



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KARBAPENEM
KISITLAMASININ KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM
NEGATİF ÇOMAKLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

FATMA ŞEKER

SAĞLIK YÖNETİMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi PAKİZE YİĞİT

2. DANIŞMAN

Doç. Dr. MESUT YILMAZ

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Pakize YİĞİT' e, Doç. Dr. Mesut YILMAZ 'a,

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Şeyma ASLANBAY' ya, Emine CESUR' a, Hatice ERİM' e Satı KANTAR' a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca mesai saatleri içerisinde okula gitmem gereken dönemlerde desteğini esirgemeyen Hemşirelik Hizmetleri Müdürlüğü bölümündeki tüm yöneticilerime ve

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Antibakteriyal İlaçlar	6
4.2. Akılcı Antibiyotik Kullanımı (AAK).....	8
4.3. Akılcı Olmayan Antibiyotik Kullanımı (AOAK).....	9
4.3.1. Akılcı Olmayan Antibiyotik Kullanımının Sonuçları.....	9
4.3.1.1. Direnç Gelişimi ve Süperenfeksiyonlar	9
4.3.1.2. Akılcı Olmayan Antibiyotik Kullanımının Ekonomik Yüğü ve İstenmeyen Yan Etkileri	11
4.4. Antibiyotik Kullanımında Ulusal ve Uluslararası Düzenlemeler	12
4.5. Antibiyotik Kullanımındaki Hatalar/Yetersizlikler	15
4.5.1. Devlet Düzenlemelerinde Sorunlar:	15

4.5.2.	Hastanelerdeki Sorunlar	15
4.6.	Akılcı Antibiyotik Yönetimi (Stewardship).....	16
4.7.	Antibiyotik Kullanımı ve “Defined Daily Doses (DDD)” Tanımı.....	22
4.8.	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı	23
4.9.	Epidemiyoloji	23
5.	METOD VE MATERYAL	25
5.1.	Amacı ve Türü.....	25
5.1.1.	Araştırmanın Amacı	25
5.1.2.	Araştırmanın Türü	25
5.2.	Araştırma Sorusu.....	26
5.3.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	26
5.3.1.	Araştırmanın Yeri.....	26
5.3.2.	Araştırmanın Zamanı.....	26
5.4.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	27
5.5.	Veri Toplama Araçları	27
5.5.1.	Hastaların Kültür Materyalleri, Üreyen Mikroorganizma ve Kültür Antibiyogramlarının Toplanması	28
5.5.2.	Hasta Başına Düşen Karbapenem Antibiyotik Tüketim İndeksinin Hesaplanması (ATİ/DDD)	28
5.5.3.	Kısıtlama Öncesi ve Sonrası Kullanılan Karbapenem Antibiyotik Maliyet Analizi.....	29

5.6.	Uygulama.....	29
5.7.	Verilerin Değerlendirilmesi	30
5.8.	Araştırmanın Etik Yönü	31
6.	BULGULAR.....	32
7.	TARTIŞMA.....	41
8.	SONUÇ	46
9.	KAYNAKLAR	48
10.	EKLER	59
11.	ETİK KURUL ONAYI.....	60
12.	ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AAK	: Akılcı Antibiyotik Kullanımı
AMR	: Antimikrobiyal Direnç
AOAK	: Akılcı Olmayan Antibiyotik Kullanımı
AOİK	: Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
AR-GE	: Araştırma Geliştirme
ATC	: Anatomical Therapeutical Chemical
BUT	: Bütçe Uygulama Talimatı
CAESAR	: Orta Asya Ve Doğu Avrupa Antimiktobiyal Sürveyans Ağı
CRE	: Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
DSÖ/WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
E. coli	: Escherichia Coli
EARS-NET	: Avrupa antimikrobiyal sürveyans ağı
ECDC	: Avrupa Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü Merkezi
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GNÇ	: Gram Negatif Çomak
GSBL	: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
GSYİH	: Gayri Safi Yurt İçi Hasıla
K. pneumoniae	: Klebsiella Pneumoniae
KİT	: Kemikiliği Transplantasyonu
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus
NIH	: National Institute Of Health
OECD	: Organisation for Economic Co-operation and Development (Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Organizasyonu, Örgütü)
TGD/DDD	: Defined Daily Doses (Tanımlanmış Günlük doz)
UAMDSS	: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YG	: Yatış Gün Sayısı

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar	Sayfa No.
Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımları.....	32
Tablo 6.2. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	33
Tablo 6.3. Kısıtlama Öncesi ve Sonrası Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Aylara Göre Dağılımları.....	33
Tablo 6.4. Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Aylara Göre Dağılımları	34
Tablo 6.5. Karbapenem Kısıtlamasının Dirençli Gram Negatif Çomak Üzerine Etkisi	35
Tablo 6.6. Kültür Materyallerinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Dağılımları	36
Tablo 6.7. Karbapenem Antibiyotik Tüketim İndeksinin Karşılaştırılması	37
Tablo 6.8. Antibiyotik Tüketimi İle Antibiyotik Direnç İlişkisi	38
Tablo 6.9. Antibiyotik Tüketim Maliyetlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 6.10. Antibiyotik Tüketim Miktarlarının Karşılaştırılması	39
Tablo 6.11. Karbapenem Kısıtlama Politikasının Diğer Antibiyotik Tüketim Maliyetleri Üzerine Etkisi	40

Şekil 4.1. Antibiyotiklerin Sevk Yolları ve Kontrol Noktaları.....	13
Şekil 4.2.OECD 2005-2014 Antibiyotik Tüketim Oranları (57).	20
Şekil 4.3. OECD 2005-2014 Antibiyotik Direnç Oranları (57).....	21
Şekil 5.1. Etkin Maddeler ve DSÖ'nün Belirlediği DDD Verileri.....	29
Şekil 6.1. Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Yıllar Arası Dağılımları	34
Şekil 6.2. Kısıtlama Öncesi ve Sonrası Ortalama ve Standart Hata Grafiği.....	35
Şekil 6.3. Kültür Materyallerinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Dağılımları	37
Şekil 6.4. Karbapenem Tüketim Miktarlarına Ait Ortalama ve S. Hata Grafiği	38

1. ÖZET

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KARBAPENEM KISITLAMASININ KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF ÇOMAKLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Gram negatif çomakların (GNÇ) antibiyotiklere direnç kazanması global bir sorun olup özellikle mortalite ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu çalışma, 2017 yılında Medipol Mega Üniversite Hastanesindeki antibiyotik yönetim politikası ile karbapenem tüketim miktarlarını geçmiş yıllara göre kontrol altına alarak, kısıtlama öncesi 2016 yılına göre karbapenem dirençli mikroorganizmalar ile maliyet değişimlerini incelemektir. 01.01.2016 ve 31.12.2017 tarihleri arasında Yoğun Bakım Üniteleri ve Kemikiliği Transplantasyon servislerinde kullanılan karbapenem antibiyotik tüketim miktarları ile aynı hastaların farklı vücut bölgelerinden alınan kültür materyal sonuçları incelenmiştir. 2016 yılı içerisinde karbapenem tüketimlerine herhangi bir kısıtlama getirilmezken 2017 yılı içerisinde karbapenem tüketimlerine kısıtlama getirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamaları doğrultusunda karbapenem tüketim indeksi (ATİ) değerleri elde edilmiş olup kültür materyallerinden elde edilen karbapenem dirençli GNÇ patenleri incelenerek ATİ verileri ile karşılaştırılmıştır. Kısıtlama öncesi karbapenem ATİ $2239,94 \pm 104,056$, kısıtlama sonrası ATİ $853,64 \pm 215,16$ tüketimlerinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Kısıtlama öncesi kültür materyallerinden izole edilen karbapenem dirençli GNÇ $34,25 \pm 2,60$, kısıtlama sonrası $22,42 \pm 2,91$ elde edilmiştir ($p<0,05$). Azalan antibiyotik tüketimlerinin karbapenem dirençli GNÇ arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki görülmüştür ($r= 0,641$; $p<0,05$). Antibiyotik tüketimlerinde kısıtlama öncesi ortalama toplam harcama miktarı 67.927 ₺ iken kısıtlama sonrası 76.554 ₺ olarak elde edilmiş ve ortalama değerler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Karbapenem kısıtlama sonrası karbapenem kullanım maliyetlerinde %60,9 azalma görülmüşken kısıtlama uygulanmayan diğer antibiyotiklerde artış olduğu görülmüştür. Elde edilen bu bilgiler ışığında antibiyotik kontrol politikalarının gözden geçirilmesi yönünde önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Kullanımı, Antimikrobiyal Direnç, Gram Negatif Çomaklar, Karbapenem, Kısıtlama

2. ABSTRACT

THE EFFECT OF RESTRICTING CARBAPENEM ON CARBAPENEM-RESISTANT GRAM NEGATIVE BACTERIA IN A UNIVERSITY HOSPITAL

The resistance of gram negative bacteria (GNB) to antibiotics is a global problem and it causes mortality and increase in treatment costs. The aim of this study is to examine the antimicrobial management policy of Medipol Mega University Hospital in 2017 and the cost changes with carbapenem resistant microorganisms compared to the pre-restriction year 2016 by controlling the consumption of carbapenem according to the past years. Between 01.01.2016 and 31.12.2017, the carbapenem antibiotic consumption rate in Intensive Care Units and Bone Marrow Transplantation services and results of culture materials collected from various body parts of same patients. While there was no restriction on carbapenem consumption in 2016, carbapenem consumption has been restricted in 2017. Carbapenem defined daily dose (DDD) values were obtained in the direction of World Health Organization (WHO) definitions, the carbapenem resistant GNB patterns of culture materials are examined and compared with DDD data. Carbapenem DDD $2239,94 \pm 104,056$ before restriction, DDD $853,64 \pm 215,16$ after the restriction, significant decrease in consumption was detected ($p < 0,05$). The carbapenem resistant GNB $34,25 \pm 2,60$ which was isolated from culture materials before restriction, was $22,42 \pm 2,91$ after the restriction ($p < 0,05$). A positive moderate significant correlation was found between carbapenem resistant GNB and decreased antibiotic consumption. ($r = 0,641$; $p < 0,05$). Median total consumption rate was 67.9267 ₺ before restriction in antibiotic usage. The figure was 76.554 ₺ after the restriction and no statistical difference between median values was detected ($p > 0,05$). 60.9% decrease was observed in carbapenem costs after carbapenem restriction, on the other hand, an increase in other unrestricted antibiotics was apparent. It has been suggested that antibiotic control policies should be reviewed in the light of the information obtained.

Key Words: Antibiotic Use, Antimicrobial Resistance, Gram Negative Bacteria, Carbapenem, Restriction

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotikler günümüzde sağlık sektöründe hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılan vazgeçilmez araçlardır ve dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastanelerde gereğinden fazla tüketilen ilaç sınıflandırmaları arasında ilk basamaklarda yer almaktadır (1). Türkiye’de hastanelerde yatarak tedavi gören hastaların antibiyotik tüketim oranı %25-35 iken bu oran yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) %50’nin üstüne çıkmaktadır ve bu vakaların yaklaşık %40-60’ında antibiyotik kısıtlama politikası uygulamadan kullanılan antibiyotiklerdir (2, 3). Antibiyotik kısıtlama protokolleri, hastalık ve ölümlerin düşürülmesine ve hastalara kaliteli yaşam sürmelerini sağlamak için; hastanede yattığı süre boyunca ve taburculuk sonrası tedavi aralığının, toplam tedavi giderlerinin düşürülmesi ve direnç yoğunluğunun azaltılmasıyla sağlık yönetimi için; verimliliğin yükselmesiyle de toplumsal acıdan ciddi faydalar sağlamaktadır (3-6)

GNÇ’ler toplum kökenli ve sağlık bakımından kaynaklı enfeksiyonların önemli etkenleri arasında yer almaktadır. İkinci Dünya savaşı sonrasında enfeksiyonların tedavisinde kullanabilecek çok sayıda antibiyotik üretilmiş ve piyasaya sürülmüştür. Ancak bu antibiyotiklerin çok fazla ve ihtiyaç olmadığı halde tüketilmesi ile birlikte giderek artan antimikrobiyal direnç sorunu ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı günümüzde hem toplum kökenli hem de sağlık bakımından kaynaklı enfeksiyon etkeni olan GNÇ’lerin çoğul antibiyotik direnci insan sağlığını tehdit edecek boyutlara kadar erişmiştir. Karbapenem grubu antibiyotikler geçmişten günümüze kadar GNÇ’lerin etken olduğu sağlık bakımı kaynaklı enfeksiyonların tedavisi için hekimlerin elindeki en kuvvetli tedavi aracı olma özelliğini korumuştur (7). Birkaç yıl öncesine kadar nadir bilinen karbapenem direnci ne yazık ki tüm dünyada Enterobacteriaceae ailesinde başta olmak üzere Klebsiella pneumoniae ’da (K. Pneumoniae) giderek artmaktadır (8, 9). Karbapeneme orta dirençli veya dirençli Escherichia coli’nin (E. coli) ortaya çıkışı ve yayılımı da son dönemlerde ciddi bir klinik sorun haline gelmektedir (8-10).

Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* (CRE) suşlarının üçüncü basamak sağlık hizmetlerinde ve devlet hastanelerinde üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömoni gibi klinik enfeksiyonlara veya subklinik kolonizasyona sebep olduğu ifade edilmiştir (11, 12). Bu enfeksiyonların bir kısmı nadir sağlık bakımından kaynaklı enfeksiyonlar şeklinde, bir kısmı ise yaygın salgınlar şeklinde ortaya çıkmıştır. CRE'ye neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik alternatifleri son derece kısıtlıdır ve yakın gelecekte bu sorunun ortadan kalkacağına dair bir umut ışığı yoktur. Bu nedenle bir yandan antibiyotikleri doğru zaman ve endikasyonda, akılcı bir şekilde tüketerek direnç gelişimini azaltmaya çalışırken, diğer taraftan bu suşların hastane içinde ve hastaneler arası geçişleri önlemek çok büyük önem arz etmektedir (11, 12).

Son yıllarda Türkiye'de de antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci ile ilgili farkındalık oluşmaya başlamıştır ve konu ile alakalı çalışmalar yapılmaktadır. Antibiyotik surveyans çalışmaları yapılmakta akılcı antibiyotik kullanımı bültenleri yayınlanmaktadır. 2016'da antibiyotiklerin eczanelerden reçetesiz satın alınmalarının yasaklanmasını içeren karar ile antibiyotik kullanımını sınırlandırılma çalışmaları başlamıştır. Bununla birlikte “Akılcı ilaç Kullanımı Ulusal eylem Planı” 2014-2017 kapsamında hekimleri, eczacıları, veteriner ve diğer sağlık personellerini içeren tanıtım, düzenleme, eğitim, izleme ve değerlendirme faaliyetleri hazırlanmış, geniş çerçevede antibiyotik direncine karşı akılcı antibiyotik kullanımı ele alınmıştır (13-15).

Ülkemizde 2003 yılında yürürlüğe giren Bütçe Uygulama Talimatı (BUT) ile antibiyotik kullanımı düzenlenmiştir (16). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, bu düzenleme sonrasında hastanede yatarak tedavi gören hastaların antibiyotik kullanımının %26,4 oranında azaldığı gösterilmiştir (17). Bir diğer çalışmada, kısıtlama sonrasında kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımının azaldığı, kısıtlanmayan antibiyotiklerin kullanımının ise arttığı gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada kısıtlama sonrasında ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, siprofloksasin, sefotaksim, piperasilin tazobaktam direnci ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *K. pneumoniae* sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (18).

GNÇ'ler dünyada olduğu gibi ÷lkemizde de özellikle yoğun bakım unitelerinde salgınlara yol açan fırsatçı patojen mikroorganizmalardır. Hastanelerde uygunsuz antibiyotik kullanımı GNÇ'lerde kullanılan birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişmesine neden olmuştur. Direnç mekanizmaları arasında karbapenem tüketimleri önemli yer tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı, 2017 yılında Medipol Mega Üniversite Hastanesindeki antibiyotik yönetim politikası ile karbapenem tüketim miktarlarını geçmiş yıllara göre kontrol altına alarak, kısıtlama öncesi 12 aya göre (2016) karbapenem dirençli mikroorganizmalar ile maliyet değışimlerini inceleyerek akılcı antibiyotik kullanımına yol göstermektedir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antibakteriyal İlaçlar

Antibiyotikler, genel anlamda antimikrobiyal ilaçlar grubunda bulunan, bakteriyel mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan, klinik yönden çok önem taşıyan ilaçlardır. Antibakteriyal ilaçların buluşu ve hastanelerde etkin kullanılmaya başlanmaları geleceğin akışını tesir altına almıştır. Antibiyotiklerin buluşu ile birlikte dünya çapında enfeksiyonlardan dolayı çok fazla ölüm, sakat ve hastalık riskinden kurtulma olanağı sağlamıştır. Bunun neticesinde insanoğlunun ortalama yaşam süresi uzamış, enfeksiyon sebepli sağlık giderleri azalmış, yaşam kalitesi artış kaydetmiştir. Profilaktik antibiyotiklerin tüketimi sayesinde operasyonların, organ transplantasyonlarının ve bazı girişimsel müdahalelerin başarısı ciddi anlamda artmıştır. Sağlıkta ki benzer başarılar veterinerlik sahasında da yaşanmıştır. Dezenfeksiyon, antisepsi, hijyen koşullarının sağlanması gibi uygulamalarda bu başarılar ile birleştiğinde, antibiyotiklerin sağlık sektörü ile birlikte ekonomi ve endüstride de pek katkı sağladığı da söylene bilinir. Antibiyotiklerin tüketilmeye başlanması, pek çok fayda sağlamasına rağmen beraberinde yeni birçok sorunu da getirmiştir (19).

Viral kökenli enfeksiyonlarda ihtiyaç yok iken antibiyotiklerin tüketilmesi, dar spektrumlu antibiyotikler yeterli gelirken tam aksine geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, antibiyotiklerin uygunsuz miktar ve sürede tüketilmesi, toplumda kişilerin kendi kendilerini çeşitli hastalıklardan korunmak için antibiyotikleri kontrolsüz ve bilinçsiz bir şekilde tüketmeleri gibi olumsuz sonuçlara neden olmuştur. Bütün bu yanlış tüketimler, antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine, tedavilere cevap alamama ve ek sağlık harcamalarının ortaya çıkmasına, antibakteriyel ilaçlara bağlı yan (advers) etkilerle daha çok karşı karşıya kalınmasına yol açmıştır. Tüm bu sorunları bir araya getirdiğimizde akılcı olmayan antibiyotik kullanımı (AOAK) olarak tanımlana bilinir (20-22). AOAK kaynaklı dirençlerin artması, bu sorunlar arasında üzerinde en çok durulan güncel görüşülen konular arasında yer almaktadır. Antimikrobiyal ilaçların tıpta, veteriner hekimlikte, hijyen uygulamalarıyla ilgili işlemlerde gelişigüzel, aşırı ve yanlış tüketim, bu ajanlara karşı mikroorganizmaların

kendilerini korumalarına dönük mekanizmaları işletmelerine kolaylık sağlamıştır. Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı verdikleri yaşam savaşlarında en önemli doğal güçleri, genetik yapılarını hızla değiştirme özelliklerine sahip olma yani direnç geliştirme niteliklerine sahip olmalarıdır. Bu direnç geliştirme özelliği son dönemlerde ciddi oranda artmıştır. Sonuçta, antibiyotiklerin keşfiyle başlayan, aşırı ve uygunsuz tüketimi ile artan direnç probleminin, günümüzde beraberinde çevre sağlığından tutun hayvansal üretim ve halk sağlığı, için global bir risk oluşturulduğu ortaya atılmıştır. Bu olumsuz durum, ademoğlunun mikroorganizmalara karşı yüzyıl öncesi umutsuzluğun tekrar geri gelişinin uyarılarını göstermektedir (22-25).

AOAK'ya bağlı olarak meydana gelen problemlerinin çeşitliliği, fazlalılığı ve önemi, antibakteriyel ilaçların tüketimlerinin sıkı kontrol edilmesi gerekliliğini artırmıştır. Bu alanda ortaya çıkan önemli bulgular, antibiyotiklerin gereksiz tüketilmesinin pek çok ülkenin ortak sağlık probleminden biri olduğunu göstermektedir (19, 26, 27). Problemin çözümüne fayda sağlamak için ülkeler ve bölgeler arası farklılıklar, birbirleri arasında geçişler ve ortak noktaların ortaya koyulmasına çalışılmaktadır (19, 21, 22, 24, 28). Akılcı antibiyotik kullanımını (AAK) teşvik etmeye yönelik olarak ülkeler ulusal ve uluslararası düzeyde birtakım girişimlerde bulunmaktadır (19, 28-30).

AOAK sorunu birçok başlık altında toplanabilir. Sorunlar primer hekimlerden kaynaklı olabileceği gibi hastadan, satış yapan eczacıdan, diğer sağlık personellerinden, hekimin çalıştığı kurumun alt yapı şartlarından, ülkedeki yasal yönetmeliklerdeki noksanlıklardan vb. diğer sorunlardan da kaynaklanabilir (22, 29, 31-35). Yazılan reçete sonrası temin edilen bir antibiyotiğin doğru kullanımının başarılı olup olmadığı konusunda ilk muhatap, reçeteyi yazan hekimdir. Bu bağlamda reçete yazma noktasında primer söz sahibi kişilerin hekimler olması nedeni ile, hekimler tarafından reçete düzenleme basamaklarını bilmeleri, AOAK sorununun boyutları ve çözüm odaklı başarılı müdahalelerin ve düzenlemelerin oluşturulmasında çok ciddi katkı sağlanabilir (31, 34). Antibiyotiklerin tüketilmesinde mahalli değişkenliklerin bulunması ve bu değişkenliklerin zaman içerisindeki gidişatının izlenmesi, AAK ile ilgili söz konusu girişim ve düzenlemelerin başarısını

etkileyebilecek bir diğer önemli husustur. DSÖ'nün artan çoklu ilaç dirence karşı mücadele için belirlediği protokoller doğrultusunda son yıllarda ülkemizde de çok önemli basamaklar başlatılmıştır. Ulusal seviyede düzenlenen “Akılcı ilaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017”, Türkiye'nin tüm bölgelerinde AAK'nın yürütülmesi için paydaşlara yönelik birtakım tasarımlar oluşturulmuş ve yürürlüğe sokulmuştur. Türkiye’de sağlık politikasının AAK’nın yaygınlaştırılması programlarını, diğer ilaçlara yönelik yürütülecek programlarının da önüne çekmiş olması, AAK’na verdiği ehemmiyetin ve ivediliğin somut bir göstergesidir. Antibiyotikler ile ilgili bu kadar geniş kapsamlı çalışmaların başarısını izlemek, ihtiyaç duyulursa daha önce ki dönemlerde yürütülen çalışmaların sürecini değerlendirmek için antibiyotik tüketimlerinin ülke çapında takip edilmesine gereksinim duyulmaktadır (36).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (SB) 2003 yılında yürütmeye başlattığı “Sağlıkta Dönüşüm Programı” ile akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) problemlerinin sonlandırılması çalışmalarında çeşitli stratejiler belirlemiştir. Bu bağlamda alan araştırmaları yapılması ve kanıta dayalı verilerin oluşturulması da stratejiler arasında yer almaktadır (36). Literatürde hekimlerin antibiyotik reçetelenme davranışlarını inceleyen çalışmaların çoğunun belirli bir sağlık kuruluşlarına, bölgeye, endikasyona, yaş grubuna has olduğu ön plana çıkmaktadır (26, 28, 32, 37).

