek için 2011 Dünya Sağlık Günü'nün temasını antibiyotik direnci olarak ilan etmiş ve direnç gelişimini durdurmak için tüm dünyayı bu konuda harekete geçmeye ve sorumluluk almaya çağırıştır. DSÖ'nün antibiyotiklere direnç gelişimiyle mücadele için belirlediği program *“konuyla ilgili ulusal programların hazırlanmasını, programa uyulmasını ve sivil toplum katılımının teşvik edilmesini, denetim ve laboratuvar kapasitelerinin artırılmasını, temel ve etkisi kanıtlanmış ilaçlara kesintisiz erişimin sağlanmasını, uygun hasta bakımıyla birlikte antibiyotiklerin akılcı kullanımlarının (veterinerlik, tarım ve hayvancılık, tekstil sektörü vb. kullanımları dahil) düzenlenmesini, enfeksiyon hastalıklarının gelişmesinin önlenmesi ve kontrol edilmesinin daha etkili hale getirilmesini ve yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik AR-GE çalışmaları için ulusal ve uluslararası pek çok kurum, organizasyon ve sivil toplumun koordinasyon ve iş birliğinin sağlanmasını”* içeren bir hareket planıdır (Leung vd., 2011).

2.6. Antibiyotik Tüketiminin Mali Boyutları

Tüm dünya genelinde yüksek miktarlarda ilaç kullanımı, sosyal güvenlik sistemlerine ağır bir mali yük yüklerken geri ödemeler konusunda ciddi sorunlar yaşanmaya başlamıştır. Türkiye’de ilaç giderleri, toplam sağlık harcamalarının yaklaşık üçte birine tekabül etmekte ve son iki dekadır hemen hemen tüm OECD ülkelerinde de görüldüğü üzere genel sağlık giderlerinden daha hızlı artış göstermektedir.

Türkiye’de 2005-2015 döneminde artan antibiyotik ihracatına rağmen yüksek ithalat nedeniyle dış ticaret açığı verilmiş ve ekonomi olumsuz yönde etkilenmiştir. AB’de ise ihracat fazlası olduğu, son dönemde ithalat ve ihracatın birlikte düşmesi ile durağan görüntüde seyrettiği görülmektedir. Aynı dönemde ihracatta artma ve ithalattaki azalma trendine rağmen Türkiye’nin antibiyotik dış ticareti açık vermiş ve bu açık, İspanya ve Romanya dışındaki dış ticaret açığı oluşan AB ülkelerine göre oldukça yüksek seyretmiştir (Şekil 2.6.1) (Kılıç ve Yenilmez, 2019).



Şekil 2.6.1 Türkiye ve AB’de Nihai Antibiyotik İhracatı, İthalatı ve Dış Ticaret Dengesi (2005- 2015)

Gerek olmadığı halde ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, sağlık harcamaları üzerinde bir yük oluşturmakla birlikte aynı zamanda direnç gelişimi ile de ekonomilerde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Bu etkileri somutlaştırmak için yapılan analizler direncin artması durumunda gelişecek ekonomik etkinin 2008 küresel krizinden çok daha büyük olacağını ortaya koymuştur. AMR’nin ekonomik maliyetini tahmin eden ve Dünya Bankası tarafından hazırlanan güncel çalışmaların biri de “İlaçlara Dayanıklı Enfeksiyonlar: Ekonomik Geleceğimize Tehdit” isimli rapordur. Bu rapora göre antibiyotiklerin 70 yıl öncesine göre enfeksiyon nedeniyle ölüm oranını yaklaşık %80 oranında düşürdüğü, direnç gelişimi durumunda ölüm ve hastalık oranlarının preantimikrobiyal dönem seviyesine geri dönebileceği ifade edilmiştir (World Bank, 2017).

2.7. Akılcı İlaç Kullanımı

AİK, ilaç üreticilerinden başlayıp kullanıma ve hatta ilacın atığına kadar geçen süreçte her aşamanın “doğru ve akılcı” yönetilmesini içerir. Bu süreçlerin takibinde ve sürdürülmesinde, tedavinin etkinliğinin ve maliyetlerinin belirlenmesinde kullanıcılar dâhil birçok kişi, kurum ve kuruluş görev alır.

Dünyada ve ülkemizde son dönemlerde AİK kavramı sıkça kullanılmakta, ülkeler bu kavramın geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması amacıyla birçok proje ve program yürütmektedir. Hastalıkları tedavi etmeye yönelik çok fazla ilacın kullanıma sunulması, ilaçların sayıca ve çeşit olarak artması, yoğun ve çoklu ilaç kullanımı, ilaçlara direnç gelişimi, yan etkilerin ortaya çıkması, ilaç harcamalarındaki artış ve maliyet artışı gibi etmenler ülkeleri bu konuya eğilmeye mecbur kılmıştır. AİK kavramını tanımlamaya yönelik ilk çalışmalar DSÖ’nün 1985 yılındaki toplantısı ile şekillenmiştir. Bu toplantıda AİK “hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları; kendi

bireysel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir sürede, kendileri ve toplumları için en düşük maliyetle almaları" olarak tanımlanmıştır (World Bank, 2017).

AİK kavramı, hastanın şikâyetleriyle birlikte başlayan bir adımdan, tanı konulması, tedavi planlanması, planlanan tedavinin hastaya reçete edilmesi, eczacının reçetede ki ilaçları hastaya teslim etmesi, hastanın tedaviyi anlaması, ilaçları uygun şekilde kullanması ve tedavi sürecinin, iyileşmenin izlenmesi veya tekrar kontrol için hastanın görülmesine kadar olan tüm aşamaları kapsamaktadır (Ataç, 2020). Günümüzde endikasyonlara göre geliştirilmiş çok sayıda ilaç vardır. Bu ilaçlar aynı endikasyonlar için kullanılmalarına rağmen etki potansiyelleri, biyoyararlanımları, toksisiteleri, kullanım şekilleri ve tedavi maliyetleri açısından birbirlerinden önemli farklılıklar gösterirler. Hekim, reçete edeceği ilaca karar verirken bütün bu farklılıkları dikkate alarak hastası için en uygun ve en doğru ilacı seçmeye dikkat etmek zorundadır ve bu seçim şekli akılcı ilaç kullanımının da temel ögesidir (Demirkıran ve Şahin, 2012).

AİK yaklaşımına uymayan tüm yaklaşımlar “AOİK” kapsamında tanımlanmaktadır. AOİK;

Hasta başına gereğinden fazla miktarda ilaç kullanımı (polifarmasi)

- İlaçların uygun olmayan endikasyonlarda kullanılması
- Oral formülasyonların daha uygun olacağı durumlarda, enjekte edilen preparatların uygulanması veya fazla uygulanması
- Klinik rehberlerle uyumlu olmayan reçetelerin yazılması
- Hastaların verilen reçete ile belirlenen tedaviye uymaması
- Hastaların kendi kendilerini hatalı tedavi etme alışkanlıkları gibi farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır (WHO, 2002).

AOİK'nin nedenleri arasında; hastaların, hekimlerin eğitim ve bilgi eksikliği, düzenlemelerin ve denetim mekanizmalarının eksik olması, hastaların tedavide ilaç beklentileri nedeniyle kurdukları baskılar sayılabilir. Bunların dışında diğer paydaşların sebep olduğu durumlar da söz konusudur. İlaç endüstrisinin etik dışı çalışmaları, eczanelerde hastalara yanlış bilgi verilmesi, sağlık personel kaynaklı ilacın uygulama hataları, bazı ülkelerin AİK hakkında ulusal politika ve yasal düzenlemelerinin olmaması, ilaç atıklarının uygunsuz imhası, ilaç israfı, hastaların kendi kendini tedavi etme denemeleri, bitkisel ilaçların yan etkisiz zannedilerek

güvensiz şekilde kullanımı, hekim tarafından önerilen tedavi dışında arayışlar içine girilmesi bunlar arasında sayılabilir (Ataç, 2020).

AOİK;

- Hastaların tedaviye uyumunun bozulması,
- İstenmeyen ilaç etkileşimleri,
- İlaçlara direnç gelişimi,
- Hastalıkların tekrarlanması veya sürecinin uzaması,
- Yan etki sıklığının artması,
- Tedavi maliyetlerinin artması gibi olumsuz etkilere neden olur (Aksoy vd., 2015b)

AİK paydaşları içerisinde temel sorumluluk hekime ait olmakla birlikte sadece hekim hatalarına yönelik sınırlı yaklaşım, konunun birçok açıdan eksik kalmasına neden olur. AİK yaklaşımında paydaşlar olarak belirtilen kişi ya da kurumlar konuyla ilgili sorumluluk taşıyan taraflardır. Bunlar:

- Devlet
- Kullanılacak ilaca karar veren doktor
- İlacı temin eden eczacı
- İlacı uygulayan hemşire veya diğer sağlık personeli
- Tedaviyi uygulayan hasta veya yakınları
- İlaç sektörü
- Akademi
- Medya ve sivil toplum kuruluşları (STK) (Altındış, 2017).

Devlet: Devlet adına politika geliştirme, düzenleme, denetleme görevi, Sağlık Bakanlığı, TİTCK tarafından yürütülmektedir. TİTCK, Teşkilat Kanunu ile AİK politikaları geliştirmek, uygulamaları yürütme amacı ile düzenleme yapmak, uygulama sonuçlarını izlemek ve değerlendirmek, kurallara aykırı hareket edilmesi halinde cezai müeyyide uygulamak ve benzeri süreçleri yürütmek üzere görevlendirilmiştir. İllerde 2014 yılı itibarıyla Sağlık Müdürlükleri bünyesinde de AİK İl Koordinatörlükleri oluşturulmuştur. Bu koordinatörlüklerdeki çalışanlarla TİTCK 6 ayda bir değerlendirme toplantıları yapmaktadır (Aksoy, 2018).

Toplumun farkındalığının kampanyaları düzenlenmesi, sağlık personelinin eğitimlerinin güncellenmesi, paydaşlar arasında iş birliği ve koordinasyonun sağlanması ve tüm bu faaliyetler için gerekli kaynağın ve istihdamın sağlanması da devletin görevlerindendir. Bu anlamda Sağlık Bakanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı, Çalışma Bakanlığı ve diğer kurumlar iş birliği içerisinde çalışmalıdır.

Ülkemizde kapsamlı bir sosyal güvenlik reformu tesis edilmiş olup sağlık hizmeti, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) eliyle sağlanmaktadır. Sigorta kapsamı 2020 yılı sonu itibariyle Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları için %99'a ulaşmıştır (SGK, 2020). Ülkemizde sigortalılar adına tüketilen ilaçların önemli bir miktarının geri ödeme kapsamında olması nedeniyle SGK, AİK konusunda önemli bir işleve sahiptir. İlk olarak 2003 yılında Bütçe Uygulama Talimatı ile ilaçların reçetelenme kurallarına dair düzenleme yapılmıştır (Resmi Gazete, 2003). Ayrıca Medulla sistemi aracılığı ile mükerrer reçetelemenin önüne geçilmiş, hangi ilaçların hangi branş tarafından raporlanabileceğine ve ilaçların temin sürelerinin denetlenmesine dair birtakım düzenlemeler bu sistem üzerinden kontrol altına alınmıştır.

Hekim: AİK'in paydaşları arasında en temel görev hekimlere aittir. Hastanın tanısını koyma, tedavisini planlayıp reçete etme yetkisi ve gücünü kullanması nedeniyle hekimler bu konunun odağındadır. Bu açıdan hekimlerin akılcı tedaviler planlaması önemlidir.

Hekimlerin bilgi, deneyim ve yaklaşım farklılıkları da tedavinin başarısını etkilemektedir. Tıp eğitiminin içeriği, branş farklılıkları, güncel tedavileri ve yeni ilaçları takip etme özellikleri ve gerektiğinde tedavi konusundaki alışkanlıklarını değiştirme eğilimleri, görev yapılan bölgenin demografik ve genetik farklılıkları da tedavi yaklaşımlarını etkileyen diğer önemli faktörlerdir. AİK yaklaşımına kolaylık sağlamak için hekimlere önerilen bir uygulama da sık karşılaştıkları hastalıklar için, klinik deneyimleri ve güncel bilimsel kanıtlar ışığında kişisel ilaç listelerini geliştirmeleridir. Bu listeyi hazırlarken göz önüne alınması gereken başlıca kriterler; etkinlik, uygunluk, güvenilirlik ile maliyet olmalıdır (Ataç, 2020).

Eczacı: AİK açısından diğer bir paydaş olan eczacılar; ilacın özelliklerine uygun şekilde tedarik edilmesi, depolanması, reçetede yer alan bilgilere göre doğru ve eksiksiz tesliminin yapılması, hastaya gerekli bilgilendirmenin yapılması, sorularının yanıtlanması, sosyal güvenlik sistemi kapsamında geri ödeme işlemlerinin yapılması süreçlerini uygun ve kontrollü bir şekilde yürütmekle yükümlüdür. Bu görev kapsamında eczacılar, hastanın hekim muayenesi sonrasında tedavisine başlamadan

önce son muhatap olacağı kişi olarak önemli bir kontrol noktası görevini yerine getirmektedir.

Eczacıların kritik öneme sahip olduğu bir diğer mevzu ise reçetesiz ilaç satışı olup bu konuda yapılan düzenlemelerin primer muhatabı olarak halkın uygun olmayan istekleri karşısında taviz vermeme ve kuralları uygulayabilmeleridir (Ataç, 2020).

Hemşire ve diğer sağlık personeli: Hekimlerin dışında diğer sağlık çalışanları da AİK açısından önemli bir rolü olan paydaşlardır. Özellikle yataklı sağlık tesislerinde hastalara uygulanan tedavilerde diğer sağlık personelinin özellikle de hemşirelerin bilgi, davranış ve tutumları önem arz etmektedir.

Hemşirelerin görevlerinden tanımlarından biri de, hekimler tarafından reçete edilen ilacın hastane eczanesinden temin edilmesi, belirlenen tedavi kapsamında belirlenen protokolle hastaya uygulanmasıdır. Tedavi uygulamaları sırasında sterilizasyon koşullarının uygun olmaması, ilacın zamanının yanlış planlanması, isteminin yanlış yapılması, uygun şekilde hazırlanmaması, yanlış ilaç veya hatalı dozun uygulanması ve atıkların uygun şekilde bertaraf edilmemesi gibi sorunlar söz konusu olabilir. Bu sorunların en aza indirilmesinde uygun algoritmaların ve klinik protokollerin oluşturulması önemlidir.

