

HASTANEDE ANTİBİYOTİK KULLANIM POLİTİKASI

Semra ÇALANGU¹, Lütüye EROĞLU², Erdal AKALIN³,
Yusuf GÖKŞEN⁴, Atilla ENGİN⁵, Halûk ERAKSOY¹, Nuran SALMAN⁶,
Volkan DÜNDAR⁷, Saadet KESKİN⁸

Hospital antibiotic policy.

ÇALANGU: Antibiyotikler, Türkiye'de kullanılan ilaçlar arasında ilk, dünyada kalb ve damar ilaçlarının ardından 2. sırayı almaktadır. Türkiye İlaç İşverenleri Sendikası'nın verdiği rakamlara göre ülkemizde kullanılan ilaçların 1987 yılında % 18.4'ünü, 1988 yılında %19'unu antibiyotikler oluşturmuştur (28, 29). Gene ülkemizde en çok satılan 10 ilaçtan yedisi antibiyotiklerdir (9). Türkiye genelindeki bu rakamlar, hastanelerimize de aynı şekilde yansımaktadır. İstanbul'da bir üniversite hastanesi ile bir eğitim hastanesinde yapılan gözlem çalışmalarına ait çarpıcı sonuçlar, bu kongrede sunulan bildiriler arasında yer almaktadır (11, 14). Hastanede aşırı antibiyotik kullanımının getirdiği önemli sorunlardan biri de, dirençli mikro-organizmalarla meydana gelen hastane infeksiyonlarıdır.

Sayın Dündar, siz Haydarpaşa Numune Hastanesinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ile antibiyotik kullanım oranları arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere bir çalışma yaptınız. Sonuçlarınızı özetler misiniz?

DÜNDAR: Haydarpaşa Numune Hastanesi fiili 703 yataklı, 22 klinik ile primer, sekonder ve tersiyer sağlık hizmetleri veren bir devlet hastanesidir. Hastanemizde, kritik hastaların yattığı 10 klinikte hasta, personel, hemşire ve doktorlarda *S.aureus* burun taşıyıcılığını araştırdık. İzole edilen suşlarda mikrodilüsyon yöntemi (43) ile metisiline direnci inceledik. Ayrıca bu suşlarda diğer antibiyotiklere direnci de disk difüzyon yöntemi (42) ile araştırdık.

Burun örneklerinden % 71'inde *S.aureus* üredi. Bunların % 31.4'ünde metisiline direnç tesbit ettik. İkinci araştırmada, metisiline dirençli suşların diğer antibiyotiklere multirezistans gösterdiği, ancak antibiyotik direnç paternleri incelendiğinde (40), belirgin bir suşa ait bir epideminin olmadığı tesbit edildi.

- 1- İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.
- 2- İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.
- 3- Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.
- 4- İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.
- 5- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.
- 6- İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik Immunoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.
- 7- Haydarpaşa Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Haydarpaşa, İstanbul.
- 8- İstanbul Tıp Fakültesi Eczanesi, Çapa, İstanbul.

Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)'ların ek genetik yükleri, diğer bakterilerle doğal ortamda yarışmalarında dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca beta-laktam antibiyotiklere düşük afiniteli penisilin bağlayan proteinleri (PBP'i) hücre duvarı sentezinde kullandıkları substratlara da düşük afinitelidir. Bunun sonucunda MRSA'lar, MSSA'lara oranla daha yavaş ürerler ve floraya egemen olma açısından büyük dezavantaja sahiptirler. Bu dezavantajlarına rağmen hastane ortamında MRSA'ların bu derece yaygınlık kazanmasında, antibiyotiklerin baskısının rolü büyüktür (38). Hastanemizde *S.aureus* burun taşıyıcıları arasında çok kaynaklı hiperendemik MRSA taşıyıcılığının bulunması ve bu suşların birçok antibiyotiğe de dirençli olması, yaygın antibiyotik kullanımının dirençli bakterilerin lehine florayı etkilemiş olabileceğini düşündürdü. Bu düşünce ile, hastanemiz kliniklerinde yatan hastalarda antibiyotik kullanımını değerlendirme gereğini duyduk. 1989 yılı içinde hastanemize yatan 18649 hastadan ilk 1000 hastanın dosyalarından retrospektif olarak hasta ve antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgileri toplamaya çalıştık. Dosyalarını değerlendirdiğimiz hastaların % 62.48'inin tedavisi sırasında antibiyotik kullanıldığını saptadık. Cerrahi kliniklerde yatan hastaların % 66.2'sinde (% 12-100) antibiyotik kullanılmıştır. Burada değişik cerrahi branşların özellikleri gözönünde tutulabilir; ancak, aynı özellikleri taşıyan 4 genel cerrahi kliniği incelendiğinde, antibiyotik kullanılan hasta oranı % 34, % 36, % 79, % 82 olarak değişmekte idi. Bu kliniklerde hasta ve çalışanlarda MRSA sıklığı da sırası ile % 41, % 15, % 35 ve % 42 olarak bulundu. En az antibiyotik kullanan, fakat MRSA taşıyıcılık oranı yüksek olan klinikte 4 doktor MRSA burun taşıyıcısı idi.

Cerrahi kliniklerinde antibiyotik kullanım nedenleri incelendi. Antibiyotik kullanan hastaların % 72.3'ünde amacın profilaksi olduğu saptandı. Profilaksinin amaçlandığı olguların % 61'inde profilaksi süresinin 48 saatten fazla olduğu, ortalama profilaksi süresinin 3.9 gün olduğu bulundu. Bu bulgular, cerrahi kliniklerinde antibiyotik kullanımının gereğinden fazla olduğunu ve flora üzerinde belirgin bir antibiyotik baskısının bulunduğunu göstermektedir (38).

Cerrahi dışı kliniklerde yatan hastaların % 57'sinde (% 10-78) antibiyotik kullanıldığı belirlendi. Profilaksi dışında, tedavi amacıyla antibiyotik kullanan hastaların % 34'ünde infeksiyonun en belirgin bulguları olan ateş ve lökositozun ikisinin de bulunmadığı saptandı.

Bu çalışma kapsamına giren hastalarda penisilinler % 47.4, aminoglikozidler % 22.7, sefalosporinler % 14.7, diğer antibiyotikler % 15 sıklıkla kullanılmışlardır. Çalışmamızın retrospektif özelliği, uygun antibiyotik seçimi konusunda bulgu elde etmemizi olanaksız hale getirmiştir. Dosyalarda hastaların vücut ağırlığının kaydedilmemesi, doz uygunluğunu incelememizi de olanaksız kılmıştır. Ancak, hastanemizde en sık kullanılan preparat olan ampisilinin doz aralığının olguların % 37.7'sinde uygun seçilmediği, ikinci sıklıkta kullanılan gentamisininin doz aralığının da olguların % 19.2'sinde uygun olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, antibiyotik kullanımında bilgi ve dikkatin yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir (44).

Tedavi amacıyla antibiyotik verilen hastaların % 37.3'ünde kültür-antibiyogram yapıldığı saptandı. Saptanan bir diğer önemli durum, kültür-antibiyogram yapılan hastaların ancak % 32.7'sinde kültür-antibiyogram sonucuna uygun tedavinin seçilmiş veya sonuca uygun tedaviye geçilmiş olmasıdır. Kalan % 67.3 hastada kültür-antibiyogram sonuçlarına uygun tedavi uygulanmadığı saptanmıştır. Klinik hekiminin antibiyotik kullanma konusunda eğitimi için, en etkili yöntemin klinik mikrobiyoloji laboratuvarından gelen raporlar olduğu bilinmektedir (51). Yapılan çalışmalar, antibiyotik kullanmaya başlamadan önce hastasından kültür örneği almayan klinisyenlerin, enfeksiyonun olası etkenlerini ve bu etkenlere etkili antibiyotikleri bilmediklerini göstermiştir (50). Bir hastanede antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi için klinikler ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarı arasında sıkı işbirliğinin ne kadar önemli olduğu, bu bilgiler ışığında ortaya çıkmaktadır.

Sonuçlarımız, diğer ülkelerde olduğu gibi (1, 7, 33, 36) bizim ülkemizde de antibiyotik kullanımında sorunlar olduğunu, sorunun temelinde ilgi ve bilgi eksikliğinin yattığını göstermektedir. Yanlış uygulamalar ekolojik denge bozukluğuna yol açmakta, dirençli oportünist patojenlerin hastane içinde ve toplumda yayılması ile bir çeşit çevre kirliliği yaratılmaktadır.

ÇALANGU: Gerçekten antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı her şeyden önce dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına, normal floranın yerini dirençli floranın almasına ve bir bakıma çevre kirlenmesine yol açıyor; yani bir çevre sorunu oluşturuyor. Öte yandan antibiyotikler pahalı ilaçlar oldukları için parasal sorun da yaratıyorlar. Aşırı antibiyotik tüketimi hem özel olarak hastanın bütçesine, hem de genelde devlet bütçesine ağır bir yük getiriyor. 1988 yılında ülkemizde tüm ilaçlara 621 milyar TL ödendiği, en fazla satılan ilaçlar listesinde Augmentin'in 13 milyar, Bactrim'in 10 milyar, Alfasilin'in 9 milyar, Lincocin'in 8 milyar, Rocephin'in 7 milyar TL ile ilk 5 sırayı aldığı bildirilmektedir (9). Acaba İstanbul Tıp Fakültesi Eczanesinin aynı yıllara ait rakamları nelerdir? Sayın Keskin, siz İstanbul Tıp Fakültesi Eczanesinin sorumluluğunu yürütmektesiniz. 1987-1988 yıllarında İstanbul Tıp Fakültesi antibiyotikler için ne kadar para harcamıştır? Genel ilaç tüketimi içinde antibiyotiklerin payı nedir?