4.2.Akılcı Antibiyotik Kullanımı (AAK)

Akılcı antibiyotik kullanımı; hastalık, sakatlık ve ölümlerin azaltılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile hasta için, yatış süresinin ve hastane dışı tedavi süresinin, toplam tedavi giderlerinin düşürülmesi ve direnç yoğunluğunun azaltılması ile sağlık sistemi için, verimliliğin yükseltilmesi ile toplum için çok ciddi faydalar sağlamaktadır. Bu kadar maliyeti yüksek, hayati öneme sahip, geliştirilmesi için ileri vadeli ve maliyetli ,araştırma geliştirmeye (AR-GE) ihtiyaç duyulan, tüketilmeleri sonucu bazı kontrendikasyonlara, ilave mali giderlere, direnç sorununa ve süper enfeksiyonlara neden olan antibiyotiklerin akılcı tüketilmesi için çeşitli gayretler göstermek, yerel, ulusal ve küresel politikalar geliştirmek için gereksinimlere ihtiyaç duyulmaktadır (3).

İnsan vücudunda 10^{13} - 10^{15} bakteri yaşadığını dikkate alırsak hastalara yazılan antibiyotiklerin hastanın florası ile birlikte hastanın florasının dışkı, idrar gibi yollarla bulaşmasıyla toplumda, dirençli bakteriyel popülasyonun artmasına neden olmaktadır. Uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltmak toplumdaki antibakteriyel direncin azaltılmasında çok büyük önem taşımaktadır. AAK; doğru tanı sonrası, en uygun antibiyotikleri, en uygun yoldan, doğru miktarda, optimum aralıklarla, uygun zamanda vermektir (38).

4.3.Akılci Olmayan Antibiyotik Kullanımı (AOAK)

Günümüzde çoklu dirençli gram negatif ve pozitif bakteriler sadece hastanede değil toplumda da çok ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Artan direncin önemli nedenleri arasında ilk sırada uygun olmayan antibiyotik kullanımıdır (39, 40). Antibiyotikler hem toplumda hem de hastanede yoğun bir şekilde uygunsuz tüketilmektedir (18, 41, 42). AOAK'nın yan tesiri, çoklu dirençli mikroorganizmaların meydana gelişi ve sağlık bütçelerindeki antibiyotik harcamaları kaleminde şişkinlik gibi sonuçları bilinmektedir (18, 40, 43). AOAK'nın küresel bir sorun olarak devam etmektedir (43).

4.3.1. Akılci Olmayan Antibiyotik Kullanımının Sonuçları

Antibiyotiklerin gereksiz ve uygunsuz kullanımının başlıca olumsuz sonuçları; direnç gelişimi ve süperenfeksiyonlar, istenmeyen yan etkiler, gereksiz ekonomik kayıp olarak özetlenebilir (43).

4.3.1.1. Direnç Gelişimi ve Süperenfeksiyonlar

Antimikrobiyal ilaçların yaygın olarak kullanımının sonuçlarından ilki bakterilerde bu ilaçlara karşı direnç gelişimidir. Direnç gelişimi çoğu kez antibiyotik baskısı ile olmaktadır. Antibiyotiklerin bakterilerde direnç gelişimi üzerine selektif etkisi invitro gösterilebildiği gibi, hayvanlarda ve insanlarda da gösterilmiştir. Bu direnç gelişimi daha çok hastane ortamında hem nozokomiyal enfeksiyon etkeni bakterilerde hem de

toplum kökenli enfeksiyon etkeni bakterilerde gösterilmiştir. Toplum kökenli enfeksiyon etkeni bakterilerde direnç gelişimi yıllar içinde olurken, hastane kökenli enfeksiyon etkeni bakterilerde aylar içinde oluşabilmektedir (44, 45).

Antibiyotik etkisiyle direnç geliştiren toplum kökenli bakteriler içinde; penisiline dirençli pnömokok, ampisiline dirençli *Haemophilus influenzae* ve beta-laktama dirençli gonokok sayılabilir (45).

Hastane kökenli direnç gelişimi olan bakterilere ise metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), VRE, aminoglikozidlere dirençli gram-negatif aerob basiller, çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve imipeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* örnek olarak gösterilebilir (45).

McGovvan'ın 1983 yılında yayınlanan makalesindeki görüşleri bugün hala geçerliliğini korumaktadır (46). McGowan'a göre; hastane ortamında antibiyotik direncinin ortaya çıkışıyla ilişkili faktörler şu şekilde sıralanabilir (46):

- Antibiyotik direnci hastane kökenli mikroorganizmalarda toplum kökenli olanlara göre daha yaygındır.
- Nozokomiyal salgınlar esnasında; dirençli salgın suşları ile enfekte olan hastalarda aynı bakterinin duyarlı suşlarıyla kolonize ya da enfekte hastalara göre önceden antibiyotik kullanım öyküsü daha fazladır.
- Antibiyotik kullanım paternlerinde değişiklikler, direnç paternindeki değişikliklerle paralel gitmektedir.
- Dirençli bakterilerin görülme sıklığı, antibiyotik kullanımının yoğun olduğu birimlerde daha fazladır (YBÜ'si, onkoloji gibi).
- Hastanelerde antibiyotiklerin gereksiz yere uzaması beraberinde hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonun ve enfeksiyonun atmasına sebep olmaktadır.
- Antibiyotik tedavisi konağın endojen florasında belirgin bir etki ve dirençli mikroorganizmaların lehine seçici bir etki oluşturmaktadır.

Yaygın antibiyotik kullanımının diğer istenmeyen etkisi, özellikle yatan hastalarda dirençli bakterilere ve funguslara bağlı süperenfeksiyonların gelişmesidir. Dirençli bakteri ve fungus enfeksiyonlarının tedavisi ise daha güç ve daha pahalıdır (46).

4.3.1.2. Akılcı Olmayan Antibiyotik Kullanımının Ekonomik Yüğü ve İstenmeyen Yan Etkileri

Antibiyotik tüketiminin hastane bütçelerine ve ülke ekonomisine etkisi oldukça geniş araştırılmış bir konudur ve antibiyotik kontrol programlarının temelini oluşturmuştur (47-51).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda nozokomiyal enfeksiyonların enfekte hasta başına ortalama maliyeti 1018 ile 2280 dolar olarak bulunmuştur (52, 53). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise enfekte hasta başına ortalama maliyet 1190 dolar olarak tespit edilmiştir (54). Bir diğer çalışmada ise enfeksiyon başına saptanan günlük maliyetin 89 dolar olduğu bildirilmiştir (55).

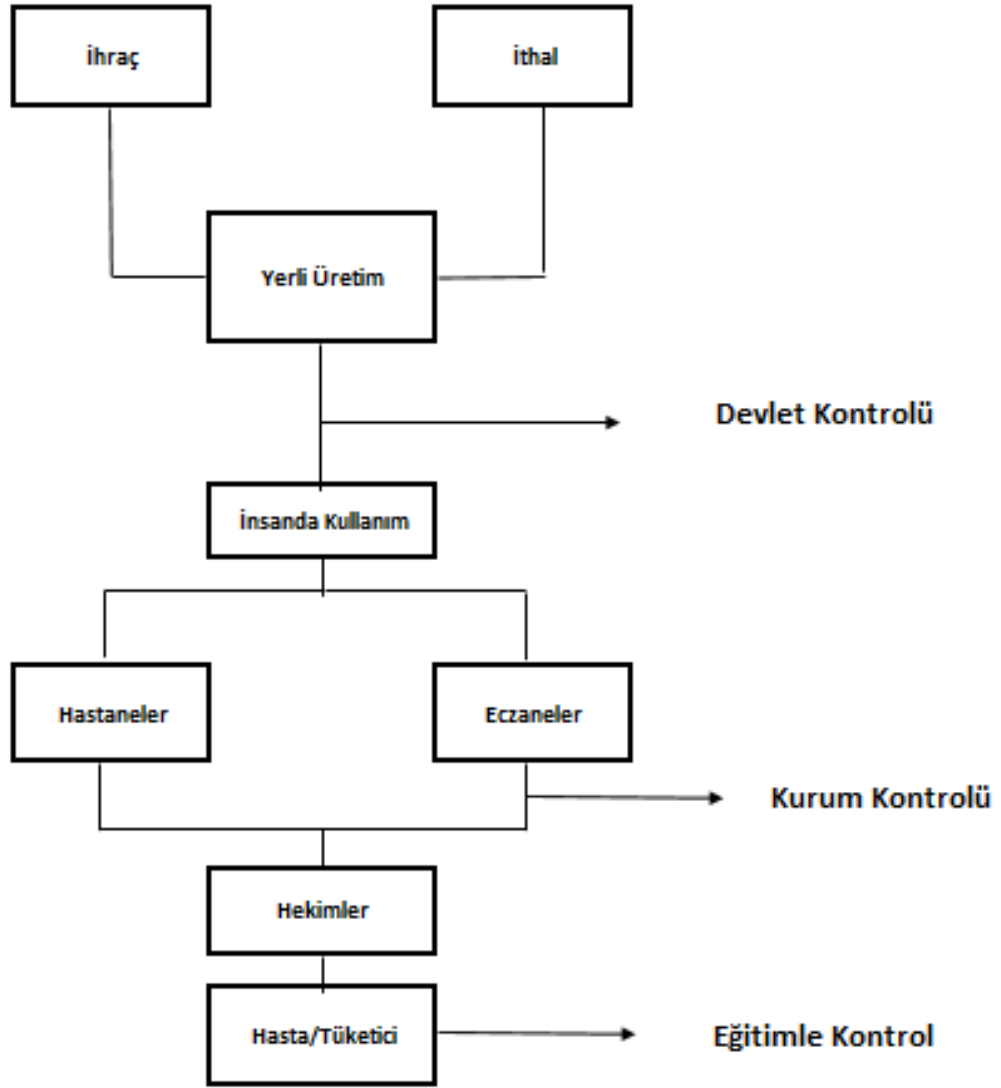
Dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların hem hastanede yatış süresini uzatması hem iş gücü kaybını artırması, hem de tedavide kullanılan antibiyotiklerin daha pahalı olması göz önüne alındığında duyarlı etkenlere bağlı enfeksiyonlara göre ekonomik yükünün çok daha fazla (6000-30.000 dolar) olduğu kabul gören bir görüştür (56).

Günümüzde ise hala, antimikrobiyal direnç (AMR), sağlık sistemi ve ulusal bütçeler üzerinde de önemli bir yük ve sorun oluşturmaktadır. Dirençli mikroorganizmalar sonrası gelişen enfeksiyonlarla enfekte hastalarda komplikasyon ve ölüm risklerinde artışların olduğu görülmektedir. Dünyada, AMR tarafından her yıl yaklaşık 700.000 ölüm meydana gelmektedir. Mevcut direnç oranları% 40 artarsa, her yıl 9,5 milyon kişi öleceği öngörülmektedir (57). AMR ile enfekte hasta daha yoğun ve pahalı bakıma ihtiyaç duymakta ve hastanelere bu şekilde kabul edilmek zorunda kalmaktadır. Hastaneler, Organisation for Economic Co-operation and Development (Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Organizasyonu, Örgütü /OECD) de dirençli bakteriler tarafından

enfekte bir hastayı tedavi etmek için ortalama olarak 10000 ila 40000 USD harcamaktadır. Hasta, verimliliğin düşmesi ve sağlığın kötü olmasından dolayı zarar görmekte bunun yanında çalışma hayatından uzak kalmaktadırlar. Mevcut direnç oranlarında, artan sağlık harcamaları için OECD'deki toplam gayri safi yurt içi hasıla (GSYİH) etkisi 2050 yılına kadar 2,9 trilyon ABD doları olacağı öngörülmektedir (57). DSÖ'nün 2015 yılı verilerine göre 2050 yılına kadar; AMR her yıl 10 milyon ölüme ve küresel anlamda gayri GSYİH 'da %2 ila %3,5 oranında azalmaya öncülük edeceği öngörülmektedir. Günümüzden 2050'ye kadarki dönemde dünya 100 ila 600 trilyon USD 'lik ekonomik kayıp beklenmektedir (58).