Yatan hasta ve yakınlarıyla en uzun süre temas halinde olan hemşirelerin oluşturacağı güven ilişkisi, ilaçların doğru kullanımına, tedavinin etkinliğine ve iyileşme sürecine önemli katkı sağlayacaktır. Ayaktan ya da yatarak tedavi gören hastaların reçete edilmemiş ilacın enjekte edilmesini talep etmeleri de yine hemşirelerin karşılaştığı sorunlar arasındadır. Hemşireler bu sorunu sorumlu doktor eşliğinde çözmek, gerekli açıklamaları ve bilgilendirmeleri yapmakla yükümlüdürler (Ataç, 2020).

Üniversiteler ve akademisyenler: Konunun bilimsel zeminde ele alınması gerekliliği, mevcut duruma yönelik araştırmaların yapılması ve kanıta dayalı müdahalelerin planlanması ihtiyacı gibi nedenlerle akademisyenler de AİK'nın paydaşları arasındadır.

Bütün sağlık çalışanlarına özellikle de doktorlara hem lisans eğitimlerinde hem de mezuniyet sonrası hizmet içi eğitimlerde güncel bilimsel bilgileri maksimum düzeyde aktarmak, hizmet sunumundaki gereklilikler için devletin otorite kurumları ile iş birliği içerisinde çalışmak, lisansüstü programların artmasıyla AİK konusunda çalışan akademisyenler yetiştirmek de üniversitelerin ve akademisyenlerin görev ve sorumluluğu kapsamındadır (Ataç, 2020 & Altındış, 2017).

Vatandaş: Sayısal büyüklüğü açısından en büyük hedef kitledir. Hastaların eğitim durumu, bilgisi, alışkanlıkları, önyargıları ile yaşadığı sağlıkla ilgili sorunları tedavi başarısını ve sürecini önemli derecede etkiler. Ancak halkın alışkanlıklarını değiştirmek, davranış değişikliği oluşturabilmek son derece zordur.

Hastaların ilaç yazdırma arzuları ve mutlaka ilaç kullanarak tedavi görme beklentileri yüksektir ve doğru yönetilmelidir. Bazen tedavide ilaca ihtiyaç olmayabileceği, hatta bazen ilaçsız, doğal savunma mekanizmasının aktifleşmesi ile daha kalıcı çözümler sağlanabileceği anlatılmalıdır. Tanı koymak uzun zaman alacaksa veya hiç tanı konamamışsa bu durumlardaki ampirik ilaç beklentisi ortadan kaldırılmalıdır. Hastanın hekimine güvenmesi, tıbbi şikâyetleri ile ilgili öyküsünü detaylı bir şekilde aktarması, tanı ve tedavi sürecine aktif katılması da ilaç talebine olan eğilimin azalmasına katkı sağlayacaktır.

Önemsinmesi gereken bir başka husus ise bireylerin hastalandıklarında ilk ne yaptıklarıdır. Hekim, diğer sağlık personeli veya eczacı tarafından yapılan bilgilendirmelere uyulmadan bilinçsizce uygulanan “kendi kendine tedavi” ya da “öz tedavi” de AOİK’ye iyi bir örnektir. Ülkemizde Özellikle doktora gitmeden ilaç kullanılması, benzer şikâyetler yaşandığında daha önce kendisinin veya bir başkasının fayda gördüğü ilacın kullanılması, medya ve iletişim araçlarının lanse ettiği ya da çevresindekilerin önerdiği ilaçların kullanılması gibi davranışlar sıklıkla görülmektedir. Bununla birlikte ihtiyacı veya endikasyonu olmadığı halde vitamin, mineral veya besin takviyesi gibi ürünleri kullanma istediği de toplumumuzda yaygınlaşmıştır. Doğal olan yan etkisizdir düşüncesi ile medikal ilaçlarla etkileşimi, dozu ve yan etkileri bilinmeden bitkisel ya da hayvansal desteklerin kullanımı da sık görülmektedir (Ataç, 2020).

Medya ve STK’lar: Görevleri ve faaliyetlerinden dolayı toplumun önemli bir kesimiyle sürekli temasta olan yapılanmalardır. Bu yapılar, doğru kullanılırsa toplumda sağlık okuryazarlığının gelişmesine, sağlıkla ilgili olumlu davranış modellerinin oluşmasına büyük katkı sağlayabilirler. Görsel, yazılı ve hatta son dönemin artan trendi dijital medya araçları ve STK faaliyetleri, AİK için doğru bilgi ve davranışların yayılmasını ve toplum tarafından kabul görmesini kolaylaştırabilir (Ataç, 2020 & Altındış, 2017).

2.8. Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımı

AIK ve AOİK kavramları ile ilgili çalışmalar yaygınlaştıkça ilk dikkat çeken ilaç grubu antibiyotikler ve tüketim oranları olmuştur. Çünkü gerekli olmadığı halde veya uygun olmayan şekilde antibiyotik kullanımının sonucunda mikroorganizmaların kazandığı direnç, artık giderek büyüyen ve tüm dünyada halk sağlığını tehdit eden bir problem haline dönmüştür. Reçete edilen antibiyotiklerin %50'si gereksiz ya da uygun olmayan kullanımdır ve sonuçlarıyla birlikte AOİK'a en önemli örnektir (Lahsoun vd., 2007).

Gerek toplumdan gerekse de hastaneden edinilen enfeksiyonlar; gereksiz antibiyotik kullanımı, yanlış antibiyotik seçimi, yanlış doz ve/veya yanlış yol seçimi gibi akılcı olmayan kullanımlar neticesinde gelişen antimikrobiyal direnç nedeniyle tedavi edilememekte ve hasta kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Antibiyotikler, akılcı bir şekilde uygulandığında enfeksiyon hastalıklarında sağ kalım oranını artırması, komplikasyonları ve kronikleşmeyi önlemesi, hastalık şiddetini ve süresini kısaltılması gibi nedenlerle kontrollü kullanımının sağlanması gereken en önemli ilaç grubudur.

Antibiyotiklerin gereksiz veya yanlış biçimde kullanılması sonucu mikroorganizmanın geliştirdiği direnç, üremesini durduran ya da öldüren antibiyotiğin varlığına rağmen bakterilerin üremesine ve enfeksiyon oluşturmaya neden olur. Bunun sonucunda antibiyotik dozu artırılrsa da çoklu uygulamalar yapılsa da en basit bakteriyel enfeksiyonun tedavisi bile mümkün olmayacaktır. Bu yalnızca antibiyotiği uygunsuz kullanan kişi için değil, herkes için dirençli bakteriyel enfeksiyon riskinde artışa neden olacaktır. Bu da daha fazla antibiyotik tüketimi, daha uzun süre hastanede yatış, daha fazla mortalite, morbidite ve maliyet demektir.

Mikroorganizmalar ve insanlar arasında 1930-1940'lı yıllarda başlayan ve büyük bir başarı sağlayan modern antimikrobiyal savaş, günümüzde her iki tarafın kuşandığı yeni yeni silahlarla ve her geçen süre artan bir hızla devam etmekte, ancak hasta aleyhine bir gelişim göstermektedir. İlaça dirençli patojenler artık, yaş, cinsiyet ve sosyo-ekonomik durumdan bağımsız olarak dünyanın her yerinde önemli bir tehdit olarak karşımızda durmaktadır. Bunun yanı sıra yaşlı nüfusun artması, immünsüpresif ilaç kullanımı, invaziv işlemlerin artması sonucu enfeksiyona yatkınlık gelişmesi de antibiyotik direncinin kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir. Başta kemik iliği nakil hastaları olmak üzere bağışıklık sistemini baskılayan tedavi alan hastalarda gerekli durumlarda profilaktik antibiyotik kullanımı, cerrahi profilaksinin yaygın oluşu

ve endikasyon olmaksızın geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, direnç gelişimindeki en önemli unsurlardandır. Ayrıca antibiyotik üreten firmaların, hekimin uzmanlık dalını göz ardı ederek, kontrolsüz ve yaygın biçimde antibiyotik kullanımını teşvik etmeleri, hastaların antibiyotik reçete edilmesini iyi hekimlik olarak görmeleri de hekimlerin sıklıkla antibiyotik reçete etmesine neden olmaktadır.

Ayrıca günümüzde tanı ve tedavi amacıyla invaziv işlemlerin yaygın bir biçimde uygulanması nozokomiyal enfeksiyonların daha sık ve kolaylıkla gelişmesine neden olabilmektedir. Antibiyotiklerin tarımda ve veterinerlikte kontrolsüz kullanımı, gıda yoluyla alınan antibiyotiklere karşı gelişen direnç de önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında daha da karmaşık direnç mekanizmaları geliştirmesi beklenen bakterilere karşı uygulanabilecek en etkin ve kolay yöntem akılcı antibiyotik kullanımıdır (TÜBA, 2017).

Bununla birlikte bugün dünyada var olan antibiyotiklerin yarısı 1950’li yıllarda keşfedilmiştir. Yeni antibiyotiklerin keşfi ve üretilmesi çok meşakkatli, çok zaman alıcı ve pahalı çalışmalar olduğu için artık ilaç firmaları yeni antibiyotik üretimi için çalışmamaktadır. Zaten antibiyotik direncinin azaltılabilmesi için kısa süreli ve kısıtlı kullanım alanı olan yeni antibiyotikler onaylanmaktadır. Ayrıca yeni antibiyotikler bulunsan bile az bir kısmı ilaca dirençli bakterilere etki edebilecek ve çok az ülkede kullanım ruhsatı alacaktır.

Akılcı antibiyotik kullanımının temel unsurları doğru ilacın, doğru endikasyonla, doğru dozda, doğru zamanda ve doğru yoldan uygulanmasıdır. Akılcı antibiyotik kullanımı; yan etkilerin azaltılması, tedavi maliyetlerinin düşürülmesine zemin hazırlayacak olup direnç gelişimin kontrolündeki en önemli, en temel adımdır. Bu nedenle antibiyotiğin uygun kullanım unsurları;

- 1.Doğru endikasyon
- 2.Uygun antibiyotik; etkili, güvenli, hastaya uygun, ucuz
- 3.Uygun doz ve süre
- 4.Uygun veriliş yolu; oral, parenteral
- 5.Hastanın bilgilendirilmesi
- 6.Tedavinin takibi olarak belirlenmektedir (Aksoy vd., 2015a)

2.9. Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Stratejiler

DSÖ tarafından 1977’de Temel İlaç Listesinin oluşturulması, dünyada AİK ile ilgili ilk adım olmuştur. Ancak kavramsal olarak AİK, ilk defa 1985 yılında Kenya-

Nairobi’de gerçekleştirilen DSÖ toplantısında “*kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre, uygun ilacı, uygun süre ve dozda, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle sağlayabilmeleri*” olarak tanımlanmıştır (WHO, 1985). Bu toplantı sonrasında belirlenen kriterler çerçevesinde DSÖ öncülüğünde dünya kamuoyu, AİK konusunu ülke gündemlerine taşımıştır.

AİK teşviki için 1989 yılında “Uluslararası Akılcı İlaç Kullanımı Ağı” kurulmuştur. Ayrıca DSÖ 2002 yılında AİK kullanımını teşvik için 12 temel madde yayınlamış olup tüm ülkelere tavsiye olarak bildirimlerini yapmıştır (World Health Organization, 2002). 2000 yılı itibarıyla 156 DSÖ üyesi ülke, ulusal düzeyde temel ilaç listesi kullanmaya başlamıştır (Aksoy vd., 2015a & Ekici vd., 2019).

DSÖ tarafından AİK’in teşvik edilmesi için belirlenen 12 temel madde:

1. İlaç kullanım politikalarının koordinasyonu için multidisipliner bir ulusal kurumun kurulması
2. Tanı ve tedavi rehberlerinin hazırlanması
3. İlk seçenek ilaçları içeren temel ilaç listesinin oluşturulması
4. Ülke içinde hizmet bölgeleri ve hastanelerde ilaç ve tedavi kurullarının kurulması
5. Mezuniyet öncesi ders programlarında probleme dayalı farmakoterapi eğitimlerinin verilmesi
6. Mesleki yeterlilik gereksinimi olarak hizmet içi tıp eğitimlerinin devamının sağlanması
7. Kurumsal izleme, değerlendirme ve geri bildirim sistemlerinin kurulması
8. İlaçlarla ilgili tarafsız bilgi kaynaklarının kullanılması
9. Ülke vatandaşlarına ilaçlar konusunda eğitim verilmesi
10. Etik olmayan mali desteklerden imtina edilmesi
11. Gerekli zorunlu düzenlemelerin yürürlüğe sokulması
12. İlaç ve personel kaynağını garanti altına almak için yeterli bütçe ayrılması

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA); 2006-2010 yılı hedeflerini, sağlığı koruyan tıbbi ürünlerin geliştirilmesi, bilimsel çalışmaların desteklenmesi konularına ayırmıştır. 2011’de halk sağlığı ihtiyaçlarını öncelikli tutmak, ilaçların güvenli ve akılcı biçimde kullanılmasını sağlamak amacıyla beş yıl sürecek bir yol haritası yayınlanmıştır. Bu doğrultuda insan ve hayvanların 2010-2015 yıllarında tedaviye cevapları takip edilecek, bilimsel çalışmalarla uygunlukları değerlendirilerek raporlandırılacaktır. 2015-2020 yılı stratejilerinde ise temel olarak

veterinerlikte kullanılan antimikrobiyaller dâhil insan ve hayvan sağlığına yönelik olası antimikrobiyal tehditler gündeme alınmış, küresel iş birliğinin gerekliliği vurgulanmıştır. 2020-2025 stratejileri ise COVID-19 dâhil tüm enfeksiyonlarda ilaçların mevcudiyeti ve ulaşılabilirliği, antimikrobiyal direnç ve buna bağlı sağlık tehditleri, veri analizi, dijital dönüşüm ve ağ stratejisidir (EMA, 2020).

Mevcut çalışmamızda yer verdiğimiz literatür incelemelerine ve ülkemiz politikaları sonuçlarına dayanarak, tüm dünyada antibiyotik direncinin önüne geçmek için alınması gereken en minimum düzeydeki önlemler aşağıdaki gibi özetlenebilir (Tablo 2.9.1).

