



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ANTİBİYOTİK DİRENCİ OLUŞTURAN ETKENLERİN
META ANALİZİ İLE SİSTEMATİK İNCELENMESİ VE
ECZACININ İÇİNDE OLDUĞU ANTİBİYOTİK
YÖNETİM MODELİ OLUŞTURULMASI**

Eda AYDIN GÜLDÜR

ECZACILIK İŞLETMECİLİĞİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİBİYOTİK DİRENCİ OLUŞTURAN ETKENLERİN
META ANALİZİ İLE SİSTEMATİK İNCELENMESİ VE
ECZACININ İÇİNDE OLDUĞU ANTİBİYOTİK
YÖNETİM MODELİ OLUŞTURULMASI**

Eda AYDIN GÜLDÜR

ECZACILIK İŞLETMECİLİĞİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY

ANKARA

2021

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Antibiyotik Direnci Oluşturan Etkenlerin Meta Analizi ile Sistemik İncelenmesi ve Eczacının İçinde Olduğu Antibiyotik Yönetim Modeli Oluşturulması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Eda AYDIN GÜLDÜR

Tarih: .../.../....

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalında
Eda AYDIN GÜLDÜR tarafından hazırlanan
“Antibiyotik Direnci Oluşturan Etkenlerin Meta Analizi ile Sistematik İncelenmesi
ve Eczacının İçinde Olduğu Antibiyotik Yönetim Modeli Oluşturulması” adlı tez
çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/ OY
ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14.06.2021

İmza
Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Prof. Dr. Tamay BAŞAĞAÇ GÜL
Ankara Üniversitesi
Üye

İmza
Prof. Dr. Erdem KARABULUT
Hacettepe Üniversitesi
Üye

İmza
Prof. Dr. İlkay YILDIZ
Ankara Üniversitesi
Üye

İmza
Doç Dr. Emrah BİLGİNER
Hitit Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Antibiyotiklerin Keşfi	2
1.2. Antibiyotik Kullanımının Ölçüm Yöntemi	4
1.3. Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Tüketimi	7
1.4. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	9
1.5. Antibiyotik Direnci	10
1.5.1. Antibiyotik Direnci Oluşum Mekanizmaları	12
1.5.2. Antibiyotik Direncinin Ekonomik Etkileri	15
1.6. Akılcı İlaç Kullanımı	16
1.7. Antibiyotik Yönetim Programları	21
1.7.1. Antibiyotik Yönetim Programlarında Eczacının Rolü	29
1.8. Meta Analiz	33
1.8.1. Meta Analizi Yönetim Süreci	36
1.8.2. Meta Analizi Yönetim Süreci İle İlgili Terimler	38
1.8.3. Meta Analizde Yayın Yanlılığı	40
1.8.4. Meta Analiz Yöntemi İle İlgili Eleştiriler	41
1.8.5. Antimikrobiyal Yönetim Programları İle İlgili Meta Analiz Çalışmaları	41
1.9. Tezin Amacı ve Çalışmaya Ait Hipotezler	44
2. GEREÇ VE YÖNTEM	46
2.1. Araştırılmak İstenen Problemin Tanımlanması	46
2.2. Verilerin Toplanması	46
2.3. Kabul ve Hariç Tutma Kriterleri	48
2.4. Çalışmaların Kodlanması	49
2.5. Kalite Değerlendirmesi	50
2.6. Analiz	53
3. BULGULAR	54
3.1. Antibiyotik Direncine Etki Eden Faktörler	54
3.1.1. Verilerin Toplanması	54
3.1.2. Tarama Sonuçları	55
3.1.3. Çalışmaların Kodlanması	56
3.1.4. Kalite Değerlendirmesi	68
3.1.5. Meta Analizi	69
3.2. Eczacı Liderliğindeki Antibiyotik Yönetim Programlarının Antibiyotik Direncine Etkisi	78

3.2.1. Verilerin Toplanması	78
3.2.2. Tarama Sonuçları	78
3.2.3. Çalışmaların Kodlanması	79
3.2.4. Kalite Değerlendirmesi	86
3.2.5. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Genel Değerlendirmesi	90
3.2.5.1. Antibiyotik Tüketimi Üzerinde Eczacının Etkisi	91
3.2.5.2. Antibiyotik Tedavi Süresi Üzerinde Eczacının Etkisi	93
3.2.6. Meta Analizi	95
4. TARTIŞMA	99
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	106
ÖZET	108
SUMMARY	109
KAYNAKLAR	110
EKLER	123
Ek-1: Antibiyotik direncine etki eden faktörlere ait meta analizi çalışmasında kullanılan literatürler	123
Ek-2: Eczacı liderliğinde antibiyotik yönetim programlarının etkisinin incelendiği meta analizi çalışmasında kullanılan literatürler	125
ÖZGEÇMİŞ	127

ÖNSÖZ

Bu tez kapsamında antibiyotik direncine etki eden faktörler araştırılarak eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimi ve antibiyotik tedavi süresi üzerine etkisi incelenmiştir. Yapılan sistematik analiz sonucu antibiyotik yönetim programlarında eczacıların alacağı görevler belirlenerek bir model oluşturulması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, lisanüstü eğitimim boyunca tecrübesi ve bilgisiyle bana her daim yol gösterici olan, çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Lisansüstü eğitimim boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen, bilgi birikimiyle yolumu aydınlatan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sevgi ŞAR'a,

Tez çalışmamın tamamlanması aşamasında karşılaştığım problemlerde sabırla ve ilgiyle yanımda olan, her türlü bilimsel desteği sağlayan ve istatistiksel analizlerde büyük bir özveri ile bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Erdem KARABULUT'a,

Varlıkları ile bana destek olan, her zorlukta yanımda olup bana güç ve moral veren, desteklerini üzerimden eksik etmeyen sevgili ablam Ceren KALYON, abim Emre KALYON'a ve bir tanem Ece KALYON'a,

Her ne olursa olsun sınırsız güven ve sevgi ile daima yanımda olan, verdiğim her kararda bana destek olan, hayatımın her aşamasında gösterdikleri sabır ve özveri için annem Tülay AYDIN ve babam Alpaslan AYDIN'a,

Hep yanımda ve her zaman benimle olan, ilgisi ve desteği ile beni hiç yalnız bırakmayan, zor zamanlarımda moral veren değerli eşim Osman Anıl GÜLDÜR'e ve ışıgım, geleceğe dair umudum, canım oğlum Çınar GÜLDÜR'e çok teşekkür ederim.

2211-Yurt İçi Doktora Burs Programı ile doktora eğitimim sürecinde beni destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATC	Anatomik, Terapötik ve Kimyasal Sınıflandırma Sistemi
CAESAR	Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı
CDC	Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
DDD	Günlük Tanımlanmış Doz
DOT	Tedavinin Devam Ettirildiği Gün Sayısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EARS-Net	Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı
ECDC	Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
EPOC	Cochrane The Effective Practice and Organisation of Care
ESAC	Antibiyotik Tüketimi ile ilgili Avrupa Sürveyansı
ESCMID	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
ESGAP	Avrupa Antimikrobiyal Yönetim Çalışma Grubu
IDSA	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu
MRSA	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
MRSS	Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus
NIH	National Institutes of Health
PDD	Reçete Edilen Günlük Doz
RCT	Randomize Kontrollü Çalışma
RIVM	Hollanda Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü
SHEA	Amerika Sağlık Bakımı ve Epidemiyoloji Topluluğu

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	DDDs ve DDDs/1000 kişi/gün formülleri	6
Şekil 1.2.	Risk oranı, Odds oranı ve Risk farkının hesaplanmasına yönelik formüller	40
Şekil 2.1.	PRISMA akış diyagramı	49
Şekil 3.1.	Literatür incelemesini gösteren akış diyagramı	51
Şekil 3.2.	Kalite değerlendirme özeti	68
Şekil 3.3.	Kalite değerlendirme grafiği	69
Şekil 3.4.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli bakteri yüzdesi kullanılan çalışmalara ait forest plot grafiği	70
Şekil 3.5.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait forest plot grafiği	71
Şekil 3.6.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait çok düzeyli meta analizi sonucu forest plot grafiği	73
Şekil 3.7.	Antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direncine etkisine ait forest plot grafiği	74
Şekil 3.8.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında direnç gelişen hasta sayısı kullanılan çalışmalara ait forest plot grafiği	75
Şekil 3.9.	Antibiyotik dozu ve kullanım süresi ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin incelendiği meta regresyon çalışması	76
Şekil 3.10.	Antibiyotik kullanımını takiben direncin ölçüldüğü güne kadar geçen süre ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin incelendiği meta regresyon çalışması	77
Şekil 3.11.	Literatür incelemesini gösteren akış diyagramı	79
Şekil 3.12.	Eczacı liderliğinde antibiyotik yönetim modeli	91

- Şekil 3.13.** Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarında 92
antibiyotik tüketimindeki değişim
- Şekil 3.14.** Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarında 94
antibiyotik tedavi süresindeki değişim
- Şekil 3.15.** Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin 95
uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalara
dair forest plot grafiği
- Şekil 3.16.** Uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalarda 96
kıtalar arasındaki farka dair alt grup analizi
- Şekil 3.17.** Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin 97
tedavi süresindeki değişimi ölçen çalışmalara dair forest plot
grafiği

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Antibiyotiklerin keşfi	3
Çizelge 1.2.	Amoksisilinin ATC sınıflandırması	4
Çizelge 1.3.	Antibiyotiklere karşı bakterilerin direnç oluşturma süresi	11
Çizelge 1.4.	G7 ülkelerinde antibiyotik direnci yüzdesi	11
Çizelge 1.5.	Antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve antibiyotiklere karşı direnç oluşum mekanizmaları	14
Çizelge 1.6.	Antibiyotik direncinin ekonomik unsurları	16
Çizelge 1.7.	Antibiyotik Yönetim Programlarında Uygulanan Müdahaleler	22
Çizelge 1.8.	Prospektif denetim ve geri bildirim yönteminin avantaj ve dezavantajları	24
Çizelge 1.9.	Önyetkilendirme yönteminin avantaj ve dezavantajları	25
Çizelge 1.10.	Antimikrobiyal yönetim programlarında eczacının görevleri	30
Çizelge 1.11.	Antimikrobiyal Yönetim Programlarına Yönelik Meta Analiz Örnekleri	42
Çizelge 2.1.	Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili tarama stratejisi 1	46
Çizelge 2.2.	Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili tarama stratejisi 2	46
Çizelge 2.3.	Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili nihai tarama stratejisi	47
Çizelge 2.4.	Antibiyotik yönetim programları ile ilgili tarama stratejisi	47
Çizelge 2.5.	Çalışmada kullanılan kodlama başlıkları	50
Çizelge 2.6.	Randomize çalışmalar için EPOC yanlılık ölçeği	50
Çizelge 2.7.	Randomize olmayan çalışmalar için Newcastle-Ottawa ölçeği	51
Çizelge 2.8.	Kontrol grubu olmayan önce-sonra çalışmaları için kalite değerlendirme ölçeği	52

Çizelge 3.1.	Veri tabanlarındaki tarama sonucu ulaşılan literatür sayısı	54
Çizelge 3.2.	Dirençli bakteri yüzdesini ölçen çalışmalara ait bilgiler	57
Çizelge 3.3.	Dirençli suş sayısını ölçen çalışmalara ait bilgiler	60
Çizelge 3.4.	Direnç gelişen/gelişmeyen hasta sayısını ölçen çalışmalara ait bilgiler	66
Çizelge 3.5.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli bakteri yüzdesi kullanılan çalışmalara ait meta analizi bulguları	70
Çizelge 3.6.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait meta analizi bulguları	71
Çizelge 3.7.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait çok düzeyli meta analizi bulguları	73
Çizelge 3.8.	Antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direncine etkisine ait meta analizi bulguları	74
Çizelge 3.9.	Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında direnç gelişen hasta sayısı kullanılan çalışmalara ait meta analizi bulguları	76
Çizelge 3.10.	Antibiyotik dozu ve direnci arasındaki ilişkiye dair meta analiz bulguları	76
Çizelge 3.11.	Antibiyotik kullanımını takiben geçen süre ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkiye dair meta analiz bulguları	77
Çizelge 3.12.	Veri tabanlarındaki tarama sonucu ulaşılan literatür sayısı	78
Çizelge 3.13.	Uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalara ait bilgiler	80
Çizelge 3.14.	Antibiyotik tüketimini DDD/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalara ait bilgiler	81
Çizelge 3.15.	Antibiyotik tüketimini DOT/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalara ait bilgiler	84
Çizelge 3.16.	Kohort çalışmalarında kalite değerlendirmesi	87
Çizelge 3.17.	Önce-Sonra çalışmalarında kalite değerlendirmesi	88

Çizelge 3.18.	Analize dahil edilen çalışmalara ait bilgiler	90
Çizelge 3.19.	Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalara dair meta analizi bulguları	96
Çizelge 3.20.	Uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalarda kıtalar arasındaki farka dair meta analizi bulguları	97
Çizelge 3.21.	Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin tedavi süresindeki değişimi ölçen çalışmalara dair meta analizi bulguları	98

1. GİRİŞ

Mikroorganizmalar dünyada 3,8 milyar yıldır bulunmakta ve büyük bir genetik ve metabolik çeşitlilik göstermektedir. Biyosferin önemli bir parçası olmakla birlikte ekosistemin varlığı ve sürekliliği için önemli bir role sahiptirler. Biyokütlenin %50'sini oluşturdıklarına inanılmaktadır. Hayatta kalabilmek için çevresel faktörlerden gelebilecek her türlü baskıya karşı çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir (Byarugaba, 2010).

Antibiyotik direnci sağlık hizmetlerinde karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Yeni antibiyotiklerin araştırılma ve geliştirilmesinde azalma söz konusu olduğundan antibiyotik direnci toplum sağlığını tehdit eden bir unsur haline gelmiştir. Bu nedenle toplumda sıklıkla gözlenen hastalıkların tedavisi gittikçe zorlaşmakta ve antibiyotiğe dirençli bakteriler; hastanede yatış süresinin uzaması gibi istenmeyen sonuçlara neden olmaktadır (Butler ve ark., 2006).

Çoğu araştırmacı antibiyotik direncini uygun olmayan antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve hastaların kendi kendini tedavi etmek istemesine bağlamaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hekime danışmadan kendi kendine antibiyotik seçimi ve kullanımı oldukça yaygın görülmektedir. Hastaların kendi kendini tedavi etmek istemelerinin ana nedeninin kişisel mali tasarruflar ve hastalık belirtilerinin bakteriyel enfeksiyon belirtileri ile örtüştüğünün düşünülmesi olarak belirtilmektedir (Haak ve Radyojiwati, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün antibiyotik direnci ile ilgili küresel eylem planında 5 hedeften bahsedilmektedir. Bunlar (DSÖ, 2015):

- Eğitim ve etkin iletişim ile antibiyotik direnci hakkında farkındalık oluşturmak,
- İzleme ve araştırma çalışmaları ile veri toplamak,

-Koruyucu tedaviler, sanitasyon ve hijyen koşullarının sağlanması ile enfeksiyon insidansını azaltmak,

-İnsan ve hayvan sağlığında antibiyotik kullanımını optimize etmek,

-Ülke gereksinimlerini göz önünde bulundurarak yeni ilaçlar, tanı araçları, aşılar ve diğer yatırımlar için gerekli ekonomik altyapıyı oluşturmak.

Akılcı bir şekilde uygulanan uygun tedavi sağ kalım, komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemli katkı sağlamaktadır. Bunun sağlanması için eczacılara önemli görevler düşmektedir. Hastaların ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmesi ve hastanelerde antibiyotik kullanımının izlenmesi akılcı antibiyotik kullanımında eczacıların üstlenmesi gereken görevlerdendir. Yatan hastalarda antibiyotik direnci ile mücadelede klinik eczacı müdahalesinin olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir (Alame ve ark., 2020).

Bu kapsamda antibiyotik direncine etki eden faktörlerin sistematik bir şekilde ele alınarak antibiyotik kullanımında eczacı müdahalesini inceleyen meta analiz çalışması ile oluşturulacak model antibiyotik yönetim programının hastanelerde istihdam edilecek eczacıların görev, yetki ve sorumluluklarının belirlenmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

1.1. Antibiyotiklerin Keşfi

Antibiyotik kullanımı modern ilaçların keşfinden çok daha uzun zaman öncesine dayanmaktadır. Eber papirüsleri (M.Ö. 1550) bu konuyu anlatan en eski doküman olarak bilinmektedir. Antik Mısır ve Çin'de üzerinde mantar oluşmuş ekmeğin yara ve yanık tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Hutchings ve ark., 2019). 19. yüzyılda Sir John Scott Burden-Sanderson üzeri küf kaplamış sıvı kültüründe bakteri bulunmadığını fark etmiştir. Antibiyotik kullanımına ilişkin tarihçe Çizelge 1.1.'de özetlenmektedir.

Çizelge 1.1. Antibiyotiklerin keşfi (Durand ve ark., 2019).

Yıl	İsim	Keşif
1871	Joseph Lister	<i>Penicillium glaucum</i> 'un bakteri büyümesi üzerindeki inhibitör etkisini keşfetmiştir.
1877	Louis Pasteur ve Jules François Joubert	İdrar numunelerindeki <i>Bacillus antracis</i> büyümesini incelemiş ve aerobik bakteriler ile ortak kültüre alındığında inhibe olduğunu keşfetmiştir.
1889	Jean Paul Vuillemin	İlk defa "antibiozis" terimini bularak "kendi varlığını sürdürürebilmek için diğer organizmaların öldürülmesi" anlamında kullanmıştır.
1897	Ernest Duchesne	<i>Penicillium glaucum</i> tarafından <i>Escherichia coli</i> inhibisyonunu Fleming'den yaklaşık otuz yıl önce keşfetmiştir.
1909	Paul Ehrlich	İlk kimyasal antimikrobiyal molekülü keşfetmiştir. Arsphenamin, sifilizde <i>Treponema pallidum</i> 'a karşı kullanılan bir moleküldür.
1928	Alexander Fleming	<i>Staphylococcus aureus</i> kolonilerinin şans eseri bir küf tarafından inhibe edildiğini keşfetmiştir. <i>Penicillium notatum</i> 'dan saflaştırılan moleküle penisilin adı verilmiştir. Aynı zamanda bir antibakteriyel enzim olan lizozimi keşfetmiştir.
1930	Gerhard Domagk	Sülfanilamid'in antimikrobiyal etkisini keşfetmiştir.
1930	René Dubos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> parçalayan Bacillus kaynaklı bir enzim keşfetmiştir.
1940	Selman Waksman	Kendi geliştirdiği Waksman Platformu adı verilen method ile birçok antibakteriyel ve antifungal bileşiği keşfetmiştir. Bunlar: Aktinomisin, Streptomisin, Neomisin, Fumigasin ve Klavasindir.

Selman Waksman ilk defa antibiyotiği "bir bakteri tarafından diğer bakterileri yok etmek için oluşturulmuş bileşik" olarak belirtmiş ve antagonizma tanımını yapmıştır (Clardy ve ark., 2009). Waksman'ın çalışmaları sayesinde 1940-1960 yılları arası antibiyotikler için altın çağ olarak bilinmektedir (Hutchings ve ark., 2019).

Gelişen teknolojinin aksine yeni antibiyotik türleri en son 1980'lerde keşfedilmiştir. Son 50 yıldır yeni bir molekül keşfedilmemiştir (Davies ve Behroozian, 2020). Bu durum var olan moleküllerin üzerinde modifikasyon yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Ancak antibiyotik direncinin ortaya çıkmasıyla yeni antibiyotik keşfi yerine kronik hastalıkların tedavisinde kullanılacak moleküllerin geliştirilmesine odaklanılmıştır. 1980 yılında antibiyotik keşfi üzerine yatırım yapan ilaç firması sayısı 20 iken, 2015 yılında bu sayı 5'e inmiştir (Durand ve ark., 2019).

1.2. Antibiyotik Kullanımının Ölçüm Yöntemi

İlaç kullanımına yönelik tüketim masrafları, kutu sayısı, reçete sayısı ve tüketilen ilacın adedi üzerinden hesaplanabilmektedir. Ancak bu verilerin hiçbiri ülkeler arası kıyaslama yapma olanağı sağlamamaktadır. Bu nedenle antibiyotik kullanımı dünyada DSÖ'nün belirlediği ve önerdiği, ulusal ve uluslararası literatürde kıyaslanmanın yapılabileceği bir yöntem olan **ATC/DDD** ("*Anatomical Therapeutic Chemical*"- Anatomik, Terapötik ve Kimyasal sınıflandırma sistemi / "*Defined Daily Dose*"- Günlük Tanımlanmış Doz) metodolojisi ile belirlenmektedir.

ATC sistemi bir molekülü 5 seviyede tanımlamaktadır. Birinci seviye anatomik grup, ikinci seviye terapötik grup, üçüncü seviye terapötik/farmakolojik alt grup, dördüncü seviye kimyasal alt grup, beşinci seviye ise kimyasal bileşiğin ismini içeren alt gruptur (Hutchinson ve ark., 2004). Çizelge 1.2.'de bu sınıflandırmaya örnek verilmektedir.

Çizelge 1.2. Amoksisilinin ATC sınıflandırması.

ATC kodu	ATC Kategorisi	Açıklama
J	Sistemik kullanım için genel anti-infektifler	1. seviye, anatomik ana grup
J01	Sistemik kullanım için antibakteriyeller	2. seviye, terapötik ana grup
J01C	Beta-laktam antibakteriyeller, penisilinler	3. seviye, terapötik/farmakolojik alt grup
J01C A	Geniş spektrumlu penisilin	4. seviye kimyasal/terapötik/farmakolojik alt grup
J01C A04	Amoksisilin	5. seviye, kimyasal bileşik için alt grup

DDD "yetişkinlerde ilacın ana endikasyonu için kullanıldığı varsayılan günlük ortalama idame dozu" olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir deyişle hastanın herhangi bir günde terapötik amaçlarla aldığı ilaç miktarıdır. ATC/DDD metodolojisi ile ilaçlara ait doz, dozaj formu, kullanım süresi gibi farklılıklar dışlanarak 1000 kişi başına düşen günlük doz hesaplanmakta ve ülkeler arası kıyaslamalar yapılabilmektedir (Olsen ve ark., 2018).

DDD birimi sadece ATC kodu olan ilaçlar için kullanılabilmektedir. DDD, ilacın ATC koduna ve uygulama yoluna bağlı olarak değişmektedir. DDD birimi ile;

- Zaman içinde ilaç kullanımındaki değişiklikler incelenebilir.
- İlaç kullanımına dair uluslararası boyutta karşılaştırmalar yapılabilir.
- İlaç kullanımı üzerine yapılan herhangi bir müdahale sisteminin etkisi incelenebilir.
- Reçete yazma alışkanlıkları üzerine yapılan müdahalelerin etkisi veya regülasyonların etkisi incelenebilir (DSÖ, 2020a).

DDD birimi reçete edilen günlük doz (Prescribed daily dose-PDD) ile karıştırılmamalıdır. PDD "reçete örnekleri içinde yazılmış ortalama doz" anlamında kullanılmaktadır. PDD biriminin kullanımında ilacın yazıldığı teşhis de dikkate alınmalıdır (DSÖ, 2020b).

DSÖ'nün önerdiği antibiyotik kullanımına ilişkin bir diğer kıyaslama yöntemi ise tedavinin devam ettirildiği gün sayısı (Days of therapy-DOT)'dır (Olsen ve ark., 2018).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (IDSA) ve Amerika Sağlık Bakımı ve Epidemiyoloji Topluluğu (SHEA) özellikle hastanelerde uygulanan antibiyotik yönetim programlarında DDDs/1000 kişi/gün biriminin evrensel ölçüt olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. Ancak özellikle pediatrik çalışmalarda DDD yerine DOT verisi kullanılmaktadır (Morris, 2014). Pediatrik formülasyonlarda ilaç dozu çocuğun yaşı ve kilosuna bağlı olarak değiştiği için DDD verisi yetişkinler için kullanılmaktadır (DSÖ, 2020b).

DDD/1000 kişi/gün belirli bir ilaç veya ilaç popülasyonu ile günlük olarak tedavi edilen çalışma popülasyonunun kullanılan ilaç miktarına oranı olarak tanımlanmaktadır. Örnek olarak 10 DDDs/1000 kişi/gün, popülasyonun %1'inin belirli bir ilacı veya ilaç grubunu kullandığı anlamına gelmektedir. Yatan hastalar için ilaç kullanımı söz konusu olduğunda DDDs/100 yatış günü kullanılabilmektedir. Örnek olarak hipnotikler için 70 DDDs/100 yatış günü yaklaşık olarak terapötik yoğunluğu ve yatan hastaların %70'inin her gün hipnotiklerin tanımlanmış günlük

dozunu aldığını ifade etmektedir. DDDs/yatan hasta/yıl bir kişinin yıllık tedavi gördüğü ortalama gün sayısıdır (DSÖ, 2020c).

DDDs/1000 kişi/gün birimi ile ilaç kullanımının hesaplanması aşağıda yer alan formüller doğrultusunda yapılmaktadır (DSÖ, 2020ç):

DDDs: Kullanılan kutu sayısı x Bir kutudaki toplam DDD

$$\text{DDDs/1000 kişi/gün} = \frac{\text{DDDs}}{\text{Hasta sayısı} \times \text{Verinin toplandığı periyottaki gün sayısı}} \times 1000$$

Şekil 1.1. DDDs ve DDDs/1000 kişi/gün formülleri.

Pediyatrik hastalar haricinde renal ve hepatik bozukluğu olan hastalar için de genellikle kullanılan doz DDD tanımında geçen ortalama dozdan daha düşük olduğu için bu hastalarda da DDD biriminin kullanılmasının doğru olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle eğer tedavi süresi boyunca sabit doz kullanılıyor ise genellikle antibiyotik kullanımında DOT birimi tercih edilmektedir. Antibiyotik kullanımına ilişkin yapılan karşılaştırmalarda DDD ve DOT verileri birbirinden farklı sonuçlar verebilmektedir. Bunun nedeni reçete edilen doz ile DDD tanımı arasındaki farklılıktan kaynaklı kullanılan doz ile hesaplanan DDD miktarının uyuşmaması ve hastaların klinikler arası transferi sırasında bazı verilerin kaydedilmemesi veya kaybolması olarak açıklanmaktadır (Mertz, 2011).

Mertz'in 2011 yılında yaptığı tez çalışmasında antibiyotik direncine ilişkin risk tahminlerinde DDD veya DOT verilerini istatistiksel olarak karşılaştırmış hasta transferinin az olduğu durumlarda iki birimin de benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. DDD ve DOT verileri arasındaki korelasyonun yüksek olduğu tespit edilmiştir ($r^2=0,74$). Ancak yoğun bakım ve rehabilitasyon ünitelerinde hasta transferlerindeki bilgi eksikliği nedeniyle DOT verilerinin sağlıklı olmadığı ve DDD ve DOT verileri arasında farklılar olduğu ve aralarında düşük korelasyon olduğu ($r^2=0,52$) bulunmuştur.

1.3. Dünyada ve Türkiye'de Antibiyotik Tüketimi

Avrupa birliği ülkelerinde sağlık kurumları dışında 2017 yılında tüketilen antibiyotik 18,9 DDDs/1000 kişi/gündür. Geniş spektrumlu antibiyotikler için bu oran 10,1 DDDs/1000 kişi/gündür (OECD, 2019). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ayaktan tedavi edilen hastalarda, antibiyotik kullanılmasını gerektirmeyen enfeksiyonlarda 47 milyon kutu antibiyotik kullanıldığı, bunun toplam reçete edilen antibiyotik miktarının %30'u olduğu belirtilmektedir. Antibiyotiklerin reçete edilme oranı 2011 yılından 2016 yılına %5 azalmıştır. 2016 yılında ABD'de 270,2 milyon antibiyotik reçetesi yazılmıştır (CDC, 2019a).

Türkiye'de antibiyotik direnci surveyans sistemi 2011 yılında kurulmuştur. 2011 ve 2013 yıllarında antibiyotik kullanımına dair surveyans raporu hazırlanmıştır. Raporlarda ilaç tüketim birimi olarak DID kullanılmıştır. DID birimi ilacın yıl içinde ortalama bir günde 1000 kişiye düşen tanımlanmış günlük dozunu ifade etmektedir. Türkiye'nin 2011 yılı sistemik olarak tüketilen antimikrobiyallerin toplam tüketim değeri 46,70 DID, bu ilaçların içerisinde sistemik olarak tüketilen antibakteriyel ilaç tüketim değeri ise 42,28 DID olarak hesaplanmıştır. 2011 yılı için 81 il bazında elde edilen antibakteriyel ilaç tüketim verileri en yüksek 55 DID ile Uşak ilinde, en düşük ise 17 DID ile Hakkâri ilinde tespit edilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2015). 2013 yılında sistemik olarak tüketilen antimikrobiyal ilaçların toplam tüketim değeri 44,77 DID olarak hesaplanmıştır. Bu ilaçlar içerisinde sistemik olarak tüketilen antibakteriyel ilaç tüketim değeri ise 40,80 DID'dir. 2013 yılında sistemik olarak kullanılan antibakteriyel ilaçların 81 il seviyesinde tüketimleri incelendiğinde en yüksek tüketim değerinin Osmaniye'de (51,41 DID), en düşük tüketim değerinin ise Hakkâri'de olduğu (18,72 DID) tespit edilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2017).

OECD'nin 2016 yılında yayınladığı bir rapora göre 2014 yılı için ülkemizdeki antibiyotik direnci oranı OECD ortalamasının çok üzerindedir. 2014 yılında OECD ortalaması %15 iken ülkemizde bu oran %40'ın üzerindedir. Ülkemizi ise %45

antibiyotik direnci ile son sırada yer alan Yunanistan izlemektedir. 2014 yılındaki antibiyotik tüketim oranları incelendiğinde ülkemizin OECD ülkeleri arasında en fazla antibiyotik tüketimi olan ülke olduğu görülmektedir. OECD ortalaması 2014 yılı için 20,5 DDD/1000 kişi/gün olarak hesaplanmış ve 2005 yılından bu yana %4'lük artış olduğu tespit edilmiştir. Yapılan anket çalışmasında antibiyotik direnci ile mücadelede OECD ülkelerinin %84'ünün antibiyotik yönetim programı kurduğu belirlenmiştir (OECD, 2016).

OECD'nin 2018 yılı raporunda ise Endonezya, Brezilya ve Rusya'da görülen enfeksiyonların %40-60 arasının dirençli organizmalardan kaynaklandığı, bu oranın OECD ülkelerinde %17 olduğu belirtilmektedir. OECD ülkeleri arasında en yüksek antibiyotik direnci oranı %35 ile Türkiye, Kore ve Yunanistan'da görülürken en düşük antibiyotik direnci yaklaşık %5 ile İzlanda, Hollanda ve Norveç'tedir. Dirençli bakterilerin oluşturduğu yıllık enfeksiyon sayısı incelendiğinde Türkiye'nin 9,7 milyon ile birinci sırada olduğu görülmektedir (OECD, 2018).

DSÖ'nün 2018 yılında yayınladığı "Merkez Asya ve Doğu Avrupa Sürveyans Raporu"nda Türkiye'de 1 Ocak-31 Aralık 2017 tarihleri arasında yapılan çalışmada kan ve serebrospinal sıvıdan alınan 18722 örnekten %24 oranla en fazla *E.coli* izole edildiği belirtilmektedir. Çoklu ilaç direnci *E.Coli* için %19, *K. pneumoniae* için %39, *P. aeruginosa* için %32, *Acinetobacter spp.* için %78 olarak tespit edilmiştir (DSÖ, 2018).

OECD'nin 2018 yılı verileri ile yayınladığı 2020 sağlık istatistikleri raporuna göre antibiyotik kullanımında OECD ülkeleri ortalaması 18 DDD/1000 gün iken Türkiye 31 DDD/1000 gün ile son sırada yer almaktadır (OECD, 2021).

1.4. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotik direncini anlayabilmek için öncelikle antibiyotiklerin etki mekanizmaları da anlamak gerekmektedir. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları aşağıdaki özetlendiği şekildedir (Abushaheen ve ark., 2020):

Hücre duvarı sentezi üzerine etki: Hücre duvarı yüksek intraselüler osmotik basıncı ile bakterileri lizise karşı koruyan ve bakterinin hücre bütünlüğünü sağlayan elastik bir makromoleküldür. Beta-laktam antibiyotikler ve glikopeptidler mikroorganizmaların yaşamı için büyük öneme sahip hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterirler.

Protein sentezi inhibisyonu: Protein sentezi mikroorganizmalar için hayati bir biyolojik prosestir. Makrolidler, aminoglikozitler, tetrasiklinler ve kloramfenikol bakteriyel ribozoma etki ederek protein sentezini inhibe etmektedir.

Nükleik asit sentezi inhibisyonu: Florokinolonlar gram negatif bakterilerde DNA-giraz enzimini, gram pozitif bakterilerde ise topoizomera IV enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu önlemektedir. Kinolonlar da aynı şekilde DNA sentezini engelleyerek hücre ölümüne neden olmaktadır.

Metabolik yolların veya bakteriyel enzimlerin inhibisyonu: Birçok biyosentetik proses tetrahidrofolata ihtiyaç duymaktadır. Sülfonamidler ve trimetoprim folik asit metabolizması üzerine etki ederek mikroorganizmaları yok etmektedir.

Hücre membranı üzerine etki: Polimiksinler hücre membranının geçirgenliği üzerine etki ederek osmotik dengeyi bozar ve hücre içine su girişine neden olarak hücre ölümünü tetiklemektedir.

1.5. Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci günümüzde en önemli küresel sağlık problemlerinden biridir. İngiltere hükümetinin yayınladığı bir rapora göre 2050 yılına kadar antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlardan on milyon insanın öleceği tahmin edilmektedir (Hutchings ve ark., 2019). Vücudumuz hali hazırda antibiyotiklere karşı dirençli değildir. Antibiyotik direnci bakteri veya mantarın kendisini yok etmek üzere tasarlanmış bileşiğe karşı direnç oluşturmaları olarak tanımlanmaktadır. Antibiyotik direnci bütün insanlar için hayatlarının herhangi bir döneminde karşılarına çıkabilecek bir problemdir. Ancak özellikle sağlık kurumlarında tedavi gören veya immün sistemi zayıflamış kişiler risk altındadır.

CDC'nin 2019 yılında yayınladığı ABD'deki antibiyotik direncine ilişkin raporda 2013'den bu yana alınan önlemler sayesinde antibiyotik direnci kaynaklı ölümlerde toplamda %18, hastane bazında ise %28 azalma olduğu, buna rağmen her yıl antibiyotiğe dirençli enfeksiyon sayısının 2.868.700 arttığı belirtilmektedir. Raporda antibiyotik direncinin en önemli nedenlerinin uygun olmayan antibiyotik kullanımı ve yetersiz enfeksiyon önleyici tedbirler olduğu belirtilmektedir. Antibiyotik direncinin çevre, hayvanlar ve insanlar üzerinde ayrı ayrı etkileri vardır (CDC, 2019b).