4.4.Antibiyotik Kullanımında Ulusal ve Uluslararası Düzenlemeler

Antibiyotik kullanım politikalarının her ülkede oluşturulması ve antibiyotiklerin ithalinden ve/veya üretiminden itibaren tüketiciye (hastaya) ulaşana kadar çeşitli düzeylerde ulusal kontrollerin yapılması esastır. Antibiyotiklerin sevk yolları ve olması gereken kontrol noktaları Şekil 4.1.'de gösterilmiştir (59).



Şekil 4.1. Antibiyotiklerin Sevk Yolları ve Kontrol Noktaları

Şekil 4. 1’de görüldüğü gibi antibiyotik kullanımında öncelikle devletin kontrolü gerekmekte; bunu kurumların, özellikle hastanelerin kontrolü izlemekte ve nihayet reçeteyi yazan hekimin ve hastaların eğitimi ile kontrol mekanizması tamamlanmaktadır (59).

Ülkeler antibiyotik kontrol uygulamalarında politika, kanun ve düzenlemeler açısından oldukça farklılık gösterir. Antibakteriyel ilaçların kullanım politikalarının yapım ve yaptırım gücü konusunda 1987 yılında "National Institute of Health (NIH)" tarafından dünya çapında bir araştırma gerçekleştirilmiştir (60).

Bu araştırmada 41 ülkenin Sağlık Bakanlığı, Tarım Bakanlığı ile antibiyotik kullanan diğer kurumlarından anket yoluyla bilgi alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkeler;

- a) Antibiyotik kullanımında devlet kontrolü ve kısıtlamalarının sıkı olduğu grup,
- b) Kısıtlama ve kontrolün daha gevşek olduğu grup,
- c) Kısıtlama olmayan grup olmak üzere üç grupta toplanmıştır.

Kontrol ve kısıtlamalarla bakterilerdeki antibiyotik direncinin ilişkisi araştırılmış ve kısıtlama/kontrol olmaması ile penisiline dirençli gonokok prevalansı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Kontrol ve kısıtlama olmayan ülkeler az gelişmiş, sosyoekonomik düzeyleri düşük ülkelerdir (60).

Ülkelerin ulusal politika, kanun ve düzenlemelerinin antibiyotiklerin doğru kullanımında oldukça etkili olduğu görülmektedir. Diğer yandan antibiyotik direnci sadece gelişmekte olan ülkelerin sorunu olmakla kalmayıp dünya nüfusunun hareketi ile çoklu dirençli bakterilerin tüm ülkelere yayılmasına yol amaktadır. Dolayısıyla antibiyotik kullanımının geliştirilmesi tüm dünyada rasyonel ve medikal tedavi politikaları oluşturmakla olanaklıdır. zm sadece güçlü ulusal politikalar, lisans kısıtlaması, düzenlemelerin uygulanması gibi lokal uygulamalar değil, bunlara ek olarak uluslararası çabalarla sağlanabilecektir. DSÖ'nn, temel ilaç listesi, eğitim materyalleri ve uluslararası ilaç stratejileri gibi organizasyonlarla bunu uygulamaya çalışmaktadır (61, 62).

4.5.Antibiyotik Kullanımındaki Hatalar/Yetersizlikler

Antibiyotik kullanımı ile ilişkili sorunları geçmişten günümüze aşağıdaki başlıklar ile sıralayabiliriz (59, 63, 64):

4.5.1. Devlet Düzenlemelerinde Sorunlar:

- 1) İthalat, ihracat, satış, reçete yazma ve antibiyotik kullanımı konusunda politika, kanun ve yönetmeliklerin olmayışı,
- 2) Bu politika, kanun ve yönetmeliklerin yaptırımını ve bunlara uyum konusunda bilgi edinmede yetersizlik.

Ülkemizde 2003 yılında yürürlüğe giren BUT ile antibiyotik kullanımı düzenlenmiştir (16). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, bu düzenleme sonrasında hastanede yatarak tedavi gören hastaların antibiyotik kullanımının %26,4 oranında azaldığı gösterilmiştir (17). Bir diğer çalışmada, kısıtlama sonrasında kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımının azaldığı, kısıtlanmayan antibiyotiklerin kullanımının ise arttığı gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada kısıtlama sonrasında ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, siprofloksasin, sefotaksim, piperasilin tazobaktam direnci ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *K. pneumoniae* sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (18).

4.5.2. Hastanelerdeki Sorunlar

- 1) Kültür için örnekler alınmadan antibiyotik başlanması (bu daha çok acil servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde saptanmaktadır),
- 2) Geniş etki alanlı antibiyotiklerin veya kombinasyon tedavilerinin seçilmesi,
- 3) Enfeksiyon olmadığı halde antibiyotik kullanılması,
- 4) Antibiyotik tedavisinin gereğinden fazla uzatılması,
- 5) Antibiyotiklerin fiyatlarının dikkate alınmadan kullanılması,
- 6) Duyarlılık test sonuçları çıktıktan sonra daha ucuz ve daha dar spektrumlu antibiyotiğe geçilmemesi,
- 7) Cerrahi profilakside ki uygunsuz kullanım,

- 8) Gerektiğinde oral tedaviye geçişteki yetersizlik,
- 9) Antibiyotik firmalarının promosyonlarının etkisinde kalınması.

4.6.Akılcı Antibiyotik Yönetimi (Stewardship)

McGovvan ve Finland'ın Boston'da ilk kez 1965 yılında başlayan antibiyotik kontrol programı geliştirme ve uygulama çalışmalarının sonuçlarının 1974 yılında yayınlanması ile benzer programlar çeşitli hastanelerde uygulanmaya ve uygulama sonuçları yayınlanmaya başlamıştır. Bu programların esas amacı; antibiyotiklerin gereksiz ve aşırı kullanımının getirdiği maliyeti azaltmak ve akılcı antibiyotik kullanımını sağlamaktır. Sonuçta bu programların yararları şu şekilde belirlenmiştir (48):

- 1) Antibiyotik maliyetlerini azalmaktadır.
- 2) İlaç yan etkileri azalmaktadır.
- 3) Mikroorganizmalarda direnç gelişimi azalmaktadır.
- 4) Tedavi kalitesi artmaktadır.
- 5) Reçete yazma kalitesi artmaktadır.

Antibiyotik kontrol programlarında yer alan başlıca yöntemler şunlardır(59, 65):

- 1) Eğitim,
- 2) Akılcı antibiyotik kullanım rehberlerinin oluşturulması,
- 3) Yönetici yöntemleri;
 - a) Hastane ilaç listesi kısıtlaması,
 - b) Standardize "order" formları,
 - c) Laboratuvarda duyarlılık test sonuçlarında kısıtlama,
 - d) Otomatik "stop order"ları,
 - e) Antibiyotiklerin rotasyonla kullanımı.
- 4) Kullanımın denetlenmesi ve yanlış kullanımda müdahale etmek,
- 5) İlaç firması temsilcilerinin promosyon çalışmalarının düzenlenmesi,
- 6) Yeni ilaçların klinik çalışmalarının düzenlenmesi.

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

- Antimikrobiyal direncin farkındalığını ve anlayışını geliştirmek,
- Sürveyanslar ve araştırma yoluyla bilgiyi güçlendirmek,
- Enfeksiyon insidansını azaltmak,
- Antimikrobiyal ajanların kullanımını optimize etmek ve
- Tüm ülkelerin ihtiyaçlarını hesaba katan, sürdürülebilir yatırım için ekonomik durumu geliştirecek ve yeni ilaçlara, teşhis aletlerine, aşılar ve diğer müdahalelere yapılan yatırımları artırmaktır (58).

DSÖ'nün 2014'te yayınladığı küresel antibiyotik direnci tahminleri hem hastane hem de toplum tarafından edinilen enfeksiyonlarla ilişkili en büyük endişe kaynağı olarak *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'u listelemektedir. Altı DSÖ bölgesinin beşinde, bazı ülkeler, *E. coli* direncinin fluorokinolonlara ve üçüncü nesil sefalosporinlere göre yüzde 50'den fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Üçüncü nesil sefalosporinlere *K. pneumoniae* direnç oranı çoğu DSÖ üye ülkesinde %30'un üzerindedir ve bazı bölgelerde %60'ı aşmaktadır (19).

Beraberinde DSÖ'nün Şubat 2017'de antibiyotiklere dirençli “öncelikli patojenler” listesinde ilk sırada insan sağlığını en çok tehdit eden 12 ailelik mikroorganizma listesini yayınlamıştır. Liste DSÖ'nün giderek artan antimikrobiyal ilaçlara karşı artan global dirençle mücadele çabalarının bir parçası olarak yeni antibiyotiklerin araştırma ve geliştirmesini yönlendirmek ve teşvik etmek amacıyla oluşturmuştur. DSÖ listesinde yeni antibiyotik ihtiyacının ivedilik durumuna göre üç gruba ayrılır:

Kritik, yüksek ve orta (66).

Öncelik 1: Kritik

- *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli,
- *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem dirençli,
- *Enterobacteriaceae*, karbapenem dirençli, GSBL üreten.

Öncelik 2: Yüksek

- *Enterococcus faecium*, vankomisine dirençli,
- *S. aureus*, metisilin-dirençli, vankomicine orta ve dirençli,
- *Helicobacter pylori*, klaritromicin dirençli,
- *Campylobacter* spp., florokinolon dirençli,
- *Salmonella*, florokinolon dirençli,
- *Neisseria gonorrhoeae*, sefalosporin dirençli, florokinolon dirençli.

Öncelik 3: Orta

- *Streptococcus pneumoniae*, penisiline duyarlı olmayan,
- *Haemophilus influenza*, ampisiline dirençli,
- *Sgella* spp., Florokinolon dirençli.

Listede, özellikle birden fazla antibiyotiğe dirençli gram negatif çomak tehdidinin üzerine durulmuştur. Bu bakteriler, tedaviye direnecek yeni yollar bulmak için farklı yeteneklere sahiptirler ve diğer bakterilerin de ilaca dirençli olmasını sağlayan genetik materyali geçirebilirler. Listede *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* ve *Proteus* gibi) bazı *Enterobacteriaceae* türlerinin yol açtığı hastane enfeksiyonlarıyla ventilatör ve kateter enfeksiyonları kritik olarak değerlendiriliyor. Bu bakteriler, karbapenemler ve sefalosporinler dahil birçok antibiyotiğe direnç kazandı (66).

Avrupa Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü Merkezi (ECDC) önderliğinde Avrupa Birliği üye ve aday ülkeleri ile birlikte her yıl 18 Kasım günü Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü olarak değerlendirilmektedir. AMR'ye karşı her yıl 18 Kasım günü etkinliklerle konu ile ilgili bilgilendirmeler yapılmaktadır. DSÖ tarafından da 13-19 Kasım 2017 tarihleri arasında Dünya Antibiyotik Farkındalık

haftası bağlamında etkinlikler düzenlenmiştir. Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası, bu önemli konunun farkındalığını artırmayı ve antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemek için kamu, sağlık çalışanları, çiftçiler, gıda üreticileri, veteriner hekimler ve politika yapıcılar arasındaki en iyi uygulamaları teşvik etmeyi amaçlamaktadır. DSÖ'ye bağlı tüm üye devletlerin, sağlık partnerlerinin ve öğrencilerin ve halkın bu kampanyaya katılmasını ve antibiyotik direncinin farkına varılmasına yardımcı olmayı teşvik etmektedir (67). 2009 yılından bu yana ülkemiz de katılmaktadır.