Tablo 2.9.1 *Antibiyotik Direncini Önlemede Ortak Küresel Stratejiye Dair Öneriler*

- Sağlık çalışanlarının ve toplumun bilinçlendirilmesi için ortak eğitim programlarının oluşturulması
- Enfeksiyondan korunma yollarının küçük yaşta öğretilmesi için eğitim sistemi içine alınması, ailelere STK'lar ve medya aracılığı ile geniş kapsamlı eğitimlerin sunulması
- Enfeksiyonun türüne göre aşılama, alternatif ilaç kullanma, izolasyon önlemleri konusunda protokollerin oluşturulması
- Antibiyotik reçetelendirmesi için antibiyogram yapılması ve hızlı tanı kitlerinin kullanımının yaygınlaştırılması
- DSÖ önderliğinde tüm ülkelerden katılan alanında uzman kişilerce dünya enfeksiyon önleme komitesinin kurulması ve ortak hareket refleksinin geliştirilmesi
- Tüm ülkelerin araştırma ve geliştirme çalışmalarına katılabilmesi için ortak bütçe oluşturulması ve çalışmaların tek merkezden yürütülmesi
- Cerrahi profilaksi, nakil işlemi ve immunsupressif ilaç kullanımı gerektiren durumlar başta olmak üzere özellikle enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda kullanılmak üzere yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesi ve kullanımının sıkı denetlenmesi
- Tarımda antibiyotik kullanımının kısıtlanması, organik tarımın teşvik edilmesi, çiftçilerin eğitilmesi
- Hayvanlarda da antibiyotik kullanımı ve direnç sürveyansının yapılması
- Tüm ülke hükümetlerinin birlikte hareket etmesi için acilen iş birliği içinde çalışmasının sağlanması

2.10. Türkiye’de Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Çalışmalar

Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de DSÖ rehberliğinde AİK faaliyetleri başlatılmıştır. Bunların belli bir kısmı akademik, eğitim, araştırma, STK faaliyetleri vb. adlar altında yapılırken, önemli bir kısmı da Sağlık Bakanlığı’nın öncülüğünde ve desteğiyle yapılagelen faaliyetlerdir. Özellikle 1990’lı yıllarda başlatılan bu faaliyetler kapsamında Sağlık Bakanlığı, çalışmalarda düzenleyici, uygulayıcı veya destekleyici olarak rol almaktadır. Bu kapsamda bakanlık bünyesinde bir yandan teşkilatlanma çalışmaları yürütülürken, diğer yandan eğitim ve araştırma faaliyetleri desteklenmiştir.

Ülkemizde uygulanan AİK strateji örnekleri:

- Reçete Bilgi Sistemi (RBS) ile aile hekimlerinin reçetelerinin izlenmesi
 - Tüm Türkiye’de sağlıkçıların eğitimi
 - Reçetesiz antibiyotiğe erişimin engellenmesi
 - Bilimsel toplantılarda AİK oturumlarının yasal düzenleme ile zorunlu hale getirilmiş olması,
 - AİK konusunda toplumsal farkındalığı artırmaya yönelik aktiviteler
 - Bilimsel aktiviteler (toplantılar, çalıştaylar, e-bültenler, surveyans raporları vs)
- (Aksoy vd., 2021)

Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmüş bazı çalışmalar (Aksoy vd., 2015a & Ekici, 2019 & Toklu vd., 2010 & DSÖ, 2004):

- Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü 1993 yılında “Akılcı İlaç Kullanımının Alfabetesi” kitabını yayınlamıştır.
- 1997’de İkinci Sağlık Projesi kapsamında, AİK’i yaygınlaştırabilmek amacıyla insan kaynaklarını geliştirmeye yönelik Hollanda Groningen Üniversitesi tarafından “AİK Eğitici Eğitimi” programı düzenlenmiştir.
- 1998-99 Orta Vadeli İş Birliği Programı kapsamında DSÖ işbirliği ile Sağlık Bakanlığınca AİK’in yaygınlaştırılması için çalıştaylar düzenlenmiş, bilgilendirme faaliyetleri yapılmıştır.
- 1999 yılında Sağlık Bakanlığı- İEGM ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü’nün desteği ile “*Türkiye’de AİK İlkelerinin Yerleştirilmesinde Farmakoterapi Eğitimi ve Klinik Farmakolojinin Yeri Çalışma Toplantısı*” düzenlenmiştir.
- Aile hekimlerinin farkındalığını artırmaya yönelik Sağlık Bakanı adına hazırlanmış mektuplar gönderilmiştir.
- “Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu”, İngiliz Tıp Birliği ve İngiltere Kraliyet

Farmasötik Derneği'nin bir yayını olan ve hekim ve eczacılara yönelik bir formüller olan İngiliz Ulusal Formülleri kitabının uyarlanması ile hazırlanmış olup ilk baskısı 1999 yılında, 6. Baskısı 2011 yılında yayınlanmıştır (Akıcı, 2019).

- “Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri” 2002’de yayınlanmış olup rehberin bir sonraki revizyonu 2012 yılında hazırlanmış ama uygulamaya girmemiştir.
- 2002-2003 yılları arasında DSÖ’nün “Reçete Yazma Rehberi”, “Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi” ve “Akılcı İlaç Kullanımı Konusunda Halk Eğitimi Kitabı” ve ilgili diğer kaynaklar Türkçeye çevrilerek basılmıştır.
- 2006 yılında ise Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü gerekli politikaların geliştirilmesi için AİK Çalıştayını düzenlemiş ve 2010 yılında Ulusal AİK Koordinasyon Kurulu kurulmuştur.
- Eczacılıkta AİK eğitimi başlatılmıştır. “Uzaktan Erişimle AİK Eğitimi” programı 2010 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılmıştır.
- 2011’de Sağlık Bakanlığı’nın ev sahipliğinde DSÖ, Sağlık Ekonomi ve Politika Birliği, Harvard Nüfus Etütleri, Boston Halk Sağlığı Okulu, INRUD ve Karolinska Enstitüsü’nün katkısıyla Antalya’da “International Conference for Improving Use of Medicines (ICIUM), Uluslararası İlaç Kullanımını Geliştirme Konferansı” yapılmıştır (Beran vd., 2011).
- Sağlık Bakanlığı, AİK ile ilgili pek çok eğitim faaliyeti düzenlemiş veya düzenlenmesine destek olmuştur. Bu vesile ile AİK konusunda çeşitli platformlarda efor sarf eden ve çoğu hekimlerden oluşan, AİK konusunda yetkin insan gücü havuzu da oluşturulmuştur.
- 2010 yılında yine Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde “Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü” kurulmuştur. Akabinde Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü koordinasyonunda 81 İlde AİK İl temsilcileri belirlenmiş ve illerde AİK faaliyetleri yürütülmeye başlanmıştır.
- 2 Kasım 2011 tarihli “Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükümde Kararname” ile TİTCK kurulmuştur. Ardından Mart 2012’de de TİTCK yapısı içinde “Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi” oluşturulmuştur.
- AİK ile ilgili faaliyetler planlanırken ve yürütülürken alanında uzman akademisyenlerin ve kamuda yer alan paydaşların görüş ve önerileri dikkate

alınmaktadır. Bu nedenle DSÖ küresel planında yer alan 12 temel ilke göz önüne alınarak Bakanlıkça hazırlanan “AİK Ulusal Eylem Planı 2014-2017” kapsamında alanında uzman akademisyenlerden, sorumlulukları olan paydaşlardan ve kamu kurum/kuruluşlarından temsiliyetin sağlandığı “AİK Bilimsel Danışma Kurulu” oluşturulmuştur.

- AİK konusunda hekimler için “Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni” hazırlanmış ve ilk sayısı 1 Ekim 2014 tarihinde çıkarılmıştır. Bu bültenler aylık olarak www.titck.gov.tr ve www.akilciilac.gov.tr internet adreslerinde yayımlanmaktadır. Ayrıca halka yönelik bilgilendirme broşürleri ve afişler hazırlanmakta ve bunlar ilgili yerlere dağıtılmaktadır.
- AİK Ulusal Eylem Planı 2014-2017’nin devamı niteliğinde çalışmalar sürdürülmekte olup Sağlık Bakanlığı tarafından 15-16 Mart 2018’de “AİK Ulusal Eylem Planı 2018-2022 Çalıştayı” gerçekleştirilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2018a).
- Toplumun antibiyotik tüketimi konusunda bilinçlendirilmesini sağlamak üzere 2018 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından “Akılcı Antibiyotik Kullanımı Medya Kampanyası” yürütülmüştür (Sağlık Bakanlığı, 2018b).

2.11. Reçete Bilgi Sistemi

DSÖ’nün AİK ile alakalı 12 ana faaliyet başlığından biri, kurumsal izleme, değerlendirme ve de geri bildirim sistemlerinin kurulmasıdır. Bu kapsamda 2010 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde AİK’in artırılması amacıyla Dünya Bankası desteğiyle Reçete Değerlendirme Projesi (RDP) başlatılmıştır. Bu proje ile AHBS üzerinden verilerin alınarak tüm aile hekimlerinin reçetelerinin izlenmesi, değerlendirilmesi ve kendi reçeteleri ile ilgili geri bildirimlerin yapılabilmesine imkân sağlayan elektronik bir sistem oluşturulmuştur. Otuz iki ilde yapılan pilot uygulamanın başarılı olması sonucu ülke geneline yaygınlaştırılan bu sisteme “Reçete Bilgi Sistemi (RBS)” adı verilmiştir. RBS ile doktorların elle yazdığı reçetelerin sebep olduğu sorunların önemli bir kısmı ve hekim-hasta-eczacı arasındaki yanlış anlaşılmalara sebebiyet veren olaylar ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca hekimlere, illere ait Türkiye geneli istatistiklere ve illere ait dönemsel eğilim gösteren analizlere ulaşmak mümkün olmuştur (Atila ve Barışık, 2017). 2013 yılının başı itibarıyla tüm sağlık kurumlarında e-reçete uygulaması başlatılmış ve Sağlık.NET’den alınan verilerle tüm doktorların reçetelerinin izlenebilmesi, değerlendirilebilmesi ve yazdıkları reçeteler ile ilgili hekimlerin bilgilendirilmesi sağlanmıştır. Sağlık.NET, sağlık kuruluşlarında

elektronik sistemlerde üretilen verileri, üretildikleri noktadan standartlara uygun olarak toplamayı, toplanan verilerden tüm yararlanıcıların ihtiyacına yönelik bilgiler üreterek sağlık hizmetlerinin verimini ve kalitesini arttırmayı hedefleyen, entegre, güvenli, hızlı ve geliştirilebilen bir bilgi ve iletişim platformudur (Sağlık Bakanlığı, n.d.).

RBS; il, ilçe, hastane, ASM ve hekim bazında farklı parametrelerde analiz ve değerlendirmeler yapılabilmesini sağlamaktadır. Örneğin RBS verilerine göre; antibiyotik bulunan reçete yüzdesi parametresinde Gaziantep %57,6 ve %55,5 oranları ile 2011 ve 2012 yıllarında ilk sırada yer almış ve bu kapsamda AOİK'nin nedenlerini belirlemek, aksayan yönlerle ilgili tespit ve düzeltici faaliyetlerde bulunmk amacıyla pilot il olarak seçilmiştir. Bölgeye yapılan saha ziyaretleri ve düzenlenen farkındalık artırma toplantılarının etkisiyle Gaziantep'in antibiyotik reçeteleme yüzdesinde düşüş olduğu saptanmış, oran 2015 yılında %45,8, 2016 yılında %40,5'ye gerilemiştir (Aksoy, 2018).

RBS üzerinden ülkemizdeki tüm aile hekimlerinin kendi reçeteleri ile ilgili analizleri ve değerlendirmeleri görebilmeleri için gerekli teknik çalışmalar tamamlanarak, 2013 yılının Kasım ayı itibariyle 22.000 aile hekimine reçeteleri ile ilgili bilgilendirme yapılmaya başlanmıştır (TİTCK, 2015).

2.12. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017

AİK'i destekleyecek faaliyetlerin yürütülmesi için koordinasyon ve iş birliğinin sağlanması, tüm ilgili taraflarda AİK ile ilgili farkındalıklarının, bilgilerinin ve bilinç düzeylerinin artırılması ve davranış değişikliği oluşturulması amacıyla sorumluluk sahibi tüm tarafları kapsayacak şekilde "AİK Ulusal Eylem Planı 2014-2017" hazırlanmış ve 30 Ocak 2014 tarihinde uygulamaya konulmuştur. Ulusal Eylem Planı; 6 başlık, 20 stratejik hedef ve toplam 99 faaliyetten oluşmaktadır. Hekim, eczacı, diğer sağlık personeli, halk ve ilaç sektörünün eylemleri ayrı başlıklarda ele alınmıştır. Eylem planı çerçevesinde alınan önlemlerden en dikkat çekici olanı antibiyotiklerin eczanelerde reçetesiz satılmasının yasaklanması olmuştur. Her başlık için idari değişiklikler, planlama, tanıtım, eğitim ve izleme-değerlendirme olmak üzere alt başlıklarda faaliyetler planlanmıştır. Bu Eylem Planı kapsamında planlanan her bir faaliyet için sorumlu kurum/kuruluş(lar), iş birliği yapılacak kurum/kuruluş(lar), beklenen faydalar, hedef(ler), izleme ve kontrol için sağlanacak veri ve ilerleme göstergeleri belirlenmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2014).

2.13. Tüketim Verilerinin Hesaplanmasında Anatomik Terapötik Kimyasal- Tanımlanmış Günlük Doz (ATC-DDD) Metodolojisi

RBS ile reçete verilerinin analiz edilip değerlendirilmesi, ülkemizdeki ilaç tüketim verilerinin ATC-DDD metodolojisine göre hesaplanması TİTCK tarafından yürütülmektedir.

ATC-DDD hesaplamaları, DSÖ tarafından geliştirilen, önerilen, yönetilen ve DID biriminden ifade edilen, tüketim verilerinin doğru bir şekilde sunulup karşılaştırılabildiği bir metodolojidir. Bu metod, ilaç tüketim istatistiklerinin doğru şekilde sunulması ve karşılaştırılmasına da imkân sağlamaktadır.

Bu yöntem kullanılarak antibiyotiklere ait 2011 yılı tüketimi, Kıtalararası Pazarlama Servisi-Sağlık (IMS-Health) verileri ile hesaplanmıştır. Elde edilen hesaplamalarla, DSÖ ve Belçika'daki Antwerp Üniversitesi'nin işbirliği ile koordine edilen "Doğu Avrupa Ülkelerinde Antibiyotik Kullanımı: Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi Koordinatörlüğünde Çapraz-Ulusal Veri Tabanı Çalışması"na katılım sağlanmıştır. Bu çalışmada Avrupa Birliği üyesi olmayan, DSÖ'nün Avrupa bölgesinde yer alan ve ülkemizin de içinde bulunduğu 13 ülkenin ulusal antibiyotik kullanım verileri, ATC/DDD metoduyla analiz edilmiş ve DID biriminden açıklanmıştır. Bu çalışmaya katılım sağlamış ülkeler arasında, 42,28 DID ile Türkiye ilk sırada yer alırken 15,2 DID ile Ermenistan son sırada yer almıştır. Bu çalışmanın verilerine göre, penisilin kombinasyonları, makrolidler, sefalosporinler ve spesifik olarak 2. kuşak sefalosporin kullanımının da en yüksek Türkiye'de olduğu saptanmıştır (Versporten vd., 2014).