Avrupa birliği ülkelerinde ise her yıl antibiyotiğe dirençli 670.000 enfeksiyon görülmektedir. Antibiyotiğe dirençli bakteri kaynaklı enfeksiyonlar influenza, HIV/AIDS ve tüberküloz ile yarışır konuma gelmiştir ve bu enfeksiyonların %40'ı karbapenem ve kolistin gibi antibiyotiğe dirençli hastalarda son seçenek olarak kullanılan antibiyotiklere dirençli bakterilerden kaynaklanmaktadır. Bu antibiyotiklerin etkisini kaybetmesi bu hastaların tedavi edilmeyeceği anlamına gelmektedir (OECD, 2019).

Çizelge 1.3.'te görüldüğü üzere antibiyotiklerin keşfine rağmen dirençli bakterilerin gelişimi çok hızlı olmaktadır. Antibiyotığın keşfinden itibaren ortalama 2 yıl içinde direnç geliştiği görülmektedir (Hwang ve Gums, 2016).

Çizelge 1.3. Antibiyotiklere karşı bakterilerin direnç oluşturma süresi (CDC, 2019b; Hwang ve Gums, 2016).

Antibiyotik	Kullanılmaya başlandığı yıl	Tanımlanan Dirençli Mikroorganizma	Dirençli Mikroorganizmanın Tanımlandığı Yıl
Penisilin	1941	<i>S.aureus</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	1942 1967 1976
Vankomisin	1958	<i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i>	1988 2002
Ampfoterisin B	1959	<i>C. auris</i>	2016
Metisilin	1960	<i>S. aureus</i>	1960
Geniş Spektrumlu Sefalosporinler	1980	<i>E. coli</i>	1983
Azitromisin	1980	<i>N. gonorrhoeae</i>	2011
Seftazidim	1985	<i>Enterobacteriaceae</i>	1987
İmipenem	1985	<i>K. pneumoniae</i>	1996
Siprofloksasin	1987	<i>N. gonorrhoeae</i>	2007
Flukonazol	1990	<i>Candida</i>	1988
Levofloksasin	1996	<i>Pneumococcus</i>	1996
Linezolid	2000	<i>Staphylococcus</i>	2001
Kasprofungin	2001	<i>Candida</i>	2004
Daptomisin	2003	<i>S. aureus</i>	2004
Seftarolin	2010	<i>Staphylococcus</i>	2011
Seftazidim-avibaktam	2015	<i>K. pneumoniae</i>	2015

DSÖ verilerine göre antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar ve OECD ülkelerindeki direnç oranları Çizelge 1.4.'te özetlenmektedir.

Çizelge 1.4. G7 ülkelerinde antibiyotik direnci yüzdesi (OECD, 2015).

Mikroorganizma	Direnç yüzdesi G7 ülkelerindeki ortalama (min-mak)
<i>E. coli</i>	3. Kuşak sefalosporin: %12,1 (%8-%19,8) Florokinolon: %27,7 (%17,5-%40,5)
<i>K. pneumoniae</i>	3. Kuşak sefalosporin: %17,3 (%4-%45,9) Karbapenem: %5,5 (%0-%26,7)
<i>S. aureus</i>	Metisilin: %30,5 (%13,6-%53,0)
<i>S. pneumoniae</i>	Penisilin: %8,3 (%0,1-%42,2)
<i>N. shigella</i>	Florokinolon: %5,9 (%0-%17,6)
<i>Shigella</i>	Florokinolon: %9,8 (%2-%17,5)
<i>N. gonorrhoeae</i>	3. Kuşak sefalosporin: %7,5 (%0-%31)
<i>M. tuberculosis</i>	Yeni vakalarda %1,3 (%0,5-%2,6) Yeniden tedavilerde %9,1 (%1,6-%21) (streptomisin, izoniazid, rifampisin, florokinolon)

1.5.1. Antibiyotik Direnci Oluşum Mekanizmaları

Antibiyotik direnci kısaca antimikrobiyal ajanların varlığında mikroorganizmaların yaşamlarını sürdürebilmeleri olarak tanımlanmaktadır. Operasyonel bakış açısı ile hastalıkların tedavi aşamasında antibiyotik direnci nedeniyle bakteriler, duyarlı ve dirençli bakteriler olarak ikiye ayrılmaktadır.

Antibiyotik direnci intirinsik (doğal) direnç veya kazanılmış direnç olarak ikiye ayrılmaktadır. İntrinsik direnç mikroorganizmanın kendine özel doğal yapısı sebebiyle antibiyotiklere karşı dirençli oluşu anlamına gelmektedir. Genellikle antimikrobiyal maddenin mikroorganizma üzerinde bağlanarak etki göstermesi beklenen hedef molekülün olmaması doğal dirençten sorumludur. Kazanılmış direnç ise bir mutasyon sonucu veya dirençli genlerin transferi yoluyla gerçekleşmektedir (Sabtu ve ark., 2015).

Doğal direnç antibiyotik maruziyetinden bağımsız olarak bakteri türünde dirençli genin bulunması nedeniyle oluşmaktadır. Kromozomlar aracılığı ile yönetilmektedir. Örneğin *Klebsiella pneumoniae* ampisiline, *Enterococcus faecium* ve *E.faecalis* sefalosporinlere gram pozitif koklar aztreonama, gram negatif basiller vankomisine karşı doğal direnç geliştirmişlerdir (Morrison ve Zembower, 2020).

Bakteriler antibiyotiklere karşı koymak için temelde iki genetik strateji kullanmaktadır. Bunlardan ilki bakteri genlerindeki mutasyon ikincisi ise yatay gen transferi ile direnç belirteçlerini kodlayan yabancı DNA kazanımı olarak tanımlanmaktadır.

Mutasyonel dirençte duyarlı bakteri hücrelerinin ilaç aktivitesini etkileyen genlerinde mutasyon oluşmakta ve bu sayede bakteri hücreleri antibiyotik varlığında yaşamını sürdürebilmektedir. Temelde antibiyotiğin hedef bölgesinde yer alan gen veya proteinlerde bir veya birden fazla mutasyon görülmektedir. Dirence neden olan mutasyonlar antibiyotikler üzerinde farklı etkiler göstermektedir. Bunlar: ilacın

afinitesini azaltarak antimikrobiyal hedeflerde modifikasyon, ilacın hücre içine alımının azalması, ilacın hücreden atım mekanizmalarının aktivasyonu, önemli metabolik yollarda global değişiklikler oluşturmaktır (Munita ve Arias, 2016; Waglechner ve Wright, 2017).

Bakterilerde dirence neden olan mutasyonlar üç tip gen üzerinde görülmektedir. Bunlar antibiyotiğin hedef bölgesini kodlayan genler, antibiyotik transporterları kodlayan genler, antibiyotik modifiye edici enzim veya çıkış pompaları gibi regülatörleri kodlayan genlerdir (Martinez, 2014).

DNA sentezinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan antibiyotik direncini engellemek veya üstesinden gelmek imkansızdır. Bu durumda bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiği değiştirerek tedavi planlanmaktadır (Waglechner ve Wright, 2017).

Bakterilerin yaşadığı çevrenin bir sonucu olarak yatay gen transferi yolu ile yabancı DNA moleküllerinin kazanımı sonucu dirence ilişkin intirinsik dirençli yapılar oluşabilmektedir. Yatay gen transferi temel olarak üç yol ile kazanılmaktadır. Bunlar: transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyondur. Bu genetik değişim hızlıca sık kullanılan antibiyotiklere karşı dirence dönüşmektedir. Özellikle konjugasyon mekanizması antibiyotik tedavisi sırasında sıklıkla insanların gastrointestinal sisteminde görülmektedir (Munita ve Arias, 2016).

Bakterilerin geliştirdikleri direnç sonucu antibiyotikleri etkisiz hale getirmede kullandıkları stratejiler aşağıda belirtilmektedir (Ruddaraju ve ark., 2020):

- Enzimler vasıtasıyla antibiyotik molekülü üzerinde kimyasal modifikasyon,
- Hücre membranının permeabilitesindeki modifiasyon sonucu antibiyotiğin bakteri hücrelerine penetrasyonunun azaltılması,
- Çıkış pompaları ile antibiyotiğin bağlandığı hedef bölgede ilacın hücreden hızlı bir şekilde atılması,

-Genetik değişimler sonucu antibiyotiklerin bağlanacağı hedef bölgelerinde modifikasyon.

Çizelge 1.5.'de bazı antibiyotikler ve etki ve direnç mekanizmaları özetlenmektedir (Davies ve Davies, 2010).

Çizelge 1.5. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve antibiyotiklere karşı direnç oluşum mekanizmaları (Davies ve Davies, 2010).

Antibiyotik sınıfı	Antibiyotik	Hedef	Direnç mekanizması
β-laktam	Penisilin, sefalosporin, meropenem, aztreonam	Peptidoglikan biyosentezi	Hidroliz, çıkış pompaları
Aminoglikozid	Gentamisin, streptomisin, spektinomisin	Translasyon	Fosforilasyon, asetilasyon
Glikopeptid	Vankomisin, teikoplanin	Peptidoglikan biyosentezi	Peptidoglikan biyosentezinin yeninden programlanması
Tetrasiklin	Minosiklin, tigesiklin	Translasyon	Çıkış pompası
Makrolid	Eritromisin, azitromisin	Translasyon	Hidroliz, glikozilasyon, fosforilasyon
Linkozamid	Klindamisin	Translasyon	Nükleotidasyon
Streptogramin	Sinercid	Translasyon	Asetilasyon, C-O liaz, çıkış pompaları
Okzalidon	Linezolid	Translasyon	Çıkış pompası
Fenikol	Kloramfenikol	Translasyon	Asetilasyon, çıkış pompası
Kinolon	Siprofloksasin	DNA replikasyonu	Asetilasyon, çıkış pompası
Pirimidin	Trimethoprim	C1 metabolizması	Çıkış pompası
Sülfonamid	Sülfametoksazol	C1 metabolizması	Çıkış pompası
Rifamisin	Rifampin	Transkripsiyon	ADP-ribosilasyon
Lipopeptid	Daptomisin	Hücre membranı	Çıkış pompası
Katyonik peptidler	Kolistin	Hücre membranı	Çıkış pompası

Çoklu ilaç direnci ise hücre membranı permeabilitesi değişiklikleri (giriş ve çıkış pompalarındaki değişiklikler, ilaç alımının azalması ve ilaç atımının artması), ilaç inaktivasyonu veya modifikasyonu gibi birçok mekanizmanın eşlik etmesiyle oluşabilmektedir. Çoklu ilaç direnci hastalarda tedaviyi oldukça zora sokmaktadır. Gram negatif bakterilerde çoklu ilaç direncini etkileyen en önemli mekanizma hücre membranı permabilitesindeki değişikliklerdir (Abushaheen ve ark., 2020).

Bir bakteri tarafından genetik mutasyon ile kazanılan antibiyotik direnci diğer bakterilere aktırabilmektedir. Bu durum birçok farklı mekanizma ile olabilse de en önemlisi plazmid transmisyonudur. İnsandan insana dirençli bakterilerin geçişi,

özellikle dirençli Enterobacterler için sanitasyondaki eksiklikler nedeniyle fekal-oral transferle olur (Holmes ve ark., 2016).

Kazanılmış antibiyotik direnci antibiyotik kullanımının kaçınılmaz bir sonucudur. Antibiyotik maruziyeti bakteriler üzerinde yaşamını devam ettirmesini sağlayan baskı oluşturmakta ve dirence neden olan mutasyonlara sebebiyet vermektedir (Morrison ve Zembower, 2020). 1950'li yıllarda eritromisin Boston Şehir Hastanesi'nde *S.aureus* tedavisinde penisiline alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak izole edilen *S.aureus* suşlarının %70'inin eritromisine dirençli olduğu tespit edilince bir yıldan kısa bir süre içinde bu tedavi yönteminden vazgeçilmiştir. Aynı durum klortetrasiklin, kloramfenikol ve diğer antibiyotikler için de geçerlidir (Davies ve Davies, 2010).

Antibiyotik direncine neden olan faktörler arasında; yeni antibiyotiklerin keşfedilememesi, var olan antimikrobiyallerin gereksiz veya yanlış kullanımı, uygun olmayan şekilde antibiyotik reçetelendirilmesi sayılmaktadır (Abushaheen ve ark., 2020).

1.5.2. Antibiyotik Direncinin Ekonomik Etkileri

Antibiyotik direncinin medikal sonuçları olduğu kadar ekonomik sonuçları da vardır. Antibiyotik direncinin ekonomik boyutunun hesaplanmasında çok fazla değişkene ve bakış açısına yer verilmektedir. Antibiyotik direncini hasta, doktor, sağlık sektörü, ilaç endüstrisi ve toplum bakış açılarıyla ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. Antibiyotik direncinin ekonomik boyutunu özetleyen elementler Çizelge 1.6.'da gösterilmektedir (McGowan, 2001).

Çizelge 1.6. Antibiyotik direncinin ekonomik unsurları.

Unsur	Hesaplama	Bakış açısı
Ölüm	[Dirençli hastalarda tedavi başarısızlığı maliyeti]-[Duyarlı hastalarda tedavi başarısızlığı maliyeti]	Doktor, Hasta, Sağlık sistemi
Hastalık	[Dirençli hastalarda ağrı vb rahatsızlık maliyeti]-[Duyarlı hastalarda ağrı vb rahatsızlık maliyeti]	Doktor, Hasta
Bakım maliyeti	[Dirençli hastalarda bakım maliyeti]-[Duyarlı hastalarda bakım maliyeti]	Hasta
Bakım zamanı	[Dirençli hasta bakımı için harcanan zaman]-[Duyarlı hasta bakımı için harcanan zaman] ¹ [Dirençli hastalardaki süreç]-[Duyarlı hastalardaki süreç]	Doktor, Sağlık sistemi Hasta, Toplum
Tanı maliyeti	[Dirençli hastalarda tanı maliyeti]-[Duyarlı hastalarda tanı maliyeti]	Sağlık sistemi
Tedavi maliyeti	[Dirençli hastalarda ilaç maliyeti örn.ek tedavi için kullanılan ilaçlar]-[Duyarlı hastalarda ilaç maliyeti]	Sağlık sistemi
Pazar payındaki azalma	[Dirençli hastalar için ilaç kullanıma dair pazar payı]-[Duyarlı hastalar için ilaç kullanıma dair pazar payı]	İlaç endüstrisi
Yeni pazar payı	[Duyarlı ilaçlar için Pazar payı]-[Dirençli moleküller için yeni pazarlar] (pazardaki ürün skalasında değişiklik, yeni ürün keşfi)	İlaç endüstrisi
Tedavi edilemeyen hastalar üzerindeki etki	[Dirençli hastalardaki direnç yüzdesi]-[Duyarlı hastalarda direnç oluşumu]	Toplum

¹Enfeksiyon sürecinde rutin faaliyetlerdeki aksamalar nedeniyle oluşan tüm maliyetler (iş kaybı, ayaktan veya yatarak tedavi olan hastalarda yaşam kalitesindeki düşüş), toplum açısından nitelikli işgücü kaybı.

Dirençli organizmalar tedavisi daha zor hastalıklara neden olmakta, bu hastalıklar daha pahalı ve erişimi zor ilaçlarla tedavi edilebilmektedir (Byarugaba, 2004). Antibiyotik direnci nedeniyle görülen morbidite artışı hem toplum hem de sağlık sistemi açısından hasta bakımı masraflarını artırmaktadır. Ayrıca tedavi edilemeyen enfekte hastanın iş günü kaybı da indirek maliyet olarak hesaplanmaktadır. Örneğin CDC verilerine göre çoklu ilaç dirençli *Mycobacterium tuberculosis* tedavisi için 180.000 USD harcanırken, duyarlı suş enfeksiyonu için sadece 12.000 USD harcanmaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ile enfekte hastalarda hastanede kalış süresi ve hastane masrafları karşılaştırıldığında MRSA enfekte hastalarda MSSA enfekte hastalara göre ortalama hastanede kalış süresinin 18 gün ve hastane masraflarının 9000 USD daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Paladino ve ark., 2002).

Antibiyotiğe dirençli hastalıklarla mücadelede yapılan ek sağlık harcamalarının nedenleri:

-Hastalığın tedavisinde farklı antibiyotiklere veya kombine preparatlara yönelinmesi, bu tedavinin ilk tedaviye oranla daha pahalı olması,

-Tedavi edilemeyen enfeksiyona dair ek testlerin yapılması ve laboratuvar harcamaları,

-Hastanede yatış süresinin artması, hastaların gerektiğinde yoğun bakım ünitelerine transferi,

-Dirençli enfeksiyonlar nedeniyle ameliyat gibi prosedürlerde değişiklik yapılması gerekliliği,

-Reçete yazma alışkanlıklarındaki değişiklik nedeniyle doktorların antibiyotik direncini varsayarak ilk aşama antibiyotikleri reçete etmemesi ve direk ikinci aşama olan ve daha pahalı olan tedavi seçeneklerini uygulaması.

OECD'nin 2015 yılında yayınladığı ve G7 ülkelerinde yaptığı bir araştırmada antibiyotik dirençli mikroorganizmalar ile enfekte hastaların tedavisindeki hastane masrafları diğer hastalar için yapılan harcamalara ek olarak 10.000 ile 40.000 dolar arasında değişmektedir. Toplumsal kayıpları da eklediğimizde bu değer ikiye katlanmaktadır. Tahminlere göre 2050 yılında antibiyotik direnci nedeniyle OECD ülkelerinin ekonomik kaybının 2,9 trilyon USD olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle antibiyotik direnci ile mücadele hem toplumsal hem de ekonomik açıdan büyük öneme sahiptir (OECD, 2015).

1.6. Akılcı İlaç Kullanımı

DSÖ tarafından akılcı ilaç kullanımı "kişilerin ilaçları klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almalarını gerektiren kurallar bütünü" olarak tanımlanmaktadır (Nausheen ve ark., 2013). Uygun antibiyotik kullanımı ise "terapötik etkinin en yüksek seviyede olduğu, ilaç bağlantılı toksisite ve antimikrobiyal direnç gelişiminin ise en az olduğu maliyet-etkili yaklaşım" olarak tanımlanmaktadır (Littmann ve ark., 2017).

Akılcı bir şekilde uygulanan tedavi komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemli katkı sağlar. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı hastanın ilaç yan etkileriyle zarar görmesi yanında mali kayıplara neden olmakta, üstelik tüm dünya için tehdit oluşturan bir boyuta ulaşan antimikrobiklere karşı direnç gelişiminin artmasına olumsuz katkı yapmaktadır. Antibiyotik seçimi öncesi yanıtlanması gereken sorular şu şekilde sıralanmaktadır (Öztürk, 2008):

- Antibiyotik kullanımı gerekli midir?
- Antibiyotik kullanımı öncesi uygun laboratuvar tetkikleri yapılması için klinik örnekler alındı mı?
- Ön tanısı yapılan enfeksiyon hastalığının olası etkenleri nedir?
- Düşünülen etkenlere tedavi edici özelliğe sahip farklı antibiyotik seçenekleri varsa hangi seçenek uygundur?
- Kombine antibiyotik tedavisi gerekli midir?
- Tedavi sırasında dikkate alınması gereken hastaya ait önemli faktörler var mıdır?
- Antibiyotik hangi yoldan verilmelidir?
- Antibiyotiğin uygun dozu nedir?
- Kültür sonuçlarından sonra başlanılmış olan antibiyotik değiştirilmeli midir?
- Tedavinin uygun süresi nedir?

Antibiyotik direnci ile mücadele yöntemleri temelde antibiyotik kullanımının kısıtlanması üzerinedir. Bu yöntemler genel olarak antibiyotiklerin reçetesiz kullanılmaması, doğru endikasyonda reçete edilmeleri, tarım ve hayvancılıkta antibiyotik kullanımının kontrol altına alınmasıdır. ABD'de 1950'lilerde penisilinin reçetesiz kullanımı yasaklanmadan önce OTC olarak kullanıldığı bilinmektedir. (Davies ve Daives, 2010).

Tarımda kullanılan antibiyotikler nedeniyle besin zinciri yoluyla dirençli bakteriler insanlara buluşabilmektedir. Bunun yanı sıra gereksiz antibiyotik kullanımının dirence neden olduğu bilinmektedir (Subramaniam ve Girish, 2020).

DSÖ'nün Antibiyotik Tüketimi ile ilgili Avrupa Sürveyansı (ESAC) projesi kapsamında toplum ve hastane bazında antibiyotik tüketimi takip edilmiştir. 2011 yılında Türkiye'nin de dahil olduğu Avrupa Birliği üyesi olmayan 12 ülke ve Kosova için antibiyotik tüketimi ile ilgili sonuçlar açıklanmıştır. Antibiyotik kullanımında Türkiye 42,3 DDD ile birinci, Ermenistan 15,3 DDD ile son sırada yer almıştır. Antibiyotikler arasında penisilin tüketimi tüm ülkelerde ilk sırada yer almıştır (Vesporten ve ark., 2014).

DSÖ'nün antibakteriyallere karşı direnç gelişimiyle mücadele için belirlediği program çerçevesinde diğer birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ciddi adımlar atılmaya çalışılmaktadır. 2013 yılında ulusal düzeyde hazırlanan “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017” ile akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılması ve bu yönde davranış değişikliği oluşturulması amaçlanmıştır. Bu plan çerçevesinde alınan sonuçlara bakılacak olursa 2011 yılında aile hekimleri düzeyinde antibiyotik bulunan reçete yüzdesi %34,94 iken, 2019 yılında bu oran %23,87'ye gerilemiştir. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planında temel olarak altı ana başlık altında 20 stratejik hedef ve 99 faaliyet yer almaktadır. Altı ana başlık akılcı ilaç kullanımı yapılanması, hekim, eczacı, yardımcı sağlık personeli, halk ve ilaç sektörüdür. Planda yer alan eczacılara yönelik belirlenmiş hedeflerden bir kısmı aşağıda sıralanmıştır (Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017):

-Eczanelerde reçetesiz ilaç satışının öncelikle antibiyotikler olmak üzere yasaklanması ve takibinin yapılması,

-Akılcı ilaç kullanımına yönelik eğitim ve sempozyumların düzenlenmesi,

-Akılcı ilaç kullanımına yönelik kaynak kitapların hazırlanarak dağıtımının yapılması,

-Hastane eczacılarına ve serbest eczacılara yönelik meslek içi eğitim programlarının düzenlenmesi,

-Eczacılık Fakültelerinin lisans programlarının müfredatlarında “Akılcı İlaç Kullanımı” ile ilgili ders veya staj programı eklenmesinin sağlanması,

-Eczacılara yönelik geriatrik hasta gruplarında ilaç kullanımı konusunda bilgilendirme materyallerinin hazırlanması ve belirli aralıklarla kullanıma sunulması,

-Eczacıların ilaçlar ile ilgili teknik bilgilere (Kısa Ürün Bilgisi gibi) ulaşabileceği, cep telefonu veya tablet bilgisayarlar ile de uyumlu çalışan yazılım programlarının geliştirilmesi ve kullanıma sunulması,

-Eczanelerde ilaç bilgilendirmelerinin ve etiketlemelerinin E-Reçete ile uyumlu hale getirilmesinin sağlanması.

Ayrıca 2011 yılında ülkemizde kıyaslanabilir direnç verilerinin toplanması amacıyla Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesinde "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi" kurulmuştur. Bu sistem aynı zamanda DSÖ tarafından yürütülen "Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR)"na dahildir. Veri analizi DSÖ'nün WHONET yazılım programı ile yapılmaktadır. CAESAR ağı, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ESCMID) ile Hollanda Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü (RIVM) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ile yakın işbirliği içinde çalışmaktadır. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARS-Net), ECDC koordinasyonunda yürütülmekte olup, Avrupa Birliği üyesi olmayan ülkeler sürveyansa dahil edilmemektedir. DSÖ CAESAR ağı ile Avrupa Birliği üyesi olmayan diğer Avrupa ve Orta Asya Ülkelerinin antimikrobiyal direnç verilerini toplayarak sisteme dahil etmeyi ve antimikrobiyal direnç konusunda global bir yaklaşımı planlamaktadır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016).

Sürveyans kapsamında, kan ve beyin omurilik sıvısı klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecium/faecalis* ve *A. baumannii* izolatları ile bu izolatların antibiyotik duyarlılık test sonuçları izlenmektedir. CAESAR 2020 raporuna göre florokinolon (%52) ve 3. kuşak sefalosporinlerde (%53) *E. coli* ve *K.pneumoniae* direnci yüksek oranda görülmektedir. *Acinetobacter spp.* (%90) direncindeki yükselme ise sağlık kuruluşlarında dirençli kolonilerin yayılım gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Ayrıca makrolitlere dirençli *S.pneumoniae* (%37) seviyelerinde de artış gözlenmiştir (DSÖ, 2020d).

1.7. Antibiyotik Yönetim Programları

Antibiyotik direncini kontrol altına almak için yapılan girişimler arasında en başarılı olanlar; dirençli organizmaların toplumda yayılımının önüne geçebilmek için yapılan enfeksiyon kontrol programları, antibiyotik yönetim programları ve aşılama (Sabtu ve ark., 2015).

Antimikrobiyal yönetim programları ile; hastalıkların tedavisinde veya hastalıklardan korunmada en iyi klinik sonucu verecek, hastada en az toksisiteye neden olacak, antimikrobiyal direnci artırmayacak, en uygun doz ve süreyi içeren antimikrobiyal tedavinin seçimi ve yürütülmesi hedeflenmektedir. İdeal olarak antimikrobiyal yönetim programları enfeksiyon hastalıkları uzmanı, mikrobiyolog ve eczacının görev yaptığı multidisipliner bir yaklaşımdır (Bouchand ve ark., 2017).

Antimikrobiyal yönetim tanımı literatürde ilk defa John E. McGowan Jr ve Dale N. Gerding tarafından 1996 yılında yapılmış ve antibiyotiklerin doğru endikasyonda kullanılması, gereksiz kullanımından kaçınılması tedavi maliyetlerinin de azaltılabileceği vurgulanmıştır. 1997 yılında SHEA ve IDSA kılavuzlarına girmiştir. 1998 yılında ise Ian Gould ve Jos van der Meer Avrupa Antimikrobiyal Yönetim Çalışma Grubu'nu (ESGAP) kurmuştur. 2000'li yıllarda antibiyotik yönetim programları ABD'de genellikle eczacılar tarafından, Avrupa'da ise enfeksiyon uzmanı veya klinik mikrobiyolog ile bir eczacının işbirliğinde yürütülmüştür (Dyar ve ark., 2017).

1997 yılından itibaren hastane büyüklüğü fark etmeksizin SHEA ve IDSA kılavuzları doğrultusunda tüm hastanelerde antibiyotik yönetim programı uygulamaya konmuştur (Buckel ve ark., 2018). İdeal olarak antibiyotik yönetim programları ile antibiyotik direnci gelişimi yavaşlatılarak veya önlenerek; minimum

mortalite, morbidite, yan etkinin yanında mevcut enfeksiyona karşı geliştirilecek maksimum klinik yanıtı elde etmek amaçlanmaktadır. Bu programların çoğu, hastanedeki yatan hastalara yöneliktir. Hastaya en uygun antibiyotiğin seçimi, uygun doz, uygulama yolu ve tedavi süresinin belirlenmesi hedeflenmektedir (Grabe ve Resman, 2019).

Antibiyotik yönetim programlarının temelini çok yönlü stratejiler oluşturmaktadır. Bunlar genellikle eğitim, enfeksiyon tedavisi için kılavuzların hazırlanması ve davranış değişikliğini ölçmek amacıyla gerçekleştirilen önce-sonra denetimleridir (May ve ark., 2020). Antibiyotik yönetim programlarında uygulanan stratejiler Çizelge 1.7.'de özetlenmektedir:

Çizelge 1.7. Antibiyotik Yönetim Programlarında Uygulanan Müdahaleler (Hwang ve ark., 2016).

Temel stratejiler
• Prospektif denetim ve geri bildirim
• Reçete kısıtlaması ve ön yetkilendirme
Destekleyici stratejiler
• Eğitim
• Kılavuzların hazırlanması
• Antibiyotik rotasyonu
• Kombine antimikrobiyal tedavi
• Antibiyotik spektrumunun daraltılmasına yönelik protokoller
• Doz optimizasyonu
• Parenteral uygulamadan oral kullanıma geçilmesi
• Enfeksiyon odaklı yönetim

Eğitim genellikle hekimlere yönelik ve mikrobiyologlarla koordineli çalışmayı teşvik edecek tarzda gerçekleştirilmektedir. Eğitime yönelik programlar üç kategoride incelenmektedir. Bunlar hekimin reçeteleme davranışına yönelik eğitimler, diğer sağlık çalışanlarına (antibiyotik yönetim programı çalışanları) yönelik eğitimler ve hastalara yönelik eğitimlerdir. Hekimlere yönelik eğitim faaliyetleri prospektif denetim gibi diğer yönetim programlarına hazırlayıcı niteliktedir. Eğitimlerde daha çok interaktif yaklaşım ile vaka çalışmaları, grup tartışmaları, canlandırma tekniği ve soru-cevap bölümü yer almaktadır. Bunun yanı sıra digital platformlar ve kaynaklarla da eğitim materyalleri desteklenmektedir. Yapılan çalışmalar eğitimler neticesinde iletişimin artması ve reçeteleme

alışkanlığını izleme ve geri bildirim yöntemi ile solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik reçetesi sayısında %12 azalma olduğunu ortaya koymuştur. Hastaların eğitimi ise antibiyotiklerin doğru kullanımı üzerinedir (Satterfield ve ark., 2020).

Antibiyotik tüketimine ve reçetelenmesine yönelik kılavuzların hazırlanması hekimlerin, mikrobiyolog ve eczacı işbirliği içinde çalışmasını, hastalara ait verilerin tedavi sonrasında da takip edilerek hekimlere geri bildirimde bulunulmasını içermektedir (May ve ark., 2020). Antibiyotik yönetim programlarında kullanılan kılavuzlar ve eğitim materyallerinin içeriği hastane bazında değişmekle birlikte temelinde aşağıda belirtilen şekildedir (Morrison ve Zembower, 2020):

- Antibiyotik reçeteleme ve direnç düzeylerinin takibi,
- Hasta düzeyinde antibiyogramlar vasıtasıyla elde edilen direnç ve ilaç bilgisinin sağlık personeline bildirimi,
- Optimal düzeyde antibiyotik kullanımının teşviki,
- Akılcı antibiyotik kullanımının geliştirilmesi.

Geçmişten günümüze en sık uygulanan yöntemlerden biri de belirli gruptaki antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanmasıdır. Bu yöntem aynı zamanda tedavi masraflarının azaltılmasını da hedeflemektedir. Antibiyotik kullanımının kısıtlanması o antibiyotiğin kullanılmadan önce ilgili enfeksiyon uzmanının görüşüne başvurularak onay alınmasını gerektirmektedir. Ancak Coney Island Hastanesi'nde yürütülen bir çalışmada antibiyotik kullanımının kısıtlanması ile sefalosporin kullanımında %50 azalma görülmekle birlikte sefalosporine dirençli *E.coli* oranında artış tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak sefalosporin kullanımının azalmasıyla birlikte intravenöz ampicilin kullanımının artması gösterilmektedir. Geniş spektrumlu beta laktamaz salgılayan *K. pneumoniae* salgınında sefalosporin kullanımının kısıtlanması direnç gelişimini önleyecektir ancak belirli bir hedef olmadan sadece antibiyotik kullanımının kısıtlanmasının, antibiyotik direnci gelişimi üzerindeki etkisi kısıtlıdır. Kullanımı kısıtlanan antibiyotiğin yerinde başka bir antibiyotiğin uygun olmayan kullanımı dirençte artışa neden olabilmektedir. Bazı

durumlarda antibiyotik rotasyonu denilen yöntem uygulanmaktadır. Antibiyotik rotasyonunda amaç belirli bir grup antibiyotiğin uzun süre kullanımının önüne geçmek ve önceden belirlenmiş zaman aralıkları içinde kullanılan antibiyotik sınıflarının değiştirilmesidir (Rice, 2018).

Antibiyotik rotasyonu retrospektif veya prospektif şekilde yapılabilmektedir. Retrospektif rotasyonda direnç gelişme oranı yüksek olan antibiyotik belirlenerek kullanımı kısıtlanmakta ve yerine başka bir antibiyotiğin kullanılması önerilmektedir. Amaç direnç prevalansındaki artışın önüne geçerek mevcut durumu stabilize etmek veya dirençte düşüş sağlamaktır. Antibiyotik rotasyonu stratejilerinin büyük çoğunluğu retrospektiftir. Diğer taraftan prospektif rotasyon bakterilerin belirli bir grup antibiyotiğin baskısına uğramasının önüne geçerek henüz direnç gelişmeden belirlenmiş antibiyotikler için antibiyotik reçetelerinde bir düzenleme yapılmasını öngörmektedir (Hwang ve Gums, 2016).

Prospektif denetim ve geri bildirim reçete sonrası gözden geçirme olarak da adlandırılmaktadır. Hastaya uygulanacak antibiyotik tedavisi, düzenlenen reçete sonrası bir eczacı ve enfeksiyon hastalık uzmanı tarafından gözden geçirilir. Bunun amacı antimikrobiyal spektrumu daraltmaktır. Mikrobiyolojik, radyolojik veriler ve klinik cevaba göre antibiyotik kullanımında spektrum daraltma imkanı var ise günlük olarak kontrol edilerek değerlendirilmesi gerektiği kılavuzlarda belirtilmektedir (Alame ve ark., 2020). Prospektif denetim ve geri bildirim yönteminin avantaj ve dezavantajları Çizelge 1.8.'de özetlenmektedir.

Çizelge 1.8. Prospektif denetim ve geri bildirim yönteminin avantaj ve dezavantajları (Barlam ve ark., 2016).

Avantaj	Dezavantaj
Çalışanlar arası iletişimi artırır ve antimikrobiyal yönetim programının izlenebilirliği artar.	Önerilere uyma konusunda gönüllülük esastır.
Öneride bulunabilecek daha fazla klinik veri değerlendirilir.	Labarotuvuar sonuçlarına doğrudan bağlıdır.
Esnek çalışılabilir. Öneride bulunma zamanları katı değildir.	Yöntemin başarısı hekimlere yapılacak geri bildirimin başarısına bağlıdır.
Eğer kaynaklar yeterli değilse günlük değerlendirme yapılmak zorunda değildir.	Hastanın durumu iyiye gidiyorsa hekimler tedavi protokolünü değiştirme konusunda isteksiz davranabilir.
Hekimlere eğitim ve tecrübe anlamında katkısı olur.	Bilgisayarlı teknolojilerin kullanımını gerektirir.
Tedavi süresinin azaltılması veya antibiyotik spektrumunun daraltılması sağlayabilir.	Hedeflenen antibiyotiklerin kullanım oranının azalması için uzun zaman gereklidir.

Önyetkilendirme işlemi reçete yazacak olan hekimin tedavi başlamadan önce belirli antibiyotikler için onay almasını gerektiren bir işlemdir. Bu işlem telefonla onay, elektronik antibiyotik order formları gibi farklı yöntemlerle yapılabilmektedir. Ancak antibiyotik tedavilerinde yapılacak olan ön onay işlemi acil durumlarda tedaviye başlamayı geciktirebilmektedir. Önyetkilendirme yöntemi ile antibiyotik kullanımı üzerinde direk etki yaratılmakta ve özellikle yüksek maliyetli antibiyotik harcamalarında kısıtlama yapılabilmektedir (Alame ve ark., 2020). Önyetkilendirme yönteminin avantaj ve dezavantajları Çizelge 1.9.'da özetlenmektedir.