KESKİN: İstanbul Tıp Fakültesi Eczanesinde, hastanede yatmakta olan hastalara ilaçlar tabelâ ile verilmektedir. Eczanemiz, bayram ve hafta sonu tatilleri dahil, her gün 24 saat hizmet vermektedir. Verilen ilaçlar, normal piyasa ambalajı şeklindedir. Eczanemiz, fakültenin parasal olanakları içinde, piyasada bulunan ve yeni üretilip hastanede kullanılması öngörülen ilaçları sürekli bulundurmaya çalışmaktadır. Tüketilen ilaçların büyük bir bölümünü antibiyotikler oluşturmaktadır.

1987 yılında tüm ilaç ve tıbbî malzemeye 1,292,962,000 TL ödenmiştir. Bunun 400 milyon TL tutarındaki bölümü, yani % 31'i antibiyotikler için harcanmıştır. 1988 yılında ise eczanemize alınan ilaç ve tıbbî malzeme tutarı 2.5 milyar olup antibiyotikler % 60 pay ile ilk sıraya yükselmiştir.

Bunda, 1988 yılında 3. kuşak sefalosporinlerin gereksiz ve kontrolsüz kullanılmasının büyük katkısı olmuştur.

CALANGU: Aşırı ve yanlış antibiyotik kullanımının getirdiği bir diğer önemli sorun da antibiyotiklerin, tıpkı diğer ilaçlar gibi yan etkilere veya istenmeyen etkilere yol açabilmeleri. Sayın Eroğlu, hep gözden kaçan veya gözardı edilen bu sorun hakkında ne söylemek istersiniz?

EROĞLU: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), istenmeyen etkiyi drogun profilaksi, tanı ya da tedavi amacı ile kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan zararlı bir reaksiyon olarak tanımlamaktadır. Food and Drug Administration (FDA)'ya göre de istenmeyen etki, bir drogun kullanımı ile ortaya çıkan, droga bağlı olduğu düşünülün veya düşünülmesin, her türlü yan etki, incinme, toksisite, aşırı duyarlılık reaksiyonu veya beklenen bir farmakolojik etkinin belirgin biçimde yok olması durumudur. İstenmeyen etkiler başlıca iki ana grupta toplanabilirler (13). Nitelik olarak drogun farmakolojik etkisinin uzantısı olan A tipi reaksiyonlar, önceden tahmin edilebilirler, doza bağımlıdır, görülme sıklıkları çok, mortalite yüzdeleri ise düşüktür. Aksine B tipi reaksiyonlar nitelik olarak drogun farmakolojik etkilerinden farklı, heterojen, öngörülmeyen, doza bağımlı olmayan, görülme sıklıkları az, fakat mortalite yüzdeleri yüksek olan reaksiyonlardır. Antimikrobik droglara karşı her iki tür reaksiyon da gelişebilir. Örneğin geniş spektrumlu antibiyotiklerin diyareye neden olmaları, kloramfenikolün doza bağımlı aplastik anemi oluşturması A tipi reaksiyonlara girerken, penisiline karşı gelişen anafilaktik şok, sülfonamidlerin neden olduğu hemoliz B tipi reaksiyonlara örnektir. İstenmeyen etkinin üzerinde bu kadar durmamın nedeni, bunların büyük bir bölümünün önceden tahmin edilebilir, dolayısıyla kaçınılabılır nitelikte olmalarındandır. Ülkemizde tüketim açısından en üst sırada bulunan antibiyotiklerin neden oldukları istenmeyen etkilere ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, dünya genelinde ilaç tüketimi sıralamasında 2. sırada bulunan antibiyotiklere ilişkin istenmeyen etki rapor örneklerini başka ülkelerden vereceğim. Dünya genelinde antibiyotikler ile görülen istenmeyen etki sıklığının % 5 olduğu, bunun % 45'inin ciddi, % 17'sinin yaşamı tehdit eder boyutta olduğu bildirilmektedir (35).

Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA'ya 1986 yılında ulaşan 53,547 istenmeyen etki raporu ilginç özellikleri içermektedir (16). Ortalama %10'u doğrudan ilaç tüketicisinden gelen raporların tümünün % 20'si 1983'ten sonra tedavi alanına giren droglara ilişkindir. Bu veri, yeni droglara ihtiyatla yaklaşmamızın gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır. İstenmeyen etki görülme sıklığı 40 yaşından sonra artmakta, her yaş grubunda kadınlarda daha sık görülmektedir. Belirtiler, tüm bedeni tutanlar (anafilaktik şok, ateş) başta olmak üzere, sırasıyla deri, sinir ve sindirim sistemlerinden kaynaklanmaktadır. Herhalde raporun can alıcı noktası, istenmeyen etkilere neden olan drog sıralamasında antibiyotiklerin, % 10.4 oranı ile santral sinir sistemini etkileyen drogların (% 11.9) hemen arkasından 2. sırada yer almalarıdır.

Bir diğerk çalışmada ise İngiltere'de 1986 yılında İlaç Güvenilirliğı Komitesi'ne (The Committee on the Safety of Medicine, "CSM") hekimlerden ulaşan 15,227 istenmeyen etki raporu değerlendirilmektedir (3). Bu değerlendirmede, ciddi belirtilerin görüldüğü organ/sistem sıralamasında deri en önde yer almakta, onu sinir ve sindirim sistemleri izlemektedir. Ciddi hematolojik bozukluklara neden olan drogların başında da antimikrobikler yer almaktadır.

Bu veriler, doğru antibiyotik kullanımının, istenmeyen etkiler ağıısından da gerekli olduğunu göstermektedir. Bu konuda kendi istatistiklerimiz üzerinde konuşabilmeyi çok isterdim. Ancak, Genel Sekreterliğini yaptığım 2. Ulusal Ankem Kongresi'nde dağıttığım istenmeyen etki bilgi formlarının, kongre sırasında bir farmakolog meslektaşının bildirisi dışında, hiçbiri bana geri dönmedi. Bu toplantıdan sonra bu konuda daha duyarlı olacağımızı umuyorum. Çünkü istenmeyen etkinin saptanması, hastanın bakımının bir parçasıdır.

Ünlü farmakolog Gaddum şöyle der: "İnsanlar ilaçlar sayesinde, ya da ilaçlara rağmen iyileşirler". İlaç, kullanıma hazır duruma gelinceye dek kuşkusuz pek çok etkinlik ve güvenilirlik testinden geçmektedir. Ancak, kullanım öncesi sınırlı sayıda insanda ve sınırlı klinik koşullarda denendiğı için, pazarda olduğı müddetçe izlenme durumundadır. Çünkü sırtında hep bir soru işareti vardır. A tipi reaksiyonları, daha önce de söz ettiğim gibi, saptamak ve önceden tahmin etmek daha kolaydır. Ama B tipi reaksiyonların sıklığı az, şiddetleri fazladır. Bu nedenle hastaya uyguladığımız her ilacın herhangi bir istenmeyen etkiye sebep olabileceğini hep gözönünde tutmalıyız. Özellikle yeni ilaçlar konusunda bu nokta çok önemlidir. Çünkü, tekrar vurgulamak istiyorum: İlaçlar ancak yaygın kullanımdan sonra güvenilirlik ağıısından değerlendirilebilir.

ÇALANGU: Sayın Eroğlu, antibiyotiklerin doğru kullanımı ve antibiyotik tüketiminin boyutları ağıısından Türkiye ile diğerk ülkeleri karşılaştırabilir misiniz? Antibiyotikler sadece bizim ülkemizde mi yanlış tüketiliyor? Çeşitli ülkelerde antibiyotik tüketim modelleri birbirinden farklı mıdır?

EROĞLU: "Antibiyotikler doğru kullanılıyor mu?" sorusunun yanıtı, yazık ki, hiçbir ülke için "evet" değıildir. Hastanede antibiyotik kullanımı sırasında yapılan başlıca hatalar şunlardır:

- İnfeksiyon yokken antibiyotik kullanılması
- Seçilen antibiyotiğin yanlış olması
- Dozun yetersiz veya aşırı olması
- Kullanım süresinin yetersiz veya aşırı olması
- Aynı etkinlikte daha ucuzu varken pahalısının seçilmesi
- Var olan, etkin, bilinen bir antibiyotik yerine, belirgin bir üstünlüğü olmayan yenisinin seçilmesi.

Bu noktalar gözönüne alınarak yapılan değerlendirmede A.B.D.'nin değıişik hastanelerinde doğru olmayan kullanım oranlarının % 25-66 arasında değıiştiğı saptanmıştır (34, 35).

Tedavi gruplarına göre yapılan dünya sıralamasında kalb-damar ilaçları % 18.1 ile 1. sırada, antibiyotikler % 16.1 kullanım oranı ile 2. sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise antibiyotikler, % 19 kullanım oranı ile liste başındadır. Kalb-damar ilaçları ise ülkemizde 7. sırada (% 5.6) yer almaktadır (29). Ülkemizde 2. sırada ağrı kesiciler (% 15), 3. sırada vitaminler (% 9) bulunmaktadır. Nerede ise her antibiyotik alana bir B-kompleks vitamini verildiğine göre, bu durum şaşırtıcı değildir. Türkiye'de 1985 verilerine göre kişi başına 8.8 dolarlık ilaç tüketildiğine göre (29), bu paranın yaklaşık üçte biri antibiyotik+vitamin için harcanmaktadır.

Avrupa ülkelerinde ve İsrail'de antibiyotik tüketimi daha çok ucuz ilaçları kapsamakta, penisilinler birinci sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise sefalosporinler liste başı olurken, penisilinler gerilere düşmektedir (26, 35, 45). Önemli bir nokta, genelde diğer ilaçlarda olduğu gibi, A.B.D.'nin yeni antibiyotiklere çekimser kalması, gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde denendikten sonra kullanıma sokmasıdır (34).