2014 yılında, Sağlık Bakanlığı; Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun koordinasyonunda TİTCK, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ve alanda uzman akademisyenlerin katılımı ile "Ulusal Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Antimikrobiyal Direnç Stratejik Eylem Planı" çalışmalarını başlatmıştır. Ülkemizdeki tüm ilaç gruplarına ait tüketimlerin ATC-DDD metodolojisiyle hesaplaması ile ilgili çalışmaların yanısıra Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumuna, mevcut haliyle Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğüne bağlı tüm hastanelerin bu metod ile hesaplanan 100 yatak başına düşen antibiyotik tüketiminin hesaplanması ve bu hastanelere geri bildirim yapılması ile ilgili teknik çalışmalar sürdürülmektedir (TİTCK, 2015).

2.14. SGK Tarafından Yapılan Düzenlemeler

Şubat 2003’de Bütçe Uygulama Talimatı (BUT) ile bazı antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları uzmanı olma şartı ile reçete edilebileceği şeklinde düzenleme yapılmıştır. 2005 mali yılı bütçe uygulama talimatının eklerinde yer alan; EK-2 sayılı “Hasta Katılım Payından Muaf İlaçlar Listesi”; EK-2/A sayılı “Antibiyotik Reçeteleme Kuralları Listesi”, “Sistemik Antimikrobik ve Diğer İlaçların Reçeteleme Kuralları” başlığı ile; EK-2/B sayılı “Sadece Yatan Hastalarda Kullanımı Halinde Bedelleri Ödenecek İlaçlar Listesi” ve EK-2/C sayılı “Ayakta Tedavide Sağlık Kurulu Raporu ile Verilebilecek İlaçlar Listesi” yeniden düzenlenerek, aynı liste numaraları ile birlikte yayımlanmıştır. Bu talimatta, enfeksiyon hastalıkları uzmanının onayını gerektiren antibiyotikler, reçetelemede uyulacak kurallar ayrıntılı belirtilmiştir (Resmi Gazete., 2005). 28 Nisan 2021 yılında yapılan düzenleme ile de Madde-27 ve Madde-29 ile 3. kuşak sefalosporinlerin endikasyonları, kullanım süreleri ve katkı payından muaf tutulma şartları belirlenmiştir (Resmi Gazete., 2021).

Antibiyotiklerin reçeteleme şartları, endikasyonları, kuralları, kullanım süreleri ve muafiyet durumlarının belirlenmesi, enfeksiyon hastalıkları uzmanının onayını gerektiren antibiyotiklerin sınıflandırılması ile antibiyotiklerin kontrollü kullanımında önemli adımlar atılmıştır. Antibiyotik reçetelemesi konusunda getirilen kısıtlamalara ek olarak yapılan eğitimler ile hekimler bilinçlendirilmiş ve AİK konusunda duyarlılık ve dikkatleri artırılmıştır. İlaç tanıtımı ve reklamlarına yönelik kısıtlamalar da, antibiyotiklerin seçiminde endikasyonlar yönünde daha duyarlı olunmasına katkı sağlamıştır.

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Tanımlayıcı türde olan bu araştırmada, Sağlık Bakanlığı TİTCK'nın RBS'de yer alan 2011-2019 yıllarına ait antibiyotik reçetelerine dair veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

3.2. Veri Toplama Prosedürü

Araştırmamız için gereken verilerin başlıkları tasnif edilerek Eylül-Aralık 2020 döneminde TİTCK'dan resmi yazışma ile talep edilmiştir. Halka açık kaynaklardan elde edilen verilere ise internet arama motorlarında “antibiyotik içeren reçete sayısı, akılcı antibiyotik kullanımı, akılcı antibiyotik kullanımı verileri, akılcı antibiyotik kullanımı sonuçları ve ATC sınıflandırma sistemi” anahtar terimleri kullanılarak ulaşılmıştır.

Seksen bir ildeki aile hekimlerinin 2011-2019 yılları arasındaki RBS'ye kayıtlı reçete verileri TİTCK tarafından paylaşılmış olup, veriler antibiyotikler açısından derlenerek tablo 3.1.'de detayları gösterilmiştir.

Tablo 3.1 2011-2019 Yılları Arasında Aile Hekimlerinin Antibiyotik Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Amacıyla RBS Sisteminden Elde Edilen Veri Başlıkları

Veri	Yıl
Cinsiyete göre toplam reçete sayısı ve antibiyotik olan reçete sayısı	2013-2019
Yaşa göre toplam reçete sayısı ve antibiyotik olan reçete sayısı (0-80 yaş her yaş için ve 80 yaş üzeri toplam olacak şekilde)	2013-2019
İllere göre toplam reçete sayısı, antibiyotik olan reçete sayısı	2011-2019
Aile hekimleri tarafından ATC-5 düzeyinde ilk 50 sırada en sık reçete edilen antibiyotiklerin bulunduğu reçete sayısı, kalem sayısı, kutu sayısı	2011-2019
Reçete edilen J01 sistemik antibiyotiklerin kalem sayısı ve kutu sayısı	2011-2019
Aile hekimleri tarafından antibiyotiklerin yer aldığı reçetelerde en sık yazılan ilk 100 ICD-10 tanı kodu, bu tanıların yer aldığı reçete sayısı	2013-2019
ATC/DDD metodolojisine göre tüketim değeri	2011-2019
ATC/DDD metodolojisine göre ATC-3 düzeyine göre tüketim değeri	2011-2019
ATC/DDD metodolojisine göre ATC-5 düzeyine göre tüketim değeri	2011-2019
Sistemik antibakteriyellerin tüketiminin, il düzeyindeki DID dağılımı	2011-2019
ATC/DDD metodolojisine göre il bazında ve istatistiki bölge birimleri sınıflandırma sistemine göre antibiyotik tüketimi	2011-2019
Toplam ilaç satış ve antibiyotik satış verisi (kutu, TL, yüzde)	2011-2019

3.3. ATC Sınıflandırma Sistemi

Norveçli bilim insanları tarafından geliştirilen ve daha sonra DSÖ tarafından sürdürülen bir sınıflandırma sistemi olan ATC Sınıflandırma Sistemi; ilaçların vücutta etki ettikleri doku, organ, sistemlere ve terapötik, kimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre gruplandırılıp kodlandığı bir sistemdir. Bu sistemde ilaçlar etken maddelerine göre 5 (beş) seviyede sınıflandırılmaktadır. Birinci seviyede 14 anatomik veya farmakolojik grup bulunmaktadır (Şekil 3.3.1). Bu sınıflandırma sistemine göre antibiyotikler J grubunda yer almaktadır (TİTCK, 2011).



Şekil 3.3.1 ATC Sınıflandırma Sisteminin 5 Ayı Seviyede Alt Grupları

ATC sınıflandırma sistemine göre örneğin;

- 1.seviye, anatomik ana grup: Sinir sistemi (N)
- 2.seviye, terapötik alt grup: Analjezikler (N02)
- 3.seviye, farmakolojik alt grup: Opioidler (N02A)
- 4.seviye, kimyasal alt grup: Doğal opium alkaloidleri (N02AA)
- 5.seviye, kimyasal etkin madde: Morfin (N02AA01)

Tablo 3.3.1 ATC-1 Seviyesinde İlaçların 14 Ana Grubu

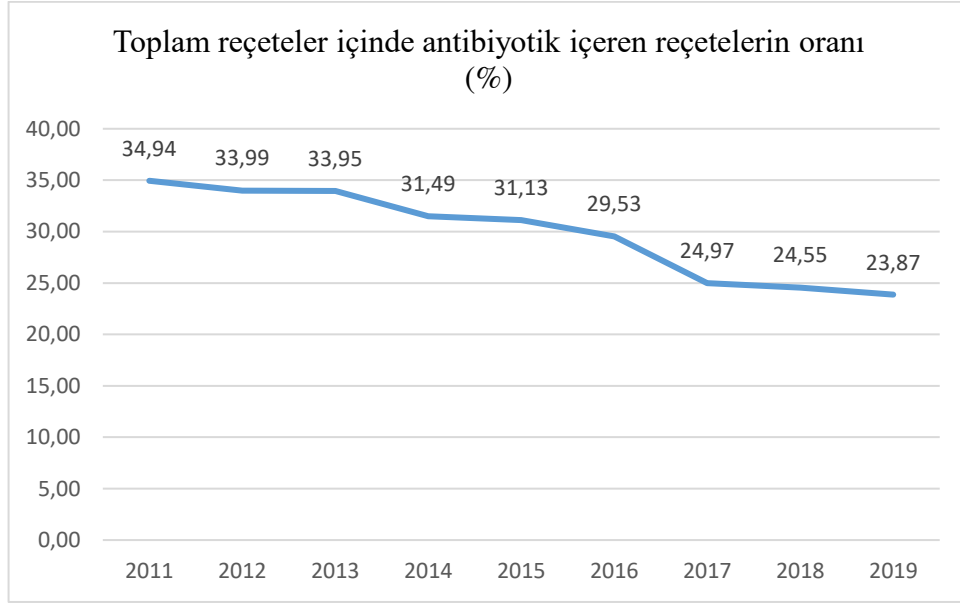
ATC Sınıflandırma Sisteminde 14 Ana Grup (ATC-1)
A-Sindirim sistemi ve metabolizma
B-Kan ve kan oluşturan organlar
C-Kardiyovasküler sistem
D-Dermatolojikler
G-Genitoüriner sistem ve seks hormonları
H-Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülin hariç
J-Sistemik kullanılan antiinfektifler
L-Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar
M-Kas iskelet sistemi
N-Sinir sistemi
P-Antiparazitik ürünler, insektisitler, repellantlar
R-Solunum sistemi
S-Duyu organları
V-Diğer

TİTCK'dan alınan verilerle Türkiye genelinde aile hekimleri tarafından yazılan tüm reçetelerin ve en az bir antibiyotik içeren reçetelerin sayısı üzerinden antibiyotik içeren reçete yüzdesi hesaplanmıştır. Ayrıca, 2011-2019 yılları itibari ile her yıl için ayrı olmak üzere hekimlerin oluşturdukları reçetelerdeki antibiyotikler için kalem ve kutu sayısı verileri incelenerek reçetelenen ilaçlar arasında antibiyotikler kalem ve kutu yüzdeleri ile hesaplanmıştır. Bu verilere göre en çok kullanılan 10 antibiyotiğin dağılımı Türkiye geneli için tespit edilmiş ve grafiklerle gösterilmiştir. Bununla birlikte yaş grupları oluşturularak yaş grupları ve cinsiyete göre antibiyotik içeren reçete sayıları çıkarılarak tablolastırılmıştır. Çalışmamızda geçen kalem sayısı, bir reçetede yer alan farklı ilaç sayısını; kutu sayısı ise her bir ilacın reçetelenen kutu sayısını ifade etmektedir. Maliyet ise, Türkiye genelinde yıl bazında hekimlerin oluşturdukları reçetelerde bulunan antibiyotiklerin toplam maliyetini ifade etmektedir.

Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri, evreni tanımlayacak şekilde sayı, yüzde ve oran parametreleri kullanılarak oluşturulmuştur. Tüm hesaplamalar ve grafik çizimleri Microsoft Excel programı ile çalışılmıştır. P değeri <0.05 ise istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

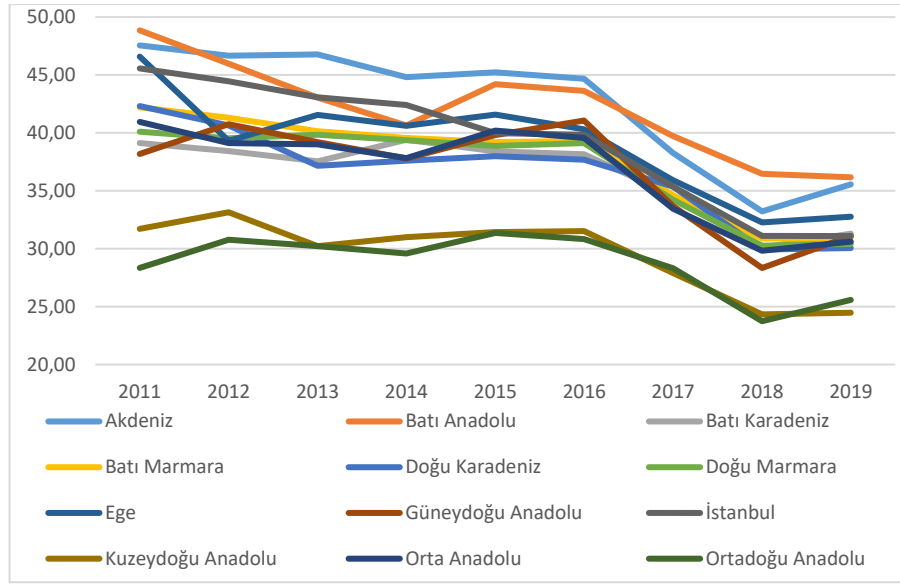
4. BULGULAR

2011-2019 yıllarında RBS sisteminden elde edilen toplam reçeteler içerisinde antibiyotik verilen reçetelerin yüzdeleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Bu oranlara göre 2011 yılında birinci basamak sağlık hizmetlerinde tüm reçetelenen ilaçlar içerisinde en az bir antibiyotik bulunan reçetelerin oranı %34,94 iken 2019 yılında %23,87 düzeyine kadar gerilemiştir. Tüm reçeteler içinde antibiyotik içeren reçetelerin oranının yıllara göre azalma durumu grafik bazında da Şekil 4.1.’de tanımlanmıştır.