Çizelge 1.9. Önyetkilendirme yönteminin avantaj ve dezavantajları (Barlam ve ark., 2016).

Avantaj	Dezavantaj
Gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımın önüne geçer.	Sadece kullanımı kısıtlanan antibiyotik grupları üzerinde etkisi vardır.
Tedavide antibiyotik seçimlerinin standardizasyonunu ve optimizasyonunu sağlar.	Reçete yazan hekiminin otonomisini azaltır.
Tedaviye başlamadan önce klinik veriler ve kültür verilerinin incelenmesini sağlar.	Tedavide gecikmeye neden olabilir.
Özellikle yüksek maliyetli antibiyotikler için tedavi maliyetini düşürür.	Etkililiği reçeteyi onaylayan uzmanın becerisi ile kısıtlıdır.
Bazı antibiyotiklerin piyasada bulunmaması durumunda anında aksiyon alınmasını sağlar.	Gerçek zamanlı kaynak kullanımını gerektirir.
Antibiyotik kullanımı üzerinde direk etkisi vardır.	Başka antibiyotiklerinin kullanımında artışa neden olabilir.

Enfeksiyon odaklı yönetim programlarında ise genellikle hastanede en sık karşılaşılan üç hedef enfeksiyon hastalığı belirlenmektedir. Bunlar alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Yapılacak müdahaleler ise kültür sonuçları doğrultusunda antibiyotik seçimi, gerekirse spektrum daraltma ve tedavi süresinin optimizasyonudur (Alame ve ark., 2020).

Hastanelerde antibiyotik yönetim programlarının uygulanması için izlenecek yol haritası üç adımda özetlenmektedir. 1)Yapısal sistem gerekliliklerinin sağlanması (gerekli işgücünün düzenlenmesi, ilgili kılavuzların hazırlanması, ekip personelinin seçimi, bilgi işlem desteğinin sağlanması ve veri tabanlarının düzenlenmesi). 2) Antibiyotik yönetim programı ekibinin geliştirmek istediği ve gerçekleştirmeyi planladığı hedeflerin belirlenmesi (örneğin tedavi sürelerinin kılavuzlara uyumunun sağlanması, hasta düzeyinde uygun ilaç kullanımına ilişkin tavsiyelerin artırılması).

3)Hedefe ulaşmak için uygulanacak stratejilerin belirlenmesidir (örneğin eğitim, denetim ve geri bildirim) (Mendelson ve ark., 2020).

Antibiyotik yönetim programlarının etkisi farklı yöntemlerle ölçülmektedir. En sık kullanılanlar; antibiyotik içeren reçete sayısının tespiti, tüketilen antibiyotik miktarının tespiti, duyarlı bakteri suşu sayısı ve tedavi süresi, sekonder enfeksiyon gelişimi, 30 gün içinde yeniden antibiyotik kullanımı gerekip gerekmediği gibi hasta temelli tespitlerdir (Grabe ve Resman, 2019).

Antibiyotik yönetim programlarının sonuçları yorumlanırken genellikle antibiyotik tüketim miktarını ölçmek amacıyla DOT ve DDD birimleri kullanılmaktadır. DOT verisi hem yetişkinler hem de çocuklar için uygulanabildiğinden kurum içi ve kurumlar arası karşılaştırmalarda tercih edilmektedir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda ise antibiyotik reçeteleme oranı kullanılmaktadır (Brotherton, 2018; Ibrahim ve Polk, 2014).

Bertollo ve ark. (2018), yaptıkları bir sistematik derlemede antibiyotik yönetim programlarında sıklıkla antibiyotik kullanımının kısıtlanması, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve takibinde multidisipliner yaklaşım, reçete yazımı sırasında uyulması gereken kuralların belirlenmesi, spesifik antimikrobiyallerin geçici olarak kullanımının kısıtlanması, eğitim, antimikrobiyallerin kullanım yolunun değiştirilmesi (örneğin parenteral kullanımdan oral kullanıma geçiş) gibi stratejilerin kullanıldığı tespit edilmiştir. Derlemede 26 çalışmaya ulaşılmış ve çalışmaların %50'sinde sadece tek bir stratejinin uygulandığı görülmektedir. Uygulanan stratejilerin antibiyotik direnci üzerine etkisi incelendiğinde 26 çalışmanın sadece 7'sinde olumlu, 4 çalışmada ise negatif sonuçlara erişildiği anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antibiyotik yönetim programlarının daha çok maliyet ve antibiyotik tüketimi ile ilgili sonuçlarına değinildiği, antibiyotik direncinin ikincil sonuç olarak ele alındığı görülmüştür.

Avdic ve ark. (2012), pnömonide antibiyotik kullanım süresini azaltabilmek için bir çalışma düzenlemiştir. Bu çalışmada eğitim ve prospektif gözlem ve antibiyotik seçimi konusunda geri bildirim stratejilerini uygulayarak antibiyotik yönetim programından önce ve sonra olacak şekilde antibiyotik kullanım sürelerini karşılaştırmışlardır. Antibiyotik kullanım süresinin ortalama 10 günden 7 güne indiğini tespit etmişlerdir.

Ibrahim ve El-Sharif (2012), Mısır'da yaptıkları bir çalışmada hastanede sadece antibiyotik kullanımına ilişkin kılavuz hazırlanarak hekimlere dağıtılması ve hastane personeline akılcı ilaç kullanımına ilişkin eğitim ve seminer verilmesini sağlayarak antibiyotik reçeteleme oranını %50'den %39,5'e indirmiştir.

Cai ve ark. (2016), yaptıkları bir çalışmada Singapur'da geniş spektrumlu parenteral antibiyotik kullanan ve renal bozukluğu olan hastalara uygulanan tedavi, antibiyotik yönetim programı ekibi tarafından değerlendirilmiştir. Yapılan 2084 antibiyotik uygulamasının %24'nün uygun koşulları sağlamadığı, bunun nedeninin de %51 oranında yanlış antibiyotik seçimi, %21,4 oranında tedavi süresinin yanlış düzenlenmesi olduğu belirtilmektedir. Yapılan değerlendirmelerde antibiyotik yönetimi programı ekibi %33,4 oranında antibiyotik kullanımının kesilmesi ve %17,2 oranında doz optimizasyonu stratejilerini uygulamıştır.

Bedini ve ark. (2016), İtalya'da bir hastanede gastroenteroloji bölümünde yaptıkları bir çalışmada bir yıl süren antimikrobiyal yönetim programı periyodu sonunda hastanedeki antibiyotik tüketiminin 109,81 DDD/100 hasta günü'nden 78,45 DDD/100 hasta gününe düştüğü belirtilmektedir. Mortalite hızı ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Marra ve ark. (2008), Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanım süresini 14 gün ile sınırlandırmıştır. Sınırlandırma sonucu öncesi-sonrası antibiyotik kullanım oranı ve direnç verileri karşılaştırılmıştır. Program öncesi veriler ile karşılaştırıldığında karbapenem kullanımında %24,5, vankomisin kullanımında %14,3, sefalosporin kullanımında ise %12,2 oranında

azalma olduğu tespit edilmiştir. *A. baumannii*-imipenem direncinde %88,5 oranında %20'ye gerileme, *K.pneumoniae* direncinde ise %54,5'dan %10,7'ye düşüş tespit edilmiştir. Antibiyotik kullanım süresinin sınırlandırılması için uygulanan yöntemler: antibiyotik kullanımının 14. gün sonunda veya öncesinde sonlandırılması ve daha dar sprektrumlu bir antibiyotik ile tedavinin modifikasyonudur. Çalışmanın ölçme ve değerlendirme bölümü eczacı ve hekim işbirliğinde yönetilmiştir.

Zhang ve ark. (2017), yaptıkları bir çalışmada Çin'de üçüncü basamak sağlık kuruluşunda üç yıl boyunca antibiyotik yönetim programını uygulamış ve antibiyotik kullanımını değerlendirmiştir. Antibiyotik yönetim programı ekibi hasta bazında bütün reçeteleri değerlendirerek ilgili hekime önerilerde bulunmuştur. Aynı zamanda hekim, hemşire ve diğer sağlık personellerine yönelik eğitici posterler hazırlanmıştır. Tedavi süresi 14 gün ile sınırlandırılmıştır. Cerrahi operasyondan sonra profilaksi amaçlı antibiyotik kullanımı hasta bazında değerlendirilerek sınırlandırılmıştır. Hastanede antibiyotik kullanımı $92,5 \pm 2,8$ DDD/100 gün'den $35,8 \pm 1,2$ DDD/100gün'e düştüğü tespit edilmiştir. *E. coli* and *K. pneumonia* 'nın amikasin, gentamisin ve seftriaksona karşı direncinde azalma meydana gelmiştir.

Lai ve ark. (2016), Tayvan'da üç hastaneyi kapsayan 6 yıllık retrospektif bir çalışma yürütmüşlerdir. Üç hastanede de yürütülen antimikrobiyal yönetim programı sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastanelerin birinde klinik ayırt etmeksizin, yoğun bakım üniteleri de dahil olmak üzere antibiyotik reçetesi yazılmadan önce bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışmayı gerektiren önyetkilendirme programı uygulanmıştır. İkinci hastanede de aynı önyetkilendirme işlemi uygulanmış ancak yoğun bakım klinikleri dahil edilmemiştir. Üçüncü hastanede ise sadece reçete sonrası gözlem ve inceleme yapılmıştır. Üç hastanede de zamanla geniş spektrumlu antibiyotiklerin tamamında kullanım miktarının arttığı tespit edilmiştir. Tüm klinikleri dahil ederek önyetkilendirme uygulayan hastanede çalışma süresi boyunca total geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı iki katına çıkmasına rağmen siprofloksasine dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*, ve karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* dahil olmak üzere antibiyotik direncinde düşüş tespit edilmiştir. Diğer iki

hastanede ise antibiyotik kullanım oranları birbirine yakın olmakla birlikte, dirençli suşlarda artış görülmüştür.

Hou ve ark. (2014), Çin'de bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda 5 ay boyunca antibiyotik kullanım kısıtlaması, önyetkilendirme, operasyon öncesi kinolon kullanımını kısıtlaması gibi stratejilerle toplam antibiyotik kullanımını kontrol altına almaya çalışmışlardır. Uygulamalar sonrası toplam antibiyotik kullanımı 197,65 DDD/gün'den 143,41 DDD/gün'e düşmüştür. Ancak sefalosporin kullanımının arttığı tespit edilmiştir. Antibiyotik direncinin ise düştüğü görülmektedir. Kombine antibiyotik tedavisi uygulaması azalmış, başlangıçta hiç antibiyotik kullanılamaması veya tek antibiyotikle tedaviye başlanması sağlanmıştır.

1.7.1. Antibiyotik Yönetim Programlarında Eczacının Rolü

CDC'nin 2019 yılında belirlediği, antibiyotik yönetim programlarının temel elementlerinin içinde ilaç danışmanlığı yer almaktadır. CDC'ye göre danışman eczacılar, antibiyotik uzmanı ve program lideri olarak görev almalıdır. Antibiyotik yönetim programlarında görev alan eczacıların enfeksiyon hastalıkları ile ilgili eğitim almaları önerilmektedir. Klinik eczacıların antibiyotik yönetimi ve enfeksiyon hastalıkları hakkında gerekli bilgiyi sağlaması için çeşitli sertifika programları düzenlenmektedir. Antibiyotik yönetimi ekibi içinde eczacıların üstlendiği görevler: antibiyotik kullanımına ilişkin kılavuzların hazırlanması, tedavinin optimizasyonu için hastaların takibi, uygun antibiyotik kullanımına ilişkin eğitimlerin verilmesi ve antibiyotik kullanımına ilişkin verilerin takibi ve denetimidir (Alame ve ark., 2020).

Antibiyotik yönetim programlarında eczacıların görev aldığı stratejiler arasında prospektif gözlem ve geri bildirim, farmakokinetik ve farmakodinamik doz optimizasyonu, eğitim ve antibiyotik önyetkilendirme işlemleri de yer almaktadır. Ayrıca eczacıların multidisipliner bağlantıları ve topluma yakınlıkları nedeniyle akılcı antibiyotik kullanımı konusunda hazırlanacak kılavuzlarda birinci sırada görev almaktadırlar. Eczacılar antimikrobiyal tedaviyi; endikasyon, ilaç seçimi, doz,

uygulama yolu ve tedavi süresi olarak çok yönlü değerlendirebilen sağlık personelleridir. Eczacı yaptığı değerlendirme sonucunda kullanılan antibiyotığın türünü, dozunu ve kullanım süresini değiştirmekte, kullanılan antibiyotığın spektrumunu daraltabilmekte, antibiyotik kullanımını sonlandırabilmekte, intravenöz kullanımdan oral kullanıma geçebilmekte, ilgili laboratuvar sonuçları doğrultusunda kullanılan ilaçların izlemine yapmakta, ilaç-ilaç etkileşimlerini takip etmekte ve tüm bunları enfeksiyon hastalıkları uzmanına raporlamaktadır (Parente ve Morton, 2018).

Eczacılar enfeksiyon hastalıklarının takibinin yapıldığı bütün departmanlarda görevlendirilmelidir. Buna acil servisler de dahildir. Eczacılar acil serviste akılcı ilaç reçetelemesinin yapılabilmesi için gerekli temel sağlık personellerinden olmalarına rağmen ABD'deki hastanelerin sadece %5'inden azında acil servis için görevlendirilmiş eczacı bulunmaktadır. Acil servis eczacıları uygulanacak antimikrobiyal terapi ile ilgili hekime anında geri bildirim yapmakta, kültür ve antimikrobiyal duyarlılık raporlarını, ilaç etkileşimlerini takip etmektedir. Yapılan çalışmalar acil servis eczacılarının varlığının acil servisteki tedavi süresini kısalttığı ve tedavi masraflarını azalttığını ortaya koymuştur (May ve ark., 2012).

Antimikrobiyal yönetim programlarında eczacının rolü Çizelge 1.10.'da özetlenmektedir.

Çizelge 1.10. Antimikrobiyal yönetim programlarında eczacının görevleri (Garau ve Bassetti, 2018; Knox ve ark., 2003).

Eğitim	Hasta İzlemi	Gözlem ve Geri Bildirim	Klinik görevler	Enfeksiyon kontrol programı
Antibiyotik yönetimi ve klinik uygulama ile ilgili kılavuz hazırlanması	Antibiyotik kullanımına yönelik olarak reçete bilgilerinin kontrolü ve izlemi	Reçete ile ilgili uygun olmayan durumların hekimlere geri bildirimi	Doz optimizasyonu	Antibiyotik yönetimi ile enfeksiyon kontrol ve önleme programlarının entegrasyonunda görev alınması
Hekimlerin reçete alışkanlıkları ve kılavuzlarla ilgili eğitimi	Tedavi süresinin ayarlanması	Antimikrobiyal direnç verileri ve tedavi ile ilgili hasta verilerinin izlenerek hekimlere geri bildirimi	Kullanımı kısıtlana antibiyotikler ile ilgili danışmanlık	

Çizelge 1.10. Devam.

Diğer sağlık personelinin antimikrobiyal yönetim programının hedefleri doğrultusunda eğitimi	Antibiyotiklerin uygulama yolunun ayarlanması			
Tedaviye uyunc ve antibiyotiklerin doğru kullanımı ile ilgili hasta eğitimi	Farmakokinetik verilerin takibi, doz ayarlanması			

Yapılan çalışmalarda klinik eczacı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yürütülen prospektif gözlem ve geri bildirim uygulamasının parenteral antibiyotik kullanımını %22 azalttığı, 120 yataklı küçük ölçekli bir hastanede gerçekleştirilen başka bir çalışmada klinik eczacı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanının haftada üç gün çok dozlu ve yüksek maliyetli antibiyotik tedavisi alan hastaların tedavi protokollerini incelemesi, inceleme sonucu yapılan 488 önerinin %69'nun uygulanması sonucu antimikrobiyal tedavi harcamalarında %19 azalmaya neden olduğu, bunun yaklaşık yıllık 117.000 USD karşılık geldiği belirtilmektedir (Dellit ve ark., 2007).

Apisarnthanarak ve ark. (2015), yaptıkları bir çalışmada Tayland'da hastane eczacılarına enfeksiyon hastalıklarına yönelik bir aylık eğitim verilmiştir. Eğitim konuları uygun antibiyotik kullanımı, antibiyotik-ilaç etkileşimleri, antibiyotiklerin yan etkilerinin izlenmesi ve kaydedilmesi, antibiyotik spektrumunun daraltılması gereken durumlar ve antibiyotik yönetim programlarının yapısı ve işleyişini içermektedir. Eğitim sonrasında eczacılar antibiyotik yönetim programına dahil olmuştur. Çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış; bir grupta standart bakım, bir grupta sadece klinik eczacının dahil olduğu antibiyotik yönetim programı, son grupta ise hem klinik eczacı hem de enfeksiyon hastalıklarına dair önerilerde bulunabileceği bir program modeli tasarlanmıştır. Çalışma 9 ay boyunca yürütülmüş ve sonucunda eczacının dahil olduğu gruplarda uygun antibiyotik kullanımı ve reçeteleme oranının daha yüksek olduğu ancak hastanede yatış süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Antibiyotik kullanım süresi standart bakımda <7 gün, eczacının dahil olduğu grupta <10 gün olarak tespit edilmiştir.

Li ve ark. (2017), Çin'de gerçekleştirdikleri çok merkezli prospektif kohort çalışmasında 353 hastayı eczacının yönettiği bir antimikrobiyal yönetim programına dahil etmiş, 224 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Eczacılar antimikrobiyal tedavi öncesi mikrobiyal kültür alınıp alınmadığını kontrol etmiş, kullanılacak antibiyotik spektrumunu belirlemiş, 7 ve 14 günden uzun süren tedavi protokollerini gözden geçirmiş, gerekirse paranteral tedavileri oral alternatifleriyle değiştirmiş, uygun olmayan antibiyotik reçetesinin tespiti halinde hekime geri bildirimde bulunmuşlardır. Eczacıların reçete üzerinde tavsiye ettikleri düzenlemeler kayıt altına alınarak raporlanmıştır. Aynı zamanda eczacılar kültür sonuçlarını da kontrol ederek uygulanacak tedavi protokolünü değerlendirmiştir. Program sonucunda eczacının yürüttüğü antimikrobiyal yönetim programında kontrol grubuna göre mortalite oranı azalmış ve antimikrobiyal tedavi süresi kısalmıştır.

Al-Somai ve ark. (2014), bir hastanede klinik eczacı tarafından kaspofungin, imipenem ve meropenem kullanımına ilişkin tedavi protokollerini inceleyerek bir uygulama başlatmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası verilere bakıldığında kaspofungin kullanımında bir değişiklik olmadığı, imipenem ve meropenem kullanımında öncesine göre %37 oranında azalma tespit edilmiştir.

Zhou ve ark. (2015), Çin'de bulunan bir hastanenin üroloji servisinde iki yıl boyunca eczacının liderlik ettiği bir antibiyotik yönetim programını hayata geçirmişlerdir. İki yılın sonunda öncesi değerler ile karşılaştırıldığında antibiyotik kullanım oranı %100'den %7,3'e düştüğü tespit edilmiştir. Çalışma boyunca eczacılar üroloji kliniğinde vizitlere katılarak tedavi planı oluşturmuş, üroloji kliniğinde yatan hastaların bireysel olarak kullandıkları tüm ilaçları ve tıbbi kayıtlarını değerlendirmiş, yapılan değerlendirmeler ilgili klinik departmana sunulmuştur. Ayrıca eczacılar antibiyotik kullanımına ilişkin hekim ve hemşirelere yönelik kılavuzlar hazırlamış, komplike enfeksiyon vakalarında konsültasyonlara katılmışlardır.

Abubakar ve ark. (2019), yaptıkları bir çalışmada obstetrik ve jinekolojik cerrahide antibiyotik profilaksisine yönelik klinik eczacının önderliğinde antibiyotik yönetim programı oluşturarak program öncesi ve sonrası verileri değerlendirmiştir. Program boyunca eczacılar cerrahi antibiyotik profilaksisine yönelik kılavuzlar ve protokol geliştirmiş, protokole yönelik eğitimler düzenlemiş, antibiyotik reçetelerini hasta bazında değerlendirerek geri bildirimde bulunmuşlardır. Çalışma sonuçları incelendiğinde üçüncü kuşak sefalosporin kullanımında %8,6 azalma, gereksiz antibiyotik kullanımında %19,1 azalma, toplam antibiyotik tüketiminde 3,8 DDD azalma, prosedür başına yapılan harcamalarda ise 4,8 USD azalma tespit edilmiştir.

1.8. Meta Analiz

Meta analizi yayınlanmış veya yayınlanmamış farklı çalışmalardan elde edilen sonuçları birleştirerek genel bir sonuç elde edilmesi için yapılan analizlerdir. Meta analizi ile herhangi bir yöntemin, ilacın, cihazın veya tedavi stratejisinin klinik ve uzun vadeli etkilerini değerlendirilmek üzere yapılan çalışmaların sonuçları istatistiksel olarak birleştirilmektedir (Hernandez ve ark., 2020).

Kanıtı dayalı tıp sistematik, kantitatif, tercihen deneysel yaklaşımlıdır. Meta analiz birçok bağımsız çalışmanın sonuçlarını birleştirdiği için kanıtı dayalı tıbbın merkezinde yer almaktadır. Meta analiz sonuçlarından elde edilen bulgular bağımsız çalışmaların araştırdığı tedavi yöntemi, risk faktörü, ilaç etkinliği verilerinin daha kesin sonuçlarıdır.

Meta analiz çalışmaları sistematik derlemelerin alt kümesidir. Sistematik derlemeye dahil edilen araştırmaların bulgularını sentez etmek için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Sistematik derlemeler spesifik bir araştırma sorusuna önceden belirlenmiş uygunluk kriterlerini sağlayan çalışmalar doğrultusunda empirik kanıt toplamayı hedeflemektedir (Haidich, 2010). Sistematik derleme, "klinik bir soruya yanıt ya da probleme çözüm oluşturmak için, o alanda yayınlanmış tüm çalışmaların kapsamlı bir biçimde taranarak, çeşitli dâhil etme ve dışlama kriterleri

kullanarak ve araştırmaların kalitesi değerlendirilerek hangi çalışmaların derlemeye alınacağının belirlenmesi, derlemeye dâhil edilen araştırmalarda yer alan bulguların sentez edilmesi" olarak tanımlanmaktadır (Karaçam, 2013). Sistematik derlemede genellikle yanlı olmayan sonuçlar üzerinden değerlendirme yapılması amacıyla randomize kontrollü çalışmalar tercih edilmektedir. Belirlenmiş konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara erişilememesi durumunda gözlemsel çalışmalar üzerinden derleme yapılmaktadır. Aynı konu hakkında farklı sistematik derlemeler incelendiğinde birbirinden farklı ya da çelişkili sonuçlara erişildiği görülebilmektedir. Bunun nedeni aynı konu hakkında yapılan derlemelerde araştırılan temel soru aynı olmasına rağmen küçük farklılıklar içeren alt başlıklara yönelinmesi, hasta popülasyonunun farklılaşması, çalışmaların farklı sonuçlarına odaklanılması (örneğin enfeksiyon hastalıkları kaynaklı mortalite - belirli nedenlerin tümüne bağlı mortalite gibi) veya çalışma sonuçlarının farklı terimlerle adlandırılmasıdır. Ayrıca her sistematik derlemede çalışmaya dahil edilme kriterleri değiştiği için aynı konuda yapılmış olmasına rağmen farklı çalışma setleri elde edilmektedir (Paul ve Leibovici, 2013).

Uluslararası literatürde ilk meta analiz uygulaması 1904 yılında Karl Pearson tarafından aşılama ve tifo arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Meta analizi 1930'lu yıllardan itibaren üzerinde oldukça yoğun bir şekilde çalışılan bir yöntem haline gelmiştir. 1930'lu yıllarda benzer yaklaşımlardaki çalışmalar birleştirilmiş, 1940'lı yıllarda ise farklı türdeki çalışmalar birleştirilerek meta analiz uygulamaları yapılmıştır. 1932'de Fisher, farklı denemelerden elde edilen bütün olasılık sonuçlarını birleştiren bir yöntem geliştirmiştir. 1954'te Cochrane tarafından parametre değişkenlerini kestirmek için farklı yer, zaman ve birimlerde uygulanmış araştırmalar uygun biçimde bir araya getirilerek ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirilmiştir (arkungöz ve Ediz, 2009; Dinçer, 2014, s:7.).

"Meta analizi" terim olarak ilk kez Gene Glass tarafından 1976'da "genel sonuçlar elde etmek amacıyla istatistiksel analizlerin sonuçlarının analizi" olarak ifade edilmiştir. Meta analiz uygulamaları 1980'lerde Oxford'da Peto ve arkadaşlarının yoğun çalışmaları sayesinde gelişmeye başlamıştır. Hedges ve Olkin

(1985) ile Petitti (1994), meta-analizinin istatistiksel yöntemlerini, Greenland (1987) deneysel olmayan çalışmaların meta-analizi için istatistiksel yöntemleri detaylı olarak tanımlamışlardır. Günümüzde meta analizi, tıp, eğitim, psikoloji, biyomedikal bilimler ve daha pek çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Akgöz ve ark., 2004).

Meta analizi yönteminin amaçları aşağıdaki gibi açıklanabilmektedir (Çarkungöz ve Ediz, 2009):

- Küçük örneklemle yapılan çalışmaları istatistiksel olarak birleştirerek toplam örneklem genişliğini artırmak ve bu sayede parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü arttırmak,
- Benzer çalışmalardaki tutarsızlıkları inceleyerek nedenlerini araştırmak,
- Çalışmalar arasında ortaya çıkan heterojenliğin kaynağını araştırmak,
- Birincil çalışmalarda düşünülmeyen sorulara yanıt bulmak, etkisi olduğu varsayılan değişimleri incelemek,
- İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak kararlara yardımcı olabilmek,
- Elde edilen bulgulara göre ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır.

Meta analizi, kontrollü klinik çalışmalar, yarı deneysel çalışmalar, gözlemsel çalışmalar (kohort, vaka-kontrol çalışmaları gibi) ve niceliksel çalışmalara uygulanabilmektedir. Çoğu meta analizi nedensel ilişkileri açıklamayı amaçlayan çalışmalarla ilgilenmesine rağmen, nedensel olmayan ilişkilerin çalışmalarına, tanımlayıcı araştırmalara, tarama çalışmalarına, teşhis yöntemlerinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarına, maliyet-etkinlik çalışmalarına ve diğer konulara da uygulanabilmektedir (Akgöz ve ark., 2004).

1.8.1. Meta Analizi Yöntemi Süreci

Meta analizi uygulanmasında genel olarak aşağıdaki adımların izlenmesi önerilmektedir (Balcı ve Baydemir, 2015; Cook ve ark., 1995):

1. Araştırılmak istenen problemin tanımlanması,
2. Probleme dayalı literatür taramasının yapılması, araştırmaya dahil etme kriterlerinin belirlenerek dahil edilecek bu kriterler doğrultusunda çalışmaların seçimi,
3. Meta analizinde yer alacak çalışmaların kodlanması,
4. Etki büyüklüğünün belirlenmesi,
5. İstatistiksel analiz,
6. Sonuçların yorumlanması.

Araştırma sorusunun bileşenleri popülasyon, yapılan müdahaleler, karşılaştırma grupları, sonuçlar ve araştırma desenidir. Araştırma sorusu belirlenirken sistematik derlemenin amacı da belirlenmektedir. Araştırma sorusunun çok genel tanımlanması çok fazla veriyle uğraşmaya, çok özel tanımlanması da kısıtlı veriyle çalışmaya neden olacağından her iki durumdan da kaçınmak gerekmektedir. Araştırma sorusunun niteliğine göre yapılacak meta analizi ya mevcut verilerin bir özeti haline sunulacak ya da farklı çalışmalar arasındaki değişkenliği ortaya koyacaktır.

Araştırma sorusunun bileşenleri dikkate alınarak çalışmaya dahil etme ve dışarda tutma kriterleri de belirlenmelidir. Meta analizi çok farklı konular üzerinde yapılabildiği için genel standardize analize dahil etme ve analizin dışında tutma kriterleri yoktur. Kriterler araştırmanın konusu ve amacı doğrultusunda belirlenmektedir (Berman ve Parker, 2002; Haidich, 2010).

Kriterler belirlendikten sonra sistematik literatür taraması yapılmalıdır. Araştırma sorusuna ve dahil etme kriterlerine özel anahtar kelimeler belirlenerek

tarama stratejisi oluşturulmaktadır. Anahtar kelimelerin doğru seçilmesi, "ve", "veya" bağlaçlarının uygun şekilde kullanılarak tarama yapılması önem arz etmektedir. Tarama için uygun veri tabanları belirlenerek ilgili literatürler sıralanmaktadır. Genellikle en az iki veri tabanı üzerinden araştırma yapılması önerilmektedir. Bibliyografik yazılım kullanılarak (Endnote, Mendeley vb.) elde edilen literatürler kaydedilmektedir. Literatrlerin başlık ve zet bilgileri incelenerek uygun görülenlerin tam metnine ulaşılır. Çalışmaların tam metni incelendikten sonra analize dahil edilip edilmeyeceğine karar verilmektedir (Karaçam, 2013; Shahve ark., 2020).

Çalışmaların seçiminde eğer mümkün ise, krleme yapılmalıdır. Yani araştırmacıların isimleri, onların unvanları, çalıştıkları kurum, sonuçların anlamlı olup olmadığı gibi değerlendirmecinin önyargısına yol açabilecek tüm materyal tanınmaz hale getirilmelidir. Ayrıca her bir çalışma, iki değerlendirmeci tarafından ayrı olarak değerlendirilmelidir. Böylece onlar, sonradan kararlarını karşılaştırabilir ve tartışarak bir uzlaşmaya varabilirler (Akgöz ve ark., 2004).

Bir sonraki aşama analizde yer alacak çalışmaların kodlanması aşamasıdır. Bu aşamada her bir çalışmaya ait sayısal değerler ve tanımlayıcı istatistiklere ilişkin değişkenler tanımlanarak çalışmada yer alan bilgiler kodlanır ve istatistiksel analizler için hazır hale getirilir. Kodlama sırasında SPSS veya Microsoft Excel programları kullanılabilir. Kodlamada yazar, yayın yılı, yayının kaynağı, popülasyon, popülasyona yönelik genel bilgiler, hasta bilgileri (demografik ve klinik), çalışma deseni (gözlemsel, randomize kontrollü), müdahaleler, örnek alma metodu, tedavi (süresi, dozu, zamanlaması, veriliş yolu) gibi bilgilere yer verilir (Göçmen, 2009; Normand, 1999).

Analize dahil edilecek çalışmalar kalite açısından değerlendirilmelidir. Kalite değerlendirmesinde kullanılmak üzere farklı kontrol listeleri geliştirilmiştir. Bu işlemin her araştırma için iki ya da daha fazla yazar tarafından bağımsız olarak yapılması önerilmektedir (Karaçam, 2013). Cochrane değerlendirme listesi

çoğunlukla randomize kontrollü çalışmaları değerlendirmek için, Newcastle-Ottawa ölçeği kohort, vaka-kontrol çalışmaları ve randomize olmayan çalışmaları değerlendirmek amacıyla tercih edilmektedir (Shah ve ark., 2020).

Çalışmaların kalite analizi yapıldıktan sonra kodlanan veriler doğrultusunda istatistiksel analizler gerçekleştirilmektedir. Meta analizi pek çok farklı çalışmayı birleştiren bir yöntem olduğundan, analiz sırasında çalışmalardan elde edilen sonuçların standart bir birime dönüştürülmesi gerekmektedir (Balcı ve Baydemir, 2015). Analiz her bir çalışmanın etki büyüklüğü ve ağırlığı üzerinden yapılmaktadır. Kullanılan istatistik yöntemleri her bir çalışmanın bulgusunu o çalışmanın örnek büyüklüğüne göre ağırlıklandırmaktadır. İstatistiksel modeller sabit etki modeli ve rastgele etkiler modeli olarak ikiye ayrılmaktadır. Çalışmalar arasındaki heterojenlik Q ya da I^2 istatistiği ile değerlendirilmektedir. I^2 değeri 0-100% arasında değişmekte olup; %50'nin üzerinde olması durumunda heterojenlikten bahsedilmektedir (Açıkel, 2009; Berman ve Parker, 2002). Sabit etki modeli çalışmaların hepsinin aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanmaktadır. Çalışma sonuçları arasındaki varyansın birbiriyle ilişkili verilerden kaynaklandığını varsaymaktadır. Rastgele etkiler modelinde ise çalışmaların kendi içlerindeki varyansı ve çalışmalar arası varyansı dikkate alarak bir değerlendirme yapılmasının daha doğru olduğu öngörülmektedir (Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Sistemik derleme ve meta analiz sonuçları PRISMA Kılavuzunda belirtilen kriterler doğrultusunda sunulmaktadır (Hernandez ve ark., 2020). Seçilen literatürler ise PRISMA akış diagramı ile sunulmaktadır (Moher ve ark., 2009).

1.8.2. Meta Analiz Yöntemi ile İlgili Terimler

Meta-analiz yaparken her bir çalışmanın etki büyüklüğünü hesaplamak gerekmektedir. Etki büyüklüğü bir çalışmadaki ilişkinin güç ve yönünü belirlemekte kullanılan standart bir ölçü değeridir. İki değişken arasında ilişki yoksa etki değeri sıfırdır (Göçmen, 2009). Etki büyüklüğü her bir çalışma için hesaplanmakta ve

çalışmanın örneklem büyüklüğüne, uygulamaya göre değişiklik göstermektedir. Tüm çalışmalar birleştirilerek elde edilen etki büyüklüğü, genel etki olarak tanımlanmaktadır. Hedges'in g ve Cohen'in d meta analiz uygulamalarında etki büyüklüklerinin hesaplanmasında kullanılan katsayıları ifade etmektedir. Analizlerde etki büyüklüğü bireysel çalışmalar için kare, genel etki için elmas sembolü ile gösterilmektedir. Karelerin genişliği bireysel çalışmanın ağırlığı ile orantılı olarak verilmektedir (Dinçer, 2014). Sürekli veriler için kullanılan en yaygın etki büyüklüğü ortalamalar arası farkların standartlaştırılmasıyla elde edilen Cohen'in d katsayısıdır. Korelasyon verileri için kullanılan etki büyüklüğü ise Fisher-z dönüşümüdür (Balcı ve Baydemir, 2015).

Çalışmaların etki büyüklüğü sınıflandırılırken genellikle aşağıda belirtilen ölçek kullanılmaktadır:

$-0,15 \leq \text{etki büyüklüğü} < 0,15$	önemsiz düzeyde
$0,15 \leq \text{etki büyüklüğü} < 0,39$	küçük düzeyde
$0,40 \leq \text{etki büyüklüğü} < 0,75$	orta düzeyde
$0,75 \leq \text{etki büyüklüğü} < 1,10$	geniş düzeyde
$1,10 \leq \text{etki büyüklüğü} < 1,15$	çok geniş düzeyde
$1,45 \leq \text{etki büyüklüğü}$	mükemmel düzeyde

Meta analizinde en yaygın olarak kullanılan veri türü sınıflanabilir ve sıralanabilir nitel verilerdir. Özellikle, ilgilenilen bir değişkenin iki kategorili olduğu durumda, hesaplanan üç istatistik değeri mevcuttur. Bunlar risk farkı, relatif risk ve odds oranıdır (Yıldız ve Tez, 2009).