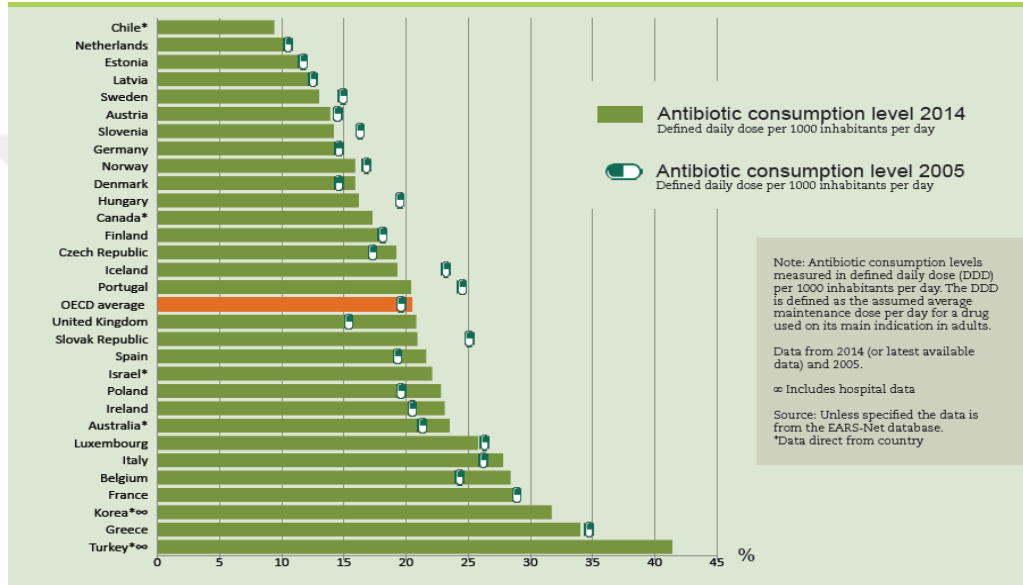
Son yıllarda Türkiye'de de antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci ile ilgili farkındalık oluşmaya başlamıştır ve konu ile alakalı çalışmalar yapılmaktadır. Antibiyotik süveyans çalışmaları yapılmakta akılcı antibiyotik kullanımı bültenleri yayınlanmaktadır. 2016'da antibiyotiklerin eczanelerden reçetesiz satın alınmalarının yasaklanmasını içeren karar ile antibiyotik kullanımını sınırlandırılma çalışmaları başlamıştır. Bununla birlikte “Akılcı ilaç Kullanımı Ulusal eylem Planı” 2014-2017 kapsamında hekimleri, eczacıları, veteriner ve diğer sağlık personellerini içeren tanıtım, düzenleme, eğitim, izleme ve değerlendirme faaliyetleri hazırlanmış, geniş çerçevede antibiyotik direncine karşı akılcı antibiyotik kullanımı ele alınmıştır (13-15).

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Ulusal Antimikrobiyal Direnç Süveyans Sistemi (UAMDSS) 2009 yılında kurulmuş, 2011 yılında veriler toplanmaya başlanmış ve ülkemizin kıyaslanabilir ve güvenli antibiyotik direnç verilerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Klinik olarak riskli mikroorganizmaların izlenmesi, AMR oranlarının belirlenmesi, enfeksiyon kontrolüne katkı sağlanması için çalışmalar yapılmaktadır (13-15).

Ülkemiz ayrıca DSÖ'nün Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Süveyans Ağı'na (CAESAR) dahil ülkeler arasında yer alıp sisteme veri gönderen ülkeler arasına katılmıştır. CAESAR, ECDC tarafından koordine edilen Avrupa Antimikrobiyal Süveyans Ağı (EARS-NET) ile birlikte çalışıp verilerini birlikte sunmaktadır. 2015 yılı verilerine göre Türkiye E. coli izolatlarında 3.kuşak sefalosporinlerde ve çoklu ilaç

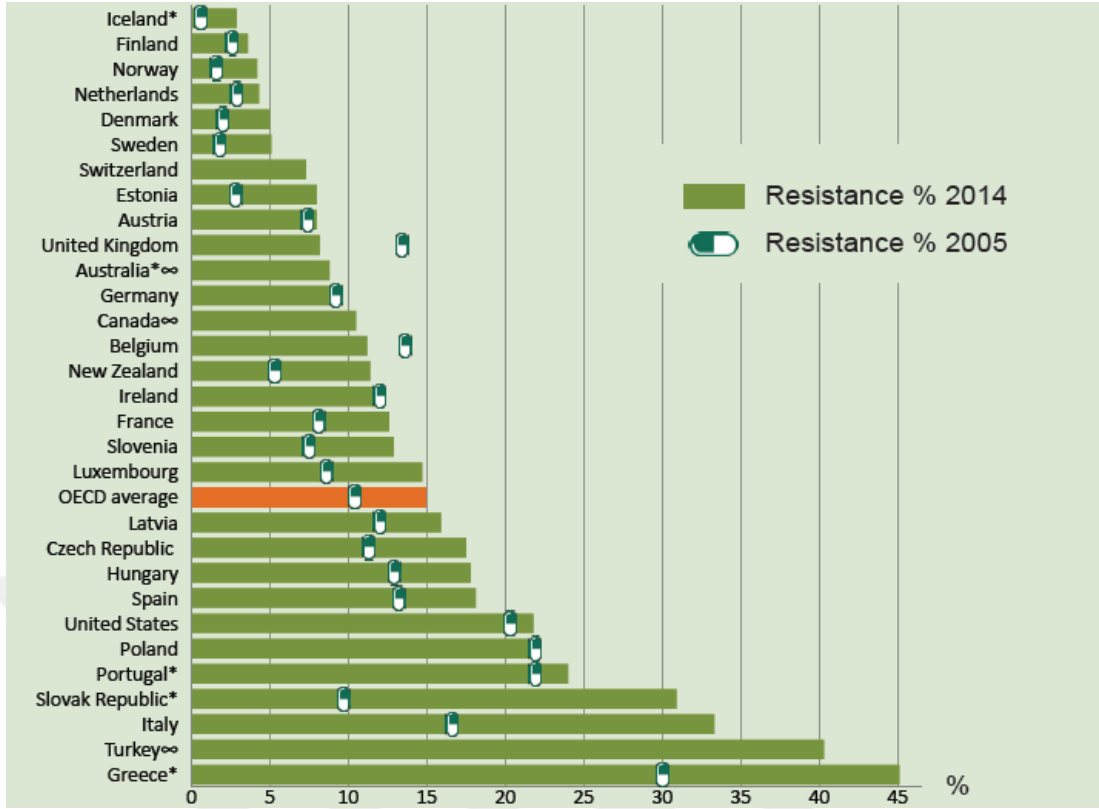
dirençli (ÇİD) Acinetobacter spp. (Karbapenem, florokinolon ve aminoglikozit dirençli)>%50: MRSA, K.pneumoniae izolatlarında 3.kuşak sefalosporinler, florokinolon, aminoglikoziler ve karbapenem dirençleri %20-%50 oranları arasındadır (68, 69).

OECD'nin 2016'da yayınladığı verilerde de Türkiye antibiyotik tüketiminde ve gelişen antibiyotik direncinde ilk sıralarda yer almaktadır (Şekil 2., Şekil 3).



Şekil 4.2.OECD 2005-2014 Antibiyotik Tüketim Oranları (57).

Antibiyotik tüketimi ve özellikle de uygunsuz kullanım, antibiyotik direncinin gelişmesini destekleyen başlıca nedenler arasındadır. 2014 yılında OECD'de antibiyotik tüketimi, her 1000 kişide 20,5 tanımlanmış günlük doz DDD olarak belirlenmiştir. En yüksek tüketen ülkedeki antibiyotik tüketimi OECD ortalamasının iki katından fazla ve en düşük tüketen ülkeden ise 4,4 kat daha fazladır. 2005 ile 2014 yılları arasında OECD ülkelerinde antibiyotik tüketimini ortalama % 4 artmıştır (57) .



Şekil 4.3. OECD 2005-2014 Antibiyotik Direnç Oranları (57).

Şekil 3’de, 2014 yılında OECD ülkeleri arasında antibiyotik direnci düzeyindeki eğilimi, 2005 yılında kaydedilen seviyelerle karşılaştırarak göstermektedir. Ortalama olarak, 2014 yılında OECD’de dirençli bir enfeksiyon tespit olasılığı yaklaşık %15’dir. En yüksek direnç seviyesine sahip üç ülkede dirençli bir enfeksiyon gelişme olasılığı, OECD ortalamasından %25 daha yüksektir ve en düşük direnç seviyesine sahip olan üç ülkeden yaklaşık 11 kat daha fazladır. 2005 ve 2014 yılları arasında, 26 OECD ülkesinin 23’ünde AMR yaygınlığı %5 oranında artmıştır (2005’te ortalama%10’dan 2014’te%15’e kadar). Belli ajanlara bakarak 3. kuşak sefalosporine dirençli E. Coli ve karbapenem dirençli K. pneumoniae en öncelikli mikroorganizmalar olarak görülmektedir. OECD ülkelerinde kaydedilen bu dirençli enfeksiyon prevalansı 3-4 kat artmıştır (57).

4.7. Antibiyotik Kullanımı ve “Defined Daily Doses (DDD)” Tanımı

Dirençle ilişkisini belirlemek için antibiyotik kullanımını ölçümlemek gerekir. Antibiyotik kullanımı için güvenilir bilgiler bulmak oldukça zordur. Antibiyotiklerin etkili olabilecekleri enfeksiyonlarda kullanılan dozları çok farklı olduğundan, “bir toplumda toplam olarak veya kişi ya da hasta başına şu kadar gram veya miligram antibiyotik kullanılmıştır” demek, her antibiyotik ayrı ayrı bildirilmediğinde anlamlı olmaz. Antibiyotikleri ayrı ayrı ele almak da her toplumda farklı antibiyotikler farklı miktarlarda kullanıldığından, çeşitli toplumlar arası bir karşılaştırma yapmaya olanak bırakmaz. Bu nedenle bu konuda verilen miktarlar için ölçüm birimi olarak, DDD kullanılır. DDD, herhangi bir ilacın başlıca endikasyonu için kullanılan ortalama günlük dozdur. DDD, gereğine göre DDD/hasta günü, DDD/taburcu olan hasta sayısı, DDD/toplumdaki 1000 kişi/gün... şeklinde kullanılabilir. Bu şekilde bir hastanede yatan hastalara günde kullanılan ortalama antibiyotik miktarı, taburcu olan hastalara kullanılmış olan ortalama antibiyotik miktarı ya da toplumda 1000 kişi için bir günde kullanılan ortalama antibiyotik miktarı verilmiş olur (67). Dünya genelinde kabul görmüş bir ölçümleme metodu olarak DSÖ'nün geliştirdiği ATC/ DDD hesaplama yöntemi yaygınlaşmakta olan ve en net sonuçlara ulaşmayı sağlayan metodudur. DSÖ bu amaçla her bir antibiyotik etkin madde için standardize edilmiş doz TGD belirlemiştir ve oluşturduğu hesaplama yöntemiyle ulusal ve uluslararası kıyaslamalara olanak sağlamaktadır. ATC/DDD yöntemi her etkin madde için belirlenen günlük tanımlanmış doz ve hasta yatışının olduğu birimdeki toplam hasta günü (hasta yatış gün sayısı olarak da tanımlanabilir) DSÖ tarafından belirlenen aşağıdaki formülde ilgili yere koyulmak suretiyle hastane ATİ 'nin belirlenmesine olanak sağlamaktadır (70). DSÖ'nün önerdiği ve veriler arası karşılaştırmayı sağlayan ATC/DDD metodolojisi ile yapılan hesaplamalarla ülkemizin 2011 antibakteriyel tüketim profili çıkarılmış ve sonuçlar “Ulusal Antibakteriyel ilaç Tüketimi Araştırma Raporu” olarak sunulmuştur (71).

$$ATİ = \frac{\text{Birimlerde Kullanılan Antibiyotik Etki Maddenin Toplam Gramı}}{\text{Etkin Maddenin Tanımlanmış Günlük Dozu * Hasta Yatış Gün Sayısı}} * 1000$$

4.8.Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlığı Türkiye’de çok eski bir uzmanlık dalıdır. Bu uzmanlık dalı ülkemizde iç hastalıklarından bağımsız klinik mikrobiyoloji ile bir arada bir branş olarak gelişmiştir ve günümüzde de bu şekilde tanınmakta olan bir uzmanlık alanıdır. Uzmanlık eğitim süresi beş senedir. Uzmanlık eğitimine hak kazanabilmek için ülkemizdeki tıp fakültelerinden birini bitirmek, ardından yabancı dil ve bilim sınavından ibaret olan tıpta uzmanlık sınavında başarılı olmak gerekmektedir. Bir enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanının en önemli avantajlarından biri hem bir klinik hem de bir laboratuvarı tek başına yürütebilme konusunda yetkili olmasıdır (40, 72, 73).