Şekil 4.1 Yıllara Göre Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Sayısı Ve Antibiyotik Verilen Reçete Sayısı İle Antibiyotik Verilen Reçetelerin Toplam Reçeteler Arasındaki Oranı (%), Türkiye, 2011-2019

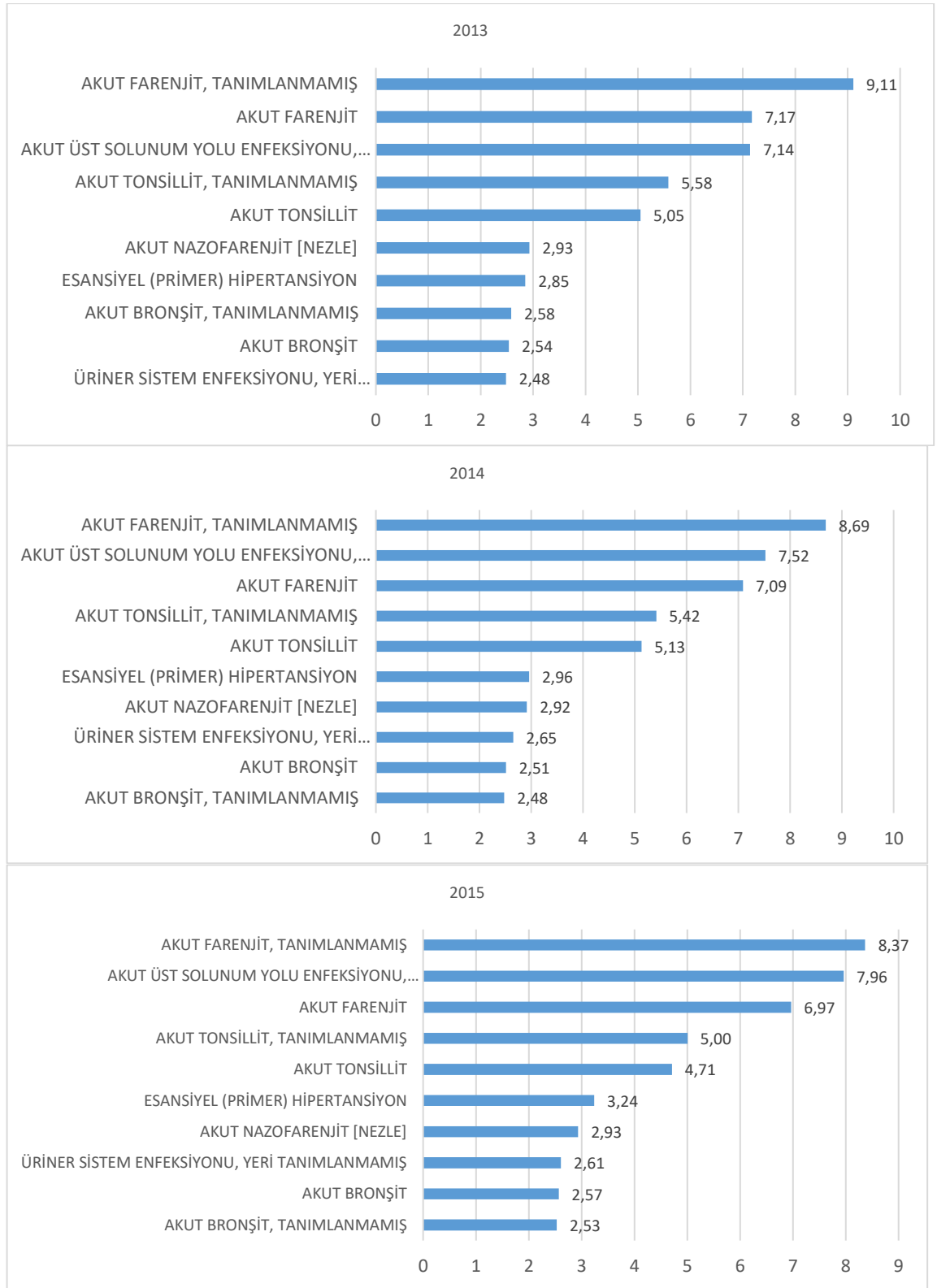
TİTCK verilerine göre antibiyotik reçetelerinin ülkemizdeki bölgesel dağılımına bakıldığında da yıllar içinde tüm bölgelerdeki azalma trendi görülmektedir. Özellikle Akdeniz ve Batı Anadolu bölgesinde diğer bölgelere göre toplam antibiyotik tüketiminin daha yüksek olduğu, ancak antibiyotik içeren reçete oranlarındaki en belirgin düşmenin de yine Akdeniz Bölgesinde olduğu görülmektedir (Şekil 4.2). Ayrıca yine TİTCK verilerine göre antibiyotik içeren reçete oranına göre iller sıralandığında, Şanlıurfa, Adana, Gaziantep, Diyarbakır ve Mardin illerinde en yüksek seyrettiği söylenebilmektedir.



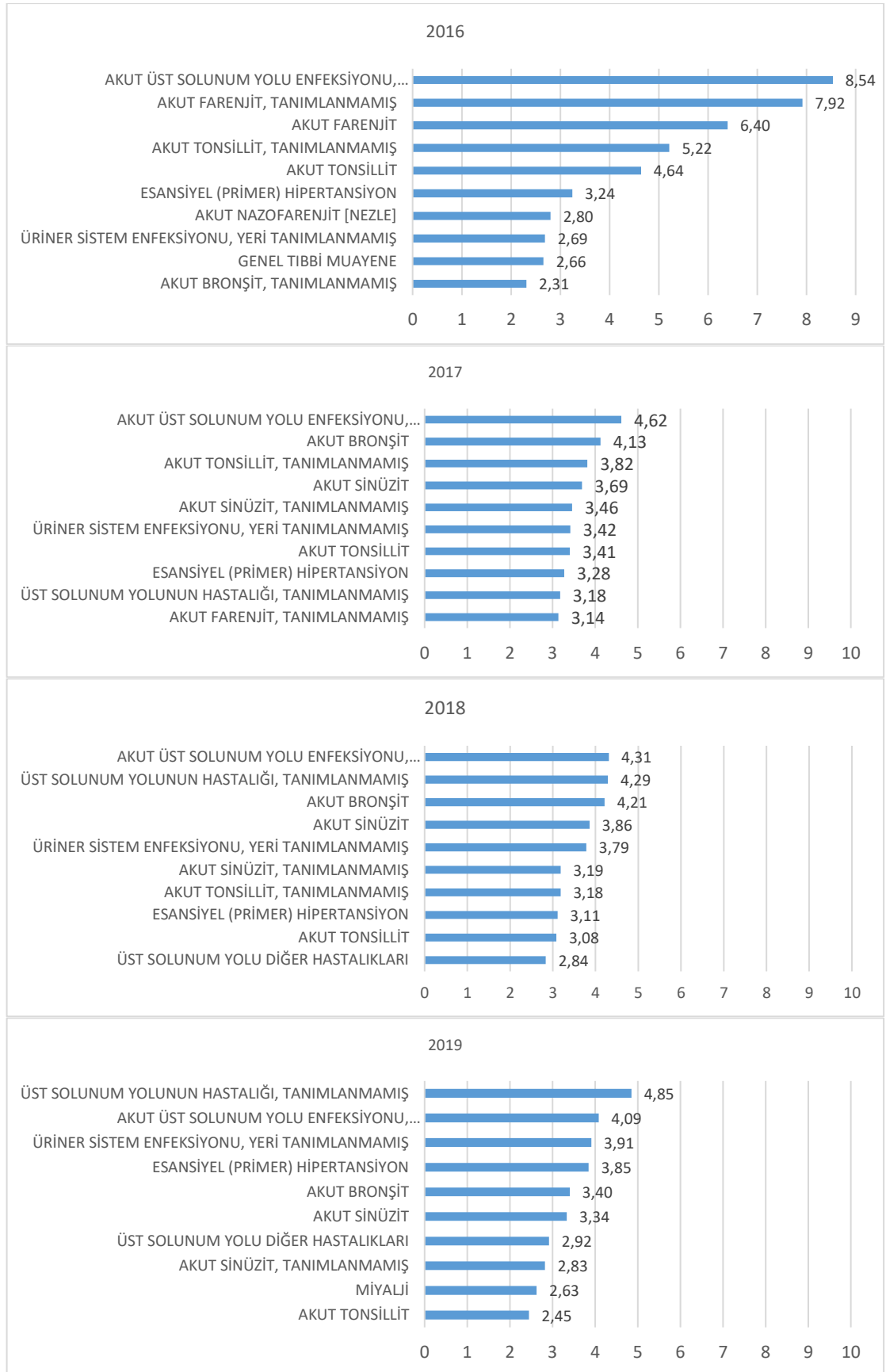
Şekil 4.2. J01 grubu antibiyotiklere ait tüketim trendinin bölgelere göre dağılımı, DID, 2011-2019

Reçetelerdeki antibiyotik kalem sayılarına göre en fazla reçete edilen 5 antibiyotik yıllar bazında değerlendirildiğinde; ilk sıralarda amoksisilin ve enzim inhibitör kombinasyonları, sefdinir ve sefuroksim, klaritromisin, sefiksim, sultamisilin yer almaktadır.

Ayaktan hastalarda ICD10 tanı koduna göre en fazla antibiyotik reçete edilen ilk 10 tanıya ilişkin veriler ve bu verilerin yıllar içindeki dağılımı aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.3). 2013-2015 yıllarında akut farenjit tanısı ile ampirik antibiyotik başlama (kültür ve antibiyogram sonuçları olmadan) oranları sırasıyla %9,11, %8,69, %8,37'dir. 2016 yılı sonrası en yüksek antibiyotik reçete edilen tanı akut üst solunum yolu enfeksiyonları (tanımlanmamış) (J06.9) olmuştur. Akut farenjit (J02), akut sinüzit (J01) tanıları tanımlanmış olarak reçetelendirilmiştir. 2016 yılında %8,54 olan tanımlanmamış akut üst solunum yolu enfeksiyon (J06.9) oranı, 2017 yılı ve sonrasında %4,62, %4,31, %4,09'dir. Tanımlanmamış akut farenjit (J02.9) oranı 2016 yılında %7,92 olup 2017 yılında %3,14 olmuş, sonraki yıllarda ilk 10 tanı arasında yer almamıştır.



Şekil 4.3 Yıllara Göre En Fazla Antibiyotik Yazılan İlk 10 Tanıya İlişkin Yüzdelere, Türkiye, 2013-2019



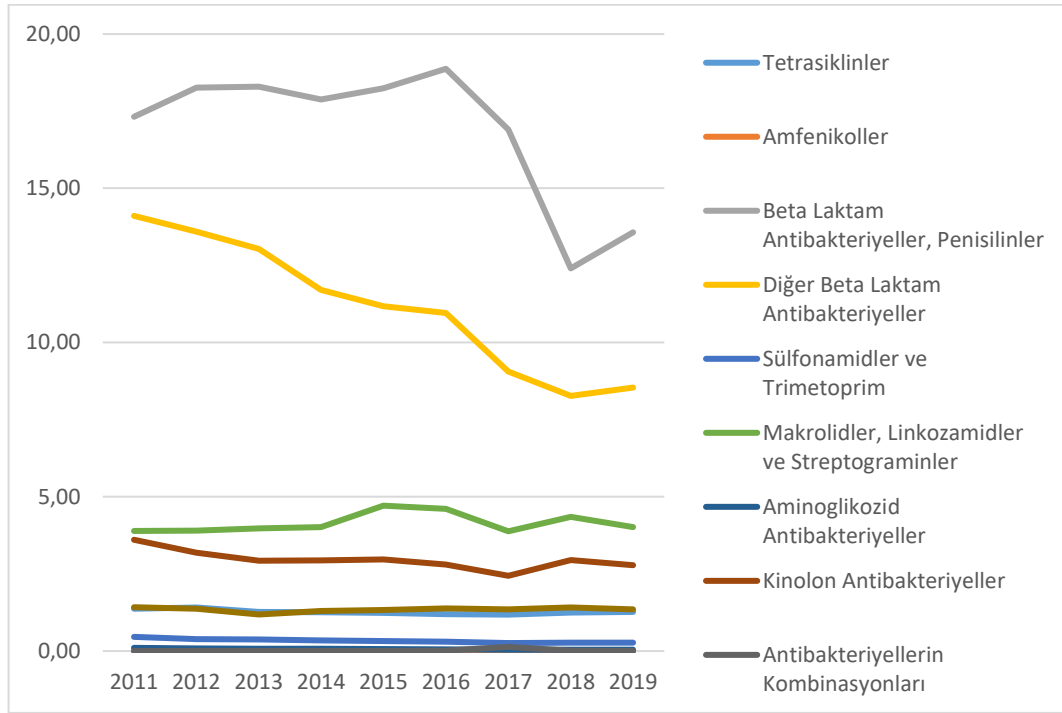
Şekil 4.3 (devam) Yıllara Göre En Fazla Antibiyotik Yazılan İlk 10 Tanıya İlişkin Yüzdelere, Türkiye, 2013-2019

2011-2019 yıllarında ATC-3 Koduna göre reçete edilen antibiyotiklerin ATC/DDD metodolojisine göre tüketim değerleri Tablo 4.3’de görülmektedir. 2011 yılından itibaren tüm antibiyotiklerin tüketim miktarı giderek azalmış ve 2011 yılında toplamda 42,28 DID olan tüketim değeri 2019’da 31,86’ya düşmüştür. Aile hekimleri tarafından en fazla reçetelendirilen betalaktam antibiyotikler ve penisilinlerin (J01C kodlu), tüketim değeri 2011 yılında 17,32 DID iken 2018 ve 2019 yıllarında sırasıyla 12,40 ve 13,57’ye inmiştir. J01D kodlu diğer betalaktam antibiyotiklerin tüketim değeri de 2011 yılında 14.11 DID iken, 2018 ve 2019 yıllarında sırasıyla 8,27 ve 8,54 olmuştur.

Tablo 4.3 *ATC-3 Düzeyinde Sınıflandırılmış Antibiyotiklerin ATC/DDD Metodolojisine Göre Yıllar İtibarıyla Tüketim Değerleri, DID, 2011-2019*

ATC3 KOD	ATC3 ADI	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
J01A	Tetrasiklinler	1.37	1.41	1.27	1.25	1.24	1.19	1.18	1.25	1.27
J01B	Amfenikoller	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
J01C	Penisilin grubu betalaktam antibiyotikler	17.32	18.26	18.30	17.88	18.24	18.87	16.91	12.40	13.57
J01D	Diğer betalaktam antibiyotikler	14.11	13.59	13.03	11.71	11.18	10.95	9.06	8.27	8.54
J01E	Sülfonamidler ve trimetoprim	0.46	0.39	0.37	0.35	0.32	0.30	0.26	0.28	0.28
J01F	Makrolidler, linkozamidler, streptograminler	3.90	3.90	3.98	4.02	4.71	4.61	3.88	4.34	4.02
J01G	Aminoglikozid grubu antibiyotikler	0.10	0.09	0.08	0.07	0.06	0.05	0.04	0.04	0.04
J01M	Kinolon grubu antibiyotikler	3.61	3.19	2.93	2.94	2.97	2.80	2.44	2.95	2.78
J01R	Antibiyotik kombinasyonları	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.13	0.01	0.00
J01X	Diğer antibiyotikler	1.42	1.37	1.18	1.29	1.33	1.38	1.35	1.42	1.36
	Genel Toplam	42.28	42.21	41.15	39.51	40.07	40.18	35.25	30.96	31.86

Tüketim değerindeki azalmanın grafiksel gösterimi Şekil 4.4’de yapılmıştır. 2014 yılı sonrası kısıtlama ve eğitim çalışmalarının hızlanması ile birlikte özellikle 2018, 2019 yıllarında tüm antibiyotiklerin kullanımında anlamlı bir düşüş mevcut olup sık reçete edilen antibiyotiklerde bu oran daha fazladır.