Relatif risk veya risk oranı iki riskin oranını vermektedir. Risk farkı iki risk arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Hesaplamalara ait formüller Şekil 1.2.'de verilmektedir (Borenstein ve ark., 2013):

	Olay Görülme	Olay Görülmemeye	Örneklem sayısı
Uygulama	A	B	n ₁
Kontrol	C	D	n ₂

$$\text{Risk oranı} = \frac{A/n_1}{C/n_2}$$

$$\text{Odds oranı} = \frac{AD}{BC}$$

$$\text{Risk farkı} = \left(\frac{A}{n_1}\right) - \left(\frac{C}{n_2}\right)$$

Şekil 1.2. Risk oranı, Odds oranı ve Risk farkının hesaplanmasına yönelik formüller.

1.8.3. Meta Analizde Yayın Yanlılığı

Yayın yanlılığı meta analizinde dikkat edilmesi gereken konuların başında yer almaktadır. Yayınlanmamış veya negatif sonuçlu çalışmaların analizden çıkarılması araştırılan konunun veya tedavi yönteminin mevcuttan daha etkili olduğunu gösterecektir. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamış, örneklem boyutu küçük olan veya araştırma konusu ile ilgili belirli bir sonuca ulaşamamış çalışmalar yayınlanma eğiliminde olmadığından bu tür çalışmaların analize dahil edilmemesi yayın yanlılığına neden olabilmektedir. Yayın yanlılığının bir diğer nedeni de literatür araştırmalarında dil sınırlaması yapılmasıdır. Uluslararası tıp literatüründe hakim dil İngilizce olduğundan, İngilizce dışındaki dillerde yapılan çalışmaların veri tabanlarında bulunma şansının azlığı yanında tam metine ulaşılması ve analize dahil edilmesi konularında eksiklik olacaktır. Bu durum dil yanlılığı olarak da tanımlanmaktadır. Yayın yanlılığı huni grafikleri ile gösterilmektedir. Bir merkez etrafında toplanan ve simetrik dağılım gösteren bir huni grafiğinde yayın yanlılığı olmadığı şeklinde değerlendirme yapılmaktadır (Açikel, 2009; Berman ve Parker, 2002).

1.8.4. Meta Analiz Yöntemi İle İlgili Eleştiriler

Diğer araştırma yöntemlerinde olduğu gibi meta analiz yöntemine de birçok eleştiri yöneltilmektedir. Bunlar (Bakioğlu ve Özcan, 2016):

-Farklı tekniklerle tasarlanmış, popülasyonu farklı çalışmaların karşılaştırılması ile mantıklı sonuçlara ulaşılmayacağı eleştirisi: Bu eleştiri "elmalar ile armutları karıştırma sorunu" olarak adlandırılmaktadır. Birçok yönden farklı özellikler taşıyan çalışmaların bir araya getirileceği düşünülürse bir bakıma haklı olan bir yaklaşımdır. Ancak meta-analiz çalışmasında girdiler “elmalar ve armutlar” olduğunda sonuçlar ve yorumlar mutlaka çalışmaların tamamını kapsayacak daha geniş kapsamlı bir üst “meyveler ” kümesini işaret eder.

-Zayıf tasarlanan çalışmalardan elde edilen veriler ile iyi çalışmaların sonuçlarının bir arada kullanılması,

-Negatif bulguların yayınlanma eğiliminde olmaması nedeniyle meta analizinin yanlı sonuçlarının olabileceği: Bu sorun "çekmecedeki kalan dosyalar" sorunu olarak adlandırılmaktadır.

1.8.5. Antimikrobiyal Yönetim Programlarıyla İlgili Meta Analiz Çalışmaları

Antibiyotik direnci ve antimikrobiyal yönetim programlarının etkisine yönelik yapılan meta analizlerin özet değerlendirmesi Çizelge 1.11.'de sunulmaktadır:

Çizelge 1.11. Antimikrobiyal Yönetim Programlarına Yönelik Meta Analiz Örnekleri.

	Bell ve ark., 2014	Schuts ve ark., 2016	Lee ve ark., 2018	Mekonnen ve ark., 2016	Raban ve ark., 2020
Çalışmanın amacı	Yatarak tedavi gören hastalarda antibiyotik tüketimi ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Antimikrobiyal yönetim programlarının klinik etkilerinin değerlendirilmesi	Asya'daki antimikrobiyal yönetim programlarının klinik etkilerinin değerlendirilmesi	Hastanede eczacının yönettiği ilaç danışmanlığı programının klinik etkilerinin değerlendirilmesi	Uzun süreli bakım merkezlerinde antibiyotik kullanımının azaltılması için yapılan müdahalelerin değerlendirilmesi
Kabul etme kriterleri -Çalışma türü -Diğer	-Hem gözlemsel hem de deneysel çalışmalar -İlaç tüketimi ile direnç gelişimi arasında bir ay veya daha fazla olan çalışmalar Tüketim ile direnç arasında istatistiksel bağlantı kuran çalışmalar	-Hem gözlemsel hem de randomize kontrollü ve non randomize çalışmalar, -Enfeksiyon kısıtlaması olmadan antibiyotik tedavisi sonuçlarına yönelik çalışmalar	-Müdahale ve kontrol grubu olan çalışmalar -Antibiyotik tüketimi ve klinik sonuçların açıklandığı çalışmalar	-Kontrollü ve randomize olmayan çalışmalar, öncesi-sonrası çalışmalar -Müdahalenin hastanede başlatılması ve eczacı tarafından yapılması	-Çalışma türü sınırlaması yok -Antibiyotik kullanım oranı ve uygun reçetelenme oranı verilen çalışmalar
Literatür tarama	Medline Embase Google Scholar İngilizce ve İngilizce olmayan çalışmalar	Embase Medline PubMed İngilizce ve İngilizce olmayan çalışmalar	Embase Medline İngilizce ve İngilizce olmayan çalışmalar	PubMed OVID Embase PsycINFO CINAHL Sadece İngilizce yayınlar	Medline OVID CINAHL
Kalite değerlendirmesi	Yöntem belirtilmemiş	Newcastle Ottawa kalite ölçeği (randomize olmayan çalışmalar) Cochrane yanlılık riski ölçeği	Kalite değerlendirmesi yapılmamış	Cochrane EPOC data checklist yayın yanlılığı ve kalite değerlendirmesi	Cochrane EPOC data checklist ile yayın yanlılığı değerlendirmesi
Çalışma sayısı -Ulaşılan Çalışma sayısı -Elenen çalışma sayısı -Analize dahil edilen çalışma sayısı	-745 -502 -243	-22017 -21871 -146	-6588 -6511 -77	-1832 -1815 -17	-15195 -15188 -7
Çalışmaların kodlanması	Yazarlar bağımsız olarak kodlama yapmış, anlaşmazlık durumunda tartışarak ortak karar verilmiştir. Kodlanan bilgilerin ayrıntısı belirtilmemiş.	Çalışmanın başlığı, yılı, yazarı, çalışmanın türü, antimikrobiyal yönetim programında yer alan müdahalelerin detayları, sonuçları ve yayın yanlılığı için gerekli bilgiler kodlanmıştır. Tüm bilgiler bir yazar tarafından çekilmiş, diğer yazar tarafından kontrol edilmiştir.	Antimikrobiyal yönetim programının uygulandığı hastane ve klinik sayısı, çalışmanın türü, yapılan müdahalenin özellikleri, mortalite oranı, hastane kaynaklı enfeksiyon oranı	Yazar, yıl, ülke, müdahalenin tipi, hasta özellikleri, hasta sayısı, müdahale sonrası izleme periyodu, ilgili klinik sonuçlar	Yazar, ülke, çalışmaya katılan uzun dönem bakım merkezi sayısı, çalışmanın türü, antibiyotik kullanım miktarı ve çalışma sonuçlarına ilişkin bilgiler
Analiz	Sabit etki modeli	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli
Raporlama	Odds oranı Yayın yanlılığı (huni grafiği)	Odds oranı	Relatif risk	Odds oranı	Relatif risk

Çizelge 1.11. Devam.

	Founou ve ark., 2017	Feazel ve ark., 2014	Costelloe ve ark., 2010	Karanika ve ark., 2016	Baur ve ark., 2017
Çalışmanın amacı	Gelişmekte olan ülkelerde antibiyotik direncinin klinik ve ekonomik etkilerinin değerlendirilmesi	Belirli gruptaki antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanmasının <i>C.difficile</i> insidansına olan etkisinin değerlendirilmesi	Birinci basamak sağlık kuruluşlarında antibiyotik reçetesini takiben direnç gelişiminin değerlendirilmesi	Antimikrobiyal yönetim programlarının antibiyotik tüketimi (DDD/1000 hasta günü)ve klinik etkilerinin değerlendirilmesi	Antibiyotik yönetim programlarının <i>C.difficile</i> enfeksiyonu görülme oranı ve antibiyotik dirençli bakteri kolonizasyonu üzerine etkileri
Kabul etme kriterleri -Çalışma türü -Diğer	-Orijinal makale olması -En az 20 hastanın dahil edilmiş olması -Antimibiyotik direnci ile klinik sonuçlar ve ekonomik etkiler arasında ilişki kurulmuş olması	-Randomize çalışmalar -Öncesi sonrası çalışmaları -Vaka-kontrol -Kohort çalışmaları -C.difficile enfeksiyonu insidansının program öncesi ve sonrası ölçülmüş olması	-Orijinal makale olması -Antibiyotik reçetesi ile direnç gelişimi arasında ilişki kurulması	-Çalışma türü kısıtı yok -Müdahale öncesi ve sonrası antibiyotik tüketiminin ölçülmüş olması	-Çalışma türü kısıtı yok -Dirençli bakteri kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile ilgili sonuçları olan çalışmalar
Literatür tarama	Medline Web of Sciences İngilizce ve Fransızca yayınlar	PubMed CINAHL Cochrane DARE	Medline EMBASE OVID Dil kısıtı yok	PubMed EMBASE Google Scholar	PubMed Cochrane Web of Science Dil kısıtı yok
Kalite değerlendirmesi	Newcastle Ottawa kalite ölçeği	Downs and Black kalite ölçeği	Yazarlar tarafından belirlenen kriterler doğrultusunda	Newcastle Ottawa kalite ölçeği	National Institute of Health kalite değerlendirme aracı
Çalışma sayısı -Ulaşılan Çalışma sayısı -Elenen çalışma sayısı -Analize dahil edilen çalışma sayısı	-27033 -26993 -40	-891 -875 -16	-4373 -4349 -24	-24917 -24891 -26	-1113 -1081 -32
Çalışmaların kodlanması	Yazar, yıl, ülke, Dünya Bankası ve DSÖ sınıflandırması, çalışmanın türü, katılımcıların özellikleri (sayısı, hastalıkları, yaşı), izleme periyodu, hastanenin hangi kliniğinde çalışma yapıldığı, hastanede kalış süresi, dirençli bakterilerin sebep olduğu mortalite oranı, tedavi maliyetleri	Çalışmanın türü, popülasyon, müdahaleler, insidans, çalışmanın yapıldığı yer	Çalışmanın türü, reçete edilen antibiyotik, dozu, reçete ile direnç gelişimi arasında geçen süre, hastalara ait özellikler	Çalışmanın türü, müdahalenin özellikleri, müdahale öncesi ve sonrası zaman dilimi, hasta yaşı, çalışmanın hastanenin hangi kliniğinde yürütüldüğü, kısıtlanan antibiyotik türü	Yazar, ülke, yıl, çalışmanın süresi, çalışmanın türü, popülasyon, yapılan müdahalelere yönelik bilgiler, antibiyotik türü, dirençli bakteri türü
Analiz	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli	Rastgele etkiler modeli
Raporlama	Odds oranı	Odds oranı	Odds oranı	Risk farkı	İnsidans oranı

1.9. Tezin Amacı ve Çalışmaya Ait Hipotezler

Yapılan literatür taramalarında antibiyotik tüketimi ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkiye dair yapılan meta analiz çalışmalarında 2009 yılına kadar olan ve sadece ayaktan tedavi alan hastaların antibiyotik kullanım durumlarını konu alan yayınların dahil edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca hastane eczacılarının dahil olduğu antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik kullanım oranı, tedavi süresi, hastanede kalış süresi gibi kriterler üzerine etkisinin araştırıldığı literatürlerde çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Kimi çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilirken kiminde anlamlı bulgular elde edilememiştir. Antibiyotik yönetimine ve direncine, eczacı müdahalesini inceleyen meta analiz çalışması bulunmadığı görülmüştür.

Bu tez çalışmasının amacı antibiyotik direncini etkileyebilecek tüm faktörlerin meta analizi ile sistematik olarak incelenerek bu faktörler arasında eczacının müdahil olabileceği alanların tespit edilmesi ve eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimi ve direnci üzerine etkisinin incelenerek antibiyotik yönetim modeli oluşturulmasıdır. Bu bağlamda çalışmanın hipotezleri aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

H1: Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardır.

H2: Antibiyotiğin uygulama yolu ile antibiyotik direnci arasında ilişki vardır.

H3: Antibiyotik kullanım süresi ile antibiyotik direnci arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardır.

H4: Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programı uygun antibiyotik reçeteleme oranını artırmaktadır.

H5: Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programı hastanede kalış süresini azaltmaktadır.

H6: Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programı antibiyotik tüketimini azaltmaktadır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırılmak İstenen Problemin Tanımlanması

Çalışmada öncelikle antibiyotik direncine neden olan faktörlerin sistematik olarak belirlenmesi, ardından hastanelerde uygulanan antibiyotik yönetim programlarında eczacının antibiyotik kullanımı ve direncine etkisi meta analizi yöntemi ile incelenecektir.

2.2. Verilerin Toplanması

Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili meta analizine dahil edilecek çalışmalar için öncelikle literatür tarama stratejisi belirlenmiştir. Bunun için Çizelge 2.1.'de belirtilen anahtar kelimeler ile ScienceDirect, PubMed ve Google Scholar veri tabanlarında tarama yapılmıştır.

Çizelge 2.1. Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili tarama stratejisi 1.

antibiotic resistan* or		antibiotic consumption
bacterial resistan* or	and	antibiotic prescri*
antimicrobial resistan*		antibiotic use
		antibiotic utilization
		affecting factors
		dose

Yapılan tarama sonucu çıkan literatür sayısı yüz binleri geçtiği için "antibiotic resistan*" kelime grubu olarak taranmasına karar verilerek Çizelge 2.2.'de belirtildiği şekilde ScienceDirect ve PubMed veri tabanlarında tekrar tarama yapılmıştır.

Çizelge 2.2. Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili tarama stratejisi 2.

"antibiotic resistan*" or		antibiotic consumption
"bacterial resistan*" or	and	antibiotic prescri*
"antimicrobial resistan*" or		antibiotic use
		antibiotic utilization
		affecting factors
		dose

Yapılan tarama sonucu 32685 adet literatüre ulaşılmıştır. Literatür sayısının çok fazla olması, özetlerin tek tek incelenmesinin hataya neden olabileceği ve Google Scholar veri tabanında önceden belirlediğimiz kabul kriterlerini karşılamayan literatür sayısının çok fazla olması nedeniyle tarama stratejisi değiştirilmiştir. Google Scholar veri tabanı yerine kabul kriterlerinden biri olan randomize kontrollü çalışmalara daha fazla oranda ulaşabileceği düşünüldüğünden MEDLINE veri tabanının kullanılmasına karar verilmiştir. Ayrıca literatür sayısını belli oranda azaltmak ve amaca uygun daha az sayıdaki literatürü daha ayrıntılı inceleyebilmek için "randomised controlled trial" ve "RCT" kelimeleri anahtar kelimelere eklenmiştir. Bu doğrultuda nihai olarak Çizelge 2.3.'de belirtilen anahtar sözcüklerle ScienceDirect, PubMed ve MEDLINE veri tabanlarında tarama yapılmıştır.

Çizelge 2.3. Antibiyotik direncine etki eden faktörler ile ilgili nihai tarama stratejisi.

"antibiotic resisten*" or		antibiotic consumption		randomised controlled trial or
"bacterial resisten*" or	and	antibiotic prescri*	and	RCT
"antimicrobial resisten*" or		"antibiotic use"		
		"antibiotic utilization"		
		"antibiotic dose"		
		"affecting factors"		

Eczacının dahil olduğu antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimi ve antibiyotik direnci üzerine etkisini tespit etmek amacı ile Çizelge 2.4.'de belirlenen anahtar kelimeler ile ScienceDirect, PubMed ve MEDLINE veri tabanlarında tarama yapılmıştır.

Çizelge 2.4. Antibiyotik yönetim programları ile ilgili tarama stratejisi.

antibiotic resistance or		pharmacist
bacterial resistance or	and	pharmacist intervention
antimicrobial resistance or		
antibiotic consumption or		
antibiotic stewardship programme or		

Mendeley programı kullanılarak elde edilen araştırmalar kayıt edilip depolanmıştır.

2.3. Kabul ve Hariç Tutma Kriterleri

Antibiyotik direncine etki eden faktörlerin tespitinde kabul kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

- Antibiyotik direncinin geliştiğinin istatistiksel olarak belirlenmiş olması,
- Antibiyotik direncine neden olan faktörün belirtilmiş olması,
- Randomize kontrollü çalışmalarda sonuçlar bölümünde kazanılmış antibiyotik direncine yer verilmiş olması,
- 2007-2017 yılları arasında yapılmış randomize kontrollü çalışma olmasıdır.
- Kullanılan antibiyotik grubu ve direnç oluşturan bakteri türü ayrımı yapılmamıştır.

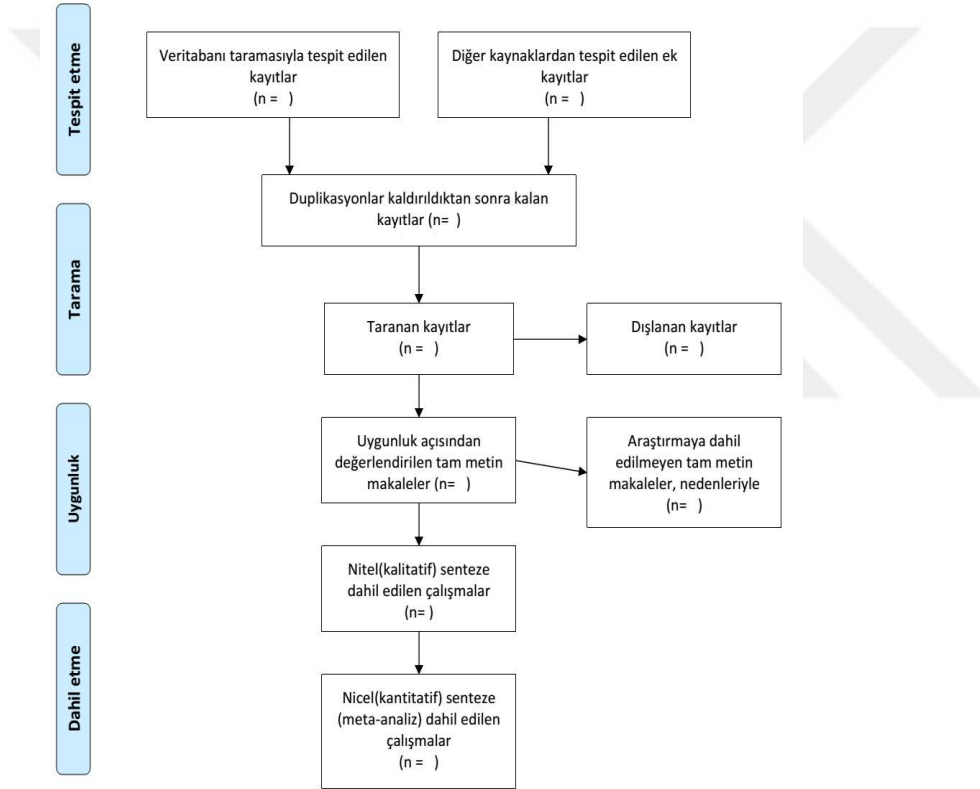
Antibiyotik kullanımı ve direnci arasında sadece tanımlayıcı verilere yer veren, istatistiksel bağlantıya yer vermeyen literatürler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimi ve antibiyotik direnci üzerine etkisinin tespitinde kabul kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- Eczacı müdahalesinin antibiyotik direnci ve/veya antibiyotik tüketimi üzerindeki etkisi belirtilmiş olmalıdır.
- 2007-2017 yılları arasında yapılmış çalışmalar olmalıdır.
- Kullanılan antibiyotik grubu ve direnç oluşturan bakteri türü ayrımı yapılmamıştır.

2.4. Çalışmaların Kodlanması

Literatürler Mendeley programına aktarıldıktan sonra öncelikle başlık ve özet kısımları incelenerek değerlendirilmiştir. Ön değerlendirme sonrası analize alınması planlanan literatürlerin tam metnine ulaşılmıştır. Tam metin değerlendirmeleri kabul ve hariç tutma kriterleri doğrultusunda yapılarak analize dahil edilecek literatürler kodlanmıştır. Analize dahil edilecek literatür sayısı ve yapılan değerlendirme PRISMA akış diyagramı ile verilmiştir. PRISMA akış diyagramı örnek şeması Şekil 2.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. PRISMA akış diyagramı.

Çalışmada kullanılan kodlama başlıkları Çizelge 2.5.'de verilmiştir.

Çizelge 2.5. Çalışmada kullanılan kodlama başlıkları.

Antibiyotik direncine etki eden faktörler		Antibiyotik yönetim programında eczacının rolü	
Yazar adı	Direnç gelişen antibiyotik	Yazar adı	Antibiyotik kullanımı ve direncine ilişkin veriler
Çalışmanın yılı	Antibiyotik uygulama yolu	Çalışmanın yılı	
Başlık	Bir kişinin aldığı toplam doz	Başlık	
Çalışmanın yapıldığı yer	Dirence ilişkin veriler	Çalışmanın yapıldığı yer	
Kontrol ve antibiyotik grubu hasta sayısı		Çalışmanın tipi	
Antibiyotik kullanılan süre		Antimikrobiyal yönetim programı süresi	
Antibiyotik türü (Etkin madde)		Yapılan müdahaleler	

2.5. Kalite Değerlendirmesi

Randomize kontrollü çalışmalar için kalite değerlendirmesi Cochrane The Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) yanlılık riski ölçeği kullanılarak yapılmıştır (Cochrane Collaboration, 2021). Ölçekte çalışmalar 9 soru üzerinden "düşük risk", "orta risk" ve "belirsiz risk" olarak puanlanmaktadır. EPOC yanlılık ölçeği Çizelge 2.6.'da gösterilmektedir (Raban ve ark., 2020). Yanlılık riski tabloları RevMan 5.4. programı kullanılarak elde edilmiştir (RevMan, 2014).

Çizelge 2.6. Randomize çalışmalar için EPOC yanlılık ölçeği.

Kriterler	Değerlendirme		
1. Random atama (seçim yanlılığı)	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
2. Atama sürecinin çalışmada yer alan araştırmacılardan gizlenmesi (seçim yanlılığı)	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
3. Gruplarda temel ölçüm sonuçlarının benzerliği ¹	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
4. Gruplarda temel özelliklerin benzerliği	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
5. Tamamlanmamış ölçüm sonuçlarının varlığı (veri eksikliği, eksilme yanlılığı) ¹	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
6. Katılımcıların, araştırmacıların ve ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında körleme (performans ve saptama yanlılığı)	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
7. Kontaminasyona karşı korunma	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
8. Raporlama yanlılığı	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
9. Diğer yanlılık riskleri	Düşük risk	Yüksek risk	Belirsiz risk
¹ Bazı birincil ölçüm sonuçları dengesiz dağılım gösteriyorsa, eksik veriler varsa her bir ölçüm sonucu ayrı ayrı değerlendirilebilir.			

Randomize olmayan çalışmalarda (vaka-kontrol, kohort çalışması gibi) kalite Newcastle-Ottawa ölçeği ile değerlendirilmiştir (Newcastle Ottawa, 2021). Newcastle-Ottawa ölçeği çalışmaların kalitesini üç parametre başlığı altında değerlendirmektedir. Bunlar: grupların seçimi, grupların karşılaştırılabilirliği, sonucun ve maruz kalmanın değerlendirmesidir. Ölçeğin puanlama değeri 0-9 arasında değişmektedir. Değerlendirme sonucu kalite puanı 5'in altında olan çalışmalar analizden çıkarılmalıdır. Newcastle-Ottawa ölçeği Çizelge 2.7.'de gösterilmektedir (Ma ve ark., 2020).

Çizelge 2.7. Randomize olmayan çalışmalar için Newcastle-Ottawa ölçeği.

Kohort çalışmaları için Newcastle-Ottawa ölçeği	
Kriterler	Seçenekler
Seçicilik	
1. Kohort çalışmasında etkene maruz kalan grubun temsil durumu 1) Çalışılan popülasyon toplumu yüksek oranda temsil eder 2) Çalışılan popülasyon toplumu bir dereceye kadar temsil eder 3) Çalışılan popülasyon hemşireler, gönüllüler gibi seçilmiş belli gruplardır 4) Çalışılan popülasyona ait bilgi yoktur	☆ ☆ / /
2. Kohort çalışmasında etkene maruz kalmayan grubun seçimi 1) Etkene maruz kalan grup ile aynı topluluktan seçilmiştir 2) Etkene maruz kalan gruba göre farklı kaynaktan seçilmiştir 3) Etkene maruz kalmayan grubun seçimi ile ilgili bilgi yoktur	☆ / /
3. Maruziyetin araştırılması 1) Güvenli kayıtlar (örneğin medikal kayıtlar) 2) Yapılandırılmış mülakat 3) Bireysel yazılı rapor tutulması 4) Bilgi yer almamaktadır	☆ ☆ / /
4. İlgili sonucun çalışmanın başında mevcut olmadığının gösterilmesi 1) Evet 2) Hayır	☆ /
Karşılaştırılabilirlik*	
5. Tasarım ve analiz açısından kohortların karşılaştırılabilirliği 1) Çalışma en önemli faktörleri (belirleyin) kontrol etmektedir 2) Çalışma diğer risk faktörlerini kontrol etmektedir	☆ ☆
Sonuçlar	
6. Sonuçların değerlendirilmesi 1) Bağımsız kör değerlendirme 2) Kayıt bağlantılarını kullanarak 3) Kendi beyanı sonucu raporlama 4) Bilgi yer almamaktadır	☆ ☆ / /
7. İzleme süresi sonuçların değerlendirilebilmesi için yeterli midir? 1) Evet (Her bir sonuç için uygun bir izleme periyodu seçilmelidir) 2) Hayır	☆ /
8. İzleme periyodunun yeterliliği 1) Çalışmadaki tüm özneler izleme periyoduna dahil edilmiştir 2) Çalışmadaki öznelerin küçük bir kısmı izleme periyoduna dahil edilememiştir ve ayrışmış nedenleri belirtilmektedir (Yüzde olarak belirtilmeli ve ayrılmalar için uygun bir limit yüzdesi belirlenmelidir) 3) İzleme periyodundan ayrışmış yüzdesi belirlenen uygun limit yüzdesinin üstündedir ve ayrışmalar için herhangi bir açıklama yapılmamaktadır 4) Bilgi yer almamaktadır	☆ ☆ / /
* Çalışma Seçicilik ve Sonuçlar bölümünde her bir kategoride sadece bir yıldız, karşılaştırılabilirlik kategorisinde en fazla iki yıldız alabilir.	

Kontrol grubu kullanılmadan gerçekleştirilen önce-sonra karşılaştırma çalışmaları için Çizelge 2.8.'de gösterilen National Institutes of Health (NIH) kalite değerlendirme ölçeği kullanılmıştır (NIH, 2021). Kullanılan tüm ölçekler erişime açıktır.

Çizelge 2.8. Kontrol grubu olmayan önce-sonra çalışmaları için kalite değerlendirme ölçeği.

Önce-sonra karşılaştırma çalışmaları için NIH kalite değerlendirme ölçeği			
Kriterler	Seçenekler		
1. Çalışmanın amacı ve araştırma sorusu açıkça belirtilmiş mi?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
2. Çalışma popülasyonu seçim kriteri önceden belirlenmiş ve açıkça belirtilmiş mi?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
3. Çalışmadaki katılımcılar ilgili müdahale/hizmet/test için uygun kriterleri sağlıyor mu?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
4. Önceden belirlenmiş seçim kriterleri sağlayan tüm katılımcılar çalışmada yer alıyor mu?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
5. Örnek büyüklüğü bulguların güvenliği sağlayacak yeterlilikte mi?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
6. Çalışmadaki test/hizmet/müdahale açıkça belirtilmiş ve çalışma popülasyonuna tutarlı bir şekilde uygulanmış mı?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
7. Sonuç ölçümleri önceden belirlenmiş, açıkça tanımlanmış, valide ve tüm katılımcılar için tutarlı bir şekilde değerlendirilmiş mi?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
8. Sonuçları değerlendiren kişiler katılımcıların maruziyet ve müdahalelerine karşı kör mü?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
9. İzleme periyodundaki kayıp başlangıca göre %20 veya altında mı? İzleme periyodundaki kayıplar analizde hesaba katılmış mı?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
10. Müdahale öncesi ve sonrası sonuçlardaki değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilmiş mi? İstatistik değerlendirme sonucu p değeri hesaplanmış mı?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
11. Çıktı ölçümleri müdahale öncesi ve sonrasında birden çok kez ölçüldü mü? (Örneğin Aralıklı zaman serisi analizi yapılmış mı?)	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir
12. Eğer müdahale grup düzeyinde yapıldıysa (örneğin tüm hastane) istatistiksel analizler bireysel verilerin grup verileri üzerindeki etkisini dikkate alınarak yapılmış mı?	Evet	Hayır	Bilgi yer almamaktadır/ Karar verilememektedir

2.6. Analiz

Öncelikle araştırmaya dâhil edilen çalışmaların betimsel analizi yapılmıştır. Yanlılık riski tabloları RevMan 5.4. programı kullanılarak elde edilmiştir (RevMan, 2014). Ardından çalışmada, her araştırmanın etki büyüklüğü değerleri hesaplandıktan sonra heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. Bu değer $\%50$ 'nin üstünde olması ve heterojenlik testi (Q) p değerinin anlamlı ($<0,05$) olması durumunda rastgele etkiler modeli kullanılarak analiz gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik direncine etki eden faktörlerin ayrıştırılabilmesi için alt grup analizi ve çok düzeyli meta analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz için R 4.0.3 yazılımında metafor paketi (versiyon 2.1-0) kullanılmıştır.

3.BULGULAR

3.1. Antibiyotik direncine etki eden faktörler

3.1.1. Verilerin toplanması

Çizelge 2.3.'de belirtilen anahtar kelimeler ile ScienceDirect, PubMed, MEDLINE veri tabanlarında yapılan tarama sonucu ulaşılan literatür sayısı Çizelge 3.1.'de verilmektedir.

Çizelge 3.1. Veri tabanlarındaki tarama sonucu ulaşılan literatür sayısı.

Anahtar kelimeler	ScienceDirect	PubMed	MEDLINE
"antibiotic resistan*" and antibiotic consumption and randomize controlled trial	698	26	1
"antibiotic resistan*" and antibiotic consumption and rct	168	4	1
"antibiotic resistan*" and antibiotic prescri* and randomize controlled trial	1252	30	7
"antibiotic resistan*" and antibiotic prescri* and rct	284	30	7
"antibiotic resistan*" and "antibiotic use" and randomize controlled trial	2791	263	14
"antibiotic resistan*" and "antibiotic use" and rct	514	22	4
"antibiotic resistan*" and "antibiotic utilization" and randomize controlled trial	385	8	0
"antibiotic resistan*" and "antibiotic utilization" and rct	100	1	0
"antibiotic resistan*" and "antibiotic dose" and randomize controlled trial	56	26	0
"antibiotic resistan*" and "antibiotic dose" and rct	14	5	1
"antibiotic resistan*" and "affecting factors" and randomize controlled trial	1590	4	1
"antibiotic resistan*" and "affecting factors" and rct	292	1	0
"bacterial resistan*" and antibiotic consumption and randomize controlled trial	219	5	1
"bacterial resistan*" and antibiotic consumption and rct	58	0	0
"bacterial resistan*" and antibiotic prescri* and randomize controlled trial	511	8	3
"bacterial resistan*" and antibiotic prescri* and rct	126	0	2
"bacterial resistan*" and "antibiotic use" and randomize controlled trial	329	95	4
"bacterial resistan*" and "antibiotic use" and rct	81	6	2
"bacterial resistan*" and "antibiotic utilization" and randomize controlled trial	161	2	0
"bacterial resistan*" and "antibiotic utilization" and rct	8	0	0
"bacterial resistan*" and "antibiotic dose" and randomize controlled trial	25	14	0
"bacterial resistan*" and "antibiotic dose" and rct	11	1	1
"bacterial resistan*" and "affecting factors" and randomize controlled trial	627	1	0
"bacterial resistan*" and "affecting factors" and rct	139	0	0

Çizelge 3.1. Devam.

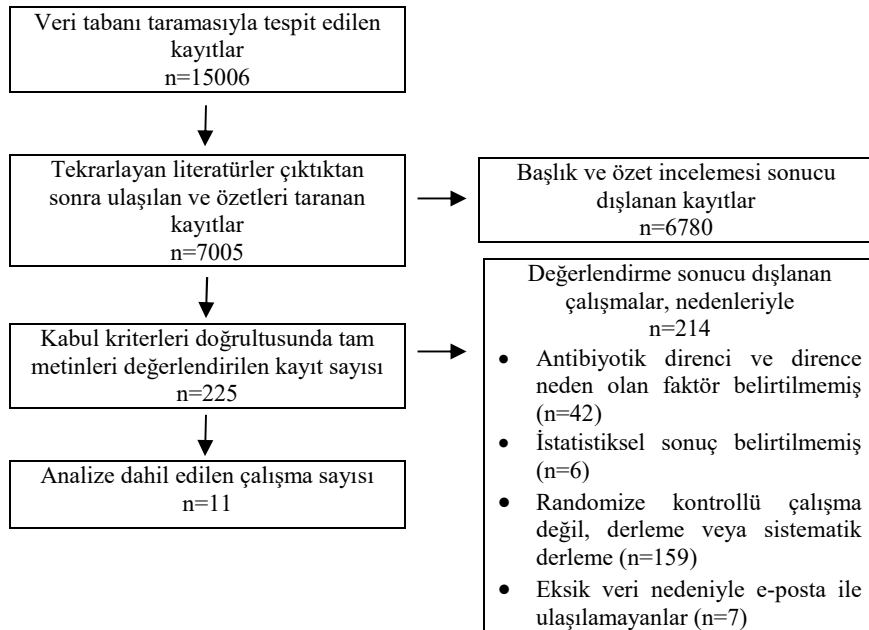
"antimicrobial resistance" and antibiotic consumption and randomize controlled trial	361	14	0
"antimicrobial resistance" and antibiotic consumption and rct	80	0	0
"antimicrobial resistance" and antibiotic prescri* and randomize controlled trial	771	12	2
"antimicrobial resistance" and antibiotic prescri* and rct	161	5	5
"antimicrobial resistance" and "antibiotic use" and randomize controlled trial	558	10	2
"antimicrobial resistance" and "antibiotic use" and rct	111	4	6
"antimicrobial resistance" and "antibiotic utilization" and randomize controlled trial	301	1	0
"antimicrobial resistance" and "antibiotic utilization" and rct	72	0	0
"antimicrobial resistance" and "antibiotic dose" and randomize controlled trial	31	16	0
"antimicrobial resistance" and "antibiotic dose" and rct	231	4	2
"antimicrobial resistance" and "affecting factors" and randomize controlled trial	1026	2	0
"antimicrobial resistance" and "affecting factors" and rct	176	2	0

Tarama sonucu ulaşılan literatür özetleri Mendeley programına aktarılmıştır.