ÇALANGU: 1988 yılı Eylül ayında, antibiyotiklerle ilgili sorunlarımıza eğilmek ve çözüm aramak amacı ile İstanbul Tıp Fakültesi'nde bir Antibiyotik Kontrol Komitesi kuruldu. Bu komite, çalışmalarına başlarken ilk iş olarak, başka ülkelerde kurulan benzer komitelerin çalışmalarını değerlendirdi. Bu amaçla çok sayıda dergi ve kitap okuduk, pek çok yayın bulduk ve dosyalar oluşturduk. Bunları yaparken, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı asistanları da çeşitli kliniklerde dosya taraması yaparak antibiyotik kullanma biçimlerini gözlemledi. Bu araştırmada, cerrahi dallarda aşırı profilaksinin dikkati çeken en belirgin özellik olduğu, medikal ve cerrahi birimler arasında anlamlı bir fark bulunduğu, yoğun bakım birimlerinde uygun olmayan ve aşırı antibiyotik kullanımının inanılmaz boyutlara ulaştığı saptandı (12). Sayın Salman, diğer ülkelerde de antibiyotik kullanımı belli dallarda ve belli indikasyonlarda yoğunlaşıyor mu? Aşırı ve kötü kullanım bazı koşullarda daha mı belirgin oluyor? Hastanelerde kurulacak Antibiyotik Kontrol Komiteleri bu soruna bir çözüm getirebilir mi?

SALMAN: Günümüzde antibiyotik kullanımı çok büyük boyutlara ulaşmıştır. Örneğin A.B.D.'de hastanelerde kullanılan ilaçların % 30'unu antibiyotikler oluşturmaktadır (8). Bu yaygın kullanım beraberinde bazı sorunlar getirmiştir. Bu sorunların kaynakları şunlardır:

1. Fazla antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli bakterilerin ortaya çıkması,

2. Antibiyotik fiyatlarının giderek artması. Buna yol açan en büyük neden, firmaların bir antibiyotiğin bulunması ve geliştirilmesi için çok fazla para harcamasının gerekmesidir. A.B.D.'de bir antibiyotiğin piyasaya sürülmesi için en az 85 milyon dolar harcanması gereklidir. Bunun dışında, pazarlama ve promosyon için de çok fazla para harcanmaktadır. Bu, tüm harcamaların % 10-15'ini oluşturmaktadır (34).

3. Dünyada ekolojik dengenin bozulması,

4. Antibiyotik kullanımındaki bilinçsizlik sonucu yeterli dozun ve sürenin uygulanmaması. Yapılan çalışmalarda, ilaçların % 50 oranında yanlış dozda veya sürede verildiği saptanmıştır (37). Yine viral infeksiyonlarda antibiyotik verilmesi de bu bilinçsizliğin bir başka göstergesidir.

Dünya nüfusunun çoğunun gelişmekte olan ülkelerde olduğu açıktır. Bu ülkelerde fakirlik, yetersiz tıbbî bakım ve ilaç kullanma sorunları yaygındır. Yine bu ülkelerde hekime danışmaksızın, kendi kendine, uygun olmayan şekilde antibiyotik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Antibiyotik kullanımındaki yanlışlıklara pek çok örnek vardır. Örneğin Bengladeş'te kırsal bölgelerde eczanelerden reçetesiz antibiyotik almak mümkündür (27). Yine Orta Amerika'da tarihi geçmiş antibiyotik veya gereksiz antibiyotik kombinasyonu kullanımı yaygındır. İsveç'te ve Orta Amerika'da pazarlanan antibiyotik veya kombinasyon markalarının sayıları tablo 1'de gösterilmiştir (24). Görüldüğü gibi, İsveç gibi gelişmiş bir ülkede antibiyotik markalarının sayısı Orta Amerika ülkelerinden çok daha azdır.

Tablo 1. Orta Amerika ve İsveç'te pazarlanan antibiyotik markalarının sayısı.

Ülke	Tam sayı	Kombinasyonlar
Meksika	430	180
Kosta Rika	212	88
Dominik	187	78
El Salvador	208	92
Guatemala	212	92
Honduras	204	86
Nikaragua	223	103
Panama	173	75
İsveç	90	2

Bu soruna çözüm getirmek için, özellikle gelişmiş ülkeler komiteler oluşturmuş ve uygun antimikrobik ajanların seçilmesi için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Amaç, hastane ihtiyacına cevap veren iyi geliştirilmiş bir liste yapmaktır. Bunun için ana antibiyotikler seçilmektedir. Bir antibiyotik sınıfından sadece bir ajan seçilir. Benzer bir ajan, ancak değişik bir kullanım şekli varsa (oral veya parenteral) veya özel bir indikasyon varlığında listeye alınır. Bu seçimde indikasyon, toksisite, fiyat ve direnç en önemli faktörlerdir. Bu konuda A.B.D. Antimikrobik Ajanlar Komitesinin 1 Mayıs 1988 tarihinde aldığı kararlar tablo 2'de özetlenmiştir (41).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin seçimi, genellikle en büyük problemi oluşturmaktadır. Bunun için genelde iş idaresi ve ekonomide kullanılan karar analizi yöntemleri kullanılarak antibiyotikler şu yönlerden değerlendirilebilir: Yüksek aktivite, uzun yarı ömür, az yan etki, beyin-omurilik sıvısına iyi geçiş, sulandıktan sonra uzun süre stabil kalabilme ve klinik deneylerde başarı. Buna göre yapılan bir değerlendirme sistemi tablo 3'te görülmektedir (5).

Tablo 2. A.B.D. Antimikrobik Ajanlar Komitesinin antibiyotik seçimi ile ilgili kararları (1 Mayıs 1988).

Hastanelerde kullanılacak antibiyotik listelerinde şu antibiyotiklerin yer alması öngörülmüştür:

1. Antipsödomonas bir penisilin
2. Bir 1. kuşak sefalosporin
3. Anaeroblar için etkin bir sefalosporin
4. Bir geniş spektrumlu sefalosporin
5. Bir antipsödomonas sefalosporin
6. Aminoglikozid seçimi o hastanedeki direnç paternine bağlıdır.

Tablo 3. Antibiyotiklerin özelliklerini değerlendirme sistemi (5).

Özellik	Puan	Toplam puan üzerinden değeri (%)
Organizmalar çok duyarlı ($<2 \mu\text{g/ml}$)*	+++	100
Organizmalar duyarlı ($2-8 \mu\text{g/ml}$)*	++	67
Organizmalar orta derecede duyarlı ($16-32 \mu\text{g/ml}$)*	+	33
Organizmalar dirençli ($>32 \mu\text{g/ml}$)*	0	0
Farmakokinetik		
Erişkin doz aralığı		
24 saatte bir	+++	100
12 saatte bir	++	67
8 saatte bir	+	33
6 saatte bir	0	0
BOS'a geçiş		
Çok iyi	+++	100
İyi	++	67
Orta/değişken	+	33
Hiç yok	0	0
Ciddi yan etkileri		
Yok	+++	100
Nadir	++	67
Seyrek	+	33
Sık	0	0
Drogun günlük maliyeti		
$<30 \$$	+++	100
$30-40 \$$	++	67
$40-50 \$$	+	33
$>50 \$$	0	0
Stabilite		
14 gün	+++	100
7-14 gün	++	67
2-6 gün	+	33
2 gün	0	0

* MIC₉₀

Doğru antibiyotik kullanımı için gerçekleştirilen sistemlerden biri de "computerized therapeutic antibiotic monitoring"dir (46). Bu sistemde, antibiyotik duyarlık raporları ile antibiyotik reçeteleri bir komputer sistemi ile otomatik olarak birbirine bağlanmaktadır. Verilen antibiyotik izole edilen mikroorganizmaya etkisizse, mikroorganizma dirençli ise ya da sözü edilen antibiyotik duyarlık testlerinde yer almamışsa veya duyarlık testleri yapılmış olmasına rağmen hastaya antibiyotik uygulanmıyor ise sistem uyarı sinyalleri vermekte ve klinisyen durumu yeniden gözden geçirmektedir.

C. EĞİTİM

Özellikle genç hekimlere yönelik bilimsel toplantılar düzenlemek, odyo-vizüel programlar yapmak, hastanenin yıllık antibiyotik tüketimi verilerini yayınlamak (34, 35, 54).

D. İLAÇ FİRMALARININ VE TEMSİLCİLERİNİN ZİYARETLERİNİ VE FAALİYETLERİNİ DENETLEMEK (34, 35, 41)

- Temsilcilerin önce hastane ezcanesine başvurması,
- Hekimi ancak randevu ile ziyaret edebilmesi,
- İlaç temsilcisinin, hastanın bulunduğu ve tedavinin yapıldığı alanlara girmemesi,
- İlaç firmalarının nümune ve hediye dağıtımında sınırlandırma,
- İlaç firmalarının hekimlere ve tıp öğrencilerine yönelik yayınlarını denetleme.

E. ANTİBİYOTİK KONTROL KOMİTESİ

Hastanelerde ilaç formüler komitesinin yanı sıra antibiyotik kullanımını izleyen, hastanenin antibiyotik politikasının oluşmasına katkıda bulunan bir komitenin kurulması (34, 35).

ÇALANGU: Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesine ilişkin bu önlemlerin yararı oluyor mu?

EROĞLU: Sıraladığımız önlemlerin hiçbiri tek başına, antibiyotiklerin daha iyi kullanılmasını sağlamaya yetmemektedir. Tam başarı için eğitim ile birlikte mutlaka çeşitli sınırlandırma ve denetim programları beraberce uygulanmalıdır (54, 55). Antibiyotik politikası başlangıçta çok yüz güldürücü sonuçlar vermekte, sonra heyecan kaybı ile birlikte eski alışkanlıklara geri dönmektedir (19). Olayı taze ve hep gündemde tutmak için yeni heyecanlar yaratmalıyız.

ÇALANGU: Sayın Akalın, sizin de Hacettepe Tıp Fakültesi'nde antibiyotiklerin akılcı kullanımı konusunda yoğun çabalarınız ve çalışmalarınız oldu. Bu çalışmalarınızın hangi aşamada olduğunu bize aktarır mısınız?