Şekil 4.4 ATC-3 Düzeyinde Sınıflandırılmış Antibiyotiklerin ATC/DDD Metodolojisine Göre Yıllar İçerisindeki Tüketim Trendi, DID, 2011-2019

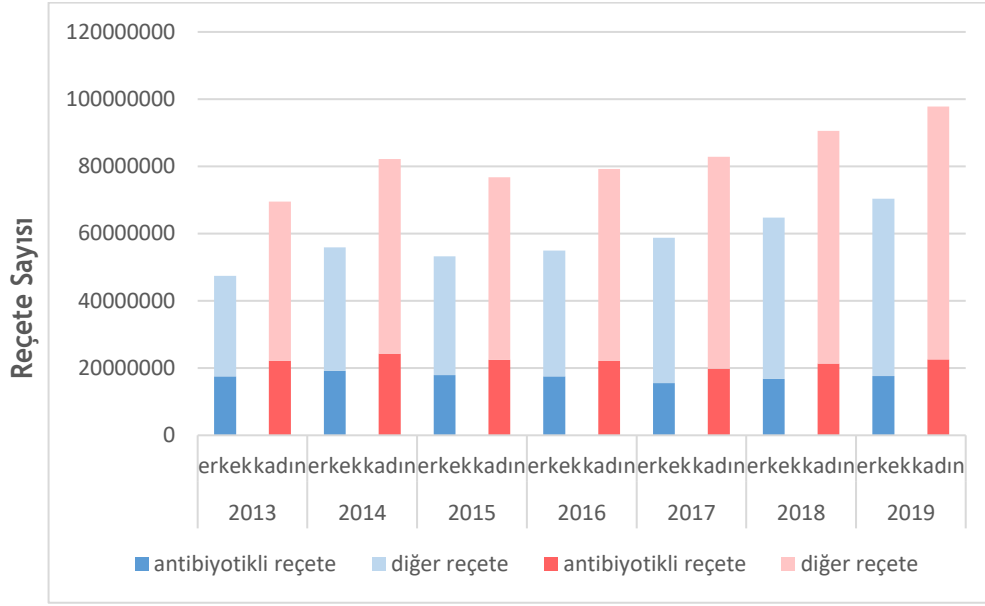
Kadın ve erkekler için toplam reçete sayıları ve antibiyotik verilen reçete sayıları incelenmiş, toplam reçete sayıları içinde antibiyotik verilen reçete sayılarının oranına cinsiyet bazında bakılmış, Tablo 4.6’da elde edilen bulgular özetlenmiştir.

Tablo 4.4 Cinsiyete Göre Yıl Bazında Toplam Reçete Ve Antibiyotik Verilen Reçete Sayıları İle Antibiyotikli Reçetelerin Toplam Reçeteler İçindeki Oranının Cinsiyete Göre Dağılımı, 2013-2019

Yıl	Toplam Reçete Sayısı		Antibiyotikli Reçete Sayısı		Antibiyotik reçetelerinin toplam içindeki oranı (%)	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
2013	47 426 669	69 539 367	17 516 244	22 190 109	36,93	31,91
2014	55 888 149	82 225 432	19 156 718	24 325 928	34,28	29,58
2015	53 210 296	76 774 173	17 916 622	22 526 943	33,67	29,34
2016	54 985 853	79 240 965	17 566 543	22 057 972	31,95	27,84
2017	58 784 056	82 825 449	15 560 144	19 798 493	26,47	23,90
2018	64 728 015	90 543 412	16 758 888	21 360 752	25,89	23,59
2019	70 358 826	97 771 189	17 588 939	22 546 082	25,00	23,06
Toplam	405 381 864	578 919 987	122 064 098	154 806 279	30,11	26,74

Kadın ve erkeklere yıl bazında verilen toplam reçete sayıları ve bu reçeteler

içindeki antibiyotik içeren reçetelerin sayısı grafiksel olarak da sunulmuştur (Şekil 4.5). Kadınlarda toplam reçete sayısı ve antibiyotikli reçete sayısı erkeklerden daha yüksek olmasına rağmen erkeklerin toplam reçeteler içinde antibiyotik yazılan reçetelerinin oranları, kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Yıllar içinde kadın ve erkeklerde yıl bazında toplam reçete sayısı artış göstermesine rağmen, antibiyotik içeren reçete sayısında ciddi bir değişiklik olmamıştır. Bu da antibiyotik içeren reçete sayısının toplam reçete sayısı içindeki oranının düşmesi ile sonuçlanmıştır.



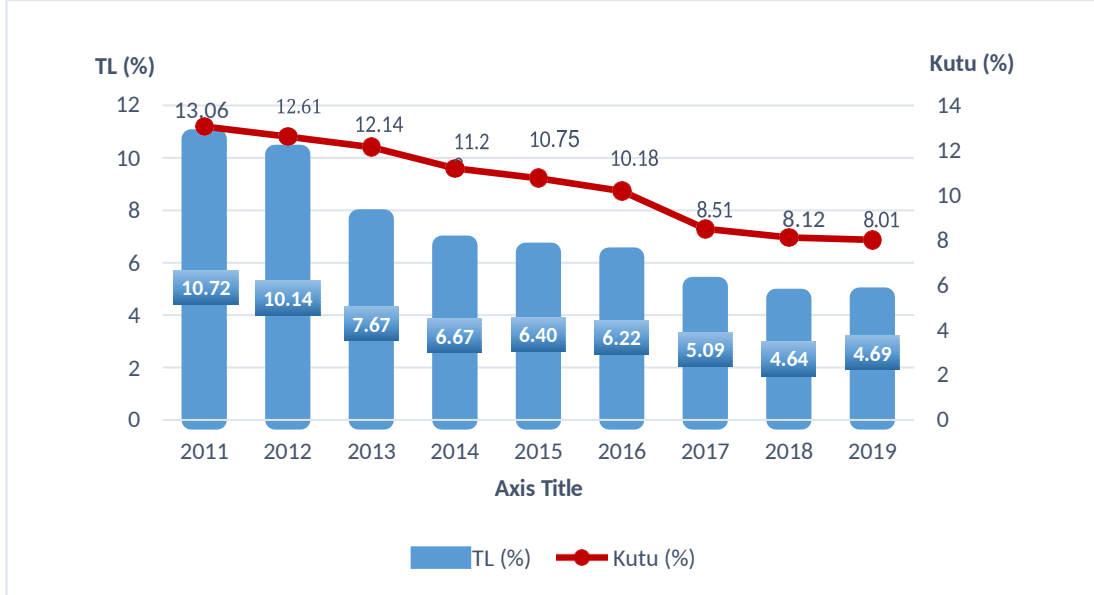
Şekil 4.5 Cinsiyete Göre Toplam Reçete Ve Antibiyotik Verilen Reçete Sayıları

RBS'deki reçetelerden en az bir antibiyotik içeren reçetelerin toplam reçeteler içindeki oranının yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında antibiyotik içeren reçetelerin oranının 0-6 yaş grubunda en yüksek, 65 yaş ve üstü grupta en düşük olduğunu ifade edebiliriz (Tablo 4.7)

Tablo 4.5 Yaş Gruplarına Göre Antibiyotik İçeren Reçetelerin Toplam Reçeteler İçindeki Oranı 2013-2019

Yıl	0-6 yaş	7-19 yaş	20-64 yaş	≥65 yaş
2013	60,0	58,6	29,8	15,3
2014	57,2	55,5	27,8	14,7
2015	56,6	55,0	28,2	14,5
2016	55,1	53,2	26,5	13,5
2017	46,2	43,6	23,0	12,0
2018	45,2	36,6	15,5	11,0
2019	44,5	41,0	22,4	11,9

Sistemik kullanılan antibiyotiklerin ayaktan hasta satışları üzerinden derlenen veriler baz alınarak yıllara göre toplam antibiyotik kullanımının (milyon kutu) toplam ilaç kullanımı içindeki payı ve toplam antibiyotik maliyetinin (TL) toplam ilaç maliyeti içindeki payı grafik üzerinde birlikte gösterilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Yıllara Göre Toplam Antibiyotik Kullanımı (Milyon Kutu) Ve Toplam Antibiyotik Maliyetinin (TL) Toplam İlaç Kullanımı İçerisindeki Payları (%)

2011 yılında reçetelenen toplam ilaçların %13,06'sı olan antibiyotiklerin maliyeti, toplam ilaç maliyetinin %10,72'si iken yıllar içinde azalma kaydetmiş ve 2019 yılında toplam ilaçlar içerisindeki antibiyotik kutu oranı %8,01'e ve maliyeti %4,69'a düşmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TİTCK verileri üzerinden birinci basamakta görev yapan aile hekimleri tarafından reçete edilen antibiyotik verileri değerlendirilmiştir. Ve ülkemizde gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması amacıyla son 10 yıl içerisinde yürütülen faaliyetlerin antibiyotik kullanımı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın, ülkemizdeki antibiyotik kullanımı ve akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili çalışmaların antibiyotik kullanımına etkisi konusundaki analizlere katkı sağlaması beklenmektedir.

Birinci basamakta antibiyotik reçeteleri ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında oldukça kısıtlı sayıda reçete üzerinden veya seçilmiş merkezlerde genellikle belirlenmiş az sayıdaki göstergeyle değerlendirildiği görülmektedir (Taxifulati vd., 2021 & Prah vd., 2017& Caminal ve Rovira, 2005). Ülkemizdeki gibi tüm ülkedeki birinci basamak hekimlerinin reçetelerini içeren sistemli bir veri tabanı kullanılmadığı görülmektedir. Nitekim antimikrobiyal direnci önlemede kilit noktalardan biri olan birinci basamak sağlık hizmetlerindeki hekimlerin reçete yazma davranışları ile ilgili bir veri tabanına sahip olup izleme ve değerlendirme yapabilmek ülkemiz açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

DSÖ'nün akılcı ilaç kullanımı ile ilgili deklare ettiği 12 temel maddeden biri olan eğitimlerin antibiyotik tüketimi üzerine etkisi konusunda birçok çalışma yapılmıştır (Kamarudin vd., 2013& Roque vd., 2014). Ocak 2020'de Lim ve ark. tarafından yayınlanan ve antibiyotik direncini belirlemek için yüksek ve üst-orta gelirli 21 ülkeyi kapsayan 34 makalenin analizinin yapıldığı çalışmada antimikrobiyal direnç gelişimini önleyen stratejilerin etkinliği tartışılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında, ulusal düzeyde oluşturulan antibiyotik komitelerinin, klinik kılavuzlar ve reçete kısıtlamalarının antibiyotik kullanımını azalttığına dair önemli kanıtlar bulunmuştur (Uluğ, vd. 2019). Ancak bu kanıtların etkinliğinin daha net görülebilmesi için diğer az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin sonuçlarına ve standartlaştırılmış stratejilerin uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Lim vd., 2020). Yetmiş sekiz yayının incelendiği bir başka sistematik derlemede ise eğitimlerden sonra rehberlere uyumda %46'ya varan oranlarda iyileşme, antibiyotik reçetelemede %41'e varan oranlarda azalma olduğu tespit edilmiştir. Dört yayında antibiyotik yazma davranışında değişiklik olduğu, bir yayında ise eczane uygulamalarında iyileşme olduğu görülmüştür (Roque vd., 2014). Çalışmamızda da

2011-2019 yılları arasında birinci basamakta reçete edilen toplam ilaç tüketiminin artmasına rağmen toplam ilaç reçeteleri içerisindeki antibiyotiklerin kutu, kalem ve maliyet bazında azalma trendinde olduğu gösterilmiştir.

Ankara’da yaşayanların kendi kendilerine antibiyotik kullanmakla ilgili bilgi ve tutumlarının araştırıldığı 2014 yılında yapılan bir çalışmada katılımcıların %64.3’ünün grip ya da ateş gibi belirtilerin varlığında kendi kendine antibiyotik kullandığı, %64’ünün bir sebeple hekime gittiğinde antibiyotik talep ettiği, %64.9’unun evinde antibiyotik bulundurduğu, katılımcıların %87’sinin reçetesi olmadan antibiyotik satın alabildiği gözlenmiştir. Diğer yandan %83,9’unun gereksiz antibiyotik kullanımının zararlı olabileceğini düşündükleri ve %21,7’sinin gerekli haller dışında antibiyotik kullanmamaları ile ilgili eğitim aldıkları gözlenmiştir (Gül vd., 2014). Erişkinlerin antibiyotik konusundaki bilgilerinin, alışkanlıklarının ve görüşlerinin değerlendirildiği 2015 yılında bir hastanede yürütülen çalışmada ise son bir ayda polikliniğe başvuran hastaların kendi kendine antibiyotik kullanma oranı %26, antibiyotik kullanmaya dair bilgilendirilmemiş olanların oranı %41, akılcı antibiyotik kullanımı ile bilgisi olmayanların oranı %91,4 olarak bulunmuştur. Akılcı antibiyotik kullanımı kavramını duyduklarını söyleyenler kaynak olarak ilk sırada televizyonu, ikincisi sırada interneti, üçüncü sırada ise hekim ve mesleki eğitimi göstermişlerdir (Artantaş vd., 2015). Ebeveynlerin çocuklarında antibiyotik kullanımına dair bilgilerinin ölçüldüğü bir diğer hastane çalışmasında ise antibiyotiklerin doğru dozda ve sürede kullanım oranının eğitim seviyesiyle doğru orantılı artış gösterdiği gözlenmiştir (Dinç vd., 2016). Bu nedenle dünyada kabul görmüş etkili stratejilerden biri kabul edilen hekim ve toplum eğitimlerinin ülkemizde uygulanmaya etkin yöntemlerle devam etmesi, akılcı antibiyotik kullanımını teşvik edecek ve antimikrobiyal direnç sorununun önüne geçmeye yardımcı olacaktır. Almanya’da birinci basamak hekimlerinde üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde antibiyotik kullanımı ile ilgili yürütülen spesifik bir eğitim çalışmasının da antibiyotikli reçete oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir (Strumann vd., 2020).