3.1.2. Tarama sonuçları

Yapılan incelemeler sonucu ulaşılan literatür sayısını gösteren akış diyagramı

Şekil 3.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Literatür incelemesini gösteren akış diyagramı.

3.1.3. Çalışmaların Kodlanması

Analize dahil edilen randomize kontrollü çalışmalar antibiyotik kullanan grup ve kontrol grubunda antibiyotik direncini ölçme yöntemine göre üç gruba ayrılmıştır. Bunlar: Dirençli bakteri yüzdesini ölçen çalışmalar, dirençli suş sayısını ölçen çalışmalar ve direnç gelişen/gelişmeyen hasta sayısını ölçen çalışmalardır. Çizelge 2.5.'de belirtilen başlıklar kullanılarak analize dahil edilecek çalışmalara ait bilgiler Çizelge 3.2., Çizelge 3.3., ve Çizelge 3.4.'te gösterilmektedir. Ayrıca analize dahil edilmesi planlanan 7 çalışma ile ilgili olarak, hesaplamalarda kullanılmak üzere yayınlarda belirtilmeyen eksik veriler e-posta yolu ile talep edilmiştir. Ancak ilgili yazarlardan dönüş olmadığı için söz konusu çalışmalar analize dahil edilememiştir.

Çizelge 3.2. Dirençli bakteri yüzdesini ölçen çalışmalara ait bilgiler.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Antibiyotik Uygulama yolu	Antibiyotik kullanılan süre (gün)	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Bir kişinin aldığı toplam doz (mg)	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Kazanılmış Dirençli Bakteri yüzdesi $\pm$ SS (Kontrol Grubu)	Kazanılmış Dirençli Bakteri yüzdesi $\pm$ SS (Antibiyotik Grubu)
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	3	8	Azitromisin	Makrolid grubu	1500	68	68	3,8 $\pm$ 27,5575	56,8 $\pm$ 27,3471
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	3	14	Azitromisin	Makrolid grubu	1500	68	68	4 $\pm$ 27,5575	57,3 $\pm$ 27,5575
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	3	28	Azitromisin	Makrolid grubu	1500	67	67	2,4 $\pm$ 27,3541	54 $\pm$ 27,3541
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	3	42	Azitromisin	Makrolid grubu	1500	68	68	4 $\pm$ 27,3471	40,9 $\pm$ 27,5575

Çizelge 3.2. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Antibiyotik Uygulama yolu	Antibiyotik kullanılan süre (gün)	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Bir kişinin aldığı toplam doz (mg)	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Kazanılmış Dirençli Bakteri yüzdesi ± SS (Kontrol Grubu)	Kazanılmış Dirençli Bakteri yüzdesi ± SS (Antibiyotik Grubu)
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	3	180	Azitromisin	Makrolid grubu	1500	32	39	(-)0,9±23,9555	14,5±24,6932
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	7	8	Klaritromisin	Makrolid grubu	7000	68	68	3,8±27,5575	51,9±27,5575
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	7	14	Klaritromisin	Makrolid grubu	7000	68	68	4±27,5575	40,4±27,3471
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	7	28	Klaritromisin	Makrolid grubu	7000	67	68	2,4±27,3541	33,2±27,5575

Çizelge 3.2. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Antibiyotik Uygulama yolu	Antibiyotik kullanılan süre (gün)	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Bir kişinin aldığı toplam doz (mg)	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Kazanılmış Dirençli Bakteri yüzdesi $\pm$ SS (Kontrol Grubu)	Kazanılmış Dirençli Bakteri yüzdesi $\pm$ SS (Antibiyotik Grubu)
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	7	42	Klaritromisin	Makrolid grubu	7000	68	68	4 $\pm$ 27,3471	27,8 $\pm$ 27,3471
Surbhi Malhotra-Kumar	2007	Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study	Belçika	Oral	7	180	Klaritromisin	Makrolid grubu	7000	32	28	(-)0,9 $\pm$ 23,9555	16,3 $\pm$ 23,7578
Philip M. Preshaw	2008	Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease	ABD	Oral	270	270	Doksisiklin	Doksisiklin	10800	36	34	5,09 $\pm$ 31,17	5,38 $\pm$ 22,02
David J. Serisier	2013	Effect of Long-term, Low-Dose Erythromycin on Pulmonary Exacerbations Among Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	Avustralya	Oral	336	365	Eritromisin	Makrolid grubu	168000	58	59	0,04 $\pm$ 1,55	27,7 $\pm$ 20,53

Çizelge 3.3. Dirençli suş sayısını ölçen çalışmalara ait bilgiler.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Dirençli Suş Yüzdesi (Kontrol Grubu)	Dirençli Suş Yüzdesi (Antibiyotik Grubu)
Erwin L. van der Veen	2009	Effect of long-term trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on resistance and integron prevalence in the intestinal flora: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in children	Hollanda	Oral	42	Trimethoprim-Sülfametoksazol	Trimethoprim-Sülfametoksazol	47	47	21	91
Erwin L. van der Veen	2009	Effect of long-term trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on resistance and integron prevalence in the intestinal flora: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in children	Hollanda	Oral	84	Trimethoprim-Sülfametoksazol	Trimethoprim-Sülfametoksazol	48	43	17	67
Alison H. Skalet	2010	Antibiotic Selection Pressure and Macrolide Resistance in Nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae: A Cluster-Randomized Clinical Trial	Etiyopya	Oral	365	Azitromisin	Klindamisin	1250	1206	3,9	16,9
Alison H. Skalet	2010	Antibiotic Selection Pressure and Macrolide Resistance in Nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae: A Cluster-Randomized Clinical Trial	Etiyopya	Oral	365	Azitromisin	Tetrasiklin	1250	1206	21,5	35,5
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Amoksisilin/Klavulonik asit	6	6	4	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Sefazolin	6	6	0	0

Çizelge 3.3. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Dirençli Suş Yüzdesi (Kontrol Grubu)	Dirençli Suş Yüzdesi (Antibiyotik Grubu)
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Sefoksidin	6	6	34	41
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Eritromisin	6	6	60	94
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Azitromisin	6	6	64	94
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Ofloksasin	6	6	64	59
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Levofloksasin	6	6	61	35
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Gatifloksasin	6	6	21	0

Çizelge 3.3. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Dirençli Suş Yüzdesi (Kontrol Grubu)	Dirençli Suş Yüzdesi (Antibiyotik Grubu)
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Moksifloksasin	6	6	31	13
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Trimetoprim/ Sülfametok-sazol	6	6	13	35
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Rifampin	6	6	0	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Gentamisin	6	6	0	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Doksisiklin	6	6	1	35
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Linezolid	6	6	0	0

Çizelge 3.3. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Dirençli Suş Yüzdesi (Kontrol Grubu)	Dirençli Suş Yüzdesi (Antibiyotik Grubu)
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Klindamisin	6	6	7	6
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Azitromisin	Vankomisin	6	6	0	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Amoksisilin/ Klavulonik asit	6	6	4	4
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Sefazolin	6	6	0	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Sefoksidin	6	6	34	42
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Eritromisin	6	6	60	63

Çizelge 3.3. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Dirençli Suş Yüzdesi (Kontrol Grubu)	Dirençli Suş Yüzdesi (Antibiyotik Grubu)
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Azitromisin	6	6	64	63
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Ofloksasin	6	6	64	88
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Levofloksasin	6	6	61	83
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Gatifloksasin	6	6	21	42
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Moksifloksasin	6	6	31	69
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Trimetoprim/ Sülfametok- sazol	6	6	13	25

Çizelge 3.3. Devam.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Kontrol grubu hasta sayısı	Antibiyotik grubu hasta sayısı	Dirençli Suş Yüzdesi (Kontrol Grubu)	Dirençli Suş Yüzdesi (Antibiyotik Grubu)
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Rifampin	6	6	0	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Gentamisin	6	6	0	4
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Doksisiklin	6	6	1	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Linezolid	6	6	0	0
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Klindamisin	6	6	7	21
Stephen J. Kim	2011	Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections	ABD	Oftalmik	112	Florokinolon Ofloksasin Gatifloksasin Moksifloksasin	Vankomisin	6	6	0	0

Çizelge 3.4. Direnç gelişen/gelişmeyen hasta sayısını ölçen çalışmalara ait bilgiler.

Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Antibiyotik kullanılan süre (gün)	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Bir kişinin aldığı toplam doz (mg)	Kontrol grubu direnç gelişen/ toplam hasta sayısı	Antibiyotik grubu direnç gelişen/ toplam hasta sayısı
Lucy B. Palmer	2014	Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit	ABD	İnhale	14	14	Vankomisin	Vankomisin Amikasin/ Gentamisin	5040	0/6	0/10
Lucy B. Palmer	2014	Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit	ABD	İnhale	14	14	Gentamisin	Vankomisin Amikasin/ Gentamisin	3360	0/11	0/12
Lucy B. Palmer	2014	Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit	ABD	İnhale	14	14	Vankomisin ve Gentamisin kombine	Vankomisin Amikasin/ Gentamisin	8400	0/1	0/2
Sevim Uzun	2014	Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Hollanda	Oral	365	365	Azitromisin	Makrolid grubu	72000	11/45	3/44
J. Christopher Austin	2014	Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux	ABD	Oral	730	730	Trimethoprim Sülfametoksazol	Trimethoprim-Sülfametoksazol	3+15 mg/kg	41/210	56/203
Leonard B. Bacharier	2016	Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses:	ABD	Oral	5	19	Azitromisin	Azitromisin	1026	4/37	6/36
Andrea Mombelli	2016	Effect of Periodontal Therapy With Amoxicillin–Metronidazole on Pharyngeal Carriage of Penicillin- and Erythromycin-Resistant Viridans Streptococci	İsviçre	Oral	7	0	Amoksisilin Metronidazol	Penisilin	18375	4/34	4/32

Çizelge 3.4. Devam.

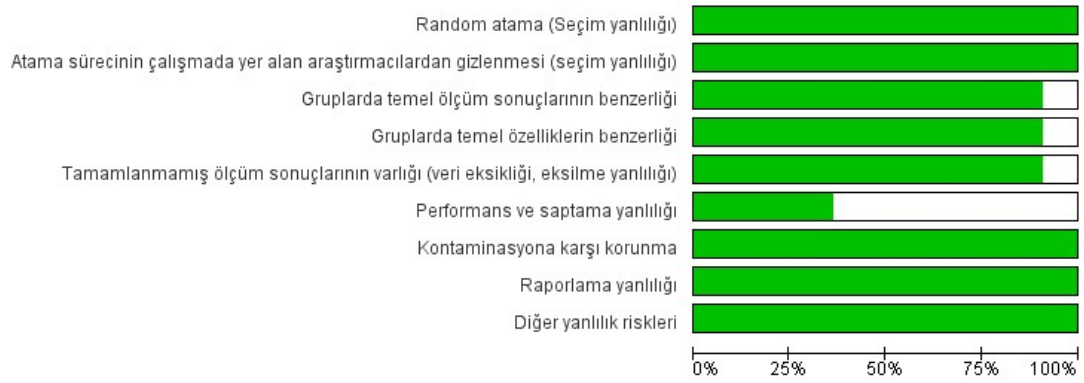
Yazar	Yıl	Başlık	Çalışmanın yapıldığı yer	Uygulama yolu	Antibiyotik kullanılan süre (gün)	Analizin yapıldığı gün	Kullanılan etken madde	Direnç gelişen antibiyotik	Bir kişinin aldığı toplam doz (mg)	Kontrol grubu direnç gelişen/ toplam hasta sayısı	Antibiyotik grubu direnç gelişen/ toplam hasta sayısı
Andrea Mombelli	2016	Effect of Periodontal Therapy With Amoxicillin–Metronidazole on Pharyngeal Carriage of Penicillin- and ErythromycinResistant Viridans Streptococci	İsviçre	Oral	7	90	Amoksisilin Metronidazol	Penisilin	18375	5/30	5/32
Andrea Mombelli	2016	Effect of Periodontal Therapy With Amoxicillin–Metronidazole on Pharyngeal Carriage of Penicillin- and ErythromycinResistant Viridans Streptococci	İsviçre	Oral	7	0	Amoksisilin Metronidazol	Eritromisin	18375	34/34	29/32
Andrea Mombelli	2016	Effect of Periodontal Therapy With Amoxicillin–Metronidazole on Pharyngeal Carriage of Penicillin- and ErythromycinResistant Viridans Streptococci	İsviçre	Oral	7	90	Amoksisilin Metronidazol	Eritromisin	18375	29/30	32/32

3.1.4. Kalite değerlendirmesi

Randomize kontrollü çalışmalar için kalite değerlendirmesi izelge 2.6.'da belirtilen Cochrane The Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) yanlılık riski leği kullanılarak yapılmıştır. Ölçekte alışmalar 9 soru üzerinden "düşük risk", "yüksek risk" ve "belirsiz risk" olarak puanlanmaktadır. Analizde kullanılan çalışmalara ait kalite değerlendirme zeti şekil 3.2.'de; kalite değerlendirme grafiği ise şekil 3.3.'de gösterilmektedir.

	Random atama (Seçim yanlılığı)	Atama sürecinin çalışmada yer alan araştırmacılarıdan gizlenmesi (seçim yanlılığı)	Gruplarda temel ölçüm sonuçlarının benzerliği	Gruplarda temel özelliklerin benzerliği	Tamamlanmamış lm sonuçlarının varlığı (veri eksikliği, eksilme yanlılığı)	Performans ve saptama yanlılığı	Kontaminasyona karşı korunma	Raporlama yanlılığı	Diğer yanlılık riskleri
Austin 2014	+	+	+	+	+		+	+	+
Bacharier 2015	+	+	+	+	+		+	+	+
Kim 2011	+	+	+	+			+	+	+
Malhotra-Kumar 2007	+	+	+	+	+		+	+	+
Mombelli 2016	+	+		+	+		+	+	+
Palmer 2014	+	+	+	+	+		+	+	+
Preshaw 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Serisier 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Skalet 2010	+	+	+	+	+		+	+	+
Uzun 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Van der Veen 2009	+	+	+		+	+	+	+	+

şekil 3.2. Kalite değerlendirme zeti.



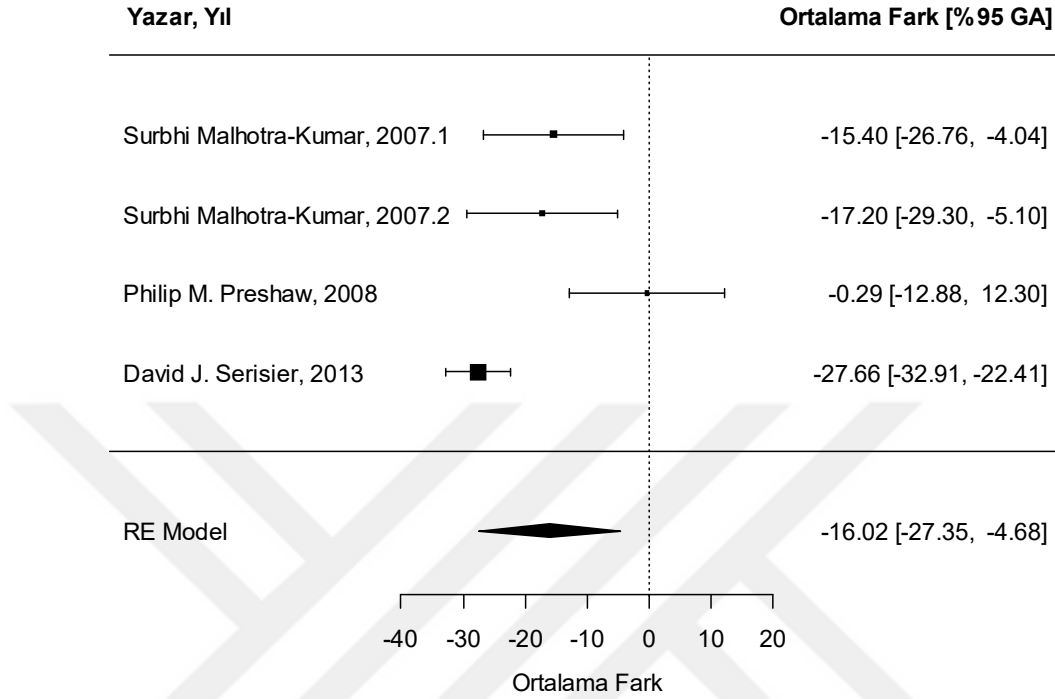
Şekil 3.3. Kalite değerlendirme grafiği.

Grafiklerde yeşil renk düşük riski, kırmızı renk yüksek riski, beyaz renk ise belirsiz riski ifade etmektedir. Bütün kriterlerin "düşük risk" olarak değerlendirilmesi durumunda çalışmanın yanlılık riski düşük, bir veya iki kriterin "belirsiz" veya "yüksek risk" olarak değerlendirilmesi durumunda çalışmanın yanlılık riski orta, ikiden fazla kriterin "belirsiz" veya "yüksek risk" olarak değerlendirilmesi durumunda çalışmanın yanlılık riski yüksek olarak belirlenmektedir. Yüksek riskli olarak değerlendirilen çalışmaların analizden çıkarılması planlanmıştır. EPOC yanlılık riski ölçeğine göre kalite değerlendirmesi sonucunda analize dahil edilen çalışmalardan Preshaw ve ark. (2008), Serisier ve ark. (2013) ve Uzun ve ark. (2014), çalışmaları için yanlılık riski düşük; diğer çalışmalar için ise orta olarak belirlenmiştir. Bu doğrultuda hiçbir çalışma analizden çıkarılmamıştır. Randomizasyon (seçim yanlılığı) ve raporlama yanlılığı kriterleri tüm çalışmalar için düşük risk olarak değerlendirilmiştir.

3.1.5. Meta Analizi

Antibiyotik ve kontrol grupları arasında antibiyotik kullanımı sonucunda dirençli bakteri yüzdesindeki değişimi karşılaştıran ve Çizelge 3.2.'de yer alan çalışmalar üzerinden ortalamalar arası fark hesaplanarak meta analizi gerçekleştirilmiştir. Heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. I^2 değeri %80,98 ve heterojenlik testi Q değeri 17,7703 ($p=0,0005$) olduğundan rastgele

etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.4. ve Çizelge 3.5.'de gösterilmektedir.



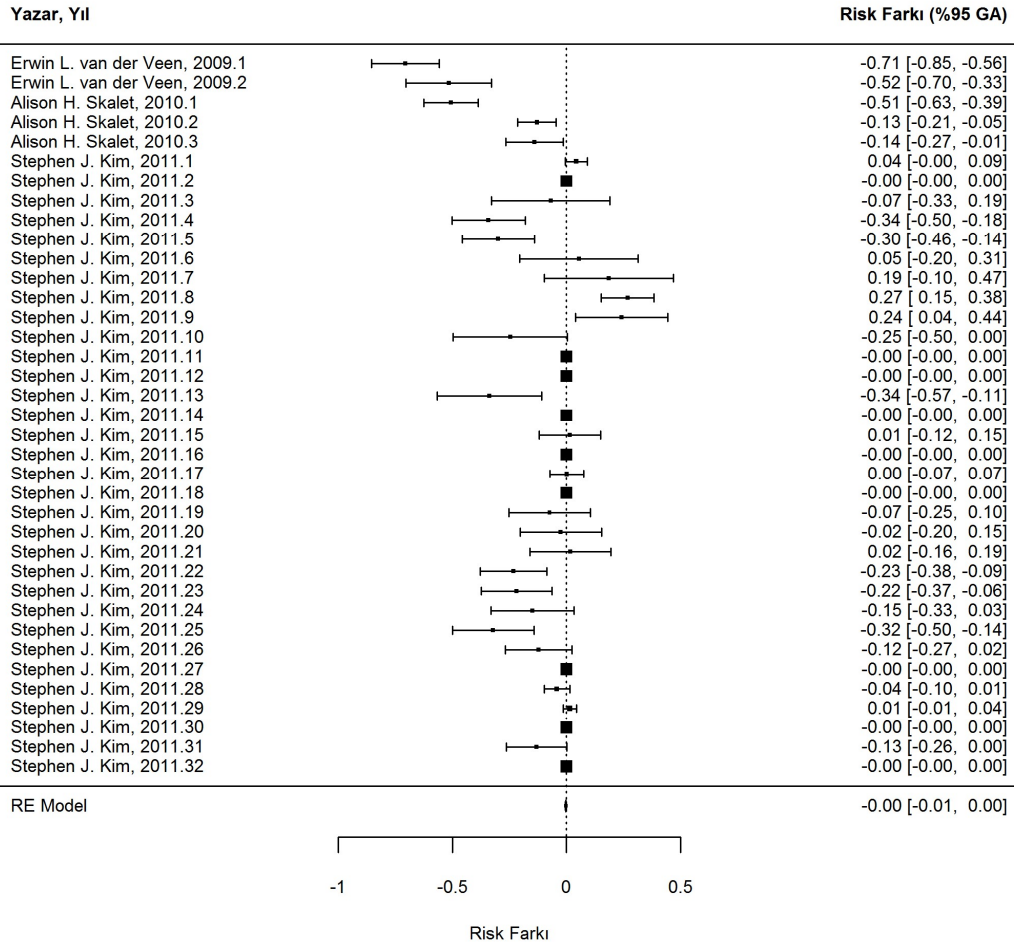
Şekil 3.4. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli bakteri yüzdesi kullanılan çalışmalara ait forest plot grafiği.

Çizelge 3.5. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli bakteri yüzdesi kullanılan çalışmalara ait meta analizi bulguları.

Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt limit	Üst limit
-16,02	5,7835	-2,7695	0,0056	-27,3526	-4,6818

Şekil 3.4.'de görüldüğü üzere meta analizinde bireysel çalışmaların etki büyüklüğü kare sembolü ile, bireysel çalışmaların toplamını yansıtan genel etki büyüklüğü ise en altta elmas sembolü ile gösterilmektedir. Karelerin genişliği aynı zamanda bireysel çalışmanın ağırlığı ile orantılı olarak verilmektedir. Ortalamalar arasındaki fark hesaplanarak yapılan meta analizinde sonuç kontrol grubu lehine -16,02 [-27,35; -4,68] olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre antibiyotik kullanımı antibiyotik direncini artırmaktadır. **H1** hipotezi kabul edilmiştir.

Antibiyotik ve kontrol grupları arasında antibiyotik kullanımı sonucunda dirençli suş yüzdesindeki değişimi karşılaştıran ve Çizelge 3.3.'te yer alan çalışmalar üzerinden risk farkı hesaplanarak meta analizi gerçekleştirilmiştir. Heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. I^2 değeri %88,65 ve heterojenlik testi Q değeri 317,0917 ($p < 0,0001$) olduğundan rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.5.ve Çizelge 3.6'da gösterilmektedir.



Şekil 3.5. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait forest plot grafiği.

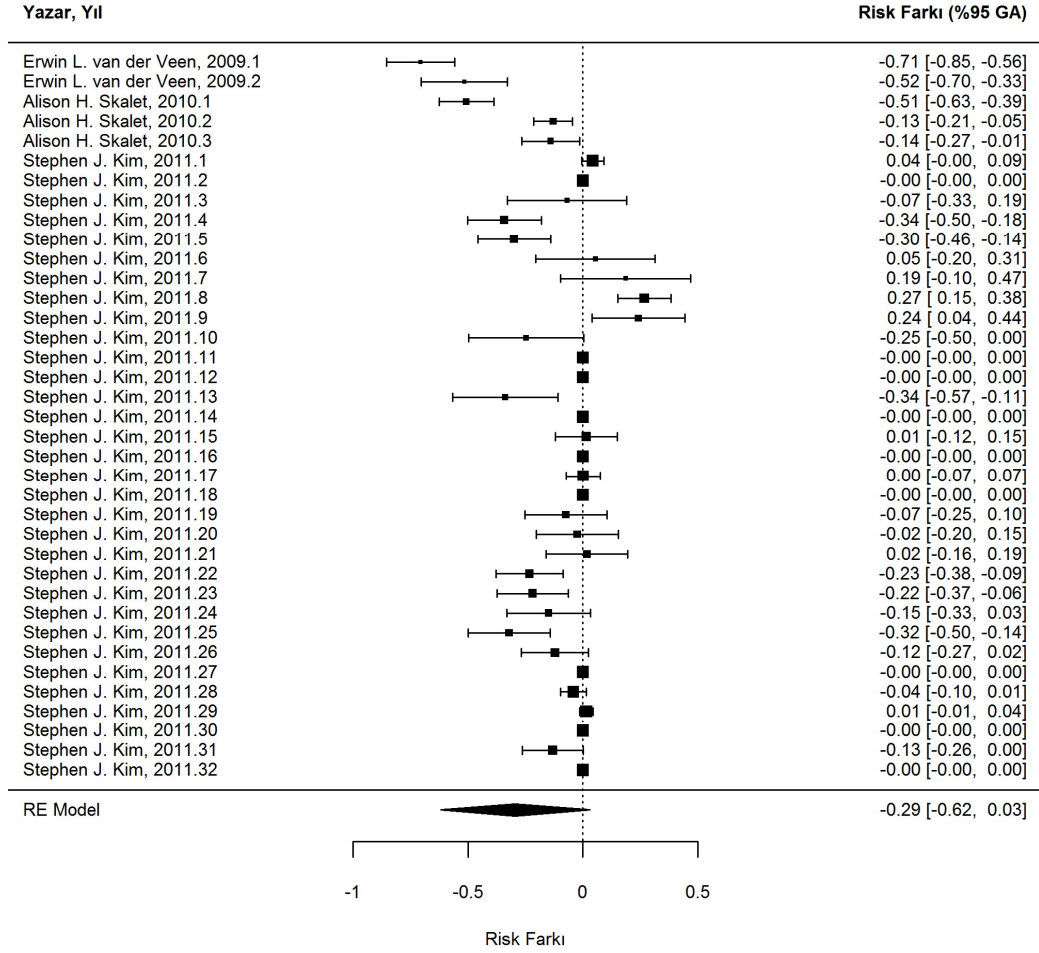
Çizelge 3.6. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait meta analizi bulguları.

Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt limit	Üst limit
-0,0028	0,0022	-1,2551	0,2094	-0,0071	0,0016

Antibiyotik kullanımı sonucu antibiyotik ve kontrol gruplarında dirençli suş yüzdesindeki değişimi ölçen çalışmalarda risk farkı hesaplanarak yapılan meta analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,2094$). Analize dahil edilen çalışmalarda antibiyotik ve kontrol gruplarına farklı antibiyotikler kullanılarak dirençteki değişimler ölçülmektedir. Bu nedenle klasik yöntemin aksine çok düzeyli meta analizi uygulanmasına karar verilmiştir.

Bir çalışma içerisinde birden çok etki büyüklüğü değeri elde etmek çok sık karşılaşılan bir durumdur. Bu durumlarda aynı çalışmadan elde edilen birden fazla etki büyüklüğünün birbirlerine bağımlı olduğu söylenmektedir. Aynı çalışmalar içerisindeki etki büyüklükleri, o çalışmalara kümelenecek olarak düşünüldüğünde çok düzeyli model yaklaşımlarını meta-analiz için kullanmak çok doğru bir uygulama olmaktadır. Çok düzeyli meta analizi özellikle hiyerarşik yapıların bulunduğu durumların doğru bir şekilde analiz edilebilmesi için geliştirilmiştir (Şen ve Akbaş, 2016).

Çok düzeyli meta analizi aynı çalışma içinde aynı popülasyona sunulan farklı antibiyotik uygulamalarını önce kendi içinde değerlendirip, bir üst düzeyde de diğer çalışmalar arasındaki farklılığa bakma olanağı sunmaktadır. Analiz sonucu heterojenlik testi Q değeri 278,3751 ($p<0,0001$) olarak bulunmuştur. Analiz sonucu Şekil 3.6. ve Çizelge 3.7.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait çok düzeyli meta analizi sonucu forest plot grafiği.

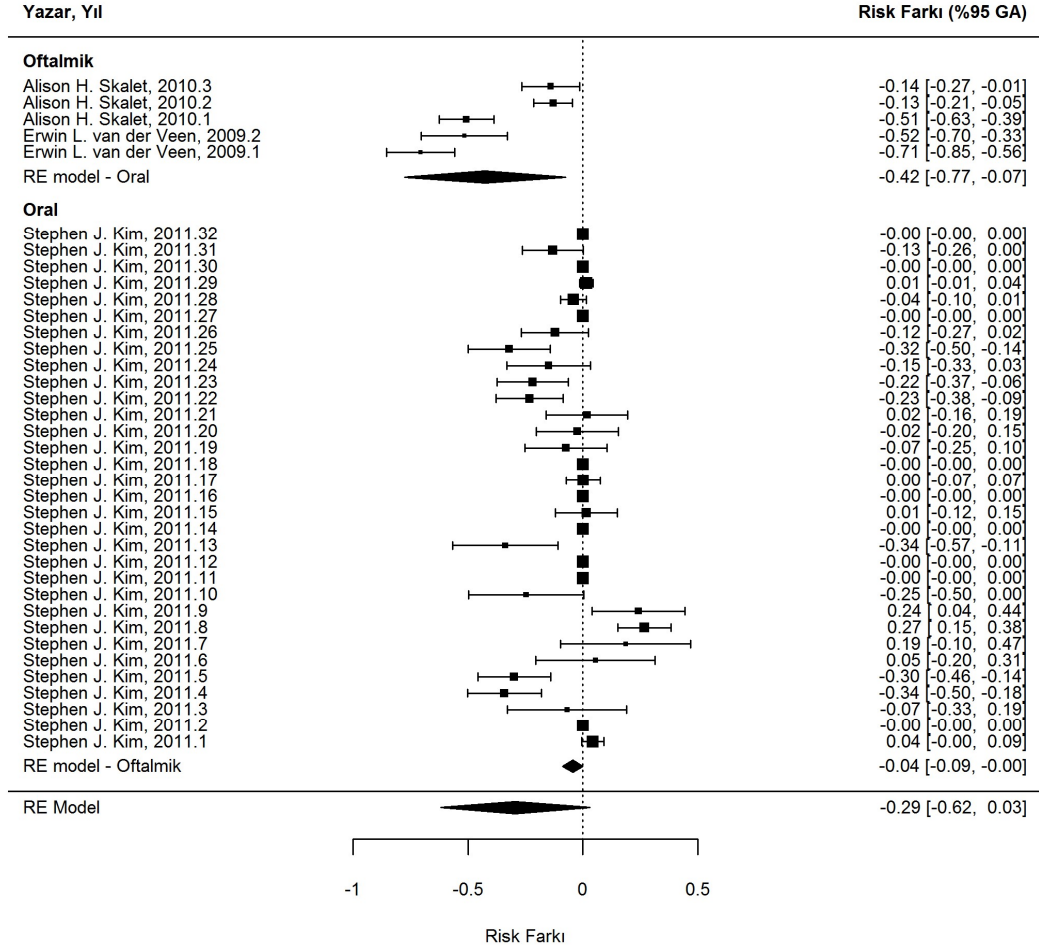
Çizelge 3.7. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında dirençli suş yüzdesi kullanılan çalışmalara ait çok düzeyli meta analizi bulguları.

Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt limit	Üst limit
-0,2943	0,1634	-1,8212	0,0751	-0,6184	0,0298

Antibiyotik kullanımı sonucu antibiyotik ve kontrol gruplarında dirençli suş yüzdesindeki değişimi ölçen çalışmalarda çok düzeyli meta analizi yapıldığında etki büyüklüğü kontrol grubu lehine -0,29 [-0,62, 0,03] olarak bulunmuştur. Ancak bu fark anlamlı değildir (p=0,0751).

Çalışmalarda antibiyotiklerin uygulama yolu oral ve oftalmik olarak ayrılmaktadır. Antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direncine etkisini

incelemek için alt grup analizi yapılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.7. ve Çizelge 3.8.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.7. Antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direncine etkisine ait forest plot grafiği.

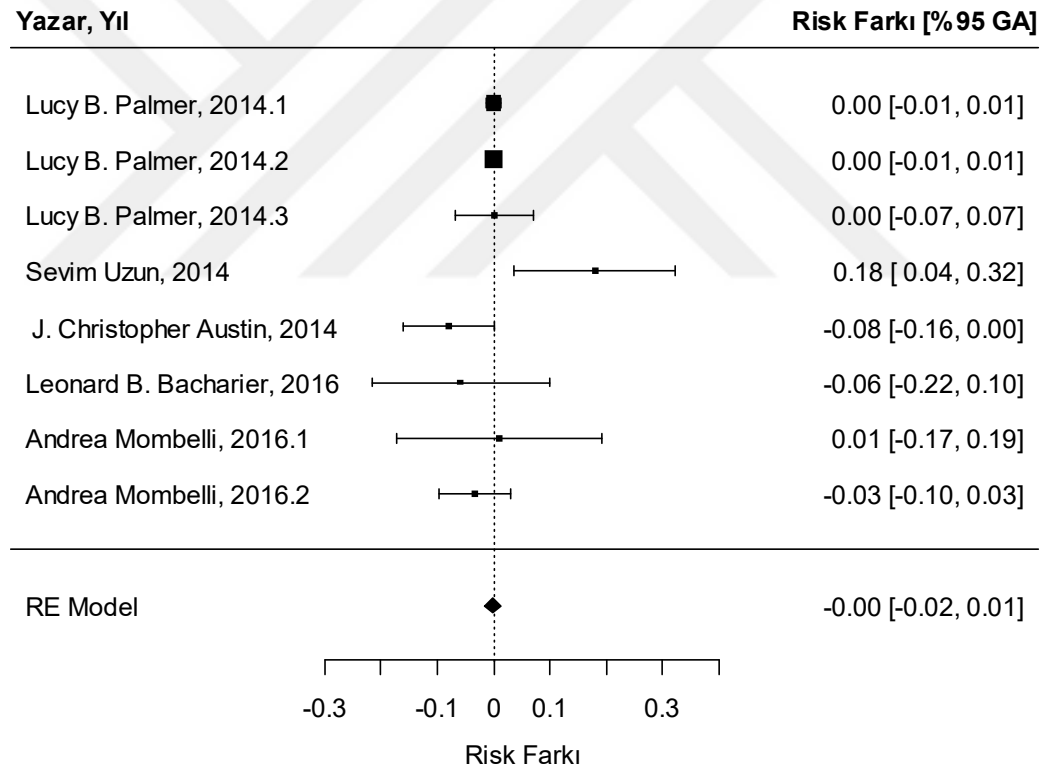
Çizelge 3.8. Antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direncine etkisine ait meta analizi bulguları.

	Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
					Alt limit	Üst limit
Oral	-0,4243	0,1786	-2,3759	0,0175	-0,7743	-0,0743
Oftalmik	-0,0523	0,0216	-2,4241	0,0153	-0,0946	-0,01

Antibiyotiklerin oral yolla kullanıldığı çalışmalar kendi arasında incelendiğinde ($Q=67,4479$, $p<0,0001$) antibiyotik direnci yönünde risk farkı kontrol grubu lehine $-0,42 [-0,77, -0,07]$ ($p=0,0175$); antibiyotiklerin oftalmik yolla kullanıldığı çalışmalar kendi arasında incelendiğinde ($Q=98,5424$, $p<0,0001$)

antibiyotik direnci yönünde risk farkı kontrol grubu lehine -0,05 [-0,06, -0,01] ($p=0,0153$) olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direnci üzerinde etkisi olduğu tespit edilmiştir. **H2** hipotezi kabul edilmiştir.

Antibiyotik ve kontrol grupları arasında antibiyotik kullanımı sonucunda direnç gelişen/gelişmeyen hasta sayısındaki değişimi karşılaştıran ve Çizelge 3.4.'de yer alan çalışmalar üzerinden risk farkı hesaplanarak meta analizi gerçekleştirilmiştir. Heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. I^2 değeri %38,44 ve heterojenlik testi Q değeri 11,3714 ($p=0,1232$) bulunmuştur. Analizde rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.8. ve Çizelge 3.9.'da gösterilmektedir.



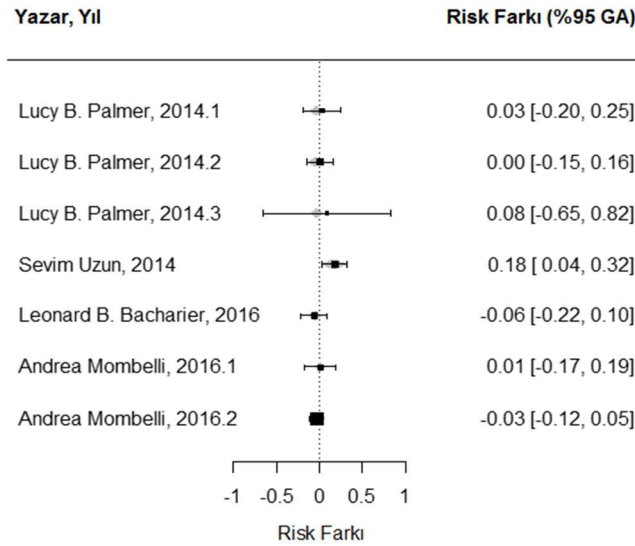
Şekil 3.8. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında direnç gelişen hasta sayısı kullanılan çalışmalara ait forest plot grafiği.

Çizelge 3.9. Antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci oluşumuna etkisi hakkında direnç gelişen hasta sayısı kullanılan çalışmalara ait meta analizi bulguları.

Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt limit	Üst limit
-0,0026	0,0074	-0,3427	0,7318	-0,0171	0,0120

Antibiyotik kullanımı sonucu antibiyotik ve kontrol gruplarında hasta sayısındaki değişimi ölçen çalışmalarda risk farkı hesaplanarak yapılan meta analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,7318$).

Kullanılan antibiyotiğin dozu ve kullanım süresi ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi incelemek için meta regresyon çalışması yapılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.9. ve Çizelge 3.10.'da gösterilmektedir.



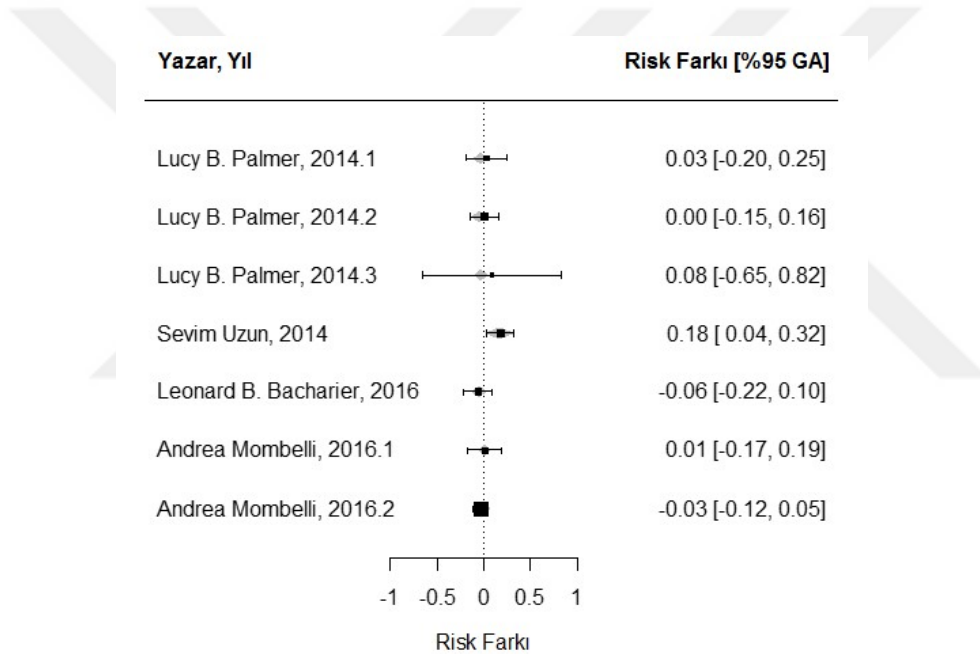
Şekil 3.9. Antibiyotik dozu ve kullanım süresi ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin incelendiği meta regresyon çalışması.

Çizelge 3.10. Antibiyotik dozu ve direnci arasındaki ilişkiye dair meta analiz bulguları.

	Etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
					Alt limit	Üst limit
Doz	0,0000	0,0000	2,3912	0,0168	0,0000	0,0000
Sabit	-0,0557	0,0396	-1,4066	0,1595	-0,1333	0,0219

Analiz sonucuna göre kullanılan antibiyotiğin dozu antibiyotik direncini etkilemektedir ($R^2=0.0168$; $p=0.0168$). Analizde kullanılan doz bilgisi, çalışmalarda yer alan bir kişinin antibiyotik tedavisi süresince aldığı toplam dozunu ifade etmektedir. Dolayısıyla bu bilgi antibiyotik kullanım süresini de içermektedir. Kullanılan toplam doz arttıkça antibiyotik direnci artmaktadır. Bu doğrultuda **H3** hipotezi kabul edilmiştir.

Antibiyotik kullanımını takiben direncin ölçüldüğü güne kadar geçen zaman ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi incelemek için meta regresyon çalışması yapılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.10. ve Çizelge 3.11.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.10. Antibiyotik kullanımını takiben direncin ölçüldüğü güne kadar geçen süre ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin incelendiği meta regresyon çalışması.

Çizelge 3.11. Antibiyotik kullanımını takiben geçen süre ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkiye dair meta analiz bulguları.

	Etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
					Alt limit	Üst limit
Süre	-0,0001	0,0001	-0,4097	0,6821	-0,0003	0,0002
Sabit	0,0084	0,0464	0,1800	0,8571	-0,0826	0,0993

Analiz sonucuna göre antibiyotik kullanımını takiben geçen süre ile antibiyotik direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0.6821$)

3.2. Eczacı Liderliğindeki Antibiyotik Yönetim Programlarının Antibiyotik Direncine Etkisi

3.2.1. Verilerin toplanması

Çizelge 2.4.'de belirtilen anahtar kelimeler ile ScienceDirect, PubMed, MEDLINE veri tabanlarında yapılan tarama sonucu ulaşılan literatür sayısı Çizelge 3.12.'de verilmektedir.

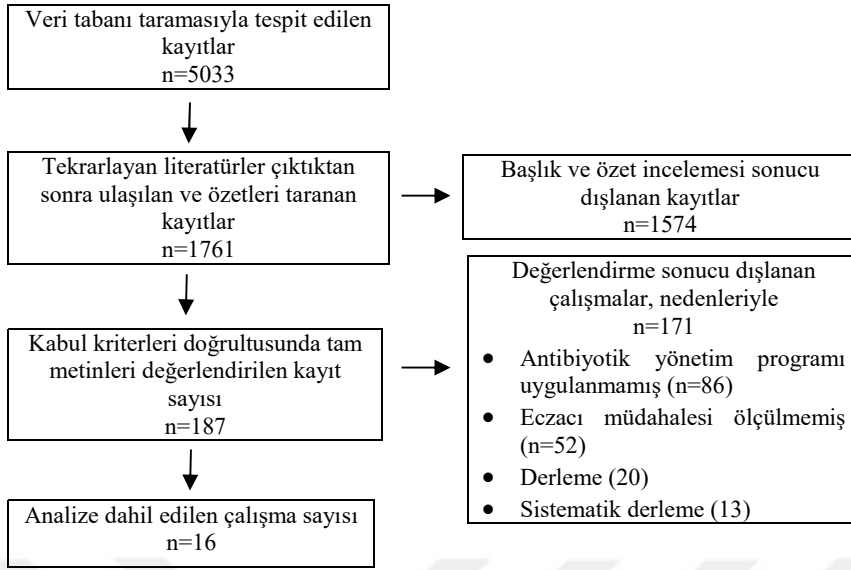
Çizelge 3.12. Veri tabanlarındaki tarama sonucu ulaşılan literatür sayısı.

Anahtar kelimeler	ScienceDirect	PubMed	MEDLINE
"antibiotic resistance" and pharmacist	680	271	34
"bacterial resistance" and pharmacist	333	211	45
"antimicrobial resistance" and pharmacist	667	302	58
"antibiotic consumption" and pharmacist	211	128	14
"antibiotic stewardship programme" and pharmacist	109	16	5
"antibiotic resistance" and pharmacist intervention	449	159	2
"bacterial resistance" and pharmacist intervention	206	123	3
"antimicrobial resistance" and pharmacist intervention	463	183	5
"antibiotic consumption" and pharmacist intervention	153	100	2
"antibiotic stewardship program" and pharmacist intervention	86	14	1

Tarama sonucu ulaşılan literatür özetleri Mendeley programına aktarılmıştır.

3.2.2. Tarama sonuçları

Yapılan incelemeler sonucu ulaşılan literatür sayısını gösteren akış diyagramı Şekil 3.11.'da gösterilmektedir.



Şekil 3.11. Literatür incelemesini gösteren akış diyagramı.

3.2.3. Çalışmaların Kodlanması

Eczacı müdahalesinin antibiyotik direnci ve antibiyotik tüketimi üzerindeki etkisinin belirtildiği çalışmalar çalışma türü ayrımı yapılmaksızın analize dahil edilmiştir. Çalışmalar antibiyotik direnci ve tüketimini ölçme yöntemine göre üç gruba ayrılmıştır. Bunlar: uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalar, antibiyotik tüketimini DDD/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalar, antibiyotik tüketimini tedavi süresi üzerinden DOT/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalardır. Çizelge 2.5.'de belirtilen başlıklar kullanılarak analize dahil edilecek çalışmalara ait bilgiler Çizelge 3.13., Çizelge 3.14., ve Çizelge 3.15.'te gösterilmektedir.

Çizelge 3.13. Uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalara ait bilgiler.

Yazar	Yıl	Baslık	Calismanin Yapildigi Yer	Calismanin Tipi	Süre (Önce) -ay	Süre (Sonra) -ay	Kullanım Önce	Uygun Kullanım Önce	Kullanım-Sonra	Uygun Kullanım - Sonra	Uygun Kullanım (Öncesi %)	Uygun Kullanım (Sonrası %)
D. Cappelletty	2013	Evaluating the impact of pharmacist absence from an antimicrobial stewardship team	ABD	Kohort	3	3	99	60	93	87	60,61	93,54
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Çin	Önce-Sonra	6	6	333	149	351	201	44,74	52,26
Jingwen Wang	2015	Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section	Çin	Önce-Sonra	3	3	197	5	197	182	2,54	92,39
Anucha Apisanthanarak	2015	Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand	Tayland	Kohort	9		150	105	104	96	70	92
Y. Zhou	2015	Impact of pharmacist intervention on antibiotic use and prophylactic antibiotic use in urology clean operations	Çin	Önce-Sonra	6	18	36	8	5	4	22	80
Ling Zhou	2016	Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects	Çin	Önce-Sonra	6	6	342	144	138	134	42,1	97,1
Kristen Ellis	2016	Antimicrobial Stewardship for a Geriatric Behavioral Health Population	ABD	Önce-Sonra	6	6	71	36	95	63	51	66
Jordan R. Smith	2017	Impact of a pharmacist-driven care package on Staphylococcus aureus bacteremia management in a large community healthcare network: A propensity score-matched, quasi-experimental study	ABD	Önce-Sonra	12	36	86	65	172	169	76	98

Çizelge 3.14. Antibiyotik tüketimini DDD/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalara ait bilgiler.

Yazar	Yıl	Baslık	Calismanin Tipi	Süre (Önce)-ay	Süre (Sonra)-ay	Birim	Antibiyotik	Tüketim (Önce)	Tüketim (Sonra)	p değeri
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Toplam	906,7	717,5	0,09
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Aminoglikozid	55	28	0
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Sefalosporin	301	223	0,06
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Kolistin	0	8,4	0
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Penisilin	304	217	0,07
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Aminopenisilin	169	118	0,05
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Glikopeptid	20	14,3	0,06
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Karbapenem	34,7	21,4	0,24
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Piperasilin-tazobaktam	29	37	0,85
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	Fluorokinolon	79,7	87,6	0,46
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	1. kuşak sefalosporin	140	91	0,01

Çizelge 3.14. Devam.

Yazar	Yıl	Baslık	Calismanin Tipi	Süre (Önce)-ay	Süre (Sonra)-ay	Birim	Antibiyotik	Tüketim (Önce)	Tüketim (Sonra)	p değeri
Yu-Shiuan Lin	2013	Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan	Önce-Sonra	24	36	DDD/1000 hasta günü	4. kuşak sefalosporin	16	26	0,15
Niaz Al-Somai	2014	The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use	Önce-Sonra	6	5	DDD/100 hasta günü	Imipenem	0,08	0,1	
Niaz Al-Somai	2014	The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use	Önce-Sonra	6	5	DDD/100 hasta günü	Meropenem	0,11	0,14	
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Sefuroksim	1,7	65,82	<0,001
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Seftriakson	5,78	0	<0,001
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Aztreonam	11,9	11,73	>0,05
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Levofloksasin	7,48	4,08	>0,05
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Moksifloksasin	0,34	1,53	>0,05
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Klaritromisin	1,36	0	>0,05
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Azitromisin	0	0,51	>0,05
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Ornidazol	0	0,51	>0,05
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Önce-Sonra	6	6	Yüzde	Sefodizim	6,8	1,2	<0,001

Çizelge 3.14. Devam.

Yazar	Yıl	Baslık	Calismanin Tipi	Süre (Önce)-ay	Süre (Sonra)-ay	Birim	Antibiyotik	Tüketim (Önce)	Tüketim (Sonra)	p değeri
Chia-Wei Lin	2015	Outcomes of Pharmacy Intervention at Intensive Care Units of an University Hospital in Taiwan	Önce-Sonra	12	7	DDD/1000 hasta günü	Toplam	1287±61	955±171	0,042
Chia-Wei Lin	2015	Outcomes of Pharmacy Intervention at Intensive Care Units of an University Hospital in Taiwan	Önce-Sonra	12	7	DDD/1000 hasta günü	Karbapenem	148±7	91±17	0,045
Y. Zhou	2015	Impact of pharmacist intervention on antibiotic use and prophylactic antibiotic use in urology clean operations	Önce-Sonra	6	18	Yüzde	Toplam	94,91	89,44	<0,05
Adrian J Brink	2016	Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study	Önce-Sonra	16	19	DDD/100 hasta günü	Toplam	101,38	83,04	<0,0001

Çizelge 3.15. Antibiyotik tüketimini DOT/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalara ait bilgiler.

Yazar	Yıl	Baslık	Calismanin Yapildigi Yer	Calismanin Tipi	Süre (Önce)-ay	Süre (Önce)-ay	Birim	Antibiyotik	DOT (Önce)	DOT (Sonra)	p değeri
D. Cappelletty	2013	Evaluating the impact of pharmacist absence from an antimicrobial stewardship team	ABD	Kohort	3	3	DOT (gün)	Imipenem	5,6 ±2,2	4,8 ±1,4	
D. Cappelletty	2013	Evaluating the impact of pharmacist absence from an antimicrobial stewardship team	ABD	Kohort	3	3	DOT (gün)	Linezolid	7,5±3,6	3,5±2,1	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Ertapenem	53,01	32,77	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Siprofloksasin IV	71,62	75,06	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Siprofloksasin PO	40,43	66,54	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Levofloksasin IV	181,86	116,06	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Levofloksasin PO	72,99	29,09	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Vankomisin	257,2	191,19	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Piperasilin tazobaktam	251,51	261,27	
N. Vettese	2013	Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital	ABD	Önce-Sonra	36	36	DOT/1000 hasta günü	Karbapenem	91,21	39,09	

Çizelge 3.15. Devam.

Yazar	Yıl	Baslik	Calismanin Yapildigi Yer	Calismanin Tipi	Süre (Önce)-ay	Süre (Önce)-ay	Birim	Antibiyotik	DOT (Önce)	DOT (Sonra)	p değeri
Niaz Al-Somai	2014	The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use	Suudi Arabistan	Önce-Sonra	6	5	DOT (gün)	İmipenem	10,52	6,68	0,0144
Niaz Al-Somai	2014	The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use	Suudi Arabistan	Önce-Sonra	6	5	DOT (gün)	Meropenem	12,74	7,99	0,0089
Hai-Xia Zhang	2014	Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean- Contaminated Operations in a Chinese Hospital	Çin	Önce-Sonra	6	6	DOT (gün)	Toplam	7,58	2,91	<0,001
Jingwen Wang	2015	Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section	Çin	Önce-Sonra	3	3	DOT (gün)	Toplam	4,05	1,86	<0,001
Anucha Apisarnthanarak	2015	Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand	Tayland	Kohort	9		DOT (gün)	Toplam	17,5	8,4	0,05
Kristen Ellis	2016	Antimicrobial Stewardship for a Geriatric Behavioral Health Population	ABD	Önce-Sonra	6	6	DOT/1000 hasta günü	Toplam	174,2	174,7	0,99
Maya Beganovic	2017	Effect of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Alone versus MALDI-TOF MS Combined with Real-Time Antimicrobial Stewardship Interventions on Time to Optimal Antimicrobial Therapy in Patients with Positive Blood Cultures	ABD	Önce-Sonra	3	3	DOT (gün)	Toplam	18.57±11.95	15.93±11.11	0,117
Zhongwang Li	2017	Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study	Çin	Kohort	2		DOT (gün)	Toplam	5	4	0,03
Vincent Nault	2017	Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay	Kanada	Önce-Sonra	23	35	DOT/1000 hasta günü	Toplam	301	12	<0,01

3.2.4. Kalite Değerlendirmesi

Kohort çalışmaları Çizelge 2.7.'de belirtilen Newcastle-Ottawa ölçeği ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları Çizelge 3.16.'da gösterilmektedir. Değerlendirmeler sonucu kalite puanı 5'in altında olan çalışma bulunmadığından hiçbir çalışma analizden çıkarılmamıştır.

Kontrol grubu kullanılmadan gerçekleştirilen önce-sonra karşılaştırma çalışmaları Çizelge 2.8.'de gösterilen NIH kalite değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmiştir. Sadece Lin ve ark. (2015), çalışması kalite yönünden düşük puan almıştır. Nedeni ise poster çalışması olmasıdır. Antibiyotik tüketimini DDD/1000 hasta günü birimi ile ölçen çalışmalarda sadece sistematik derleme yapıldığı için Lin ve ark. (2015), çalışmasının derlemede yer alabileceği düşünülmüştür. Değerlendirme sonuçları Çizelge 3.17.'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.16. Kohort çalışmalarında kalite değerlendirmesi.

Çalışma	Seçicilik				Karşılaştırılabilirlik		Sonuçlar			Toplam kalite puanı
	Kohort çalışmasında etkene maruz kalan grubun temsil durumu	Kohort çalışmasında etkene maruz kalmayan grubun seçimi	Maruziyetin araştırılması	İlgili sonucun çalışmanın başında mevcut olmadığının gösterilmesi	Çalışma en önemli faktörleri (antibiyotik direnci) kontrol etmektedir	Çalışma diğer risk faktörlerini kontrol etmektedir	Sonuçların değerlendirilmesi	İzleme süresi sonuçların değerlendirilebilmesi için yeterli midir?	İzleme periyodunun yeterliliği	
D. Cappelletty, 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
A. Apisarnthanarak, 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
Z. Li, 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

Çizelge 3.17. Önce-Sonra çalışmalarında kalite değerlendirmesi.

	Lin, 2013	Vettese, 2013	Al-Somai, 2014	Zhang, 2014	Zhou Y., 2015	Zhou L., 2015	Lin, 2015	Wang, 2015	Brink, 2016	Ellis, 2016	Nault, 2017	Beganovic, 2017	Smith, 2018
1. Çalışmanın amacı ve araştırma sorusu açıkça belirtilmiş mi?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
2. Çalışma popülasyonu seçim kriteri önceden belirlenmiş ve açıkça belirtilmiş mi?	-	-	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	-	Evet	Evet	Evet	Evet
3. Çalışmadaki katılımcılar ilgili müdahale/hizmet/test için uygun kriterleri sağlıyor mu?	-	-	Evet	Evet	Evet	Evet	-	Evet	-	Evet	Evet	Evet	Evet
4. Önceden belirlenmiş seçim kriterleri sağlayan tüm katılımcılar çalışmada yer alıyor mu?	-	-	Evet	Evet	Evet	Evet	-	Evet	-	-	-	Evet	Evet
5. Örnek büyüklüğü bulguların güvenliği sağlayacak yeterlilikte mi?	Evet	-	Evet	Evet	Evet	Evet	-	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
6. Çalışmadaki test/hizmet/müdahale açıkça belirtilmiş ve çalışma popülasyonuna tutarlı bir şekilde uygulanmış mı?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	-	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
7. Sonuç ölçümleri önceden belirlenmiş, açıkça tanımlanmış, valide ve tüm katılımcılar için tutarlı bir şekilde değerlendirilmiş mi?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet

Çizelge 3.17. Devam.

	Lin, 2013	Vettese, 2013	Al-Somai, 2014	Zhang, 2014	Zhou Y., 2015	Zhou L., 2015	Lin, 2015	Wang, 2015	Brink, 2016	Ellis, 2016	Nault, 2017	Beganovic, 2017	Smith, 2018
8. Sonuçları değerlendiren kişiler katılımcıların maruziyet ve müdahalelerine karşı kör mü?	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	-	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
9. İzleme periyodundaki kayıp başlangıca göre %20 veya altında mı? İzleme periyodundaki kayıplar analizde hesaba katılmış mı?	-	-	-	Evet	-	Evet	-	Evet	-	-	-	-	Evet
10. Müdahale öncesi ve sonrası sonuçlardaki değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilmiş mi? Değerlendirme sonucu p değeri hesaplanmış mı?	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
11. Çıktı ölçümleri müdahale öncesi ve sonrasında birden çok kez ölçüldü mü? (Örneğin Aralıklı zaman serisi analizi yapılmış mı?)	Evet	Evet	Evet	-	Evet	Hayır	-	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	-
12. Eğer müdahale grup düzeyinde yapıldıysa istatistiksel analizler bireysel verilerin grup verileri üzerindeki etkisini dikkate alınarak yapılmış mı?	Evet	Evet	-	-	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	-

3.2.5. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Genel Değerlendirmesi

Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik kullanımına etkisinin araştırıldığı meta analizine dahil edilen çalışmalara ait bilgiler Çizelge 3.18.'de belirtilmektedir.

Çizelge 3.18. Analize dahil edilen çalışmalara ait bilgiler.

Değişken	Frekans	Yüzde
Çalışma Yılı		
• 2013	3	19
• 2014	2	12
• 2015	5	31
• 2016	2	13
• 2017	3	19
• 2018	1	6
Çalışma Türü		
• Kohort	3	19
• Kontrol grubu olmayan önce-sonra çalışması	13	81
Ülke		
• Çin	5	31
• ABD	5	31
• Tayvan	2	13
• Kanada	1	6
• Suudi Arabistan	1	6
• Güney Afrika	1	6
• Tayland	1	6
Antibiyotik Yönetim Programı süresi		
• <6 ay	5	31
• 6-18 ay	6	38
• >18 ay	5	31
Eczacı müdahaleleri		
• Gözlem ve geri bildirim	8	50
• Terapötik müdahaleler/ Tedavi optimizasyonu	8	50
• Eğitim	3	19
• Önyetkilendirme	2	13

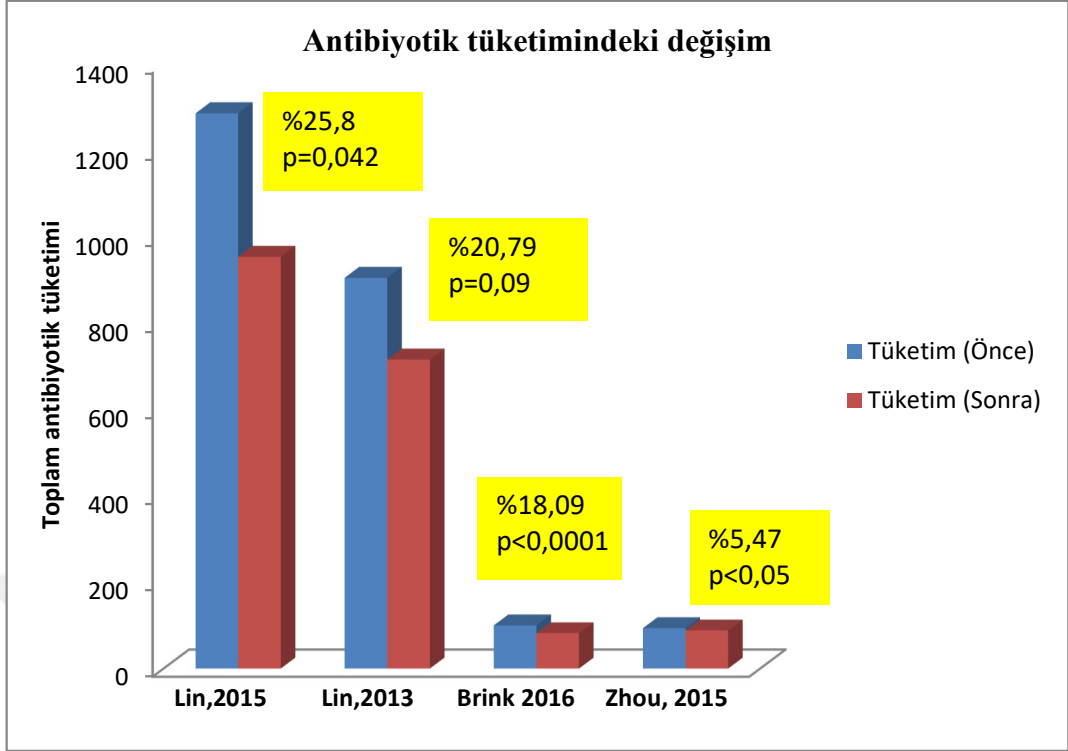
Analize dahil edilen çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim modeli örneği Şekil 3.12.'de şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 3.12. Eczacı liderliğinde antibiyotik yönetim modeli.

3.2.5.1. Antibiyotik Tüketimi Üzerinde Eczacının Etkisi

Sistemik analiz sonucunda eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarında antibiyotik tüketimindeki değişimi ölçen 6 adet çalışma ve 27 ayrı veri setine ulaşılmıştır. Çalışmaların hepsi kontrol grubu olmayan önce-sonra karşılaştırma çalışmalarıdır. Çalışmaların bir kısmında toplam tüketimdeki değişim ölçülmekle birlikte bir kısmında da antibiyotik özelinde değerlendirmeler yapılmaktadır. Çalışmalara ait özet bilgi Çizelge 3.14.'te yer almaktadır. Toplam antibiyotik tüketimindeki değişimi ölçen çalışmalara ait veriler ve antibiyotik tüketimindeki yüzdesel değişim Şekil 3.13.'te gösterilmektedir.



Şekil 3.13. Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarında antibiyotik tüketimindeki değişim.

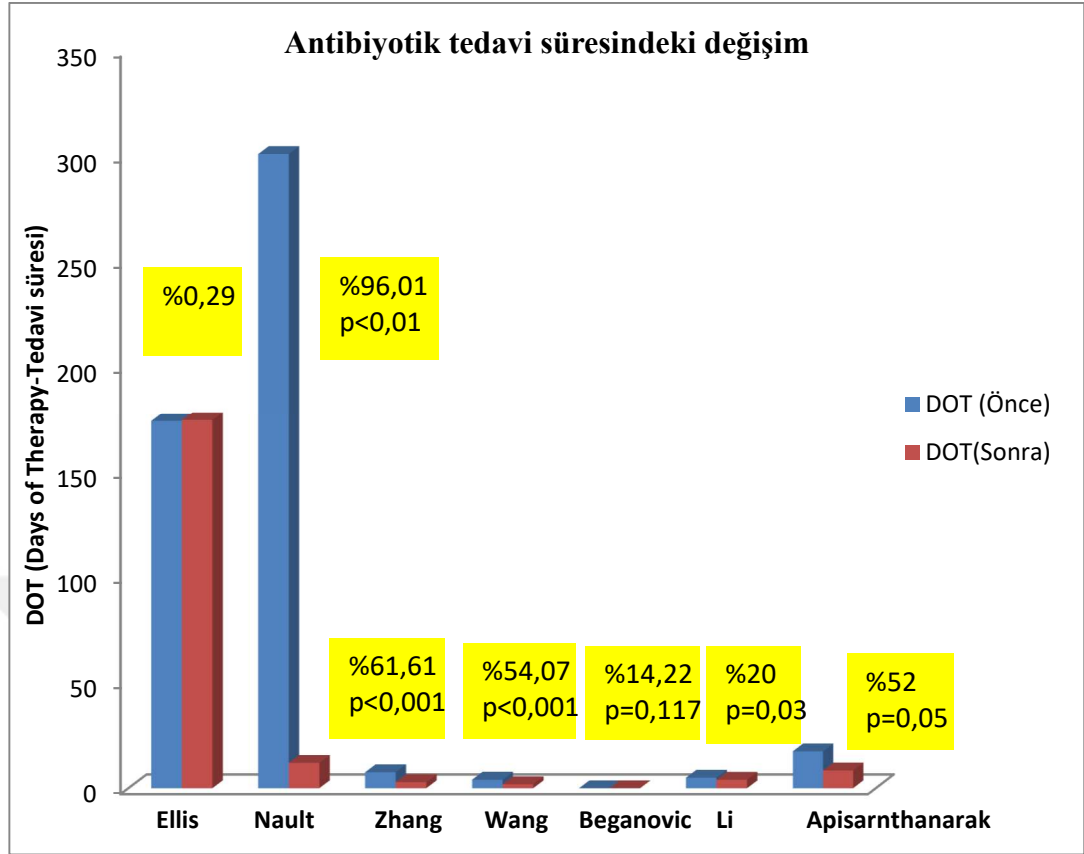
Lin ve ark. (2015), çalışmasında eczacılar yoğun bakım ünitelerinde hastaların medikal kayıtlarını incelemiş, antibiyotik kullanımının gerekmediği durumları ilgili hekime bildirerek rapor hazırlamışlardır. Lin ve ark. (2013), çalışmasında antibiyotik dozu, kullanım yolu ve süresi eczacılar tarafından belirlenmiştir. Klinik eczacılar haftada 1-4 kere enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve yoğun bakım uzmanları ile bir araya gelerek önerilerde bulunmuştur. Brink ve ark. (2016), çalışmasında eczacılar tedavi süresinin optimizasyonu, aynı anda birden fazla antibiyotik kullanımı ve antibiyotik tedavisine başlamadan önce kültür sonuçlarının değerlendirilmesi gibi tedavinin düzenlenmesine yönelik konularda görev almış ve ilgili hekimlere geri bildirimde bulunmuşlardır. Zhou ve ark. (2015), çalışmasında ise antibiyotik kullanımına ilişkin kuralların belirlenmesi ve ilgili hekimlere aktarılması için kılavuzlar hazırlanmış, eğitimler düzenlenmiş, eczacılar hekimlerle birlikte konsültasyonlara katılarak hastalara ait tüm medikal kayıtları ve antibiyotik tüketimine ilişkin istatistikleri inceleyip önerilerde bulunmuşlardır.

Çizelge 3.14.'te görüleceği üzere toplam tüketim ve antibiyotik özelindeki tüketim verileri birlikte değerlendirildiğinde 17 çalışmada eczacı liderliğinde antibiyotik yönetim programı sonrası tüketimin azaldığı, bu değişimin sadece 8 çalışmada istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunduğu tespit edilmiştir. Antibiyotik özelinde veri sunan 10 çalışmada ise tüketim verilerinin program sonrası arttığı görülmektedir. Bu verilerden sadece 2 tanesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Antibiyotik tüketimindeki artışın bir grup antibiyotiğin kullanımının kısıtlanmasının diğer gruplarda artışa neden olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

3.2.5.2. Antibiyotik Tedavi Süresi Üzerinde Eczacının Etkisi

Sistemik analiz sonucunda eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarında antibiyotik tedavi süresindeki değişimi ölçen 10 adet çalışmaya ve 19 ayrı veri setine ulaşılmıştır. Çalışmaların 3 tanesi kohort, diğerleri kontrol grubu olmayan önce-sonra karşılaştırma çalışmalarıdır. Çalışmaların bir kısmında antibiyotik ayırımı yapmadan tedavi süresindeki toplam değişim ölçülmekle birlikte bir kısmında da antibiyotik özelinde değerlendirmeler yapılmaktadır. Çalışmalara ait özet bilgi Çizelge 3.15.'te yer almaktadır. Tedavi süresindeki değişimi antibiyotik ayırımı yapmadan toplam gün sayısı üzerinden ölçen çalışmalara ait veriler ve tedavi süresindeki yüzdesel değişim Şekil 3.14.'te gösterilmektedir.

Çizelge 3.15.'te görüleceği üzere toplam ve antibiyotik özelinde incelenen tedavi süresi verileri birlikte değerlendirildiğinde 16 çalışmada eczacı liderliğinde antibiyotik yönetim programı sonrası tedavi süresinin azaldığı görülmektedir. Tedavi süresindeki değişimi antibiyotik ayırımı yapmadan toplam gün sayısı üzerinden ölçen çalışmalar incelendiğinde 7 çalışmadan dördünde eczacı müdahalesi sonucu tedavi süresindeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$) tespit edilmiştir.