AKALIN: Özellikle hastane infeksiyonları ile ilgili çalışmaların yoğun olduğu gelişmiş ülkelere, hastane infeksiyonu kontrol programları içine antibiyotik kullanımı da alınmaktadır. Bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ile hastane kayıtlarının, hasta bilgilerinin

depolanması, mikrobiyolojik verilerin toplanması ve bunların Hastane İnfeksiyon Kontrol Komitelerinin ihtiyaçlarına uygun olarak değerlendirilmesi sağlanmıştır (15, 22, 46). Bu çalışmaların ışığı altında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesinde, hastane infeksiyonlarının kontrolü ve antimikrobik tedavinin düzenlenmesi amacıyla bir bilgisayar programı geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Hasta ile ilgili bilgiler İnfeksiyon Kontrol Hemşiresi tarafından toplanmakta ve veri tabanına uygun olarak bastırılmış bir form doldurulmaktadır. Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarlarında sonuçlar alındığı gün veriler girilmekte ve her hasta için antimikrobik tedavi yaklaşımı ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Günlük değerlendirme sonuçlarının servislere bildirilmesine de başlanmıştır. Böylece aşağıdaki durumlarda servis uyarılmakta ve klinisyene yol gösterilebilmektedir:

- Kültür ve direkt mikroskopi için örnek alınmadan antibiyotik verilmesi,
- Hastane infeksiyonunun olması,
- Hastane infeksiyonu tanısı olduğu halde antibiyotik verilmemesi,
- Kültür veya direkt mikroskopide mikroorganizma var olduğu halde antibiyotik verilmemesi,
- Antibiyotik duyarlılık testi yapılmadan antibiyotik kullanılması,
- Kültürde üreyen mikroorganizmaların dirençli olduğu antibiyotik kullanılması,
- Kültürde üreyen mikroorganizmaların duyarlı olduğu antibiyotiklerin verilmemesi.

Bu programın getirdiği bir başka yarar da hastalarla ilgili bilgilerin aylık ve yıllık infeksiyon kontrol tabloları oluşturulmasında getirdiği kolaylıktır (25). (Bu konuda Hacettepe deneyimi hakkında daha fazla bilgiyi panel konuşlarını izleyen makalede bulacaksınız).

ÇALANGU: Hastane infeksiyonları ile yanlış antibiyotik kullanımı birbirleriyle çok yakından ilişkili, neredeyse iç içe olan iki konu. Yalnız bizim ülkemizde değil, diğer ülkelerde de hem aşırı antibiyotik kullanımının, hem de hastane infeksiyonlarının yoğunlaştığı branşlar cerrahi birimler. Yanlış seçilmiş ve gereğinden çok uzun süren peri-operatif profilaksi uygulamaları, sadece antibiyotiklere harcanan parayı arttırmakla kalmıyor; amacının tersine, dirençli mikroorganizmaların gelişmesine, dirençli mikroorganizmalarla oluşan hastane infeksiyonlarının artmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına da yol açabiliyor. Bu kongrede de, belki sadece sınırlı sayıdaki indikasyonlarda kullanılması gereken, piyasadaki en geniş spektrumlu ve en pahalı antibiyotiklerle yapılmış, az sayıdaki olgu gruplarını içeren ve istatistik değerlendirmesi çok güç olan cerrahi profilaksi çalışmaları ile ilgili bildiriler var. Oysa ki, örneğin elektif ve temiz bir ameliyat sayılan koroner by-pass ameliyatında sefalosporin profilaksisi ile infeksiyon oranının % 5'den az olduğu bilinmektedir. Bir başka antibiyotığın bundan daha üstün olduğunu $p < 0.05$ düzeyinde ortaya

koyabilmek için rastgele gruplandırılması gereken hasta sayısının 900'den fazla olduğu bildirilmektedir (32). Sayın Gökşen, cerrahlar genellikle infeksiyondan korktukları için aşırı bir antibiyotik kullanımına yöneliyorlar. Bu antibiyotik güvencesi, asepsi ve antisepsinin gözardı edilmesine yol açmıyor mu? Yoğun profilaksi çabasının sebebi hastanın kendi florası mı, yoksa hastane veya ameliyatane florası mı? Kısaca, cerrahi profilaksi nedir ve nasıl yapılmalıdır? Cerrahide antibiyotik kullanımında yapılan hatalar nelerdir ve nasıl düzeltilebilir?

GÖKŞEN: Ameliyat sonrasında ortaya çıkabilecek yara infeksiyonunu ve diğer hastane infeksiyonlarını önlemek için sadece profilaktik antibiyotik uygulamak ve asepsi-antisepsi kurallarına uymadan sadece antibiyotiklere güvenmek asla doğru değildir. Ameliyat sonrası yara infeksiyonunu azaltıcı önlemler, ameliyattan çok önce başlamalı, ameliyat süresince de sürdürülmelidir. Bunlar arasında şişman hastanın zayıflatılması, diyabetik hastanın kan şekerinin normal düzeye getirilmesi, ameliyat ekibinin uygun şekilde ve etkili bir deri antiseptiği kullanarak 3-5 dakika süreyle yıkanması, ameliyat sırasında zorunlu bir kirlenme olursa gömlek ve eldivenlerin değiştirilmesi, hastanın ameliyat bölgesinin etkin bir antiseptik ile 2 dakika süreyle ve genişçe yıkanarak temizlenmesi, ameliyatanenin temiz ve tercihan penceresiz olması, ameliyatanede stafilokok taşıyıcısı olmayan, kısa saçlı ve az sayıda personel çalıştırılması, ameliyat sırasında kısa ve az konuşulması, ameliyatta hemostaza özen gösterilmesi, doku bütünlüğüne saygılı olunması gibi önlemler sayılabilir. Bu önlemlere ek olarak, gereken durumlarda profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanır. Cerrahi bakımdan "temiz" kabul edilen ameliyatlarda antibiyotik profilaksisi gerekmez. Travmatik olmayan, ameliyat sırasında bir inflamasyon ile karşılaşmayan, ya da solunum, sindirim, safra ve ürogenital kanallara girilmeyen ve aseptik tekniğe noksansız uyulan girişimler bu gruba girer. Tiroidektomi, mastektomi, herniotomi, splenektomi, sürrenalektomi, varisektomi, sempatektomi, kardiomyotomi gibi girişimler, kuramsal olarak antibiyotik profilaksisi gerektirmeyen, temiz cerrahi yaralardır. Bazı hastaların ise temiz yaraları bile antibiyotik verilmesini zorunlu kılar. Diyabet, malnütrisyon, aşırı şişmanlık, ameliyatın uzun sürmesi, elde olmayan sebeplerle asepsinin bozulması, ameliyatta greft veya protez kullanılması, immünite yetersizliği, kortizon ve immünosupressif ilaç kullanımı, radyoterapi, anemi, dolaşım ve solunum yetersizlikleri, büyük damar-kalb, kemik ve beyin ameliyatları mutlaka antibiyotik profilaksisi gerektirir. Bu durumlarda infeksiyon sebebi eksojen bakterilerdir. Çoğunlukla etken stafilokoklar ve/veya Gram-negatif aerob enterik çomaklardır. Hastaya, hastane ortamından bulaşırlar. Bu bakterilerin çoğu sefalosporinlere, yarı sentetik penisilinlere, aminoglikozidlere duyarlıdır. Profilaktik antibiyotik, hastanenin o günkü bakteriyolojik koşullarına göre seçilir. Genellikle 1. veya 2. kuşak sefalosporinlerden biri tercih edilir. Ciddi penisilin allerjisi olanlarda vankomisin kullanılır.

Ameliyatta aseptik tekniklerden küçük sapmalar olan veya solunum, sindirim, safra, ürogenital kanalı açan, fakat belirgin infekte materyel ile karşılaşılmaayan girişimler "temiz-kontamine" yara grubuna girer. Bunlarda infeksiyon etkeni endojen kaynaklıdır. Ameliyat edilen organdan gelir. Profilaksi, açılan organın önceden bilinen florası gözönünde tutularak düzenlenir. Örneğin ağız ve yutak girişimlerinde floraya aerob streptokoklar ve anaerob *Bacteroides* suşları egemendir. Kötü ağız hijyeni koliform çomakların da eklenmesine yol açar. Ağız florasını ilgilendiren ameliyatlarda penisilin G ile yapılan profilaksi genellikle etkili ve yeterlidir. Büyük ameliyatlarda gentamisin eklenebilir veya sefazolin ve klindamisin kombinasyonu kullanılabilir. Penisiline duyarlı kişilerde profilaksi, eritromisin ile yapılır. Mide ise asit pH nedeniyle kural olarak sterildir. Peptik ülser ameliyatlarında profilaktik antibiyotik uygulaması gerekmez. pH yükseldikçe besin ve tükrükle gelen bakteriler mide içinde üreyebilir. Bu nedenle mide kanseri, mide ülseri ve mide kanaması ameliyatlarında profilaksi gereksinimi doğar ve ağız florası bakterilerine karşı, yani penisilin G (veya eritromisin) ile yapılır. Ancak Gram-negatif enterik çomaklara karşı rutinde sıklıkla 1. veya 2. kuşak sefalosporinler tercih edilir. Duodenum ve jejunumda belirgin bir endojen flora yoktur. Bu organların tıkanma dışındaki ameliyatlarında antibiyotik uygulamasına gerek yoktur. İleoçekal valvüle doğru indikçe aerob-anaerob karışımı bir flora oluşur. Aerobların çoğunluğunu *E.coli*, anaerobların çoğunluğunu ise *Bacteroides fragilis* oluşturur. Ağırılık anaeroblarda olmak üzere, aynı bakteri türleri kolonda ve rektumda da yer alırlar. O halde profilaktik antibiyotikler, bu endojen floraaya yönelik olmalıdır.