Hastanelerde tedavi gören hastaların yaş ortalamalarının ve girişimsel müdahalelerin artması, hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve immün yetmezliği olan hastaların sayısının artması, günümüzde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının üzerine düşen sorumluluk ve hizmet yükünü oldukça artırmıştır (73).

Ülkemizde 2003 yılında yürürlüğe giren Bütçe Uygulama Yönergesi ile bazı ilaçların (karbapenemler, glikopeptidler, piperasilin-tazobaktam, amfoterisin-B vb.) uygulanabilmesi için Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanının onayı istenmiştir (72).

4.9. Epidemiyoloji

Karbapenem direnci ilk olarak 1991 yılında Japonya’da *Pseudomonas aeruginosa* ’da tespit edilmiştir (74). Daha sonra 1997 yılında *K. pneumoniae* ‘da 1999 yılında *E. coli* ’de karbapenem direnci bildirilmiştir (9, 75). Bu tarihten itibaren karbapenem direnci Kore, Singapur, Tayvan, Hong Kong, Çin, Malezya, Brezilya, İngiltere, İtalya, Kanada, Birleşik Devletler, Avustralya ve Kolombiya gibi birçok ülkeden karbapenem dirençli suşlar bildirilmiştir (76-78). Hastaların bir hastaneden başka bir hastaneye sevk edilmeleri ve ülkelerarası seyahatteki artışın karbapenem direnç genlerinin coğrafi dağılımındaki önemli risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (79-82).

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar derin trakeal aspirat, balgam kültürü, kateterler, apseler, kan kültürleri, idrar ve cerrahi yara gibi farklı mikrobiyolojik örneklerden izole edilmişlerdir (11, 83-87). CRE suşlarının hastanelerde kan dolaşımı enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu gibi klinik enfeksiyonlara veya asemptomatik kolonizasyona neden olduğu bilinmektedir. Bu enfeksiyonların bir kısmı nadir sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar şeklinde bir kısmı ise yaygın salgınlar şeklinde ortaya çıkmıştır (8, 12, 88-91). Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde verilebilecek antibiyotik alternatifleri son derece kısıtlıdır ve yakın gelecekte bu sorunun çözüleceğine dair bir umut ışığı yoktur. Karbapenem dirençli mikroorganizmalar daha önce dirençli olmayan suşlardan gelişebilir (92). Geniş spektrumlu sefalosporin ve/veya karbapenem kullanımı bu patojenlerle kolonizasyon ve enfeksiyon ortaya çıkması için önemli bir risk faktörüdür. Fakat daha önce karbapenem kullanımı salt gereklilik gerektirmez (81, 86, 93).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile kolonizasyon/enfeksiyon için tespit edilen bağımsız risk faktörleri mekanik ventilasyon, diyabetes mellitus, travma, kanser, organ nakli, yoğun bakım ünitesinde yatış olması, santral venöz kateter kullanımı, karbapenem, vankomisin, kinolon, kolistin, klindamisin veya metronidazol kullanımı, diren varlığı, üremi, kronik karaciğer hastalığı, ileri yaş, nazogastrik tüp kullanımı, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skorunun yüksek olması ve genel durum bozukluğunu kapsamaktadır (7, 77, 94-102).

5. METOD VE MATERİYAL

5.1. Amacı ve Türü

5.1.1. Araştırmanın Amacı

Medipol Mega Üniversite Hastanesinde 2017 yılı içerisinde karbapenem kullanım miktarlarını antibiyotik yönetim politikası doğrultusunda kısıtlama getirerek gram negatif çomaklar üzerine etkisini incelemek ve akılcı antibiyotik kullanımına yol göstermektir. 2017 yılı içerisinde karbapenem tüketim miktarlarının kısıtlamasının karbapenem dirençli GNÇ ve maliyet üzerine etkisini görmek için bu tüketimler kısıtlama öncesi 2016 yılı ile karşılaştırıldı. Çalışma, yoğun bakım ve kemik iliği transplantasyon ünitelerinde karbapenem kullanımları ve gram negatif çomakların görülme oranları daha yüksek olduğu için bu birimler ile sınırlandırıldı.

5.1.2. Araştırmanın Türü

Bu araştırma, antibiyotik yönetim politikalarının düzenlendiği Ocak-Aralık 2016/Ocak-Aralık 2017 yılları arasındaki yatan hastaların karbapenem kullanımları ve farklı vücut bölgelerinden alınan kültür materyalleri kapsayan bir yarı deneysel çalışmadır. Müdahale, Ocak-Aralık 2017 yılları arasında karbapenem kullanımlarına kısıtlama getirilmesidir. Uygulamaya başlamadan önce yoğun bakım ve kemik iliği transplantasyon üniteleri ile rasyonel antibiyotik kullanımı konulu eğitim düzenlenerek, karbapenem (meropenem, imipenem, ertapem) grubu antibiyotiklerin kullanımına kısıtlama getirilmesi sağlandı. Kısıtlama uygulamasına geçildikten sonra diğer hekimler tarafından reçete edilen antibiyotiklerin bilgi yönetim sistemi üzerinden eczane onayına düşmeden önce Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı onayına sunulduktan sonra kullanıma başlanmasına izin verildi. Onay verilmeyen antibiyotikler enfeksiyon hastalıkları uzmanının önerileri doğrultusunda hastanın klinik ve kültür sonuçları doğrultusunda alternatif antibiyotik gruplarına yönlendirildi. Müdahalenin etkisini ölçmek için kısıtlama politikasından önceki Ocak-Aralık 2016 tarihleri arasındaki karbapenem kullanımları ve kültür materyalleri ile karşılaştırıldı.

5.2. Araştırma Sorusu

1. Karbapenem grubu antibiyotik kısıtlaması sonrası alınan kültür materyallerinde karbapenem dirençli gram negatif omaklarda kısıtlama öncesine göre azaltmakta etkili midir?
2. Karbapenem grubu antibiyotiklerin kısıltması sonrası karbapenem tüketimlerinde kısıtlama öncesine göre azaltmakta etkili midir?
3. Karbapenem grubu antibiyotiklerin kısıtlaması diğerk antibiyotik tüketim miktarlarının maliyet ve tüketim miktarlarını etkiler mi?

5.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

5.3.1. Araştırmanın Yeri

Araştırma, İstanbul’da yer alan 515 yataklı afiliye Türkiye’nin ilk özel sağlık kompleksi olma unvanı taşıyan Medipol Mega niversite Hastanesinin Genel Yoğun Bakım ve Kemikiliği Transplantasyon nitelerinde gerçekleştirilmiştir. Genel YB’si 32, Kardiyovasküler Cerrahi YB’si 26, Yenidoğan YBÜ’si 53, Koroner YB’si 22 olmak üzere toplamda 126 yoğun bakım yatağına sahip olup, Pediatri Kemikiliği Transplantasyon nitesi 11, Erişkin Kemikiliği Transplantasyon nitesi 14 yatak bulunmaktadır. Araştırmaya yatış süresinin kısa ve karbapenem antibiyotik kullanımının olmaması nedeniyle Koroner YB’si dahil edilmedi.

5.3.2. Araştırmanın Zamanı

Ocak-Aralık 2016/Ocak-Aralık 2017 tarihleri arasında yer almaktadır. 2016 yılı kısıtlama öncesi ve 2017 yılı ise kısıtlama sonrası dönem olarak tanımlandı.

5.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın örneklemini, İstanbul Medipol Üniversitesi hastanesinde Ocak-Aralık 2016/ Ocak-Aralık 2017 yılları arasında Yoğun bakım ve kemikiliği transplantasyon ünitelerinde tedavi görüp karbapenem grubu (Ertapenem, meropenem, imipenem) antibiyotik kullanan ve farklı vücut bölgelerinden alınan kültürlerde yalnızca karbapenem dirençli gram negatif çomak (E. coli, Pseudomonas aeruginosa, K., Acinetobacter baumannii vb.) üremesi saptanan etkenler çalışmaya dahil edildi. Daha önce hastane yatış öyküsü olup karbapenem kullanan ve geliş kültürlerinde GNÇ etkeni üreyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmanın yürütüldüğü Ocak 2016-Aralık 2017 yılları arasında kısıtlama öncesi 27682 karbapenem tüketim miktarı ve 849 kültür materyallerinden karbapenem dirençli gram negatif çomak saptanan 411 etken, kısıtlama sonrası 10720 karbapenem tüketim miktarı ve 755 kültür materyallerinden karbapenem dirençli gram negatif çomak saptanan 269 etken çalışmayı oluşturmaktadır.

5.5. Veri Toplama Araçları

Araştırma, etik kurul onayı ve gerekli izinler alındıktan sonra yoğun bakım ve kemikiliği transplantasyon ünitelerinde yatan hastalara ait bilgiler hastane bilgi yönetim sisteminin dinamik raporlar bölümünde yer alan veri tabanından elde edildi. Antibiyotiklerin birim fiyatları Türk İlaç Rehberinde yer alan aylık satış fiyatları dikkate alınarak hesaplandı.

Veri toplama süreci hastanemizde kullanılmakta olan PUSULA programından elde edilmiş olup, hastaların farklı vücut bölgelerinden alınan kültür materyalleri, yatış gün sayıları, karbapenem grubu antibiyotikler ve diğer antibiyotik grubu tüketim miktarları ve antibiyotiklerin aylık birim satış fiyatları dikkate alındı.

5.5.1. Hastaların Kültür Materyalleri, Üreyen Mikroorganizma ve Kültür Antibiyogramlarının Toplanması

Toplamda 1604 kültür örneklerinden 680 karbapenem dirençli gram negatif çomak saptanan veriler; Medipol Mega Üniversite Hastanesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Bölümü tarafından hastanemizde kullanılmakta olan PUSULA programından elde edildi

Antibiyotik kısıtlama öncesi ve sonrası hastaların farklı vücut bölgelerinden alınan kültür materyalinde karbapenem dirençli gram negatif çomak üremesi saptanan hasta grupları çalışmaya dahil edildi. Kısıtlama öncesi toplamda 849 kültür örneklerinden 411'i karbapenem dirençli gram negatif çomak ve kısıtlama sonrası toplamda 755 kültür örneklerinden 269'u karbapenem dirençli gram negatif çomak etkenleri çalışmaya dahil edildi.

5.5.2. Hasta Başına Düşen Karbapenem Antibiyotik Tüketim İndeksinin Hesaplanması (ATİ/DDD)

DSÖ her ilaç etkin maddesi için benzersiz bir ATC kodu tanımlamış ve bu kodlarla ilaçları sınıflandırmıştır. ATC kodu olan etkin maddelerin hemen hemen hepsi için ayrı çalışmalar ve hesaplamalar neticesinde DDD belirlenmiştir. Bir ilacın DDD'si yetişkin hastada uygun endikasyonda kullanılmasına izin verilen maksimum idame dozu ifade eder (Şekil 4).