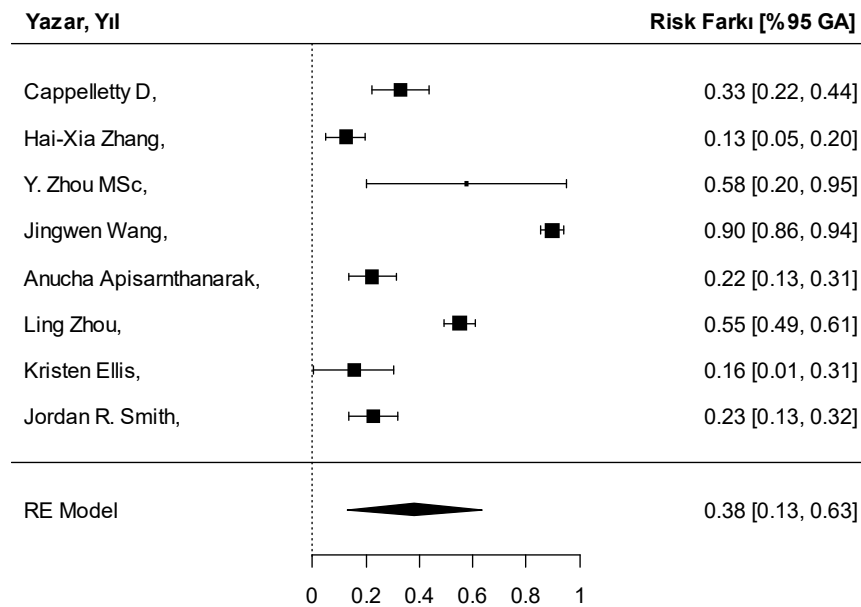
Şekil 3.14. Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarında antibiyotik tedavi süresindeki değişim.

Ellis ve ark. (2016), çalışmasında klinik eczacılar endikasyon ve kültür sonuçlarını değerlendirerek uygulanacak dozu ve tedavi süresini belirlemişlerdir. Nault ve ark. (2017), çalışmasında eczacılar antibiyotiğin kullanım yoluna ilişkin değerlendirmelerde bulunmuş, gerektiğine parenteral yolla uygulanan antibiyotikleri oral yolla uygulanacak şekilde düzenlemiştir. Zhang ve ark. (2014), çalışmasında hasta kayıtlarını tam zamanlı olarak kontrol eden eczacılar, profilaktik amaçlı veya cerrahi işlem sonrası kullanılacak antibiyotikleri seçerek kullanım süresini ve dozunu belirlemiştir. Wang ve ark. (2015), çalışmasında eczacılar akılcı antibiyotik kullanımı, farmakokinetik, farmakodinamik, antimikrobiyal spektrum ve antibiyotiklerin profilaktik endikasyonu hakkında sağlık profesyonellerine eğitim vermiştir. Reçeteleri ve hastaların medikal kayıtlarını inceleyerek antibiyotik kullanılmasının uygun olmadığı durumlar hakkında hekimlere önerilerde bulunmuşlardır. Beganovic ve ark. (2017), çalışmasında laboratuvar bulguları eczacı tarafından tam zamanlı olarak değerlendirilmiştir. Klinik eczacı önceden hazırlanmış

protokoller ve laboratuvar bulguları doğrultusunda tedavi optimizasyonundan sorumludur. Li ve ark. (2017), çalışmasında eczacılar tedavi protokolünün birden fazla alanında görev alarak gözetim ve denetimden sorumludur. Bu alanlar: tedavi öncesi mikrobiyolojik testlerin tamamlanıp tamamlanmadığının kontrolü, kullanılacak antibiyotiğin spektrumunu belirleme, 14 günden fazla kullanılan antibiyotikleri kontrol ederek mümkünse tedaviyi sonlandırma veya antibiyotiği değiştirme şeklinde belirtilmektedir. Apisarnthanarak ve ark. (2015), çalışmasında eczacılar özellikle endikasyona uygun antibiyotiğin seçimi, spektrum daraltma, doz ayarlanması konularında hekimlere önerilerde bulunmuştur.

3.2.6. Meta Analizi

Antibiyotik yönetim programlarında uygulanan eczacı müdahalesi sonrası uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen ve Çizelge 3.13.'te yer alan çalışmalar üzerinden risk farkı hesaplanarak meta analizi gerçekleştirilmiştir. Heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. I^2 değeri %98,65 ve heterojenlik testi Q değeri 517,1079 ($p < 0,0001$) olduğundan rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.15. ve Çizelge 3.19.'da gösterilmektedir.



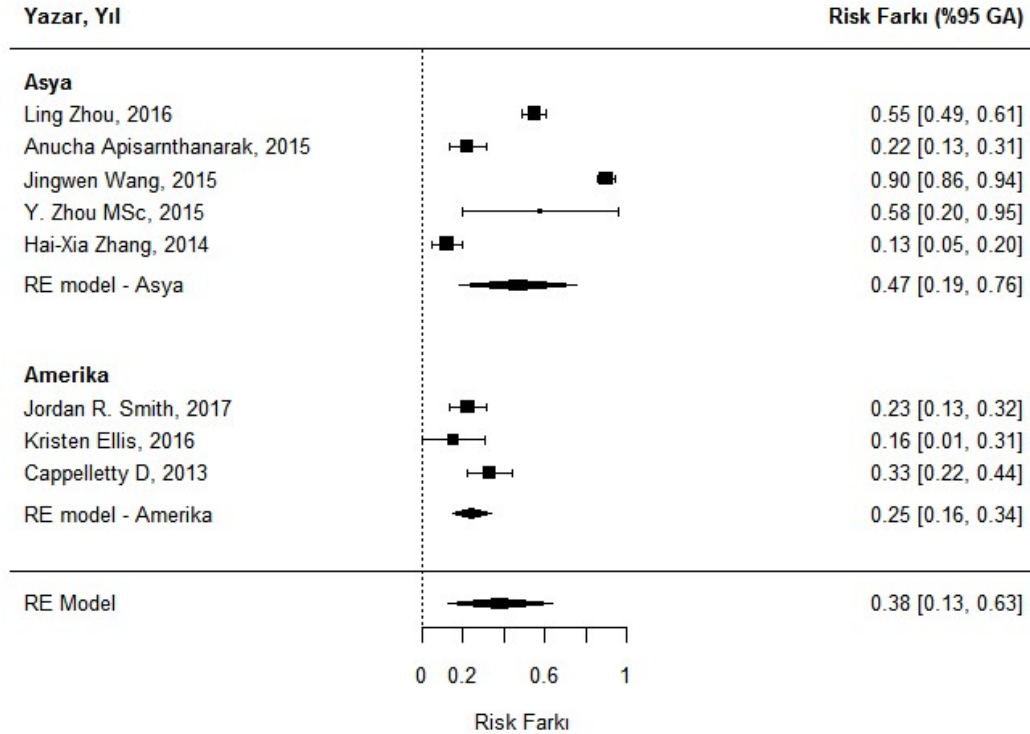
Şekil 3.15. Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalara dair forest plot grafiği.

Çizelge 3.19. Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalara dair meta analizi bulguları.

Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt limit	Üst limit
0,3824	0,1279	2,9891	0,0028	-0,1316	0,6331

Uygun antibiyotik kullanımı doğru endikasyonda, dozda ve sürede doğru antibiyotiğin seçilmiş olması şeklinde tanımlanmaktadır. Şekil 3.14.'te görüldüğü üzere risk farkı hesaplanarak yapılan meta analizinde sonuç eczacı müdahalesinin olduğu grup lehine 0,38 [0,13; 0,63] olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre hastanelerdeki eczacı müdahalesi akılcı antibiyotik kullanımını artırmaktadır. **H4** kabul edilmiştir.

Akılcı antibiyotik kullanımını ölçen çalışmalar Asya ve Amerika kıtalarında gerçekleştirilmiştir. Kıtalar arasındaki farkı ölçmek için alt grup analizi yapılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.16. ve Çizelge 3.20.'de gösterilmektedir.



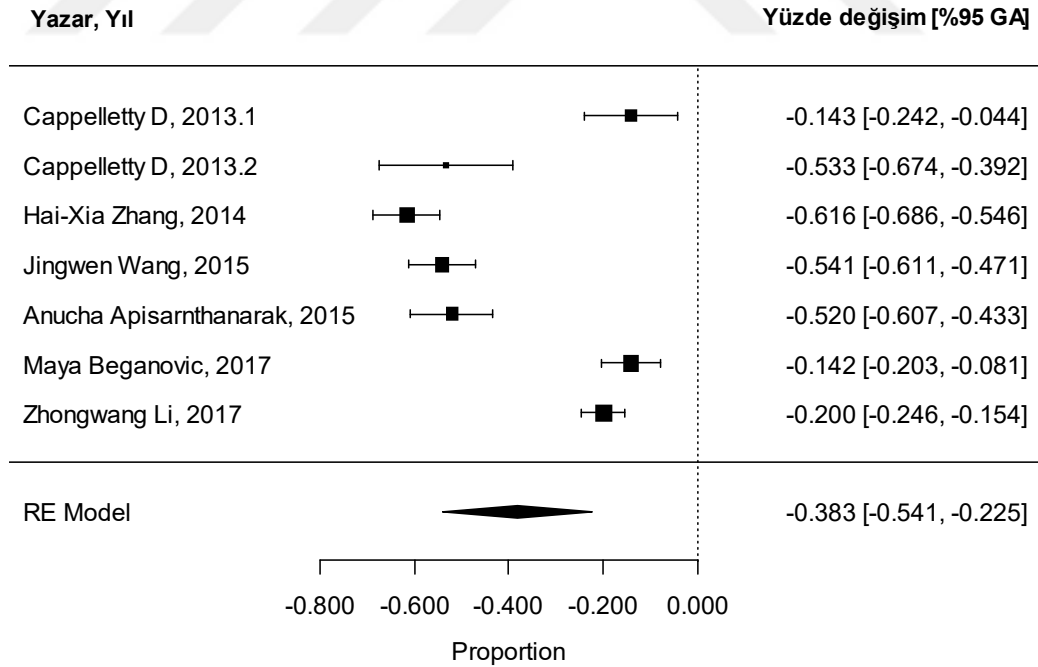
Şekil 3.16. Uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalarda kıtalar arasındaki farka dair alt grup analizi.

Çizelge 3.20. Uygun antibiyotik kullanımındaki değişimi ölçen çalışmalarda kıtalar arasındaki farka dair meta analizi bulguları.

	Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
					Alt limit	Üst limit
Kıta	0,2330	0,2538	0,9179	0,3587	-0,2645	0,7304
Sabit	0,2380	0,1996	1,1923	0,2331	-0,1532	0,6293

Alt grup analizi sonucunda çalışmalardaki heterojenliğin (R^2) %7,41'inin kıtalar arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Ancak uygun antibiyotik kullanımı ile ilgili kıtalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,3587$).

Antibiyotik yönetim programlarında uygulanan eczacı müdahalesi sonrası tedavi süresindeki değişimi (DOT) ölçen ve Çizelge 3.14.'de yer alan çalışmalar üzerinden yüzde değişim hesaplanarak meta analizi gerçekleştirilmiştir. Heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. I^2 değeri %96,97 ve heterojenlik testi Q değeri 206,19 ($p<0,0001$) olduğundan rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.17. ve Çizelge 3.21.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.17. Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin tedavi süresindeki değişimi ölçen çalışmalara dair forest plot grafiği.

Çizelge 3.21. Antibiyotik yönetim programlarındaki eczacı müdahalesinin tedavi süresindeki değişimi ölçen çalışmalara dair meta analizi bulguları.

Genel etki büyüklüğü	Standart hata	Z değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt limit	Üst limit
-0,3833	0,0805	4,7611	<0,0001	-0,5411	-0,2255

Antibiyotik yönetim programlarında eczacı müdahalesi sonucu tedavi süresindeki değişimin incelendiği ve önce-sonra sonuçlarında programa dahil olan hasta sayısını belirten çalışmalar kullanılarak ve Şekil 3.16.'da görüldüğü üzere yüzde değişim hesaplanarak yapılan meta analizinde sonuç eczacı müdahalesinin olduğu grup lehine 0,3833 [0,5411; 0,2255] olarak tespit edilmiştir. Antibiyotik tedavisinin devam ettirildiği gün sayısı DOT verisi kullanılarak ölçülmüştür. DOT verileri DSÖ'nün önerdiği şekilde antibiyotik kullanımına dair kıyaslama yapmak üzere tercih edilmektedir. Bu sonuca göre hastanelerdeki eczacı müdahalesi antibiyotik tedavi süresini ve antibiyotik tüketimini azaltmaktadır. Bu durumda **H5** ve **H6** kabul edilmiştir.

4.TARTIŞMA

Antibiyotik direnci sağlık hizmetlerinde karşılaşılan en önemli sorunların başında gelmektedir. Direnç sonucu antimikrobiyallerin etkinliğindeki azalma hastalıkların tedavisini daha zor ve karmaşık bir hale getirmektedir. Hastane kalış süresinin uzaması, tedavi maliyetlerinin artması, dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar nedeniyle mortalite ve morbiditedeki artış antibiyotik direncinin sonuçlarından sadece birkaçıdır.

Hastanelerde uygulanan antibiyotik yönetim programlarının amacı akılcı antibiyotik kullanımını artırmak, hastanede kalış süresini, tedavi masraflarını azaltmak ve antibiyotik direncini önlemektir. Antibiyotik yönetim programlarının temel elementlerinin içinde ilaç danışmanlığı yer almaktadır. Danışman eczacılar, antibiyotik yönetiminde antibiyotik uzmanı ve program lideri olarak görev almalıdır. Bu tez çalışması ile antibiyotik direncine neden olan faktörler meta analiz yöntemi ile incelenmiş ve eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimine, tedavi süresine ve akılcı antibiyotik kullanıma etkisi sistematik olarak ele alınmıştır.

Antibiyotik kullanımı ve direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen Bell ve ark. (2014), yapmış oldukları bir meta analiz çalışmasında randomize kontrollü çalışmalar haricinde ekolojik, vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalar incelenmiştir. Çalışma sonucu antibiyotik kullanımı ve direnci arasında pozitif ilişki tespit edilmiş ancak herhangi bir demografik değişkenle direnç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında antibiyotik reçeteleme oranının antibiyotik direncine etkisinin incelendiği Costelloe ve ark. (2010), yaptıkları meta analiz çalışmasında ise antibiyotik kullanım süresinin artması ve kısa süre içinde tekrarlayan antibiyotik reçetelerinin yazılmasının direnci artırdığı tespit edilmiştir. Patini ve ark. (2020), üç adet randomize kontrollü çalışma ile yapmış oldukları bir sistematik derlemede antibiyotik kullanım sıklığının ve

kullanılan miktarın azaltılmasının antibiyotik direnci gelişme riskini etkilemediği görüşü yer almaktadır.

Bu tez çalışmasında antibiyotik direncine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan meta analizinde randomize kontrollü çalışmalar kullanılmıştır. Belirli bir girişimin uygulanabilirliğinde kanıt niteliğinde bilginin kaynağı olarak gösterilen randomize kontrollü deneyler uygulamaya yönelik kararlar verilmesinde ikinci düzeyde kanıt olarak kabul edilir ve birinci düzeyde kanıt olarak kabul edilen sistematik derleme ve meta-analizler için de temel kaynaktır (Akın ve Koçoğlu, 2017).

Antibiyotik kullanımı sonucu dirençli bakteri yüzdesindeki değişimi karşılaştıran çalışmalarda antibiyotik kullanımının antibiyotik direncine neden olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,0056$). Oduyebo ve ark. (2008), yapmış oldukları çalışmada benzer şekilde siprofloksasin ve seftazidim tüketiminin artması ile antibiyotik direncinin arttığını göstermişlerdir. Bergman ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada nitrofurantoin ve sefalosporin kullanımının nitrofurantoin direncini artırdığı, amoksisilin kullanımının florokinolon direncini artırdığı, florokinolon kullanımının ampisilin direncini artırdığı tespit edilmiştir. Ancak florokinolon kullanımının florokinolon direnci ile ilişkisi olmadığı belirtilmektedir. Lai ve ark. (2011), çalışmasında piperasilin/tazobaktam kullanımının piperasilin/tazobaktam dirençli *E. coli* ve *S. maltophilia* prevalansında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Benzer şekilde Hsueh ve ark. (2005), Desai ve ark. (2010), Guo ve ark. (2015), Wang ve ark. (2017), yaptıkları çalışmalarda antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında pozitif ilişki olduğunu tespit etmiştir.

Antibiyotik ve kontrol grupları arasında antibiyotik kullanımı sonucunda dirençli suş yüzdesindeki değişimi ve direnç gelişen/gelişmeyen hasta sayısındaki değişimi karşılaştıran çalışmalarda antibiyotik kullanımının antibiyotik direncine neden olmadığı sonucuna varılmıştır ($p=0,0751$ ve $p=0,7318$). Bu duruma meta analizine dahil edilen çalışma sayısının azlığı ve farklı antibiyotiklerin aynı gruba uygulanması

sonucu tek bir çalışma üzerinden gelen verilerin analizi etkilemesinin neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak Karpanoja ve ark. (2008), Hsu ve ark. (2010), Cheng ve ark. (2012), Mascarello ve ark. (2017), yaptıkları araştırmalar incelendiğinde literatürde antibiyotik kullanımı ile direnci arasında anlamlı ilişki tespit edilemeyen çalışmaların da var olduğu görülmektedir. Bu nedenle antibiyotik direncine sadece antibiyotik kullanımı değil kullanılan antibiyotiğin dozu, süresi ve kullanım yolunun etki edebileceği düşünülmektedir.

Antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direncine etkisini incelemek için yapılan alt grup analizi sonucunda antibiyotiklerin uygulama yolunun antibiyotik direnci üzerinde etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda oral ve oftalmik yolla uygulanan antibiyotiklerin dirence etkisine yönelik araştırmalar meta analizine dahil edilmiş ve oral yoldan uygulanan antibiyotiklerin (genel etki büyüklüğü=0,4243) oftalmik yolla kullanılan antibiyotiklere (genel etki büyüklüğü=0,0523) göre dirence etkisinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Zhang ve ark. (2013), Chantziaras ve ark. (2017), Ricker ve ark. (2020), yaptıkları çalışmalarda oral yolla kullanılan antibiyotiklerin parenteral yolla kullanılan antibiyotiklere oranla daha fazla antibiyotik direncine yol açtığı belirtilmektedir. Antibiyotik yönetim programlarında genel olarak intravenöz yolla kullanılan antibiyotiklerin oral kullanıma çevrilmesi önerilmektedir. Oral kullanımın intravenöz kullanıma göre tedavi maliyetlerini ve hastanede kalış süresini azalttığı tespit edilmiştir (Gasparetto ve ark., 2019). Ancak elde ettiğimiz veriler doğrultusunda tedavi planlaması yapılırken oral kullanımın antibiyotik direncine olan katkısının da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Antibiyotik dozu ve kullanım süresinin antibiyotik direncine etkisini incelemek için yapılan meta regresyon çalışmasında kullanılan antibiyotiğin dozunun antibiyotik direncini etkilediği sonucuna varılmıştır ($p=0,0168$). Analizde kullanılan doz bilgisi, çalışmalarda yer alan bir kişinin antibiyotik tedavisi süresince aldığı toplam dozu ifade etmektedir. Dolayısı ile bu bilgi antibiyotik kullanım süresini de içermektedir. Opatowski ve ark. (2010) ve Catry ve ark. (2018), yaptıkları çalışmalarda elde ettiğimiz bulgulara paralel şekilde antibiyotik direncinin uygulanan

doza bağılı olarak arttığını göstermiştir. Tedavi süresinin antibiyotik direncine etkisinin incelendiği Smirnova ve ark. (2009) ve Teshome ve ark. (2019), çalışmalarında araştırmamıza benzer şekilde tedavi süresinin artmasının kullanılan dozu artırdığı ve bu nedenle antibiyotik direncini de artırdığı sonucuna varılmıştır.

Antibiyotik kullanımını takiben direncin ölçüldüğü güne kadar geçen zaman ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptığımız meta regresyon çalışması sonucunda antibiyotik kullanımını takiben geçen süre ile antibiyotik direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,6821$). Yusuf ve ark. (2017), yapmış oldukları dört yıllık kohort çalışmasında antibiyotik kullanımı takiben direnç oluşumunun gözlemlendiği süre incelenmiştir. Meropenem kullanımını takiben 8-15 gün sonra antibiyotik direnci geliştiği, piperasilin/tazobaktam ve seftazidim gibi diğer antibiyotiklerde ise direnç oluşumunun 15 günden fazla sürdüğü, hiçbir antibiyotikte 1-3 gün içinde direnç gelişmediği görülmüştür. Siprofloksasin ve amikasinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Aynı zamanda bu çalışmada yaş, cinsiyet ve geçmişte antibiyotik kullanımı gibi değişkenlerin de antibiyotik direncine bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir. Costelloe ve ark. (2012), yaptıkları bir kontrollü gözlemsel çalışmada iki ay önce ve on iki ay önce birinci basamak sağlık kuruluşundan aldıkları antibiyotik reçetesi ile antibiyotik kullanan kişilerde direnç gelişimini karşılatırmış, antibiyotik kullanımı üzerinden geçen süre bakımından antibiyotik direnci ile anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik kullanımını azalttığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır (Feazel ve ark., 2014; Fleming ve ark., 2013; Lim ve ark., 2020; Slain ve ark., 2011). Baur ve ark. (2017), yaptıkları bir meta analiz çalışmasında antibiyotik yönetim programlarının *C. difficile* enfeksiyonu ve dirençli bakteri oranını azalttığını tespit etmiştir. Bunun yanı sıra Bertollo ve ark. (2018), yaptıkları sistematik derlemede antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik direncini önlemedeki etkisini incelemiştir. Çalışmada 2012-2017 yılları arasındaki literatürler taranmış ve sonucunda antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik direnci üzerinde somut bir etkisi tespit edilmemiştir. Drekonja ve ark. (2015), antibiyotik yönetim programlarında yürütülen stratejileri inceledikleri bir sistematik

derlemeye göre programlarda en çok tercih edilen yöntemin hastaların ve/veya hekimlerin eğitimi, reçete yazan hekime hastanın tedavi seçenekleri ile ilgili geri bildirimde bulunma ve hastane kılavuzları hazırlama olduğu görülmektedir. Tüm bu müdahale yöntemleri incelendiğinde antibiyotik yönetim programlarının eczacıların görev alanına girdiği ve özellikle klinik eczacıların program yürütücüsü olarak yer alması gerektiği düşünülmektedir. Selçuk (2021) 2004-2020 yılları arasındaki verileri inceleyerek yaptığı ve ülkemizdeki hastanelerde antibiyotik kullanım oranlarını incelediği meta analiz çalışmasında antibiyotik kullanım prevalansı %48, uygun olmayan antibiyotik kullanımı ise %36 olarak bulunmuştur. Diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında ülkemizdeki hastanelerde antibiyotik kullanım prevalansı oldukça yüksektir. Bu durum antibiyotik yönetim programlarında eczacı müdahalelerinin önemini artırmaktadır.

Çalışmamız sonucunda antibiyotik yönetim programlarında eczacıların hastanın değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi, hastanın tedavi sonrası takibi ve eğitim başlıkları altında görev aldığı tespit edilmiştir. Eğitim hem hastanın ilacı doğru kullanması için bilgilendirilmesini hem de antibiyotiklerin doğru reçete edilebilmesi için uygun kılavuzların hazırlanarak sağlık profesyonellerine anlatılmasını içermektedir. Bu tez çalışmasında antibiyotik yönetim programlarında eczacının rolü ve antibiyotik tüketimine etkisi üzerinde durulmuştur.

Analize dahil edilen çalışmaların yarısında eczacılar gözlem ve geri bildirim ve tedavi optimizasyonu görevlerinde bulunmuştur. Bunları eğitim faaliyetleri ve önyetkilendirme yani belirli antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanması izlemektedir. Butler ve ark. (2012), yaptıkları randomize kontrollü çalışmada farklı kliniklerdeki hekimlerin dahil olduğu çok yönlü bir eğitim programının antibiyotik tüketimi üzerinde negatif bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Satterfield ve ark. (2020), hazırladıkları sistematik derlemede antibiyotik yönetim programlarındaki eğitim konusu üç başlık altında toplamıştır. Bunlar hastaya reçete yazan hekimin eğitimi, antibiyotik yönetim programı ekibinin ve diğer sağlık profesyonellerinin eğitimi, hastanın eğitimidir. Eczacılar eğitim programının tüm basamaklarında görev alması gereken sağlık personelleri olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimini ve tedavi süresini azalttığı görülmüştür. Diaz-Madriz ve ark. (2020), Kosta Rika'daki bir hastanede gerçekleştirdikleri retrospektif gözlemsel çalışmada bulgularımıza paralel şekilde eczacının yürüttüğü antibiyotik yönetim programı sayesinde toplam antibiyotik tüketiminin azaldığı belirtilmektedir. Çalışmada eczacılar temel olarak klinik kılavuzların hazırlanması, sağlık profesyonellerine yönelik eğitimlerin verilmesi ve reçete yazan hekimlere geri bildirimde bulunma görevlerini üstlenmiştir. Marra ve ark. (2009), yoğun bakım ünitesinde yaptıkları önce-sonra karşılaştırma çalışmasında tedavi süresini kısıtlamanın antibiyotik direncini azalttığını tespit etmiştir. Erbay ve ark. (2003), hastanede antibiyotik tüketimini azaltmayı hedefledikleri çalışmalarında önceden belirlenen bazı antibiyotik gruplarının kullanımını kısıtlamışlardır. Belirli antibiyotik gruplarındaki kısıtlama her ne kadar toplam antibiyotik tüketimini azaltsa da diğer antibiyotik gruplarına yönelmeye neden olabilmektedir. Çalışmamızda eczacıların uyguladıkları yöntemler antibiyotik kullanımının kısıtlanmasından ziyade doğru endikasyon, uygun doz ve tedavi süresinin seçimi ile tedavi optimizasyonu ve hastanın tedavi sonrası izlenerek hekime geri bildirimde bulunulmasıdır. Wang ve ark. (2019), yaptıkları retrospektif gözlemsel çalışmada eczacı müdahalelerinin antibiyotik direncine etkisini araştırmıştır. 2010-2016 yılları arasında yaptıkları zaman serisi analizi sonucunda *E. coli* ve *P. aeruginosa*'nın florokinolonlara karşı direncinin azaldığı, metisiline dirençli *S. aureus* insidansının azaldığı, ancak *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin karbapenem direncinin arttığı tespit edilmiştir.

Antibiyotik yönetim programlarında eczacı müdahalesi sonrası doğru endikasyon ve doğru dozda antibiyotik kullanımında artış olduğu tespit edilmiştir ($p=0,0028$). Analize dahil edilen uygun antibiyotik kullanımını ölçen çalışmalar Asya ve Amerika kıtalarında gerçekleştirilmiştir. Ülkeler arasındaki antibiyotik yönetim programlarındaki etkinlik farkını ölçmek için alt grup analizi yapılmıştır. Ancak akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili kıtalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,3587$). Riordan ve ark. (2016), yaptıkları sistematik derlemede birinci basamak sağlık kuruluşundan hizmet alan 65 yaş üstü hastalara yazılan

antibiyotik reçetelerinin eczacı müdahalesi sonrasındaki değişimini incelemiştir. Çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde eczacının hasta kayıtlarını incelemesi ve ilgili hekime geri bildirimde bulunması sonucu antibiyotiklerin uygun koşullarda re etelemesinde artış olduğu görülmektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması ile antibiyotik direncine etki eden faktörler meta analizi ile ortaya konmuş ve eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimi, tedavi süresi ve akılcı antibiyotik kullanımı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmektedir.

- Antibiyotik kullanımı antibiyotik direncine neden olmaktadır.
- Antibiyotiklerin uygulama yolu antibiyotik direncini etkilemektedir.
- Antibiyotiğin dozu antibiyotik direncini etkilemektedir. Kullanılan toplam doz arttıkça antibiyotik direnci artmaktadır.
- Antibiyotik kullanım süresi antibiyotik direncini etkilemektedir. Antibiyotik kullanım süresinin artması alınan toplam dozu da artırdığından antibiyotik direncini artırmaktadır.
- Antibiyotik kullanımını takiben, kazanılmış antibiyotik direncinin ölçüldüğü zamana kadar geçen süre ile antibiyotik direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
- Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programları uygun dozda, endikasyonda ve sürede antibiyotik kullanımı artırmaktadır.
- Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programları toplam antibiyotik tüketimini azaltmaktadır.
- Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programları antibiyotik tedavisi süresini azaltmaktadır.

Bu çalışma ile antibiyotik direncine neden olan unsurlar belirlenmiş ve antibiyotik direncini azaltmada eczacının müdahil olabileceği alanlar tespit edilmiştir. Çalışmamızda eczacıların en fazla gözlem, geri bildirim ve tedavi optimizasyonu alanlarında görev aldıkları belirlenmiştir. Bunun yanı sıra eczacılar antibiyotik kullanımına ilişkin protokollerin ve kılavuzların hazırlanmasında görev almakta ve antibiyotik yönetim politikasının belirleyicisi olarak rol üstlenmektedir.

Hazırlanan protokol ve kılavuzların ise gerek sağlık profesyonellerine gerek hastalara anlatılması yine eczacıların sorumluluğundadır. Bu alışma ile yapılan sistematik analiz sonucunda hastanelerdeki antibiyotik yönetim programlarında liderlik yapan eczacıların toplam antibiyotik tüketimini ve dolayısı ile direncini azalttığı ve akılcı antibiyotik kullanım oranını artırdığı tespit edilmiştir.

6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun'da 6.11.2014 tarihinde değişiklik yapılmış ve Ek Madde 1'de "... Yatak sayısı 100 ila 300 olan hastanelerde bir, 300'n üzerindeki her 200 yatak için ilave bir uzman klinik eczacı istihdam edilir..." hükmü eklenmiştir. Söz konusu Kanun'un Geçici 5'inci maddesinde ise "... Bu Kanunun ek 1 inci maddesinin ikinci fıkrasıyla getirilen uzman klinik eczacı istihdamı zorunluluğu 1/1/2023 tarihinde başlar." hükmü yer almaktadır. Bu doğrultuda ülkemizde 2023 yılından itibaren hastanelerde yatak sayısına bağlı olarak klinik eczacı istihdam edilecektir. Sağlık hizmetlerinde karşılaşılan en önemli sağlık sorunlarından biri olarak tanımlanan antibiyotik direncinin engellenmesi ve doğru politikalarla yönetilebilmesi için hastanelerde istihdam edilecek klinik eczacıların görev tanımlarının ayrıntılı bir şekilde planlanması gerekmektedir.

Oluşturulacak antibiyotik yönetim modelinde eczacılar; eğitim, hastanın tedavi öncesi değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi ve hastanın tedavi sonrası değerlendirilmesi ana başlıkları altında görev almalıdır. Sürveyans verilerinin takip edilebilmesi için veriler klinik eczacıların erişimine açık olmalıdır. Program dahilinde tedavi ile ilgili hekimlere geri bildirimde bulunulması gerektiğinden hekim ve eczacı arasındaki etkili iletişim programının hedefe ulaşması açısından büyük önem taşımaktadır.

ÖZET

Antibiyotik Direnci Oluşturan Etkenlerin Meta Analizi ile Sistematik İncelenmesi ve Eczacının İçinde Olduğu Antibiyotik Yönetim Modeli Oluşturulması

Antibiyotik direnci sağlık hizmetlerinde karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Yeni antibiyotiklerin araştırılma ve geliştirilmesinde azalma söz konusu olduğundan antibiyotik direnci toplum sağlığını tehdit eden bir unsur haline gelmiştir. Bu nedenle toplumda sıklıkla gözlenen hastalıkların tedavisi gittikçe zorlaşmakta ve antibiyotiğe dirençli bakteriler nedeni ile hastanede yatış süresinin uzamasına, istenmeyen sonuçlara neden olmaktadır. Antibiyotik direnci çoğunlukla yanlış antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte dirence etki eden pek çok faktör bulunmaktadır. Bu doktora tezinde antibiyotik direncini etkileyebilecek tüm faktörlerin meta analizi ile sistematik olarak incelenerek bu faktörler arasında eczacının müdahil olabileceği alanların tespit edilmesi ve eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programlarının antibiyotik tüketimi ve direnci üzerine etkisinin incelenerek antibiyotik yönetim modeli oluşturulması amaçlanmıştır.

Çalışmada önceden belirlenen anahtar kelimeler ve dahil etme kriterleri doğrultusunda ScienceDirect, PubMed ve MEDLINE veri tabanlarında literatür araştırması yapılmıştır. Elde edilen literatürler Mendeley programına aktararak incelenmiş ve analize dahil edilmesi planlanan çalışmalar belirlenmiştir. Literatür inceleme aşaması PRISMA akış diyagramı ile verilmiş, meta analizi ise R programı ve rastgele etkiler modeli kullanılarak yapılmıştır. Heterojenlik analizi için I^2 istatistiğine bakılmıştır. Tüm çalışmaların kalite değerlendirmesi çalışma türüne özel ölçek kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışma ile antibiyotik kullanımının dirence neden olduğu, antibiyotik uygulama yolu ve dozunun ise direnci etkilediği tespit edilmiştir. Eczacı liderliğindeki antibiyotik yönetim programları antibiyotik tüketimini ve tedavi süresini azaltmakta, akılcı antibiyotik kullanım oranını artırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik direnci, antibiyotik yönetim programı, eczacı müdahalesi, meta analiz, sistematik derleme.

SUMMARY

A Systematic Review and Meta-Analysis of Antibiotic Resistance Affecting Factors and Establishment of Pharmacist- included Antibiotic Stewardship Program

Antibiotic resistance is one of the important problems encountered in health services. Antibiotic resistance has become a threat to public health since there is a reduction in the research and development of new antibiotics. Therefore, the treatment of diseases that are frequently observed in the society becomes increasingly difficult and causes undesirable results in the prolongation of the hospitalization period due to antibiotic resistant bacteria. Antibiotic resistance is often associated with the use of the wrong antibiotic, but there are many factors that affect resistance. In this Ph.D. thesis, it was aimed to systematically examine all factors that may affect antibiotic resistance with meta-analysis, to determine the areas where pharmacists may be involved, and to examine the effect of pharmacist-led antibiotic stewardship programs on antibiotic consumption and resistance, and to create an antibiotic stewardship model.

In our study, a literature search was conducted in ScienceDirect, PubMed and MEDLINE databases in line with predetermined keywords and inclusion criteria. The literature obtained was transferred to the Mendeley program and analyzed, and the studies planned to be included in the analysis were determined. The literature review stage was given with the PRISMA flow diagram, and the meta-analysis was performed using the R program and random effects model. For the heterogeneity analysis, I^2 statistics were checked. Quality assessment of all studies was made using a scale specific to the study type. In this study, it was determined that the use of antibiotics caused resistance, and the route and dose of antibiotic administration affected the resistance. Pharmacist-led antibiotic stewardship programs reduce antibiotic consumption and duration time, and increase the rational use of antibiotics.

Keywords: Antibiotic resistance, antibiotic stewardship program, pharmacist intervention, meta analysis, systematic review.