Asepsiye tam uyulmadan gerçekleştirilen girişimler, irin veya abse olmasa bile belirgin inflamasyonla ya da safra veya idrar ile karşılaşılma veya bol barsak içeriği dökülen ameliyatlar ve taze travmatik yaralar "kontamine" yara olarak sınıflandırılır. Akut apandisit, akut kolesistit, koledok taşı, mide kanseri, ileum ve kolon-rektum ameliyatları kontamine yara grubunun tipik örnekleridir. Kolon ve rektum ameliyatlarında, ameliyat öncesinde iyi bir barsak temizliği de yapılmalı ve flora mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır. Aksi halde profilaksi yeterince başarılı olmaz. İleum, kolon ve rektum ameliyatlarında aeroblara yönelik olarak gentamisin veya 1. ya da 2. kuşak sefalosporin, anaeroblara yönelik olarak da metronidazol veya klindamisin kullanılır:

Gentamisin + klindamisin veya

Gentamisin + metronidazol veya ornidazol veya

1. (veya 2.) kuşak sefalosporin + klindamisin veya

1. (veya 2.) kuşak sefalosporin + metronidazol veya ornidazol.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve sentetik penisilinlerin zorunlu olmadıkça profilaksi için kullanılmaması, profilaksiden ziyade infeksiyon tedavisi için saklanması doğru olur.

Safra da, biliyer bir hastalık yoksa, genelde sterildir. Bu nedenle çoğu kez safra kesesi ameliyatlarında profilaktik antibiyotiklere ihtiyaç olmaz. Safra yollarında oluşan flora, hemen her zaman barsak kaynak-

lıdır. Bu nedenle safra kesesinin ve safra yollarının iltihaplı hastalıklarında 1. veya 2. kuşak sefalosporinlerle yapılacak bir profilaksi genellikle etkilidir.

Geç travmatik yaralar ya da ölü doku, ezik, yabancı cisim, dışkı içeren travmatik yaralar, abse veya irin ile karşılaşılacak durumlar, abse boşaltmak amacıyla yapılan girişimler ve iç organ delinmeleri nedeniyle uygulanan ameliyatlarda "kirli" yara sayılırlar. Kirli yara grubunu oluşturan ameliyatlarda enfeksiyon baştan beri var olduğu için profilaksi şeklinde başlatılan işlem tedaviye dönüştürülür ve hastanın ihtiyacı olduğu sürece sürdürülür. Kullanılacak antibiyotik türünü, dozunu ve süresini bakteriyolojik incelemeler belirler. Kirli yara dışındaki ameliyatlarda, yani temiz-kontamine ve kontamine yaralarda ise bulaşma ameliyat sırasında olduğuna göre profilaksinin ameliyat süresinin öncesine veya sonrasına taşmasına hiç gerek yoktur. Kontaminasyon ameliyattan sonra da devam ediyorsa, antibiyotik uygulaması bulaşma süreci boyunca sürdürülür.

Ameliyatlarda antibiyotik profilaksisi için uygun antibiyotik seçilip doz saptandıktan sonra, saptanan dozun tamamı anestezinin başında ve hemen indüksiyonla beraber verilebilir (tek dozla profilaksi). Böylece hasta organa ulaşıldığında, yani kontaminasyon sırasında dokuda yeterli düzeyde antibiyotik olacaktır. Bir başka yöntem saptanan dozun üçe bölünerek sıra ile anestezinin başında, ameliyatın ortasında ve sonunda verilmesidir (perioperatuar profilaksi). Son yıllarda tek dozla profilaksi giderek daha çok benimsenmektedir. Bu yöntem diğeri kadar etkin olmakla beraber, direnç gelişimini çok azaltmıştır.

ÇALANGU: Üçüncü kuşak sefalosporinlerin cerrahi profilakside kullanılması, ne yazık ki ülkemizde çok teşvik edilen ve yaygın olarak kabul gören, uygulanan bir yöntem. Oysa ki, sayın Gökşen'in belirttiği gibi, cerrahi girişimlerde profilaksi için 1. veya 2. kuşak sefalosporin seçilmelidir. Birinci kuşak sefalosporinlerden sefazolin, diğerlerinden daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve kalb-damar, ortopedi, safra yolları, pelvis ve diğer karın içi ameliyatlarda seçkin profilaktik antibiyotik olarak kabul edilmiştir (17, 20, 32). Sefazolin tek doz olarak 2-3 gram uygulanabilir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin postoperatif enfeksiyonların önlenmesinde daha etkili olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur ve bu antibiyotikler, geçerli bir sebep olmadıkça, cerrahi profilakside kullanılmamalıdır (10, 17, 20). Üçüncü kuşak sefalosporinler, sadece tedavi için saklanmalıdır (10). Üstelik üçüncü kuşak sefalosporinlerin birine karşı gelişen direnç, plazmidler aracılığı ile nakledilebilmektedir. Tek bir sefalosporine karşı direnç kazanan bakteri kısa sürede bütün sefalosporinlere, hatta bütün antibiyotiklere dirençli hale gelebilir. Bu durum, cerrahi kliniklerinde önü alınamayan hastane enfeksiyonlarına yol açabilir. Sayın Engin, cerrahi birimlerdeki postoperatif enfeksiyonlarda antibiyotik politikasını belirleyen faktörler nelerdir?

ENGİN: Cerrahi uygulama alanında gelişmeyi sınırlayan en önemli sorunlardan biri de postoperatif enfeksiyonlardır. Özellikle hastane enfeksiyonları, modern hastane koşullarında ölümlerin yaklaşık

% 30'unda ana faktörlerden biridir. Gerçek postoperatif infeksiyon oranının saptanmasında en önemli problem, cerrahi ekibin ön yargılı hareket ederek bazı infeksiyon tablolarını istatistik değerlendirme dışı bırakmasıdır. İnfeksiyon kontrol programları çerçevesinde yapılan çalışmalar istatistiklerde bahsedilen rakamların iki katına yaklaşan infeksiyon oranının mevcudiyetini göstermiştir. Bütün hastane kaynaklı infeksiyonların % 25-40'ı yara infeksiyonu olup, bu konuda yapılan total harcamaların % 48'ini oluşturmaktadır.

Postoperatif infeksiyonlarda kullanılacak antibiyotik seçiminde başlıca üç faktörün etkileşimi söz konusudur.

1. Cerrahi ekip

2. Hasta a) Hastanın direnç mekanizmaları
b) Çevre
c) Bakteri

3. Mikrobiyolog

Cerrahi ekiple ilgili sorunlar şunlardır: Endojen kontaminasyon, hematoma teşekkülü, doku harabiyeti, iskemi, ameliyat süresi, yabancı cisimler (iplik, protez vb.), taşıyıcılar, cerrahi disiplin.

Hastanın yaşı, malnütrisiyonu ve total parenteral beslenme uygulanıp uygulanmaması, diyabetik veya obes oluşu, karaciğer veya böbrek yetmezliği, malign bir hastalığın varlığı, radyoterapi, kemoterapi ve diğer ilaçlar, konjenital bağışıklık problemleri hastanın direnç mekanizmaları ile ilgili sorunlardır.

Çevre ile ilgili sorunlardan ameliyatane koşulları, yoğun bakım ünitesinin koşulları, otomatik yapay solunum sistemleri, arteriyel, venöz ve üriner kateterler, total parenteral beslenme sıvıları, hastanın yataklı üniteye kalış süresi, postoperatif infeksiyonları ve bunlardaki antibiyotik seçimini yakından ilgilendirir.

Son on yıldan beri postoperatif cerrahi infeksiyonlarda multirezistan bakteriler ve mantarlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle infeksiyon paterni daha kompleks ve değişken bir hale gelmiş, hastane infeksiyonları yaygınlaşmış ve hayati önem kazanmıştır. Bu sebeple belirli aralıklarla,

- Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonu insidansı, bakteri ve mantar popülasyonunun dağılımı,

- Endojen ve eksojen infeksiyon kaynaklarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik uygulama programının bu bakterilerde direnç oluşumundaki etkileri, tesbit edilmelidir.

Esasen endojen kontaminasyonda etkili olan, çoğunlukla aerob ve anaerob bakteriler olup bunlar stabil bir grubu oluşturmaktadır.

Hastane mikrobiyoloji laboratuvarlarından alınan antibiyotik duyarlılık sonuçlarının ve cerrahi ekip-mikrobiyolog ilişkisinin antibiyotik seçimine etkisi başlıca 5 noktada önem kazanmaktadır:

1. Laboratuvar da izole edilen bakterilerin duyarlılık testi, sistemik infeksiyonlarda kullanılacak antibiyotikler yerine, üriner infeksiyonlarda kullanılan antibiyotikler dikkate alınarak yapılmıştır.

2. Laboratuvar, izole edilen bakterileri özellikle üriner infeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklere dirençli olarak bildirdiğinden, bu antibiyotikler kullanılmamaktadır. Ancak bu antibiyotiklerin, üriner

sistemde yüksek konsantrasyonlara erişmeleri nedeniyle üriner infeksiyonlarda kullanılmaları mümkün olabilir.

3. Özellikle endokarditlerde izole edilen bakteri, antibiyogramda belirli bir antibiyotiğe duyarlı gözükabilir. Ancak bu antibiyotik klinik uygulamada sadece bakteriyostatiktir.

4. Merkez sinir sistemi infeksiyonlarında izole edilen bakterinin duyarlı olduğu antibiyotik, kan-beyin bariyeri dikkate alınarak verilmelidir.

5. Laboratuvarda MIC ve MBC saptanmasında kullanılan bakteri konsantrasyonu, klinik koşullarda mevcut olan kontaminasyonun altındadır. Bu sebeple antibiyogramda etkin gözüken antibiyotik, yüksek bakteri popülasyonu karşısında etkisiz olabilir.

O halde antibiyotik seçiminde cerrahi ekibin dikkate alması gereken hususlar şunlardır:

- Cerrahi birimin ve yoğun bakım ünitesinin bakteri florası ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının periyodik olarak saptanması,

- Postoperatif infeksiyonun spesifik patogenezi, tedavide yapay solunum ve TPN uygulaması gibi destekleyici önlemlerin yeri,

- Kullanılacak antibiyotiğin postoperatif infeksiyona eşlik eden cerrahi sorunun seyri esnasında farmakokinetiği, farmakodinamiği ve biyo-yararlılığı,

- Postoperatif infeksiyondan primer olarak sorumlu olan bakteri ve antibiyoterapi sürecinde reinfeksiyon, süperinfeksiyon sorunu,

- İndikasyonu bulunan antimikrobik profilaksinin süresi ve seçilecek kemoterapötik ajan.