ATC/DDD metodu ile örneklemdeki birimlerde antibiyotik kullanımları ölçülünerek antibiyotik tüketim indeksleri hesaplandı.

$$ATİ = \frac{\text{Birimlerde Kullanılan Antibiyotik Etki Maddenin Toplam Gramı}}{\text{Etkin Maddenin Tanımlanmış Günlük Dozu * Hasta Yatış Gün Sayısı}} * 1000$$

SINIF	GRUP	ATC KOD	ETKEN MADDE	DDD TGD (g)
Beta - Laktam	Karbapenemler	J01DH02	Meropenem (p)	2
		J01DH51	İmipenem (p)	2
		J01DH03	Ertapenem (p)	1
		J01DH04	Doripenem (p)	1,5

Şekil 5.1. Etkin Maddeler ve DSÖ'nün Belirlediği DDD Verileri

5.5.3. Kısıtlama Öncesi ve Sonrası Kullanılan Karbapenem Antibiyotik Maliyet Analizi

Maliyet çalışmasına evrene dahil edilen hasta gruplarının ampirik/tedavi amaçlı reçete edilen tüm antibiyotikler ve bu antibiyotiklerin miktarları ile birlikte birim fiyatları çalışmaya dahil edilmiştir. Antibiyotiklerin birim fiyatları Türk İlaç Rehberinde yer alan aylık satış fiyatları dikkate alınarak hesaplamıştır.

5.6. Uygulama

Ocak-Aralık 2016 ve Ocak-Aralık 2017 tarihleri arasında Yoğun Bakım ve Kemikilgi Transplantasyon servislerinde yatan hasta grupları incelenmiş olup 2016 yılı içerisinde karbapenem tüketimlerine herhangi bir kısıtlama getirilmezken 2017 yılı içerisinde karbapenem tüketimlerine kısıtlama getirilmiştir. Kısıtlama uygulamasına başlamadan önce yoğun bakım ve kemikilgi transplantasyon üniteleri ile rasyonel antibiyotik kullanımı konulu eğitim düzenlenerek, karbapenem (meropenem, imipenem, ertapem) grubu antibiyotiklerin kullanımına kısıtlama getirildiği bildirilmiştir. Kısıtlama getirilen antibiyotikler (karbapenem) reçete edildiğinde, bilgi yönetim sistemi üzerinden reçete edilen antibiyotikler eczane onayına düşmeden önce Enfeksiyon Hastalıkları Uzamanı onayına sunulduktan sonra kullanıma başlanmasına izin verildi.

Onay verilmeyen antibiyotikler enfeksiyon hastalıkları uzmanının önerileri doğrultusunda hastanın klinik ve kültür sonuçları doğrultusunda alternatif antibiyotik gruplarına yönlendirilerek karbapenem kullanımlarına kısıtlama uygulandı.

Antibiyotik kullanım verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden istatistiksel dinamik rapor bölümünden elde edildi. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinde gününbirlik hastalar hasta yatış gün sayısı 1 kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. DSÖ tanımlamalarına göre ACT/DDD metodolojisi ile karbapenem tüketim miktarları standardize edilerek DDD elde edildi ve ATİ belirlemek adına 1000 hasta gününe çevrildi. Hastaların farklı vücut bölgelerinden alınan kültür materyallerinden elde edilen karbapenem dirençli GNÇ patenleri incelenerek ATİ verileri ile karşılaştırılarak aralarındaki ilişki incelendi. Ayrıca karbapenem kısıtlaması sonrası diğer antibiyotik gruplarının tüketim miktarları ve birim fiyatları hesaplanarak karbapenem dışı antibiyotikler üzerine bir etki olup olmadığı değerlendirildi.

18 yaş altı birimlerde (Yenidoğan YBÜ'si ve Pediatri kemikiliği Transplantasyon Ünitesi) hastanemizde Çocuk Hastalıkları Enfeksiyon Uzmanı olmadığı için hastanın primer hekimi ile birlikte enfeksiyon kontrol uzmanı tarafından kısıtlama programı birlikte yürütüldü. Daha önce hastane yatış öyküsü olup karbapenem kullanan ve geliş kültürlerinde GNÇ etkeni üreyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

5.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler ve değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, incelendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında eşli örnekler t testi kullanıldı. Yıllara göre dirençli sayısı ile hasta başı tüketim miktarı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Yıllara göre yatan hasta, hasta gün, üriner kateter günü, ventilatör günü ve santral kateter günü karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise kikare testi kullanıldı. Nicel verilerin sonuçları ortalama $\pm$ s. hata / ortanca (min-mak) ve nitel veriler de frekans ve yüzde olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Antibiyotik tüketim miktarları DSÖ'nün belirlediği ATC/DDD metodu ile örneklemdeki birimlerde antibiyotik kullanımları ölçümlenerek antibiyotik tüketim indeksleri hesaplandı. Veriler IBM SPSS V23.0 ve Excel 2016 versiyonu ile analiz edildi.

5.8. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın uygulanabilmesi için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan etik kurul izni (Karar No:328 Tarih:15/09/2016), İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi Başhekimliğinden kurum izni (Ek 1) alınmıştır. Hastaların çalışmaya dair bilgileri yapılan bu çalışma için kullanılmış ve gizlilik ilkesi gözetilmiştir

6. BULGULAR

Bu bölümde, araştırmaya katılan hastalardan toplanan verilerin analizi sonucunda elde edilen bulgulara yer verildi. Ocak-Aralık 2016/Ocak-Aralık 2017 tarihleri arasında yatan hastalardan analiz sonucunda kriterlere uygun 1604 adet kültür alınmış ve alınan bu kültür sonuçlarından her iki yılın toplamında 680 karbapenem dirençli gram negatif çomak izole edildi (Tablo 3).

Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımları

Yaş	Ortalama (sd)	Medyan (Kartillerarası Aralık)	Minimum	Maximum
Kısıtlama Öncesi	47,5	61	0	98
Kısıtlama Sonrası	53	45	0	96
Toplam	51	49	0	98

Cinsiyet	Kısıtlama Öncesi	Kısıtlama Sonrası	Test İstatistiği*	p
Erkek	171 (60,2)	162 (62,1)	0,197	0,657
Kadın	113 (39,8)	99 (37,9)		

*Kikare test istatistiği

Tablo 6. 1.'de hastaların demografik özelliklerine ait bulgulara yer verildi.

Hastalar 0 ile 98 yaş arasında olup genel yaş ortalaması 51 (min:0, max:98) olarak saptandı. Hastaların %61,1'i erkek (n=333), %38,8 'i kadın (n=212) idi. Cinsiyet dağılımlarında yıllara göre farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6.2. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

	Kısıtlama Öncesi	Kısıtlama Sonrası	z	p
Yatan Hasta	47 (23,5- 69,3)	63,5 (20,5- 74)	-1,509	0,191
Hasta Günü	450 (267,3- 540)	452 (251- 544,5)	-0,238	0,598
Üriner Kateter Günü	72 (0- 331)	61 (0- 341,8)	-0,191	0,902
Ventilatör Günü	194 (0- 308,3)	206 (0- 355,3)	-0,755	0,644
Santral Kateter Günü	220,5 (152,3- 276,5)	235 (152,5- 293,8)	-0,621	0,484

Ortanca (Q1-Q3), z test istatistiği

Tablo 6. 2. 'de hastaların tanımlayıcı özelliklerine yer verildi.

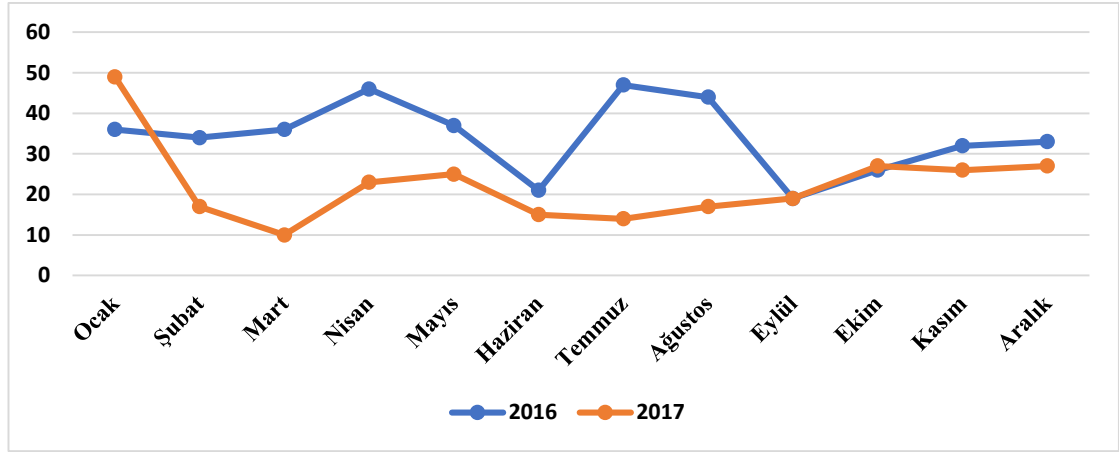
Yatış günü, üriner kateter, mekanik ventilatör ve santral kateter kullanımı açısından kısıtlama öncesi ve sonrasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6.3. Kısıtlama Öncesi ve Sonrası Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Aylara Göre Dağılımları

Yıllar	Aylar												Genel Toplam
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Kısıtlama öncesi	36	34	36	46	37	21	47	44	19	26	32	33	411
Kısıtlama sonrası	49	17	10	23	25	15	14	17	19	27	26	27	269
Genel Toplam	85	51	46	69	62	36	61	61	38	53	58	60	680

Tablo 6. 3.'de Karbapenem dirençli gram negatif çomakların aylara göre dağılımlarına yer verildi.

Kısıtlama öncesi karbapenem dirençli gram negatif çomak %48 (n:849) iken kısıtlama sonrası, %36'sı (n:755) karbapenem dirençli gram negatif çomak izole edildi.



Şekil 6.1. Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Yıllar Arası Dağılımları

Tablo 6.4. Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Aylara Göre Dağılımları

	Genel												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Toplam
Kısıtlama Öncesi	36	34	36	46	37	21	47	44	19	26	32	33	411
Acinetobacter spp.	10	15	16	10	15	3	19	22	8	9	11	11	149
Enterobacter spp			1	3	6	3	2	1					16
Escherichia coli		1		1		1						1	4
Klebsiella spp.	14	13	13	23	11	12	17	8	7	7	15	11	151
Morganella spp.												1	1
Proteus mirabilis							1					1	2
Pseudomonas aeruginosa	12	5	6	9	5	2	8	13	4	10	6	8	88
Kısıtlama Sonrası	49	17	10	23	25	15	14	17	19	27	26	27	269
Acinetobacter spp.	21	3	4	15	20	9	6	10	8	11	13	11	131
Enterobacter spp		1					1				2	1	5
Escherichia coli	2	1									1	1	5
Klebsiella spp.	15	5	5	4		1	4	3	2	10	4	3	56
Proteus spp									1		1	1	3
Pseudomonas aeruginosa	11	7	1	4	5	5	3	4	8	6	4	10	72
Serratia marcescens											1		1
Genel Toplam	85	51	46	69	62	36	61	61	38	53	58	60	680

Tablo 6. 4.'de Karbapenem dirençli gram negatif çomakların dağılımlarına yer verildi.

Kısıtlama öncesi alınan kültür materyallerinde en sık saptanan gram negatif çomak *Acinetobacter* spp. 149 (%96) iken bunları *Klebsiella* ss.151 (%48), *Pseudomonas aeruginosa* 88 (%47) suşların takip ettiği görüldü. Kısıtlama sonrası alınan kültür materyallerinde en sık saptanan gram negatif çomak *Acinetobacter* spp.131 (%92) iken bunları, *Pseudomonas aeruginosa* 72 (%40) *Klebsiella* spp. 'nin 56 (%25) suşlarının takip ettiği görüldü. Kısıtlama sonrasında en sık görülen gram negatif çomak dağılımlarında azalma olduğu saptandı.