Nitekim çalışmamızda, AİK eğitimleri ve reçete kısıtlamaları ile özellikle 2017 yılı ve sonrasında antibiyotik reçete edilme oranlarında belirgin düşüşler saptanmıştır.

Antibiyotiklerin akılcı kullanımına yönelik önlemlerin değerlendirildiği ulusal bir çalışmada doktorların, gerçekten hastanın tedavisinde antibiyotiklerin yeri olup olmadığı konusunda düşünmesi ve antibiyotik kullanımının akılcı olması için her

antibiyotiği reçeteleme öncesinde mutlaka temel soruların yanıtlanması gerekliliği vurgulanmıştır. Özellikle profilaktik ve ampirik antibiyotik kullanımında çok seçici olunması, acil durumlar dışında diğer enfektif ajanların varlığının ekarte edilmesi önerilmektedir (ztrk, 2008). Benzer bir çalışmada, cerrahi profilaksi amacıyla kullanılan antibiyotiğin postoperatif dönemde de devam ettirildiği ve uzamış antibiyotik direncine ve yüksek maliyetlere neden olduğunun bilinmediği yönündedir. Çalışmada uygun antibiyotik kullanımını sağlamak için kısıtlama, eğitim, geri bildirim, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının onayı stratejilerinin yanı sıra multidisipliner bir ekipten oluşan antibiyotik kontrol komitesinin kurulmasının önemine değinilmiştir (Uluğ vd., 2012).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından küresel stratejiler dikkate alınarak antibiyotik tüketiminin azaltılması yönünde alınan kararlar, sağlık çalışanlarının ve toplumun bilinçlendirilmesi, kullanımlarının kontrolünün sağlanması ile tüketimde önemli bir azalma sağlanmış, endikasyonsuz kullanım büyük ölçüde engellenmiştir. Bu yönde 2014-2017 “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı” çerçevesinde sağlık alanı dışında birçok paydaşın görev ve sorumlulukları da ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2014). 2011 yılında reçetelerin %34,94’nde antibiyotikler yer alırken, 2019’da reçetelerin ancak %23,87’sinde antibiyotikler yer almıştır. 2011 yılında antibiyotik satışı 218 milyon kutu, 2019 yılında 167 milyon kutu olmuş ve 101 milyon kutu daha az antibiyotik tüketilmiştir. Tüketim oranlarındaki bu düşüş maliyetlere de yansımış, 2011 yılında ilaca harcanan 100 TL başına yaklaşık 10.72 TL’si antibiyotiklere harcanırken, 2019’da her 100 TL’de yaklaşık 4.69 TL’si antibiyotiklere harcanmıştır. Antibiyotik tüketimi 2018 yılında 2011’deki seviyelerde olsaydı maliyet yaklaşık 3 milyar TL olacak iken bu düşüşle birlikte 1.29 milyar TL olarak tespit edilmiş ve ülke btesine 1.7 milyar TL katkı sağlanmıştir. AOİK’nin mali boyutu, gelişmiş ülkeler dāhil tüm ülke ekonomileri için önemli ve sürdürülebilirliğin sağlanması için dikkate alınması gereken bir konudur. Yanlış şekilde harcanan paranın yanında yoğun AOİK; tedavinin etkisiz olmasına, ilaç yan etkilerinin artmasına, antibiyotiklere direnç gelişmesine ve ilaç stoklarında azalmaya neden olarak maliyetleri de artıracaktır (Sağlık Bakanlığı, 2014).

Bu çalışmaya göre; 2013-2015 yıllarında tanımlanmamış akut farenjit tanısı ile reçetelenen antibiyotik oranı en fazla iken 2016 yılı sonrası en yüksek reçete edilme oranları, tanımlanmamış akut st solunum yolu enfeksiyonları olmuştur.

Tanımlanmamış akut farenjit oranı 2016 yılında %7,92 iken 2017'den sonraki yıllarda ilk 10 tanı arasında yer almamıştır. Akut farenjit, akut sinüzit tanıları tanımlanmış olarak reçetelendirilmiştir. 2016 yılında %8,54 olan tanımlanmamış akut üst solunum yolu enfeksiyon oranı da %4,09'a kadar düşmüştür.

Akut farenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında en fazla reçete edilen antibiyotikler betalaktam antibiyotikler ve penisilinler (J01C) olup 2011 yılında 17,32 milyon kutu iken 2019 yılında 13,57 milyon kutuya inmiştir. TÜBA tarafından yayınlanan rapora göre; 2011-2014 yılları arası baz alındığında antibiyotikler içinde en çok tüketilen grubun betalaktam antibiyotikler, bu grup içinde de en fazla tüketilen alt grubun penisilin ve penisilin kombinasyonları olduğu görülmüştür (TÜBA, 2017).

On ildeki farklı sağlık kuruluşlarında ilaç yazma eğiliminin değerlendirildiği ulusal bir çalışmada, reçete başına düşen ilaç sayısının birinci basamakta, reçete maliyetinin ise üniversite hastanelerinde yüksek olduğu ve reçetelerin %39 oranında antibiyotik içerdiği, tanıların çoğunun da üst solunum yolu enfeksiyonu ve soğuk algınlığı olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki birinci basamakta reçete edilen antibiyotiklerin tanıları ve en sık reçete edilen antibiyotik grubu açısından beklendiği gibi literatürle benzerlik gösterdiği görülmektedir (Chem vd., 2018). Avrupa'da antibiyotik reçetelerinin %80-90'ı birinci basamakta yazılmakta olup bu reçetelerin de %57'sini üst solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır (Llor ve Bjerrum, 2014).

Bu çalışmada toplam ve antibiyotik içeren reçete verilen kadın sayısının daha fazla, verilen reçeteler arasında antibiyotik içeren reçete oranının ise erkeklerde daha fazla olduğunu hesapladık. Benzer şekilde Japonya'da yapılan kapsamlı bir çalışmada da antibiyotikli reçete sayısının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (Hashimoto vd., 2020). Yine analiz edilen verilerimizde antibiyotikli reçetelerin yaş gruplarına dağılımları incelendiğinde 0-6 yaş grubunda en yüksek, 65 yaş ve üstü grupta en düşük olduğu görülmektedir. Benzer şekilde İtalya'dan bir çalışmada antibiyotik reçetelerinin 5 yaş altı ve 70 yaş üstünde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamız toplam reçeteler içindeki antibiyotikli reçetelerin üzerinden değerlendirilmiş ve 0-6 yaş en yüksek, 65 yaş ve üstü en düşük bulunmuştur. 0-6 yaş bu çalışma ile benzerlik gösterse de 65 yaş ve üstü farklılık göstermiştir (Orlando vd., 2020). Kore'den bir çalışmada ise analiz yöntemi farklı olsa da sonuçlar bizim yaş gruplarımızla benzer çıkmıştır (Chae v.d., 2022).

TÜBA'nın 2017 raporunda, 2012 antibakteriyel ilaç tüketimi, bölge düzeyinde (TÜİK bölge birimleri sınıflandırmasına göre) incelenmiş ve Akdeniz Bölgesinin en

fazla, Orta Anadolu Bölgesinin ise en az antibiyotik tüketimine sahip bölgeler olduğu görülmüştür (TÜBA, 2017). Bu da bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi sonraki yıllarda da benzer şekilde devam etmiştir.

Lim ve ark. çalışmalarında, reçeteleme kısıtlamasını teşvik için reçetesiz antibiyotik satışına izin verilmemesi ya da birinci basamakta yazılan antibiyotiklerin geri ödemesinde kısıtlama yapılması gibi önlemlerle dokuz ülkenin altısında metisilin, amoksisilin/klavuanik asit, 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinlerin tüketimlerinin belirgin oranda azaldığını, bir çalışmada makrolidlerde ve penisilin reçetelerinde artış olduğunu, bir çalışmada ise fark olmadığını gözlemişlerdir (Loong vd., 2020). Türkiye'nin de dahil olduğu 13 Avrupa bölgesi ülkesinde ayaktan ve hastanede yatarak tedavi edilen hastalarda yüksek antibiyotik kullanım oranları görülmektedir. Bu ülkeler içinde total antibiyotik kullanım oranı en fazla olan ülke Türkiye'dir. Tüm ülkelerde en fazla kullanılan antibiyotik penisilin olmuştur. Türkiye'de amoksisilin-klavulonat kullanım oranı totalin %30.7'si olarak bulunmuş, Karadağ ve Sırbistan'da ise makrolidler ve özellikle azitromisinin yüksek oranda tercih edildiği gözlenmiştir. Yoğun ve endikasyonsuz kullanımın tüm Avrupa ülkelerinde ve dünyada gelişecek antibiyotik direncinde önemli bir faktör olacağı ve hükümetler tarafından acilen önlem alınmasının gerekliliği vurgulanmıştır (Versporten vd., 2014). Bizim çalışmamızda da birinci basamakta en fazla reçete edilen antibiyotiklerin amoksisilin ve enzim inhibitör kombinasyonları, sefalosporinler ve klaritromisin olduğu görülmektedir.

DSÖ'nün 2013-2017 yıllarının değerlendirildiği Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetimi Grubu'nun (WHO-CAESAR) raporuna göre, izole edilen sekiz yüksek öncelikli patojene karşı ortalama %38,8 oranında direnç gelişiminin olduğu gösterilmiştir (WHO, n.d.). İşler ve ark.nın Türkiye'de antibiyotik direncine yönelik 2019 yılında yaptıkları çalışmada kolistin ve karbapeneme direnç oranlarının yüksekliği nedeniyle acilen geniş kapsamlı yeni önlem planlarının oluşturulmasının gerekliliği vurgulanmıştır (İşler vd., 2019). Bu kapsamda çalışmamızda gösterilen antibiyotikli reçete oranlarının yıllar içindeki azalma trendi anlamlıdır.

Sadece birinci basamak reçetelerinin değerlendirilmesi ve tüm sağlık kuruluşlarındaki antibiyotik reçetelerinin değerlendirilememesi, akılcı kullanıma uygun reçete edilmiş antibiyotiklerin tüm reçetelerden ayırt edilememesi, antibiyotik

reçetelerinin antibiyotik direnci üzerindeki etkisinin analiz edilememesi çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Birinci basamakta reçete edilen antibiyotikler ile ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında reçete edilen antibiyotik sayı ve oranlarının kıyaslanması antibiyotik tüketimine ve alınacak tedbirlere dair daha net sonuçlar ortaya koyacaktır.

Ancak bütün bu kısıtlılıklarına rağmen, dünyada antibiyotik kullanımının önemli bir kısmı birinci basamakta olması nedeniyle bu çalışma tüm ülkedeki birinci basamaktaki antibiyotik reçetelerindeki durumu yansıtmaması nedeniyle son derece değerlidir.

6. SONUÇ

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı koordinasyonu ile multidisipliner olarak yürütülen akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili çalışmaların antibiyotik kullanımının azalmasında etkili olduğu saptanmış olup küresel sorunun çözümüne katkı sağlayabilecek, diğer ülkeler için örnek teşkil edebilecek düzeyde bir başarı ortaya konmuştur.

Ülkemiz küresel bir sorun olan antibiyotik direncini önleme çalışmaları kapsamında stratejilerini güncellerken DSÖ, ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Asya, Doğu Avrupa ülkelerinin AMD ile ilgili surveyans çalışmaları (CAESARS), DSÖ Global Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (GLASS) Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetim Ağının (EARS-Net) verileri ile koordinasyon ve işbirliği çalışmalarını sürdürmeye devam etmeli, eğitimlerde, laboratuvar şartlarında, hızlı tanı kitlerinde ortak şartların sağlanmasına katkı sağlamalıdır.

Bununla birlikte her ne kadar tüm dünyada birinci basamak sağlık hizmetlerindeki antibiyotik kullanımı, toplam antibiyotik kullanımlarının önemli bir bölümünü teşkil etse de bundan sonraki süreçte antibiyotik reçete edilen tüm ayaktan ya da yatan hastaların verilerini de izleme ve değerlendirebilme, müdahale yöntemlerini hayata geçirebilme konusunda geliştirmeler yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Access to Medicine Foundation. (2018). *Antimicrobial Resistance Benchmark 2018*. <https://accesstomedicinefoundation.org/resource/2018-antimicrobial-resistance-benchmark>
- Akıcı A., (2019). *İlaç formülleri ve bu bilgi kaynağının akılcı ilaç kullanımına katkısı*. 1–9. <https://orcid.org/0000-0002-0745-0907>
- Aksoy, M. (2018). *Akılcı antibiyotik kullanımı faaliyetleri*. Retrieved June, 2020, from <https://www.ekmud.org.tr/sunum/indir/947-panel-2-akilci-antibiyotik-kullaniminda-neler-olduquestion-akilci-antibiyotik-cg-oturumu>
- Aksoy, M., Isli, F., Kadi, E., Varimli, D., Gursoz, H., Tolunay, T., Kara, A., Unal, S., & Alp Mese, E. (2021). Evaluation of more than one billion outpatient prescriptions and eight-year trend showing a remarkable reduction in antibiotic prescription in Turkey: A success model of governmental interventions at national level. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 30(9). (pp. 1242–1249). <https://doi.org/10.1002/pds.5311>
- Artantaş, A., B., Eray İ.K., Salmanoğlu, G., Kılıç, T., Uzun S., Yavaşbatmaz, E., Üstü, Y., Uğurlu, M., & Güçiz Doğan, B. (2015). Bir Hastanenin Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran Erişkinlerin Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bazı Alışkanlıkları, Görüşleri ve Bilgilerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 15(2), 38–47. <https://doi.org/10.17098/amj.44722>
- Ataç, Ö. (2020). *Aile hekimlerinin yazdığı reçetelerin akılcı ilaç kullanımı açısından incelenmesi*. [Doktora tezi]. İstanbul Üniversitesi.
- Atila, D., Barışık V. (2017). Akılcı Antibiyotik Kullanımı. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*. 9(3).
- Ekici M. A., Kurutçu Ş., & Uysal B. (2019). Erişkinlerdeki akılcı ilaç kullanım bilgi düzeyinin ölçülmesi. *International Journal of Social Humanities Sciences Research (JSHSR)*, 6(32), (pp. 179–189) <https://doi.org/10.26450/jshsr.1048>
- Barış M., Ertin H., & Temel, M. K. (2020). Penicillin as a medical milestone, a military trump, and a political tool in the second quarter of the twentieth century. *Türkiye klinikleri journal of medical ethics-law and history*. 28(2), (pp.173–187). <https://doi.org/10.5336/mdethic.2019-71330>
- Artantaş, A., B., Eray İ.K., Salmanoğlu, G., Kılıç, T., Uzun S., Yavaşbatmaz, E., Üstü, Y., Uğurlu, M., & Güçiz Doğan, B. (2015). Bir Hastanenin Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran Erişkinlerin Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bazı Alışkanlıkları, Görüşleri ve Bilgilerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 15(2), (pp. 38–47). <https://doi.org/10.17098/amj.44722>
- Beran, D., Gill, G., Yudkin, J., & Keen, H. (2011). Third international Conference for Improving Use of Medicines Informed Strategies, Effective Policies, Lasting Solutions. *Irrational Use of Diabetes Medicines in Resource-Poor Settings*,