Başlangıçta, üzerinde ameliyat yapılacak organın egemen florasına antibiyotik profilaksisini adapte edecek araştırmalar yapılmalıdır. Sonuçta antibiyotik profilaksisinin postoperatif infeksiyonlardan sorumlu bakterilere karşı çok daha etkin olduğu görülecektir. Profilaktik olarak başlanılan ve daha sonra devam eden antibiyotik uygulamaları, infeksiyona sebep olan mikroorganizmaların bu antibiyotik spektrumuna dirençli hale gelmesine yol açmaktadır. Perioperatif tek doz profilaksi, hastanede multirezistan bakterilerle infeksiyon riskini en aza indiren önemli bir uygulamadır.

Antibiyotik tedavisine devam edilirken de cerrahi ekip şu hususları dikkate almalıdır:

1- Dirençlilik ve klinik başarısızlık oranı: Beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla infekte ve sefalosporinlerle tedavi edilen hastalarda direnç olasılığı % 14-56, tedavide başarısızlık ve reinfeksiyon oranı ise % 7-30 arasındadır.

2- Dirençliliğin ortaya çıkmasında risk faktörleri:

- Konağın direnç mekanizmalarında bozukluk,
- Beta-laktamaz üreten bakteri ile infeksiyon,
- Kontrolsüz beta-laktam antibiyotik kullanılması.

3- Dirençlilik olayının boyutları.

4- Kombinasyon tedavisinin dirençlilik ve klinik başarısızlıkta etkisi: Antibiyoterapi esnasında iyi sonuç alınamaması sebebi ile verilmekte olan antibiyotiğe ikincisinin eklenmesi, multipl dirençli

mutantların gelişmesine yol açmaktadır.

5- Dirençli bakterinin tesbitinde başarısızlık.

Sonuç olarak cerrahi ünitelerinde ortaya çıkan postoperatif infeksiyonlarda başarılı bir antibiyotik tedavisinin uygulanması için infeksiyon patogenezinin ve kemoterapötik ajanların etki mekanizmalarının iyi bilinmesi yanında, izole edilen bakterinin mikrobiyolojik değerlendirmesinin de büyük önemi vardır.

ÇALANGU: Hastanede akılcı bir antibiyotik kullanım politika-sınının saptanabilmesi ve bunun sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için en önemli görev herhalde klinik mikrobiyoloji laboratuvarına düşüyor. Sayın Eraksoy, bu politikanın saptanmasında ve yönlendirilmesinde laboratuvarın sorumluluğu ve katkısı ne olmalıdır? Örneğin bütün antibiyotiklerin antibiyogramda yer almasını doğru buluyor musunuz? Hastane eczanesinde bulunan bütün antibiyotikler duyarlık testlerinde yer almalı mıdır? Laboratuvar, direnç gelişimine göre klinikleri ve eczaneyi yönlendirmeli midir?

ERAKSOY: Bir klinik mikrobiyoloji laboratuvarına, antibiyotik yazma kalitesini düzeltmek için birçok görev düşmektedir. Her şeyden önce tıbbi mikrobiyolog, laboratuvar bulgularına göre klinikteki meslektaşlarına bir antibiyotik tedavisi ile ilgili tavsiyelerde bulunabilmelidir. Bunun için istekli ve aktif olmalıdır.

Klinisyenin, infeksiyöz bir sorunu çözmek zorunda kaldığında, etkin bir laboratuvar desteği bulacağına ilişkin bir güven duygusu içinde olması çok önemlidir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, gece gündüz klinisyenle yakın işbirliği yapabilecek bir çalışma düzeni içinde olmalıdır.

Klinisyene etkin laboratuvar desteğinin temel koşulu, çabuk ve modern yöntemler kullanmak ve elde edilen sonuçları zamanında bildirmektir. Bu koşula uyulması, kan kültürleri, çeşitli eksüdalarda bakteri antijenlerinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlık testi için daha da önem taşır. Menenjit ve sepsis gibi durumlarda mikroskopik inceleme veya ilk kültür ve duyarlık sonuçları geçici bir raporla bildirilmelidir. Yalnız pozitif sonuçlar değil, negatif ve steril sonuçlara ilişkin bilgi de verilmelidir. Bunların telefonla açıklanması, başlangıç tedavisini yönlendirmek için çok olumlu ipuçları sağlayabilir. Ne kadar eksiksiz ve kusursuz olursa olsun, zamanında klinisyene ulaşmayan bir rapor, çabuk elde edilen bir rapordan daha değerli olamaz.

Laboratuvar, yalnız ilgili bilgiyi bildirmelidir. Bulguların klinik önemini değerlendirmek laboratuvarın sorumluluğundadır. Eğer klinisyen bu değerlendirmeyi yapabilmesi için laboratuvara yeterli klinik bilgi vermemişse laboratuvar, bu bilgiyi hiç duraksamadan hekimin kendisinden veya birlikte çalıştığı diğer kişilerden elde etmeye çalışmalıdır. Örneğin boğaz kültürleri rutin olarak yalnız A grubu beta-hemolitik streptokok yönünden incelenmelidir. Dışkıda da flora üyelerinin identifiye edilmesi ve bildirilmesi doğru değildir. Birkaç kan örneğinden yalnız birinde üreyen stafilokoklar, kontaminan olarak kabul edilmelidir.

Yalnız klinik önemi olduğu düşünülen mikroorganizmalar bildirilmelidir. Klinik bilgiye göre sonuçların yorumlanması değişebilir. Piyelonefrit düşünülen bir erkek hastada mililitrede 100 *Escherichia coli* ürerse bir anlamı yoktur; ancak sistit semptomları olan bir kadın hastada bu kadar az bakteri bile anlamlı olabilir.

Antibiyotik duyarlık testi sonuçlarının selektif olarak bildirilmesi, antibiyotik seçimini etkileyen yararlı bir yöntemdir. Böylece klinik mikrobiyoloji laboratuvarı antimikrobik kemoterapinin yönlendirildiği bir merkez durumuna gelebilir.

A grubu beta-hemolitik streptokok ve *Neisseria meningitidis* gibi mikroorganizmalar için rutin duyarlık testlerinin yapılmasına gerek yoktur. Piyasadaki tüm antibiyotiklere duyarlık testi uygulanması ekonomik nedenlerle mümkün olmadığı gibi, gerekli de değildir. Çünkü etki spektrumlarında büyük benzerlikler vardır. Bu nedenle "sınıf diski" kavramı benimsenmelidir. Söz gelişi bir antibiyotik duyarlık testinde yalnız ampisilin denendiğinde, amoksisilin duyarlığı da belli olur. Stafilokoklara karşı "sınıf diski" olarak penisilin G'nin denenmesi, beta-laktamaza dayanıksız bütün penisilinleri temsil eder.

Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri grupları için ayrı antibiyogram panelleri oluşturulmalıdır. *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae* ailesindeki cinsler, stafilokok, streptokok ve enterokok suşları yalnızca etkili olması beklenen antibiyotiklere karşı denenmelidir. *H.influenzae* ve *N.gonorrhoeae* beta-laktamaz yapımı yönünden denenmelidir. *H.influenzae*'nin ayrıca kloramfenikole duyarlı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Teste alınacak antibiyotiklerin seçiminde klinik olarak kullanışlılık ve infeksiyon yerine ulaşma gibi farmakokinetik özellikler de dikkate alınmalıdır. Örneğin nitrofurantoin ve nalidiksik asit yalnız idrar yollarından izole edilen bakterilere karşı denenmelidir; söz gelişi, pnömoni etkeni olduğu düşünülen bir *Klebsiella* suşuna karşı denenmesi yersizdir.

İnfeksiyon etkeni olduğu düşünülen mikroorganizmalar için yalnız ilk seçilecek antibiyotiklerin sonuçları açıklanmalıdır. Klinisyenden bir istek gelmedikçe diğer antibiyotik sonuçları bildirilmemelidir. İdrar yolu infeksiyonlarında izole edilen suş, örneğin sülfonamidlere veya ampisiline duyarlı ise pahalı ve daha geniş spektrumlu seçeneklere, örneğin sefalosporinlere veya kinolonlara duyarlı da olsa, bu sonuçlar açıklanmamalıdır. Klinisyen yine de bu sonuçlara ulaşma isteği duyarsa, laboratuvarıda diyalog kurabileceği bir meslektaşını bulabilmelidir.

Metisiline dirençli bulunan stafilokoklar sefalosporinlere in vitro duyarlı bile olsalar, dirençli olarak bildirilmelidir.

Epidemiyolojik veya taksonomik amaçlarla teste alınan, tedavi için uygun olmayan basitrasin, optokin, novobiosin gibi antimikrobik ajanların test sonuçları bildirilmemelidir. Antibiyotik duyarlık testleri bildirilirken daima jenerik terminoloji kullanılmalıdır; marka adlarına yer verilmemelidir.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının buraya kadar sıralamaya çalıştığım özellikleri dışında lokal direnç paternlerinin izlenmesinde

önemli bir işlevi vardır. Çoğu kez etkeni bilmeden ve izole etme fırsatı olmadan tedaviye acilen ve ampirik olarak başlamak gerekir. Böyle durumlardaki antibiyotik seçimi için mikrobiyoloji laboratuvarının kayıtları güvenilir bir arşiv oluşturabilir.

Her antibiyotik politikasının temelinde başlıca iki öge yatmaktadır: eğitim ve iletişim. Laboratuvarla iyi bir işbirliğinin ve iletişimin belli bir formasyon kazandırdığı, dolaylı bir eğitim sağladığı açıktır. Mikrobiyoloji laboratuvarı ile işbirliğine alışmış klinisyenlerin, laboratuvar olanaklarından yoksun oldukları anlarda bile, yine isabetli tedaviler uyguladıkları, yerinde kararlar verdikleri gösterilmiştir.