KAYNAKLAR

- ABUBAKAR U, SULAIMAN SAS, ADESIYUN AG (2019). Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship interventions on compliance with surgical antibiotic prophylaxis in obstetric and gynecologic surgeries in Nigeria. *PLoS ONE*, **14**(3): e0213395.
- ABUSHAHEEN MA, MUZAHEED, FATANİ AJ, ALOSAİMİ M, MANSY W, GEORGE M, ACHARYA S, RATHOD S, DİVAKAR DD, JHUGROO C, VELLAPPALLY S, KHAN AA, SHAİK J, JHUGROO P (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, **21** (17): 1-21.
- AÇIKEL C (2009). Meta Analiz ve Kanıta Dayalı Tıptaki Yeri. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, **19**: 164-172.
- AKGÖZ S, ERCAN İ, KAN İ (2004). Meta Analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **30**(2): 107-112.
- Akılıcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017
[http://www.akilcilac.gov.tr/?page_id=1555] Erişim tarihi 09.01.2021.
- AKIN B, KOCOĞLU D (2017). Randomize Kontrollü Deneyler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, **4**(1): 73-92.
- AL-SOMAI N, AL-MUHUR M, QUTEIMAT O, HAMZAH N (2014). The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **22**: 516-521.
- ALAME D, HESS B, EL-BEYROUTY C (2020). Antimicrobial Stewardship What the Clinical Laboratory Needs to Know. *Clin Lab Med*, **40**:509-520.
- APISARNTHANARAK A, LAPCHAROEN P, VANICHKUL P, SRISAENG-NGOEN T, MUNDY LM (2015). Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *American Journal of Infection Control*, **43**: 956-959.
- AVDIC E, CUSHINOTTO LA, HUGHES AH, HANSEN AR, EFIRD LE, BARTLETT J G, COSGROVE SE (2012). Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Shortening the Duration of Therapy for Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* **54**:1581-1587.
- BAKİOĞLU A, ÖZCAN Ş (2016). META ANALİZ. 1. Basım. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti. s.: 35-39.
- BALCI S, BAYDEMİR C (2015). Sağlık Bilimlerinde Meta Analiz. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **1**(1):9-11.

- BARLAM TF, COSGROVE SE, ABBO LM, MACDOUGALL C, SCHUETZ AN, SEPTIMUS EJ, SRINIVASAN A, DELLIT TH, FALCK-YTTER Y, FISHMAN NO, HAMILTON CW, JENKINS TC, LIPSETT PA, MALANI PN, MAY LS, MORAN GJ, NEUHAUSER MM, NEWLAND JG, OHL CA, SAMORE MH, SEO SK, TRIVEDI KK (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*, **62**(10): e51–e77.
- BAUR D, GLADSTONE BP, BURKERT F, CARRARA E, FOSCHI F, DOBELE S, TACCONELLI E (2017). Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, **17**: 990-1001.
- BEDINI A, DE MARIA N, DEL BUONU M, BIANCHINI M, MANCINI M, BINDA C, BRASACCHIO A, ORLANDI G, FRANCESCHINI E, MESCHIARI M, SARTINI A, ZONA S, PAIOLI S, VILLA E, GYSSENS IC, MUSSINI C (2016). Antimicrobial stewardship in a Gastroenterology Department: Impact on antimicrobial consumption, antimicrobial resistance and clinical outcome. *Digestive and Liver Disease*, **48**: 1142–1147.
- BELL BG, SCHELLEVIS F, STOBBERINGH E, GOOSSENS H, PRINGLE M (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases*, **14**(13):1-25.
- BERGMAN M, NYBERG S T, HUOVINEN P, PAAKKARI P, HAKANEN A J (2009). Association between Antimicrobial Consumption and Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **53** (3): 912–917.
- BERMAN NG, PARKER RA (2002). Meta-analysis: Neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology*, 2-9.
- BERTOLLO LG, LUTKEMEYER DS, LEVIN AS (2018). Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *American Journal of Infection Control*, **46**: 824-836.
- BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JPT, ROTHSTEIN HR (2013). META ANALİZE GİRİŞ. 1. Baskı. Anı Yayıncılık s.:35-41.
- BOUCHAND F, DINH A, ROUX AL, DAVIDO B, MICHELON H, LEPAINTEUR M, LEGENDRE B, EL SAYED F, PIERRE I, SALAMON J, LAWRENCE C, PERRONNE C, VILLART M, CREMIEUX A-C (2017). Implementation of a simple innovative system for post prescription antibiotic review based on computerized tools with shared access. *Journal of Hospital Infection*, **95**:312-317.
- BROTHERTON AL (2018). Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. *Med Clin N Am*, **102**: 965-976.

- BUCKEL WR, VEILLETTE JJ, VENTO TJ, STENEHJEM E (2018). Antimicrobial Stewardship in Community Hospitals. *Med Clin N Am*, **102**: 913-928.
- BUTLER CC, HILLIER S, ROBERTS Z, DUNSTAN F, HOWARD A, PALMER S (2006). Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with E.Coli UTIs. *Br J Gen Pract*, **56**: 686-92.
- BUTLER CC, SIMPSON SA, DUNSTAN F, ROLLNICK S, COHEN D, GILLESPIE D, EVANS MR, ALAM MF, BEKKERS MJ, EVANS J, MOORE L, HOWE R, HAYES J, HARE M, HOOD K (2012). Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial *BMJ*, **344**:1-13.
- BYARUGABA DK (2004). A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **24**:105-110.
- BYARUGABA DK (2010). Mechanisms of Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance in Developing Countries, Springer Science Business Media*, s.15-26.
- CAI Y, SHEK PY, TEO I, TANG SSL, LEE W, LIEW YX, CHLEBICKI P, KWA AL (2016). A multidisciplinary antimicrobial stewardship programme safely decreases the duration of broad-spectrum antibiotic prescription in Singaporean adult renal patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **47**: 91–96.
- CATRY B, LATOUR K, BRUYNDONCKX R, DIBA C, GEERDEN C, COENEN S (2018). Characteristics of the antibiotic regimen that affect antimicrobial resistance in urinary pathogens. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, **7**(76): 1-7.
- CDC (2019a). Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services.
- CDC (2019b). Antibiotic Resistance Threats In the United States. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services
- CHANTZIARAS I, SMET A, HAESBROUCK F, BOYEN F, DEWULF J (2017). Studying the effect of administration route and treatment dose on the selection of enrofloxacin resistance in commensal Escherichia coli in broilers. *J Antimicrob Chemother*, **72**: 1991-2001
- CHENG A, TAN CK, CHU CC, HUANG YT, LIAO CH, SHENG WH (2012). Fluoroquinolone use and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2008. *J Infect*, **64**:618-20.
- CLARDY J, FISCHBACH MA, CURRIE CR (2009). The Natural History of Antibiotics. *Current Biology*, **19** (11): R437-41.

- Cochrane Collaboration (2021). Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews.1–4. [https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/public/uploads/Resources-for-authors2017/suggested_risk_of_bias_criteria_for_epoc_reviews.pdf] Erişim tarihi: 05.03.2021.
- COOK DJ, SACKETT DL, SPITZER WO (1995). Methodologic Guidelines For Systematic Reviews Of Randomized Control Trials In Health Care From The Potsdam Consultation On Meta-Analysis. *J Clia Epidemiol*, **48** (I):167-171.
- COSTELLOE C, METCALFE C, LOVERING A, MANT D, HAY AD (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, **340**:c2096.
- COESTOLLE C, LOVERING A, MONTGOMERY A, LEWIS D, MCNULTY C, HAY AD (2012). Effect of antibiotic prescribing in primary care on meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in community-resident adults: a controlled observational study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **39**:135-141.
- ÇARKUNGÖZ E, EDİZ B (2009). Meta Analizi. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.*, **28**(1): 33-37.
- DAVIES JE, BEHROOZIAN S (2020). An ancient solution to a modern problem. *Molecular Microbiology*, **113**: 546–549.
- DAVIES J, DAVIES D (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, **74** (3): 417-433.
- DELLIT TH, OWENS RC, MCGOWAN JE, GERDING DN, WEINSTEIN RA, BURKE JP, HUSKINS WC, PATERSON DL, FISHMAN NO, CARPENTER CF, BRENNAN PJ, BILLETER M, HOOTON TM (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, **44**:159-177.
- DESAI H, RICHTER S, DOERN G, HEILMANN K, DOHRN C, JOHNSON A, BRASUER A, MURPHY T, SETHI S (2010). Antibiotic Resistance in Sputum Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease is Related to Antibiotic Exposure. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **7**:337–344.
- DIAZ-MADRIZ J, CORDERO-GARCIA E, CHAVERRI-FERNANDEZ JM, ZAVALETA-MONESTEL E, MURILLO-CUBERO J, PIEDRA-NAVARRO H, HERNANDEZ-GUILLEN M, JIMENEZ-MENDEZ T (2020). Impact of a pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in a private hospital in Costa Rica *Rev Panam Salud Publica*, **44**:1-7.
- DİNÇER S (2014). EĞİTİM BİLİMLERİNDE UYGULAMALI META ANALİZ. 1. Baskı. Pegem Akademi. s.:16-18, 31.

- DREKONJA DM, FİLİCE GA, GREER N, OLSON A, MACDONALD R, RUTKS I, WİLT TJ (2015). Antimicrobial Stewardship in Outpatient Settings: A Systematic Review. *Infection control & hospital epidemiology*, **36**(2): 142-152.
- DSÖ (2015). Global Action Plan On Antimicrobial Resistance, World Health Organization, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- DSÖ (2018). Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2018.
- DSÖ (2020a) Defined Daily Dose (DDD)
[https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/] Erişim tarihi:08.04.2020.
- DSÖ (2020b) More about DDDs. [https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd_more/en/] Erişim tarihi: 08.04.2020.
- DSÖ (2020c). The concept of defined daily dose. [<https://apps.who.int/medicinedocs/-en/d/Js4876e/7.html>] Erişim tarihi:09.04.2020.
- DSÖ (2020ç). Calculating DDD indicators.
[https://www.who.int/medicines/regulation/medicinessafety/toolkit_indicators/en/index1.html] Erişim tarihi: 11.04.2020.
- DSÖ (2020d). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2020.
- DURAND GA, RAOULT D, DUBOURG G (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **53**: 371–382.
- DYAR OJ, HUTTNER B, SCHOUTEN J, PULCINI C (2017). What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection*, **23**: 793-798.
- ERBAY A, COLPAN A, BODUR H, CEVİK MA, SMORE MH, ERGONUL O (2003). Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **21**:308-312.
- FEAZEL LM, MALHOTRA A, PERENCEVICH EN, KABOLI P, DIELEMA DJ, SCHWEIZER ML (2014). Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, **69**: 1748-1754.
- FLEMING A, BROWNE J, BYRNE S (2013). The Effect of Interventions to Reduce Potentially Inappropriate Antibiotic Prescribing in Long-Term Care Facilities: a Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Drugs Aging*, **30**:401-408.

- FOUNOU RC, FOUNOU LL, ESSACK SY (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, **12**(12):e0189621.
- GARAU J, BASSETTI M (2018). Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **40**: 948-952.
- GASPARETTO J, TUON FF, OLIVEIRA DS, ZEQUINAO T, PIPOLO GR, RIBEIRO GV, BENINCA PD, CRUZ JAW, MORAES TP (2019). Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: a cross-sectional study in critical care units. *BMC Infectious Diseases*, **19**:650.
- GÖÇMEN GB (2009). Meta Analizin Genel Bir Değerlendirmesi. *Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, **17**(4): 345-360.
- GRABE MJ, RESMAN F (2019). Antimicrobial Stewardship: What We All Just Need to Know. *European Urology Focus*, **5**: 46-49.
- GUO W, HE Q, WANG Z, WEI M, YANG Z, DU Y, WU C, HE J (2015). Influence of antimicrobial consumption on gram-negative bacteria in inpatients receiving antimicrobial resistance therapy from 2008-2013 at a tertiary hospital in Shanghai, China. *American Journal of Infection Control*, **43**:358-64.
- HAAK H, RADYOWIJATI A (2010) Determinants of Antimicrobial Use: Poorly Understood – Poorly Researched. Antimicrobial Resistance in Developing Countries, Springer Science Business Media, s:283-286.
- HAIDICH AB (2010). Meta-analysis in medical research. *HIPPOKRATIA*, **14** (Suppl 1): 29-37.
- HERNANDEZ AV, MARTI KM, ROMAN YM (2020). Meta-Analysis. *CHEST*, **158**(1S): 97-102.
- HOLMES AH, MOORE LSP, SUNSFJORD A, STEINBAKK M, REGMI S, KARKEY A, GUERIN PJ, PIDDOCK LJV (2016). Antimicrobials: access and sustainable effectiveness Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*, **387**: 176–87.
- HOU D, WANG Q, JIANG C, TIAN C, LI H, JI B (2014). Evaluation of the Short-Term Effects of Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit at a Tertiary Hospital in China. *PLOS ONE*, **9**(7): e101447,1-7.
- HSU LY, TAN TY, TAM VH, KWA A, FISHER DA, KOH TH (2010). Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals, *Antimicrob Agents Chemother*, **54**:1173-8.
- HSUEH PR, CHEN WH, LUH KT (2005). Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from

- 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **26**:463-472.
- HUTCHINGS MI, TRUMAN AW, WILKINSON B (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, **51**:72–80.
- HUTCHINSON JM, PATRICK DM, MARRA F, NG H, BOWIE WR, HEULE L, MUSCAT M, MONNET DL (2004). Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis*, **15**(1): 29-35.
- HWANG AY, GUMS JG (2016). The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **24**: 6440-6445.
- IBRAHIM OHM, EL-SHARIF S (2012). The Impact of Clinical Pharmacist Interventions on Drug and Antibiotic Prescribing in a Teaching Hospital in Cairo *Pharmacology & Pharmacy*, **3**: 458-461.
- IBRAHIM OM, POLK RE (2014). Antimicrobial Use Metrics and Benchmarking to Improve Stewardship Outcomes Methodology, Opportunities, and Challenges. *Infect Dis Clin N Am*, **28**: 195-214.
- KARAÇAM Z (2013). Sistematik Derleme Metodolojisi: Sistematik Derleme Hazırlamak İçin Bir Rehber. *DEUHYO ED*, **6** (1): 26-33.
- KARANIKA S, PAUDEL S, GRIGORAS C, KALBASI A, MYLONAKIS E (2016). Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*, **60**:4840-4852.
- KARPANOJA P, NYBERG ST, BERGMAN M, VOIPPIO T, PAAKKARI P, HUOVINEN P, SARKKINEN H (2008). Connection between Trimethoprim-Sulfamethoxazole Use and Resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **52**(7): 2480-2485.
- KNOX K, LAWSONY W, DEANYZ B, HOLMES A (2003). Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist-a UK perspective. *Journal of Hospital Infection* **53**: 85-90.
- LAI CC, SHI ZY, CHEN YH, WANG FD (2016). Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **49**: 74-82.
- LAI CC, WANG CY, CHU CC, TAN CK, LU CL, EE YC, HUANG YT, LEE PI, HSUEH PR (2011). Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother*, **66**: 1374-1382.

- LEE CF, COWLING BJ, FENG S, ASO H, WU F, FUKUDA K, SETO WH (2018). Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, **73**: 844-851.
- LI Z, CHENG B, ZHANG K, XIE G, WANG Y, HOU J, CHU L, ZHAO J, XU Z, LU Z, SUN H, ZHANG J, WANG Z, WU H, FANG X (2017). Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *American Journal of Infection Control*, **45**: 983-989.
- LIM JM, SINGH SR, CAM DM, QUIGLEY HL, YANG HL, TAM CC (2020). Impact of national interventions to promote responsible antibiotic use: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*, **75**: 14-29.
- LITTMANN J, RID A, BUYX A (2017). Tackling anti-microbial resistance: ethical framework for rational antibiotic use. *The European Journal of Public Health*, **28** (2): 359-363.
- MA LL, WANG YY, YANG ZH, HUANG D, WENG H, ZENG XT (2020). Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Medical Research*, **7**:7.
- MARTINEZ JL (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*, **11**: 33-39.
- MARRA AR, ALMEIDA SM, CORREA L, SILVA M, MARTINO MDV, SILVA CV, CAL RGR, EDMOND MB, DOS SANTOS OFP (2008). The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control*, **37**:204-209.
- MASCARELLO M, SIMONETTI O, KNEZEVICH A, CARNIEL LI, MONTICELLI J, BUSETTI M, SCHINCARIOL P, TORELLI L, LUZZATI R (2017). Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008-2014. *Infection*, **45**:459-467.
- MAY A, COSGROVE S, L'ARCEVEQUE M, TALAN SA, PAYNE P, JORDAN J, ROTHMAN RE (2012). A Call to Action for Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: Approaches and Strategies. *Annals of Emergency Medicine*, **62** (1): 69-72.
- MAY L, QUIROS AM, OEVER JT, HOOGERWERF JSCHOFFELEN T, SCHOUTEN J (2020). Antimicrobial stewardship in the emergency department: characteristics and evidence for effectiveness of interventions. *Clinical Microbiology and Infection*, **2**: S1198-743X(20)30659-5.
- MEKONNEN AB, MCLACHLAN AJ, BRIEN JE (2016). Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, **6**: e010003.

- MENDELSON M, MORRIS AM, THURSKY K, PULCINI C (2020). How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, **26**: 447-453.
- MERTZ D (2011). Comparing Days Of Therapy (DOT) And Defined Daily Doses (DDD) As Risk Factors For Antimicrobial Resistance In A Multi-Level Model. Master of Science Thesis, McMaster University.
- MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG, THE PRISMA GROUP (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, **6**(7): e1000097.
- MORRIS AM (2014). Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, **6**:101–112.
- MORRISON L, ZEMBOWER TR (2020). Antimicrobial Resistance. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, **30**: 619–635.
- MUNITA JM, ARIAS CA (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.*, **4** (2): 1-37.
- NAUSHEEN S, HAMMAD R, KHAN A (2013). Rational use of antibiotics a quality improvement initiative in hospital setting. *JPM*, **63**:60-64.
- Newcastle Ottawa (2021). [http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp] Erişim tarihi: 05.03.2021.
- NIH (2021). [<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>] Erişim tarihi: 05.03.2021.
- NORMAND SLT (1999): Tutorial In Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining, And Reporting. *Statist. Med.*, **18**: 321-359.
- ODUYEBO O O, ONWUEZUBE I A, OLAYEMI S O, AKINTUNDE A S (2008). Correlating Antibiotic Consumption With Antimicrobial Resistance Of Uropathogens In A University Teaching Hospital In Lagos, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **11**(4):305-308.
- OECD (2016). Antimicrobial resistance policy insight.
- OECD (2018). Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>

OECD (2019). Antimicrobial Resistance Tackling The Burden In The European Union, Briefing note for EU/EEA countries.

OECD (2021). Health Statistics 2020 Frequently Requested Data. [https://www.oecd.org/health/health-data.htm] Erişim tarihi: 17.02.2021.

OLSEN MH, ANHOJ J, KNUDSEN JD, FRIMODT-MOLLER N, MOLLER H (2018). Comparison of methods for measuring antibiotic consumption in an intensive care unit. *Journal of pathology, microbiology and immunology*. **127**:33-40.

OPATOWSKI L, MANDEL J, VARON E, BOELLE PY, TEMIME L, GUILLEMOT D (2010). Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: a Mathematical Model of -Lactams and *Streptococcus pneumoniae* Dynamics. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **54**(6): 2330-2337.

ÖZTÜRK R (2008). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Ülkemizde Antimikrobik Maddelere Direnç Sorunu, İ.Ü. Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Toplumdan Edinilmiř Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi **61**:1-16.

PARENTE DM, MORTON J (2018). Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin N Am*, **102**:929-936.

PATİNİ R, MANGİNO G, MARTELLACCI L, QUARANTA G, MASUCCI L, GALLENZİ P (2020). The Effect of Different Antibiotic Regimens on Bacterial Resistance: A Systematic Review. *Antibiotics*, **9** (22):1-15.

PAUL M, LEIBOVICI L (2013). Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. *Clinical Microbiology and Infection*, **20**(2): 97-100.

RABAN MZ, GASPARINI C, LI L, BAYSARI MT, WESTBROOK JI (2020). Effectiveness of interventions targeting antibiotic use in long-term aged care facilities: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, **10**: e028494.

Review manager 5 (RevMan 5) Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2014.

RICE LB (2018). Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med. Clin. N. Am.*, **102**: 805-818.

RICKER N, TRACHSEL J, COLGAN P, JONES J, CHOI J, LEE J, COETZEE JF, HOWE A, BROCKMEIER SL, LOVING CL, ALLEN HK (2020). Toward Antibiotic Stewardship: Route of Antibiotic Administration Impacts the Microbiota and Resistance Gene Diversity in Swine Feces. *Front. Vet. Sci.*, **7**:255.

RIORDAN D, WALSH KA, GALVIN R, SINNOTT C, KEARNEY PM, BYRNE S (2016). The effect of pharmacist-led interventions in optimising prescribing in older adults in primary care: A systematic review. *SAGE Open Medicine*, **4**: 1-18.

RUDDARAJU LK, PAMMI SVN, GUNTUKU GS, PADAVALA VS, KOLAPALLI VRM (2020). A review on anti-bacterials to combat resistance: From ancient era of plants and metals to present and future perspectives of green nano technological combinations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **15**: 42–59.

SABTU N, ENOCH DA, BROWN NB (2015). Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *British Medical Bulletin*, **116**:105–113.

SAĞLIK BAKANLIĞI (2015). Ulusal Antibakteriyel İlaç Sürveyansı -2011, Sağlık Bakanlığı, 995, Ankara.

SAĞLIK BAKANLIĞI (2017). Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı- 2013, Sağlık Bakanlığı, 1074, Ankara.

SATTERFIELD J, MIESNER AR, PERCIVAL KM, (2020). The role of education in antimicrobial stewardship. *Journal of Hospital Infection*, **105**:130-141.

SCHUTS EC, HULSCHER MEJL, MOUTON JW, VERDUÏN CM, STUART JWT, OVERDIEK HWPM, VAN DER LINDEN PD, NATSCH S, HERTOOGH CPM, WOLFS TFW, SCHOUTEN JA, KULLBERG BJ, PRINS JM (2016). Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, **16**: 847-56.

SELÇUK A (2021). The point prevalence and inappropriateness of antibiotic use at hospitals in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Chemotherapy*, DOI: 10.1080/1120009X.2021.1888031.

SHAH A, JONES MP, HOLTMANN GJ (2020). Basics of meta analysis. *Indian Journal of Gastroenterology*, **39**(5):503–513.

SLAIN D, SARWARI AR, PETROS KO, MCKNOGHT RL, SAGER RB, MULLETT CJ, WILSON A, THOMAS JG, MOFETT K, PALMER HC, DEDHIA HV (2011). Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting. *Critical Care Research and Practice*, 1-5.

SMIRNOVA MV, VOSTROV SN, STRUKOVA EV, DOVZHENKO SA, KOBRIN MB, PORTNOY YA, ZINNER SH, FIRSOV AA (2009). The impact of duration of antibiotic exposure on bacterial resistance predictions using in vitro dynamic models. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64:815-820.

SUBRAMANIAM G, GIRISH M (2020). Antibiotic Resistance - A Cause for Reemergence of Infections, *The Indian Journal of Pediatrics*, **87**(11):937-944.

ŞEN S, AKBAŞ N (2016). Çok Düzeyli Meta-Analiz Yöntemleri Üzerine Bir Çalışma, *Eğitimde ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Dergisi*, **7**(1);1-17.

- TESHOME BF, VOURI SM, HAMPTON N, KOLLEF MH, MICAK ST (2019). Duration of Exposure to Antipseudomonal b-Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy*, **39**(3):261-268.
- TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU (2016). Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2016 Yıllık Raporu, <http://uamdss.thsk.gov.tr>.
- VERSPORTEN A, BOLOKHOVETS G, GHAZARYAN L, ABILOVA V, PYSHNIK G, SPASOJEVIC T, KORINTELI I, RAKA L, KAMBARALIEVA B, CIZMOVIC L, CARP A, RADONJIC V, MAQSUDOVA N, CELİK HD, PAYERL-PAL M, PEDERSEN HB, SAUTENKOVA N, GOOSSENS H (2014). Antibiotic Use In Eastern Europe: A Cross-National Database Study In Coordination With The WHO Regional Office For Europe, *Lancet Infect Dis*, **14**: 381–87.
- WAGLECHNER N, WRIGHT GD (2017). Antibiotic resistance: it's bad, but why isn't it worse?. *BMC Biology*, **15** (84):1-8.
- WANG A, DANEMAN N, TAN C, BROWNSTEIN JS, MACFADDEN DR (2017). Evaluating the Relationship Between Hospital Antibiotic Use and Antibiotic Resistance in Common Nosocomial Pathogens. *Infection control & hospital epidemiology*, **38** (12):1457-1463.
- WANG H, WANG H, YU X, ZHOU H, LI B, CHEN G, YE Z, WANG Y, CUI X, ZHENG Y, ZHAO R, YANG H, WANG Z, WANG P, YANG C, LIU L (2019). Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010–2016: a retrospective observational study *BMJ Open*, **9**:e026072.
- YILDIZ N, TEZ M (2009). Meta-analizinde kategorik verilerin birleştirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler: Aktif ve pasif sigara içicilerin değerlendirilmesi. *İstanbul University Journal of the School of Business Administration*, **38** (2):134-146.
- YUSUF E, HERENDAEL BV, VERBRUGGHE W, IEVEN M, GOOVAERTS E, BERGS K, WOUTERS K, JORENS PG, GOOSSENS H (2017). Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann. Intensive Care*, **7**(72):1-7.
- ZHANG K, HUANG Y, ZHOU Y, BUCKLEY T, WANG HH (2013). Antibiotic Administration Routes Significantly Influence the Levels of Antibiotic Resistance in Gut Microbiota. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**(8): 3659-3666.
- ZHANG ZG, CHEN F, OU Y (2017). Impact of an antimicrobial stewardship programme on antibiotic usage and resistance in a tertiary hospital in China *J Clin Pharm Ther.*, **42**: 579-584.

ZHOU LY, ZHAO X, TIAN SH, SUN LY, CUI YM (2015). Impact of pharmacist intervention on antibiotic use and prophylactic antibiotic use in urology clean operations. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **40**: 404-408.



EKLER

EK 1. Antibiyotik direncine etki eden faktörlere ait meta analizi çalışmasında kullanılan literatürler

- AUSTIN JC, RIVUR TRIAL INVESTIGATORS (2014). Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*, **370**:2367-2376.
- BACHARIER LB, GUILBERT TW, MAUGER DT, BOEHMER S, BEIGELMAN A, FITZPATRICK AM, JACKSON DJ, BAXI SN, BENSON M, BURNHAM CAD, CABANA M, CASTRO M, CHMIEL JF, COVAR R, DAINES M, GAFFIN JM, GENTILE DA, HOLGUIN F, ISRAEL E, KELLT W, LAZARUS SC, LEMANSKE RF, LY N, MEADE K, MORGAN W, MOY J, OLIN T, PETERS SP, PHIPATANAKUL W, PONGRACIC JA, RAISSY HH, ROSS K, SHEEHAN WJ, SORKNESS C, SZEFLER SJ, TEAGUE G, THYNE S, MARTINEZ FD (2015). Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **314**(19): 2034-2044.
- KIM SJ, TOMA HS (2011). Ophthalmic Antibiotics and Antimicrobial Resistance A Randomized, Controlled Study of Patients Undergoing Intravitreal Injections. *Ophthalmology*, **118**:1358-1363.
- MALHOTRA-KUMAR S, LAMMENS C, COENEN S, VAN HERCK K, GOOSSENS H (2007). Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebocontrolled study *Lancet*, **369**: 482-490.
- MOMBELLI A, CIONCA N, ALMAGHLOUTH A, CHERKAOUI A, SCHRENZEL J, GIANNPOULOU C (2016). Effect of Periodontal Therapy With Amoxicillin–Metronidazole on Pharyngeal Carriage of Penicillin- and Erythromycin Resistant Viridans Streptococci. *J Periodontol*, **87**:539-547.
- PALMER LB, SMALDONE GC (2014). Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*, **189** (10):1225-1233.
- PRESHAW PM, NOVAK MJ, MELLONIG J, MAGNUSSON I, POLSIN A, GIANNOBILE WV, ROWLAND RW, THOMAS J, WALKER C, DAWSON DR, SHARKEY D, BRADSHAW MH (2008). Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. *J Periodontol*, **79**:440-452.
- SERISIER DJ, MARTIN ML, MCGUCKIN MA, LOURIE R, CHEN AC, BRAIN Bİ BIGA S, SCHLEBUSCH S, DASH P, BOWLER SD (2013) Effect of Long-term, Low-Dose Erythromycin on Pulmonary Exacerbations Among Patients With Non–Cystic Fibrosis Bronchiectasis The BLESS Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **309**(12):1260-1267.
- SKALET AH, CEVALLOS V, AYELE B, GEBRE T, ZHOU Z, JORGENSEN JH, ZERIHUN M, HABTE D, ASSEFA Y, EMERSON PM, GAYNOR BD, PORCO TC, LIETMAN TM, KEENAN JD (2010). Antibiotic Selection Pressure and Macrolide

Resistance in Nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae*: A Cluster Randomized Clinical Trial. *Plos Medicine*, **7**(2): e1000377.

UZUN S, DJAMIN RS, KLUYTMANS JAJW, MULDER PGH, VANTVEER NE, ERMENS AAM, PELLE AJ, HOOGSTEDEN HC, AERTS JGJV, VAN DER EERDEN MM (2014). Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*, **2**: 361-368.

VAN DER VEEN E, SCHILDER AGM, TIMMERS TK, ROVERS MM, FLUIT C, BONTEN MJ, LEVERSTEIN-VAN HALL MA (2009). Effect of long-term trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on resistance and integron prevalence in the intestinal flora: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **63**:1011-1016.



EK 2. Eczacı liderliğinde antibiyotik yönetim programlarının etkisinin incelendiği meta analizi çalışmasında kullanılan literatürler

- AL-SOMAI N, AL-MUHURM, QUTEIMAT O, HAMZAH N (2014). The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **22**: 516-521.
- APISARNTHANARAK A, LAPCHAROEN P, VANICHKUL P, SRISAENG-NGOEN T, MUNDY LM (2015). Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *American Journal of Infection Control*, **43**:956-959.
- BEGANOVIC M, COSTELLO M, WIECZORKIEWICZ SM (2017). Effect of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Alone versus MALDI-TOF MS Combined with Real-Time Antimicrobial Stewardship Interventions on Time to Optimal Antimicrobial Therapy in Patients with Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol*, **55**:1437-1445..
- BRINK AJ, MESSINA AP, FELDMAN C, RICHARDS GA, BECKER PJ, GOFF DA, BAUER KA, NATHWANI D, VAN DEN BERGH D (2016). Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study. *Lancet Infect Dis*, **16**: 1017-1025.
- CAPPELLETTY D, JACOBS D (2013). Evaluating the impact of a pharmacist’s absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health-Syst Pharm.*, **70**:1065-1069.
- ELLIS K, RUBAL-PEACE G, CHANG V, LIANG E, WONG N, CAMPBELL S (2016). Antimicrobial Stewardship for a Geriatric Behavioral Health Population. *Antibiotics*, **5**(8):1-7.
- LI Z, CHENG B, ZHANG K, XIE G, WANG Y, HOU J, CHU L, ZHAO J, XU Z, LU Z, SUN H, ZHANG J, WANG Z, WU H, FANG X (2017). Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *American Journal of Infection Control*, **45**:983-989.
- LIN CW, LIN BS, WANG KC, CHIN TY, TANG JJ (2015). Outcomes Of Pharmacy Intervention At Intensive Care Units Of An University Hospital In Taiwan. Abstracts of the 7th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control, Taipei, Taiwan, March 26-29, 2015, PS 2-316.
- LIN YS, LIN IF, YEN YF, LIN PC, SHIUYC, HU HY, YANG YP (2013). Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *American Journal of Infection Control* **41**:1069-1072.
- NAULT V, PEPIN J, BEAUDOIN M, PERRON J, MOUTQUIN JM, VALIQUETTE L (2017). Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrob Chemother*, **72**:933-940.
- SMITH JR, FRENS JJ, SNIDER CB, CLAEYS KC (2018). Impact of a pharmacist-driven care package on Staphylococcus aureus bacteremia management in a large community healthcare network: A propensity score-matched, quasi-experimental study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **90**:50-54.

WANG J, DONG M, LU Y, ZHAO X, LI X, WEN A (2015). Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, DOI 10.5414/CP202334

VETTESE N, HENDERSHOT JH, IRVINE M, WIMER S, CHAMBERLAIN D, MASSOUD N (2013). Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **38**:401-404.

ZHANG H-X, LI X, HUO H-Q, LIANG P, ZHANG J-P, GE W-H (2014). Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or CleanContaminated Operations in a Chinese Hospital. *PLoS ONE*, **9**(2): e88971.

ZHOU L, MA J, GAO J, CHEN S, BAO J (2016). Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects. *Medicine*, **95**(9):e2753.

ZHOU Y, MA LY, ZHAO X, TIAN S-H, SUN L-Y, CUI Y-M (2015). Impact of pharmacist intervention on antibiotic use and prophylactic antibiotic use in urology clean operations. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **40**: 404-408.

ÖZGEÇMİŞ

I - Bireysel Bilgiler

Adı : Eda
Soyadı : AYDIN GÜLDÜR

II- Eğitimi

2010-2013 Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Eğitimi)
2005-2010 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans Eğitimi)
2002-2005 Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi (Lise Eğitimi)
Yabancı dili İngilizce

III- Ünvanları

2010 Eczacı
2013 Uzman Eczacı

IV- Mesleki Deneyim

2011- Eczacı (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu)
2011-2014 Kalite Kontrol Daire Başkanlığı
2014-2020 Eczaneler ve Ecza Depoları Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı
2020- İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı

V. Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler – SCI/SCI Expanded

AYDIN E., BADILLI U., ONAY BEŞİKCI A., TARIMCI N. (2018). Thermosensitive *In Situ* Gel Formulation Containing PLGA Nanoparticles Of Flurbiprofen For Ocular Delivery. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, Vol. 75 No. 1 pp. 141-153.

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

AYDIN GÜLDÜR E., ÖZÇELİKAY G. (2019). İlaç Sanayinde Küreselleşme Ve Stratejik İşbirlikleri. Ekonomi Bilimleri Dergisi, Cilt 11, No 1, 2019 ISSN: 1309-8020.

Ulusal ve Uluslararası Konferanslarda Yapılan Yazılı Bildiriler

AYDIN, E., BADILLI, U., TARIMCI, N. “Development of ocular nanoparticles containing a nonsteroidal anti-inflammatory drug: flurbiprofen” 16th International Pharmaceutical Technology Symposium (IPTS-2012), 10-12 September 2012, Antalya-TURKEY, p: 173-174.

E. AYDIN, U. BADILLI, N. TARIMCI. " Flurbiprofen Loaded PLGA Nanoparticles as Ocular Drug Delivery System" American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition (AAPS-2013), 10-14 November 2013, San Antonio, USA, Poster No:W4130.

E. AYDIN, A. BESİKCİ, U. BADILLI, N. TARIMCI. "Inhibition of Cyclooxygenase-1 Enzyme By Flurbiprofen Loaded Ophthalmic Nanoparticles" 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress, (PSWC-2014), 13-16 April 2014, Melbourne, Australia, Poster No:119.

E. AYDIN, U. BADILLI, N. TARIMCI. “Thermosensitive *In-Situ* Gel Formulation of Flurbiprofen Nanoparticles As Ocular Drug Delivery System” 17th International Pharmaceutical Technology Symposium (IPTS-2014), 8-10 September 2014, Antalya-TURKEY.

E.AYDIN, G. OZCELIKAY. “Pharmacy Distribution in Turkey: Potential Risks for Turkish Pharmacists” 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 9-12 June 2015, Ankara-TURKEY.

VI. Bilimsel Etkinlikler

Aldığı burslar

TÜBİTAK BİDEB 2210-Yurt içi yüksek lisans bursiyeri

TÜBİTAK BİDEB 2211-A Yurt içi doktora bursiyeri

Projeler

Nonsteroidal Antienflamatuvar Bir Etkin Madde İçeren Oküler Nanosistemlerin Geliştirilmesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü (BAP)
Proje Kodu:13H3336001