- Çakır, N. (2013). Enfeksiyon Hastalıklarında Temel Yaklaşımlar. In G. M. Kurt H, Gündes S (Ed.), *Enfeksiyon Hastalıkları* (pp. 14–17).
- Caminal, J., Rovira, J. (2005). Antibiotic prescription in primary health care: Clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *European Journal of Public Health*. 15(3). (pp. 276–281). <https://doi.org/10.1093/eurpub/cki080>
- CDC (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
- Chae, J., Kim, B., & Kim, D. S. (2022). Changes in antibiotic consumption patterns after the implementation of the National Action Plan according to the Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification system. *International Journal of Infectious Diseases*, 122, (pp. 345–351). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.013>
- Chem, E. D., Anong, D. N., & Akoachere, J. F. K. T. (2018). Prescribing patterns and associated factors of antibiotic prescription in primary health care facilities of Kumbo East and Kumbo West Health Districts, North West Cameroon. *PLoS ONE*. 13(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193353>
- Demirkıran, M., & Şahin, B. (2012). Hekimlerin Reçete Yazma Davranışlarının İncelenmesi : Viral Tonsillofarenjit Hastalığına İlişkin Yazılı Hasta Olgusu Örneği. *Sağlıkta Performans Ve Kalite Dergisi*, 2(4), 19–38.
- Dinç, A. B., Bireller, S., E., Şahin, E., Ergen, A., & Çakmakoğlu, B. (2016). Antibiyotiklerin akılcı kullanımının ebeveynler üzerinde araştırılması. *Deneyisel Tıp Dergisi*, 6 (12), (pp. 33-44).
- DSÖ, (2004). *Eğiticilere yönelik reçete yazma rehberi*. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı <https://www.halksagligiokulu.org/Kitap/DownloadEBook/3aeb1264-5734-4993-84f3-cdea898de6a4>
- Gardner, J. W., & Stewart, W. H. (1968). *A Report of the United States National Committee on Vital and Health Statistics Secretary Surgeon General*. Use of Vital and Health Records in Epidemiologic Research.
- Gül, S., Öztürk, D. B., Yılmaz, M. S., & Uz-Gül, E. (2014). Evaluation of public knowledge and attitudes regarding self medication with antibiotics in Ankara | Ankara halkının kendi kendine antibiyotik kullanımı hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneyisel Biyoloji Dergisi*, 71(3), (pp. 107–112).
- Hashimoto, H., Saito, M., Sato, J., Goda, K., Mitsutake, N., Kitsuregawa, M., Nagai, R., & Hatakeyama, S. (2020). Indications and classes of outpatient antibiotic prescriptions in Japan: A descriptive study using the national database of electronic health insurance claims, 2012–2015. *International Journal of Infectious Diseases*, 91. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.009>

- Isler, B., Keske, Aksoy, M., Azap, K., Yilmaz, M., Yavuz, S., Aygün, G., Tigen, E., Akalın, H., Azap, A., & Ergönül. (2019). Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 25, Issue 6). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.024>
- Kamarudin, G., Penm, J., Chaar, B., & Moles, R. (2013). Educational interventions to improve prescribing competency: A systematic review. *BMJ Open*. 3(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003291>
- Kılıç, E., & Yenilmez, F. (2019). Türkiye ve AB ülkelerinde antibiyotik kullanımı ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme. *Eskişehir türk dünyası uygulama ve araştırma merkezi halk sağlığı dergisi*. <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.503456>
- Klein, E. Y., Milkowska-Shibata, M., Tseng, K. K., Sharland, M., Gandra, S., Pulcini, C., & Laxminarayan, R. (2021). Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000–15: an analysis of pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 107–115. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30332-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30332-7)
- Lahsoun, M., Boutayeb, H., Zerouali, K., Belabbes, H., & El Mdaghri, N. (2007). Prévalence et état de sensibilité aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* dans un CHU marocain. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 37(12), 828–831. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2007.05.006>
- Leung, E., Weil, D. E., Raviglione, M., & Nakatani, H. (2011). The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. In *Bulletin of the World Health Organization* (Vol. 89, Issue 5, pp. 390–392). <https://doi.org/10.2471/BLT.11.088435>
- Lim, J. M., Singh, S. R., Duong, M. C., Legido-Quigley, H., Hsu, L. Y., & Tam, C. C. (2020). Impact of national interventions to promote responsible antibiotic use: A systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75 (1), (pp. 14–29). <https://doi.org/10.1093/jac/dkz348>
- Llor, C., & Bjerrum, L. (2014). Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. In *Therapeutic Advances in Drug Safety* (Vol. 5, Issue 6, pp. 229–241). <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>
- Loong, L. S., Ponnampalavanar, S., Lai, P. S. M., Syed Omar, S. F., Sohail, A., Wong, P. L., Ong, H.-C., Kukreja, A., Ng, R. X., Tan, L. T., Tan, C. H., Lee, C. E., Lim, K. Y., Thursky, K., & James, R. (2020). Antimicrobial prescribing trends and appropriateness in a tertiary teaching hospital in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 101. (pp. 91–92). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.263>
- Marlon L. B., Bradley N. B. (2022). Antimicrobial Susceptibility Testing. *NIH*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539714/>
- EMA (2020). *European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change*.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf

- Menteşe, G. L. (2020). Kara Vebanın Batı ve Doğu Toplumlara Etkisi. *Akdeniz Havzası ve Afrika Medeniyetleri Dergisi*, 2(1), 78-87.
- Aksoy, M., Alkan, A., İşli F. (2015b). Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 3(1), 19-26.
- Aksoy, M., Alkan, A., & İşli F. (2015a). *Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni*. 3(1):19-26 <https://titck.gov.tr/storage/news/6da4e9a668067.pdf>
- Nierhaus, A., Berlot, G., Kindgen-Milles, D., Müller, E., & Girardis, M. (2020). Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. In *Annals of Intensive Care* (Vol. 10, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00740-1>
- OECD, (2016). *Antimicrobial resistance policy insights*. <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>
- O'Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*. https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- Orlando, V., Monetti, V. M., Juste, A. M., Russo, V., Mucherino, S., Trama, U., Guida, A., & Menditto, E. (2020). Drug utilization pattern of antibiotics: The role of age, sex and municipalities in determining variation. *Risk Management and Healthcare Policy*, 13, (pp. 63-71). <https://doi.org/10.2147/RMHP.S223042>
- Özden, K., Özmat, M., Salgın ve Kent: 1347 Veba Salgınının Avrupa'da Sosyal, Politik ve Ekonomik Sonuçları, *İdealkent*, Sayı 12, Nisan 2014, 60-87.
- Öztürk, R. (2008). *Akılcı antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 61, 1-16.
- Parıldar, H. (2020). Infectious Disease Outbreaks in History. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. <https://doi.org/10.5222/terh.2020.93764>
- Prah, J., Kizzie-Hayford, J., Walker, E., & Ampofo-Asiama, A. (2017). Antibiotic prescription pattern in a Ghanaian primary health care facility. *Pan African Medical Journal*, 28. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.214.13940>
- Köksal, İ.(n.d.). *Antibiyotik profilaksisinde temel prensipler, cerrahi ve medikal profilaksi*. https://ktu.edu.tr/dosyalar/05_00_00_fda7b.pdf
- Resmi Gazete. (2003) *Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı* (Sıra No: 7). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2003/04/20030408.htm>

- Roque, F., Herdeiro, M. T., Soares, S., Rodrigues, A. T., Breitenfeld, L., & Figueiras, A. (2014). Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: A systematic review. *BMC Public Health*. 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1276>
- Sağlık Bakanlığı (2018a). *Akılcı antibiyotik kullanımı medya kampanyası*. <https://sggm.saglik.gov.tr/TR-31446/akilci-antibiyotik-kullanimi-medya-kampanyasi-2018.html#>
- Sağlık Bakanlığı (2018b). Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2018-2022. <https://www.titck.gov.tr/haber/akilci-ilac-kullanimi-ulusal-eylem-plani-2018-2022-calistayi-27122018172841>
- Sağlık Bakanlığı, (2020) *Sağlık istatistikleri yılı, 2018*. Retrieved July 3, 2020, from <https://www.saglik.gov.tr/Eklenti/36134/0/siy2018trpdf.pdf>
- Sağlık Bakanlığı (2014). *Akılcı ilaç kullanımı ulusal eylem planı (2014-2017)*. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/6528/0/mevzuataik-ulusal-eylem-planipdf.pdf>
- Sağlık Bakanlığı, (n.d.). *Sağlık-net hakkında*. <https://saglik.gov.tr/TR,6212/sagliknet-hakkinda.html>
- Singh, P. K. (2020). *Access, Watch, Reserve: How a key policy tool can accelerate the fight against antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/southeastasia/news/opinion-editorials/detail/access-watch-reserve-how-a-key-policy-tool-can-accelerate-the-fight-against-antimicrobial-resistance>
- TİTCK (2015). Türkiye akılcı ilaç kullanım bülteni. 2(9). In E. Sarıgöl (Ed). <https://titck.gov.tr/storage/news/6da4e9a668067.pdf>
- TÜBA (2017). *İnsan ve Hayvan Sağlığında Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotik Dirençlilik Raporu*. In K. Şahin (Ed.).
- Yarsan, E.& Karabay, O. (2012). Bilinçli antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyel direnç sempozyumu, *Sempozyum kitabı*. https://tvhb.org.tr/wp-content/uploads/2019/03/B_A_K_A_Mikrobiyel_Direnc_Sempozyum.pdf
- The Nobel Prize (1945). *Sir Alexander Fleming Facts*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/biographical/>
- Altındış, S. (2017). *Akılcı ilaç kullanımına sistematik bir bakış*. Biotechnol and Strategic Health Res. 1 (2) (pp. 34-38).
- Strumann, C., Steinhäuser, J., Emcke, T., Sönnichsen, A., & Goetz, K. (2020). Communication training and the prescribing pattern of antibiotic prescription in primary health care. *PLoS ONE*. 15(5), (pp. 1–19). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233345>
- Resmi Gazete. (2005). *2005 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı*. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/03/20050313-9.htm>

- Resmi Gazete. (2021). 2021 Merkezi yönetim bütçe kanunu. <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2021/04/2021-yili-Merkezi-Yonetim-Butce-Uygulama-Teblici-Sira-No-2.pdf>
- Taxifulati, Y., Wushouer, H., Fu, M., Zhou, Y., Du, K., Zhang, X., Yang, Y., Zheng, B., Guan, X., & Shi, L. (2021). Antibiotic use and irrational antibiotic prescriptions in 66 primary healthcare institutions in Beijing City, China, 2015–2018. *BMC Health Services Research*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06856-9>
- Tekeli, M. E. (2013). *Enfeksiyon hastalıklarının dünü, bugünü, yarını*. In H. Kurt, & S. Gündeş (Ed.), *Enfeksiyon Hastalıkları* (s. 1–14). Nobel Yayınevi. <https://www.ekmud.org.tr/rehber/indir/98>
- TİTCK. (2011). *Ulusal antibakteriyel ilaç tüketim surveyansı*. <https://www.titck.gov.tr/haber/ulusal-antibakteriyel-ilac-tuketim-surveyansi-2011-27122018173511>
- Toklu, H. Z., Akici, A., Oktay, Ş., Cali, S., Sezen, S. F., & Keyer-Uysal, M. (2010). The pharmacy practice of community pharmacists in Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14(1), 53–60. <https://doi.org/10.12991/201014464>
- Topal, M., Uslu Şenel, G., Işıl, E., Topal, A., & Öbek, E. (2015). Antibiyotikler ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 31 (3).
- Tunçbilek S. (2013). Enfeksiyon Hastalıklarında Kemoproflaksi. In G. M. Kurt H, Gündeş S (Ed.), *Enfeksiyon Hastalıkları* (pp. 40–43). Nobel Tıp Kitapevi.
- Uluğ, M., Kemeç, Ö., & Can-Uluğ, N. (2019). The efficacy of an antibiotic control team on rational antibiotic use: Cost-utility analysis and achievement in surgical prophylaxis. *Klinik Dergisi*, 25(1), 14–18. <https://doi.org/10.5152/kd.2012.05>
- Ulusoy S. (2013). Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler. In G. M. Kurt H, Gündeş S (Ed.), *Enfeksiyon Hastalıkları* (pp. 33–36).
- Ural N. (2021). Antibiyotiklerde Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*. 9(2). (pp. 104–111)
- Versporten, A., Bolokhovets, G., Ghazaryan, L., Abilova, V., Pyshnik, G., Spasojevic, T., Korinteli, I., Raka, L., Kambaralieva, B., Cizmovic, L., Carp, A., Radonjic, V., Maqsdova, N., Celik, H. D., Payerl-Pal, M., Pedersen, H. B., Sautenkova, N., & Goossens, H. (2014). 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), 381–387. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4).
- WHO (n.d.) *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) publications*. [https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-\(caesar\)](https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-(caesar))
- WHO (1985). *Conference of Experts on the Rational Use of Drugs & Action*

Programme on Essential Drugs and Vaccines.<https://iris.who.int/handle/10665/62311>

WHO (2001). *Global strategy for containment of antimicrobial resistance.*
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1

WHO (2002). Promoting rational use of medicines: core components.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf

WHO (2015). *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.* Retrieved January 2, 2020, from
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf

WHO (2021). *WHO Regional Office for Europe Antimicrobial medicines consumption (AMC) Network 2014-2018.*
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342930/9789289055567-eng.pdf?sequence=1>

WHO, (2016). *WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016-2018.*
<https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>

World Bank (2017). *Drug-resistant infections. A Threat to Our Economic Future.*
<https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>

8.EKLER

Ek-1: Özgeçmiş