ÇALANGU: İstanbul Tıp Fakültesi'nde Antibiyotik Kontrol Komitesi 1989 yılında yoğun bir çalışma yürüttü. Ayda bir kez düzenli olarak toplandı. Hastane eczanesine alınacak antibiyotikleri kısıtladı. Bu antibiyotiklerin antibiyogramlarda yer alması için çaba gösterdi. Çalışmalarını Antibiyotik Bülteni ile yazılı olarak hastane hekimlerine duyurmaya çalıştı (30, 31). Eğitici toplantılar düzenledi. Elbette komite çalışmalarının başarılı olabilmesi için en önemli görev, hastane eczacısı sayın Keskin'e düştü. Çünkü o, programın yürütücüsü idi. Zaman zaman hepimiz hem ilaç propagandistlerinin, hem antibiyotik üreten firmaların, hem de hekim arkadaşlarımızın yoğun tepkisi ile karşılaştık. Bize küsenler, uygulamanın insan ve hekim haklarına saldırı olduğunu iddia edenler de oldu.

Sayın Keskin, en yoğun tepkiyi kısıtlama programının yürütücüsü olarak siz aldınız. Sonunda başarıya ulaştığınızı söyleyebilir misiniz?

KESKİN: Antibiyotiklerin hastanemizde aşırı ve gereksiz kullanımını kontrol altına almak için 10 Ocak 1989 tarihinde toplanan Antibiyotik Kontrol Komitesi, hastanemizin eczanesine alınacak antibiyotiklerin listesini tesbit etmiştir. Doğal olarak bu listede yer alan antibiyotikler, gelişen bakteri direnci, uygulama kolaylığı, fiyat artışı gibi nedenlerle gereken zamanlarda değiştirilebilecektir; listeye ekleme veya çıkarma yapılabilecektir. Örnek olarak, önce liste dışı bırakılan seftriakson, gerek görüldüğü için 9 ay sonra listeye dahil edilmiştir (31). Bu antibiyotik listesi, Dekanlığın onayı ile çıkarılan Antibiyotik Bülteni içinde hastanemizin bütün kliniklerine gönderilmiştir. Eczanemize antibiyotik alınırken bu liste gözönünde tutulmuş ve bu listede belirtildiği gibi üçüncü kuşak sefalosporinler ve pahalı antibiyotikler uzman doktor onayı ile ve kısıtlı günlük dozlar halinde verilmiştir.

Böylece antibiyotikler içinde en aşırı ve yersiz kullanılan grup olan üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı ve tüketimi kontrol altına alınmıştır. Gözlemlerimiz, alınan önlemlerin faydalı olduğunu göstermektedir. Eczanemizden 1989 yılında 1,022,220,000 TL değerinde antibiyotik tüketilmiştir. Aynı yıl içinde eczanemize 3,210,744,000 TL değerinde ilaç ve tıbbi malzeme alındığına göre, antibiyotiklerin payı %33'e düşmüştür. 1988 senesinde bu oran % 60 idi. Bu arada 1989 senesinde özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin fiyatlarının aşırı yükselmiş olması gözönüne alınırsa, aldığımız önlemlerin faydası daha açık olarak görülecektir.

Bundan böyle eczanemizdeki ilaç politikamız, Antibiyotik Kontrol Komitesinin tesbit ettiği ve gereğinde direnç, uygulama kolaylığı, fiyat artışı gibi nedenlerle değiştirilebilecek listeye bağlı olarak devam edecektir.

ÇALANGU: Sayın Eroğlu, görüyorsunuz ki tek başına kısıtlama yöntemi bile çok iyi sonuçlar veriyor. Ancak bu yöntem de, tıpkı tek başına eğitim gibi, yeterli olmuyor. Aşırı ve yanlış antibiyotik kullanımına, deyim yerinde ise "antibiyotik çılgınlığı"na karşı yürütmeye çalıştığımız savaşta bizi başarıya götürecek başka önerileriniz var mı?

EROĞLU: Bu soruyu yanıtlamak için önce "antibiyotikler neden aşırı ve/veya kötü tüketiliyorlar? sorusunun yanıtını aramamız gerekir. Hekim-hasta-klinik mikrobiyoloji laboratuvarı-ilaç endüstrisi dörtgeninin belirlediği bu sorunun birden çok yanıtı bulunmaktadır (34, 35, 54):

1. Hekimin hastasına en iyi tedaviyi uygulama güdüsü. Bu, fiyat vb. konularını bir yana iterek, hattâ henüz infeksiyon başlamadan antibiyotik kullanılmasına yol açmaktadır.

2. "Eğer küçük doz etkili oluyorsa yüksek dozun uzun süreli kullanımı daha etkili olacaktır" varsayımı. Buna pnömokok infeksiyonlarında eşit derecede etkin olan küçük doz prokain penisilin yerine yüksek doz damar içi penisilin uygulanması örnek gösterilebilir.

3. Sıradışı mikroorganizmaları da etkilemek amacıyla birden çok veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması. Bu tedavi ağır lökopeni gibi durumlarda uygundur, ama çoğunlukla böyle kullanılmamaktadır.

4. Hekimin infeksiyon hastalıklarının tanısı ve tedavisi konusundaki bilgi düzeyi.

5. "Malpractice" korkusu. Tıbbî savunma güdüsü hekimi, sorunu çözmek amacıyla pek çok test ve drog uygulamaya itmektedir. Örneğin sefalosporinlerin aşırı kullanımı, çok pahalı ama göreceli olarak daha güvenli olan bu drogları kullanarak aminoglikozidler gibi daha toksik antibiyotiklerin getirebileceği "malpractice" olasılığından kaçma eğiliminden kaynaklanmaktadır.

6. Tanı yöntemlerinin ve radyodiyagnostik işlemlerin maliyetinin ve bazı durumlarda ulaşılmasının zor oluşunun hekimi hemen antibiyotik kullanmaya itmesi.

7. Hastanın, infeksiyonunun hemen kontrol altına alınması beklentisi. Hasta, yaşam biçimini değiştiren infeksiyondan/hastalıktan en yeni ve en pahalı antibiyotikleri kullanma beklentisi ile bir an önce kurtulma isteğindedir. Sorunun hemen çözümü için hekime psikolojik baskı yapmaktadır.

8. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarından yeterince yararlanılmaması. Uygun kültür eldesinde başarısızlık, örneklerin ve sonuçların iletilmesinde gecikmeler, klinik ile laboratuvar arasında iletişim eksikliği, serum antibiyotik düzeyinin ölçülememesi gibi sorunlar.

9. Yukarıda sözü edilen bu sorunlara ilaç firması temsilcilerinin hemen hazır ve pahalı çözümler getirmesi, hekimi "başarısızlık korkusu"ndan kurtarmaları, ürünlerini cazip tanıtıcı yöntemler ile sunmaları.

Antibiyotik tüketiminin tüm dünyada artışını kuşkusuz salt aşırı kullanım (overused), kötü kullanım (misused) ve aşırı promosyona bağlamak doğru değildir. Daha çok insana daha iyi sağlık hizmetlerinin götürülmesi, laboratuvar ve tanı olanaklarının artması, yeni kullanım alanlarının ortaya çıkması gibi olumlu faktörler gözardı edilmemelidir (34, 35, 41). Amaç, aşırı kullanım, kötü kullanım ve aşırı promosyon ile başa çıkarak daha çok kitleye, daha kaliteli tedavi sunmaktır.

ÇALANGU: Antibiyotik tüketiminin aşırı artmasının nedenlerinden biri olarak da ilaç endüstrisinin aşırı promosyonu gösterilmektedir. Bu konudaki yayınlar, son yıllarda gittikçe çoğalmaktadır. Bu konuda neler söylemek istersiniz?

EROĞLU: İlaç endüstrisi için ilaç bir üründür ve pahalı bir üründür. Araştırma, geliştirme süresi ortalama 14 yıldır ve bir ilacın maliyeti ancak milyarlarla ifade edilebilir. Bu ürünün alıcısı ise hastalardır. Ancak endüstri, hasta kitleye özellikle hekim aracılığı ile ulaşabilmektedir. Doğal olarak promosyon yoğunluğu da hekim üzerine olmaktadır (23). İngiltere'de bir hekim için 1985 yılında harcanan promosyon tutarı 2500 £ olarak saptanmıştır. Promosyon yoğun olarak pratisyen hekimleri (general practitioner) hedeflediği için, pratisyen hekim başına ortalama 5000 £ düşmektedir. Ulusal sağlık servisinin ise pratisyene ayırdığı bütçe, hekim başına sadece 70 £ olarak belirlenmiştir (49). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1977 yılında promosyon her hekim için 400 \$ olarak belirtilmektedir. Hekimler bütün özellikleri ile (paramedikal ve medikal) kaydedilmekte, tehlike sevenler (risktaker) ve tutucular (conservative) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4).

Promosyon doğrudan hekime ilacı tanıtıcı hediyeler verme biçiminde olduğu gibi, mezuniyet sonrası eğitimi de kapsamaktadır. Kemoterapi kongrelerinde oturumlar giderek tedaviden çok, tek tek antibiyotiklere ayrılmaya başlamıştır (34, 35). İlaç endüstrisi bu toplantılarda bilimsel program yönünden yönlendirici olmasa bile, o kadar konuksever davranmaktadır ki, sonuçta kongre bilimsel etkinliğinden çok o firmanın ya da ürünün adını çağrıştıran anılarla hatırlanmaktadır (21, 47).

İlaç endüstrisinin bir diğer etkinliği de klinik araştırmaları desteklemektir. Özellikle son yıllarda hükümetlerin araştırmaya ayırdıkları payı düşürmeleri, ilaç endüstrisinin desteğini daha da gerekli kılmaktadır. Klinik deneyler sırasında klinik ve/veya hekim yeni ilaca aşına olmakta, tedaviye verildiğinde daha rahat kullanmaktadır (34). Ancak, bu ilişki konusunda Dünya Sağlık Örgütüne pek çok etik sorun ulaşmaktadır (47).

Özetlersek, yazdığımız kalem, kullandığımız kağıt, klasörler, posterler ile yoğun bir reklam bombardımanı altındayız. Amerika'da bir aile hekimliği servisinde yapılan bir çalışmada, her hasta muayene odasında ilaç reklamının yapıldığı ortalama 4.12 nesne (poster, kalem, saat vb.) saptanmıştır (48). Bu bombardıman, sonuçta ister istemez antibiyotik tüketimine yansımaktadır. Örneğin İrlanda'da yapılan bir çalışmada 1981'den beri tüketiminde sürekli düşüş olan pivampisilinin,

ilaç firmasının lokal promosyonu ile 1987 Ocak - 1988 Haziran arasındaki tüketiminde ani bir sıçrama olduğu gözlenmiştir (55).

Bu etkilenmeyi kırmak için yeni önlemler alınmaktadır. Genel etik kuralların yanısıra her dernek veya kuruluş, hekim-ilaç endüstrisi ilişkisini yeniden düzenlemek için etik ilkeleri yürürlüğe koymaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde Cerrahlar Birliği ve İngiltere'de Royal College hekimleri ilaç endüstrisinden kabul edilebilecek hediyelere sınırlandırma getirmektedirler (4, 6). Dahası, İngiltere İlaç Endüstrisi Birliği de kendi etik kurallarını koymuş ve hekimlere ancak pahalı olmayan hediyelerin verilebileceğini belirtmiştir (6).

Tango yapmak için iki kişi gerektiğine göre, hekim-ilaç endüstrisi ilişkisinde de sadece endüstriye yüklenmek haksızlık olacaktır (4, 21, 34).

KAYNAKLAR

- 1- Aswapokee N, Vaithayapichet S, Heller R F: Pattern of antibiotic use in medical wards of a university hospital, Bangkok, Thailand, *Rev Infect Dis* 12: 136 (1990).
- 2- Ayers L: (kişisel görüşme).
- 3- Bem J L, Breckenridge A M, Mann R D, Rawlins M D: Review of yellow cards (1986): Report of the committee on the safety of medicines, *Br J Clin Pharmacol* 26: 679 (1988).
- 4- Bricker E M: Industrial marketing and medical ethics, *N Engl J Med* 320: 1690 (1989).
- 5- Cano, S B, Fujita N K: Formulary evaluation of third generation cephalosporins using decision analysis, *Am J Hosp Pharm* 45: 566 (1988).
- 6- Chren M M, Landefeld C S, Murray T H: Doctors, drug companies and gifts, *JAMA* 262: 3448 (1989).
- 7- Col N F, O'Connor R W: Estimating worldwide current antibiotic usage: Report of task force, *Rev Infect Dis* 9(Suppl 3): 232 (1987).
- 8- Craig W A, Sarver K P: Antimicrobial usage in the USA "J D Williams, A M Geddes (ed): *Chemotherapy*, vol. 4" kitabında s.293, Plenum, NewYork (1976).
- 9- Cumhuriyet: 30 Mayıs (1989).
- 10- Czachor J S, Gleckman R A: Third generation cephalosporins: a plea to save them for specific infections, *Postgrad Med J* 85: 169 (1989).
- 11- Çalangu S, Eroğlu L, Arıoğlu O, Eraksoy H, Salman N, Keskin S: İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerinde antibiyotik kullanımı (Özet), *ANKEM Derg* 4: 314 (1990).
- 12- Çalangu S, Ertör O, Özsüt H, Sedghi S, Shirazi R, Eraksoy H, Moral E, Dilmener M: Trends of antibiotic use in a teaching hospital in Turkey, *Symposium on Antibiotic Policies*, Program and Abstracts s.45, Wien, 25-27 March (1990).
- 13- Denham M J: Adverse drug reactions, *Br Med Bull* 46: 53 (1990).

- 14- Dündar V, Selçuk S, Özyürek S, Çetinkaya F, Oğuzoğlu N: Haydarpaşa Numune Hastanesi kliniklerinde antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi (özet), *ANKEM Derg* 4: 275 (1990).
- 15- Evans R S, Larsen R A, Burke J P, Gardner R M, Meier F A, Jacobson J T, Hulse R K: Computer surveillance of hospital-acquired infections and antibiotic use, *JAMA* 256: 1007 (1986).
- 16- Faich G A, Dreis M, Tomita D: National adverse drug reaction surveillance, *Arch Intern Med* 148: 785 (1985).
- 17- Faro S: Antibiotic prophylaxis, *Obstet Gynecol Clin North Am* 16: 279 (1989).
- 18- Finland M, Jones W F, Barnes M W: Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents, *JAMA* 170: 84 (1959).
- 19- Freely J, Chan R, Cocoman L, Mulpeter K, O'Connor P: Hospital formularies need for continuous intervention, *Br Med J* 300: 28 (1990).
- 20- Goldberg D M: The cephalosporins, *Med Clin North Am* 71: 1113 (1987).
- 21- Goldfinger S E: A matter of influence, *N Engl J Med* 316: 1408 (1987).
- 22- Gransden W R: Information, computers and infection control, *J Hosp Infect* 15: 1 (1990).
- 23- Graves J: Frequent flyer programs for drug prescribing, *N Engl J Med* 317: 252 (1987).
- 24- Gustaffson O: Antibiotics in Central America, *Lancet* 1: 31 (1981).
- 25- Hayran M, Akalın E: Antibiyotik uyarıcı sistemleri: Hacettepe deneyimi, *ANKEM Derg* 4: 349 (1990).
- 26- Hekster Y A, Barrett C W: Formulary antibiotic surveillance program, *J Pharm Clin* 6: 335 (1987).
- 27- Hossain M M, Glass R I, Khan M R: Antibiotic use in a rural community in Bangladesh, *Int J Epidemiol* 11: 402 (1982).
- 28- İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası: *İlaç*: 101 soru 101 yanıtlar, s.18 (1988).
- 29- İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası: *İlaç* 1989: 101 soru 101 yanıtlar, s.23 (1989).
- 30- İstanbul Tıp Fakültesi, Antibiyotik Kontrol Komitesi: *Antibiyotik Bülteni* (1989).
- 31- İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komitesi: *Antibiyotik Bülteni* (1990).
- 32- Kaiser A B: Antimicrobial prophylaxis in surgery, *N Engl J Med* 315: 1129 (1986).
- 33- Kosmidis J, Polychronopoulou-Karakatsanis C, Milona-Petropoulou D, Mavrogenis N, Xenaki-Kondyli M, Gargalianos P: Staphylococcal infections in hospital: The Greek experience, *J Hosp Infect* 11 (Suppl A): 109 (1988).
- 34- Kunin C M: The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents, *J Infect Dis* 151: 388 (1985).
- 35- Kunin C M: Problems in antibiotic usage "G L Mandell, R G Douglas, J E Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.427, Churchill Livingstone, NewYork (1990).
- 36- Kunin C M, Johansen K S, Worning A M, Daschner F D: Report of a symposium on use and abuse of antibiotics worldwide, *Rev Infect Dis* 12: 12 (1990).

- 37- Kunin C M, Tupasi T, Craig W A: Use of antibiotics: A brief exposition of the problem and some tentative solutions, *Ann Intern Med* 79: 555 (1973).
- 38- Lacey R W: Multi-resistant *Staphylococcus aureus*-a suitable case for inactivity? *J Hosp Infect* 9: 103 (1987).
- 39- Lockwood W R: Antibiotics anonymous, *N Engl J Med* 290: 465 (1974).
- 40- Lyon B R, Skurray R: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis, *Microbiol Rev* 51: 88 (1987).
- 41- Marr J J, Moffet H C, Kunin C M: Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: A statement by the Infectious Diseases Society of America, *J Infect Dis* 157: 869 (1988).
- 42- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, Third ed., *NCCLS Vol 4*, No. 16 (1984).
- 43- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Second ed., *NCCLS Vol. 8*, No.8 (1988).
- 44- Neu H C, Hovrey S P: Testing the physicians knowledge of antibiotic use, *N Engl J Med* 293: 1291 (1975).
- 45- Nordic Statistics 1984-1986: NLN Pbl 21, Nordic Council on Medicine, Upsala (1988).
- 46- Pestotnik S L, Evans S R, Burken J P, Gardner R M, Classen D C: Therapeutic antibiotic monitoring: Surveillance using a computerized expert system, *Am J Med* 88: 43 (1990).
- 47- Rawlings M D: Doctors and the drug makers, *Lancet* 2: 276 (1984).
- 48- Shaughnessy A F: Drug promotion in a family medicine training center, *JAMA* 260: 926 (1988).
- 49- Smith R: Doctors and the drug industry: too close for comfort, *Br Med J* 293: 905 (1986).
- 50- Sturm A W: The laboratory and antibiotic prescribing, *J Antimicrob Chemother* 15: 255 (1985).
- 51- Sturm A W: Rational use of antimicrobial agents and diagnostic microbiological facilities, *J Antimicrob Chemother* 22: 257 (1988).
- 52- Thompson R L: Cephalosporin, carbapenem and monobactam antibiotics, *Mayo Clin Proc* 62: 821 (1987).
- 53- Welch H, Lewis C N, Weinstein H I, Boeckman B B: Severe reactions to antibiotics: A nation-wide survey, *Antibiot Med Clin Ther* 4: 800 (1957).
- 54- Woodward R S, Medof G, Smith M D, Gray J L: Antibiotic savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical school affiliated hospital, *Am J Med* 83: 817 (1987).
- 55- Wyatt T D, Pasmore C M, Morrow N C, Reilly P M: Antibiotic prescribing: The need for a policy in general practice, *Br Med J* 300: 441 (1990).