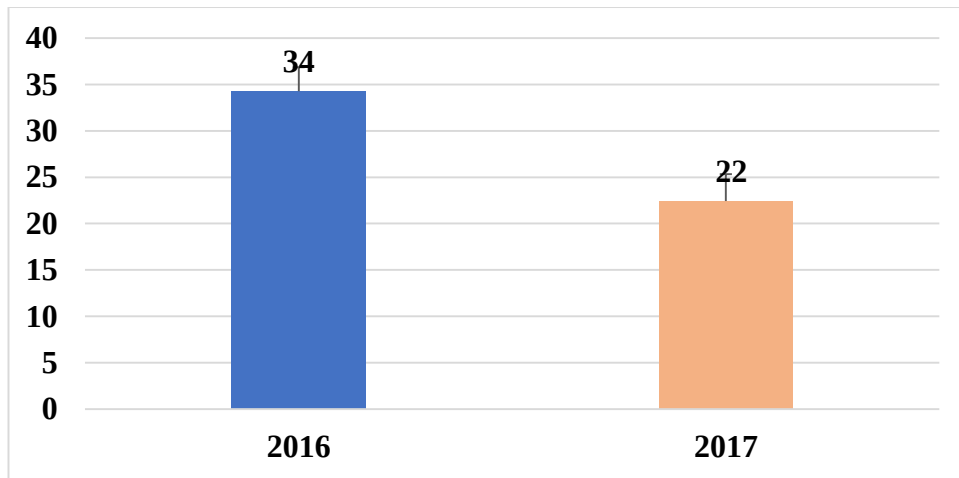
Tablo 6.5. Karbapenem Kısıtlamasının Dirençli Gram Negatif Çomak Üzerine Etkisi

	Ortalama $\pm$ S. Hata	t	p
Kısıtlama öncesi	34,25 $\pm$ 2,60	3,00	0,012*
Kısıtlama sonrası	22,42 $\pm$ 2,91		

*p<0,05

Tablo 6. 5.'de Karbapenem kısıtlamasının dirençli gram negatif çomak üzerine etkisine yer verilmiştir.

Kısıtlama öncesi hastalardan alınan kültür materyallerinden izole edilen karbapenem dirençli gram negatif çomaklar ortalama 34,25 $\pm$ 2,60 iken kısıtlama sonrası ortalama 22,42 $\pm$ 2,91 olarak saptanmış ve fark anlamlı bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 6.2. Kısıtlama Öncesi ve Sonrası Ortalama ve Standart Hata Grafiği

Tablo 6.6. Kültür Materyallerinden  zole Edilen Karbapenem Dirençli Gram Negatif  omakların Dağılımları

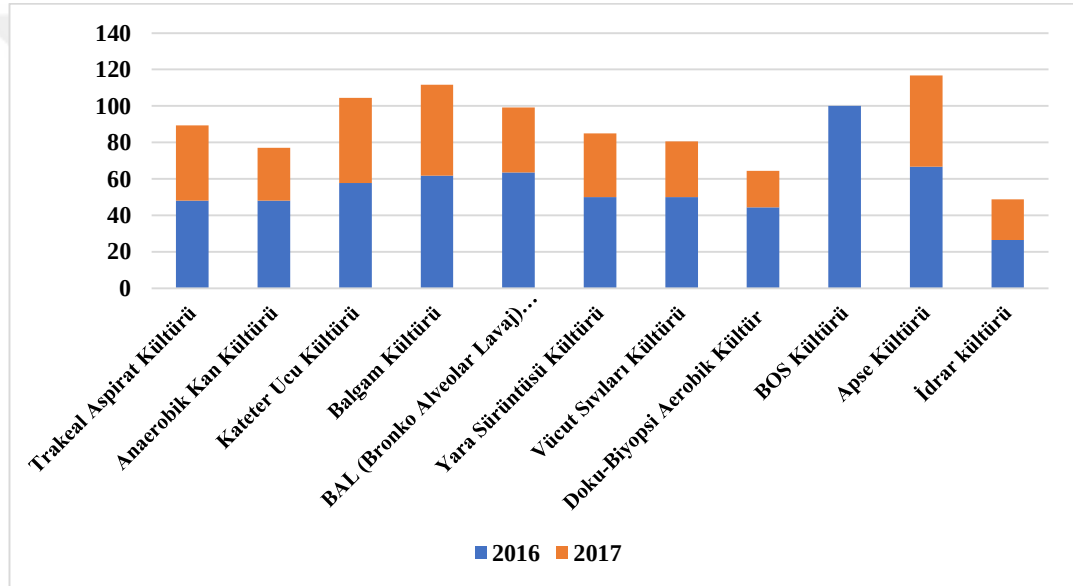
Kültürler	Zaman	Direnç n (%)	Duyarlı n (%)	Ki-kare	P
Kan Kültürü	�nce	108 (58)	117 (52)	16,465	0,001**
	Sonra	63 (29,2)	153 (70,8)		
Apse Kültürü	�nce	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-
	Sonra	1 (50)	1 (50)		
Bronkoalveoler Lavaj Kültürü	�nce	28 (63,6)	16 (36,4)	7,582	0,006**
	Sonra	26 (35,6)	47 (64,4)		
Balgam Kültürü	�nce	29 (63)	17 (37)	0,007	0,933
	Sonra	8 (57,1)	6 (42,9)		
BOS Kültürü	�nce	4 (100)	0	-	-
	Sonra	0	1 (100)		
Doku-Biyopsi Aerobik Kültür	�nce	4 (44,4)	5 (55,6)	0,525	0,301
	Sonra	1 (20)	4 (80)		
�drar kültürü	önce	27 (26,5)	75 (73,5)	0,183	0,669
	Sonra	14 (22,2)	49 (77,8)		
Kateter Ucu kültürü	önce	30 (57,7)	22 (42,3)	0,776	0,379
	Sonra	21 (46,7)	24 (53,3)		
Trakeal Aspirat kültürü	önce	147 (49)	153 (51)	2,719	0,12
	Sonra	109 (42,4)	148 (57,6)		
Vücut Sıvıları kültürü	önce	14 (50)	14 (50)	1,751	0,186
	Sonra	11 (30,6)	25 (69,4)		
Yara Sürüntüsü kültürü	önce	18 (50)	18 (50)	1,272	0,259
	Sonra	15 (34,9)	28 (58,2)		

****p<0,05**

Tablo 6. 6.'da Kültür materyallerine göre gram negatif çomakların direnç dağılımlarına yer verildi.

Kan kültürleri incelendiğinde 2016 yılında direnç oranı %58 iken 2017 yılında direnç oranı %29 olarak elde edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bronkoalveoler lavaj kültürü 2016 yılı içerisinde %63,6 iken 2017 yılında %35,6'dır ve bu oranlar arasında fark saptandı ($p<0,006$).

Trakeal Aspirat Kültürü, Kateter Ucu Kültürü, Balgam Kültürü, Yara Sürüntüsü Kültürü, Vücut Sıvıları Kültürü, Doku-Biyopsi Aerobik Kültür, BOS Kültürü, Apse Kültürü, İdrar kültürleri kısıtlama öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p\geq 0,05$)



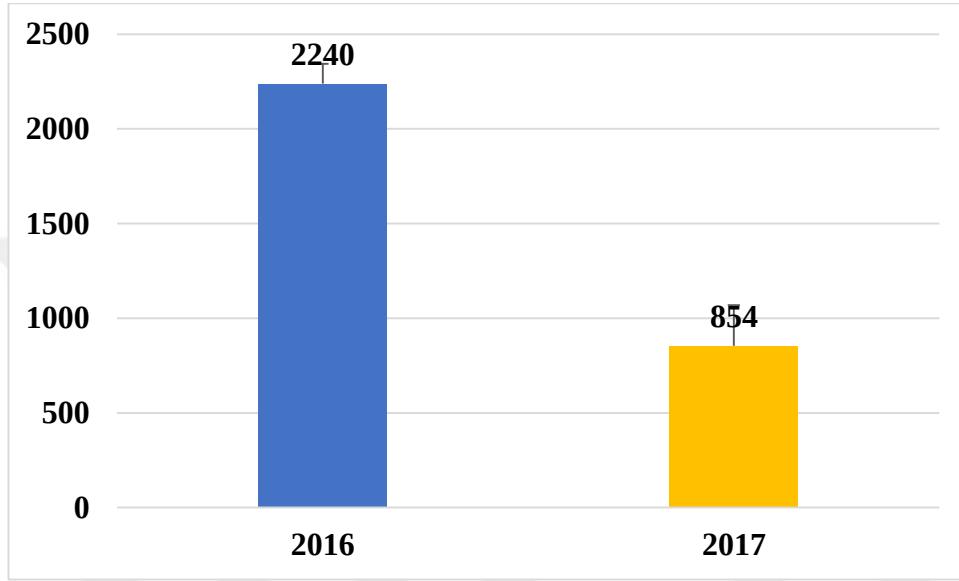
Şekil 6.3. Kültür Materyallerinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli Gram Negatif Çomakların Dağılımları

Tablo 6.7. Karbapenem Antibiyotik Tüketim İndeksinin Karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ S. Hata	t	p
Kısıtlama Öncesi	2239,94 $\pm$ 104,056	5,856	p<0,001
Kısıtlama Sonrası	853,64 $\pm$ 215,16		

Tablo 6. 7.'de Hasta başına düşen karbapenem antibiyotik tüketim indeksinin karşılaştırılmasına (ATİ) yer verildi.

Kısıtlama öncesi ortalama ATİ değeri $2239,94 \pm 104,056$ TGD/1000-YG iken kısıtlama sonrası ortalama ATİ değeri $853,64 \pm 215,16$ TGD/1000-YG olarak saptandı. Uygulanan kısıtlama sonucunda meydana gelen ATİ değerinde azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$)



Şekil 6.4. Karbapenem Tüketim Miktarlarına Ait Ortalama ve S. Hata Grafiği

Tablo 6.8. Antibiyotik Tüketimi İle Antibiyotik Direnç İlişkisi

	Tüketim
Direnç	$r=0,641$; $p=0,025$

r: Spearman korelasyon katsayısı

Karbapenem grubu antibiyotiklerin kısıtlanması sonrası karbapenem dirençli gram negatif çomak oranlarında pozitif yönlü orta düzey istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,641$; $p<0,05$).

Tablo 6.9. Antibiyotik Tüketim Maliyetlerinin Karşılaştırılması

Yıl	Ortanca	Kartiller arası Aralık	Minimum	Maksimum	z	p
Kısıtlama Öncesi	67.927 ₺	3823501	682 ₺	5.597.061 ₺	-1,610	0,147
Kısıtlama Sonrası	76.554 ₺	348198	1.104 ₺	3.852.682 ₺		

Tablo 6. 9.'da Antibiyotik tüketim maliyetlerinin karşılaştırılmasına yer verildi.

Kısıtlama öncesi ortanca harcama miktarı 67.927 ₺ iken kısıtlama sonrası toplam harcama miktarı 76.554 ₺ olarak elde edildi ve ortanca değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Kısıtlama öncesi toplam harcama miktarı 10.089.963 ₺ iken kısıtlama sonrası toplam harcama miktarı 7.376.913 ₺ olarak elde edildi.

Tablo 6.10. Antibiyotik Tüketim Miktarlarının Karşılaştırılması

Yıl	Ortanca	Kartiller arası Aralık	Minimum	Maksimum	z	p
Kısıtlama Öncesi	5074	11672	39	27682	-1,449	0,107
Kısıtlama Sonrası	5156	9272	86	24333		

Tablo 6. 10.' da Antibiyotik tüketim miktarlarının karşılaştırılmasına yer verildi.

Kısıtlama öncesi antibiyotiklerde ortanca tüketim miktarı 5074 iken kısıtlama sonrası toplam antibiyotik tüketim miktarı 5156 olarak elde edildi ve ortanca değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Kısıtlama öncesi toplam antibiyotik tüketim miktarı 141751 iken kısıtlama sonrası toplam antibiyotik tüketim miktarı 117031 olarak elde edildi.

Tablo 6.11. Karbapenem Kısıtlama Politikasının Diğer Antibiyotik Tüketim Maliyetleri Üzerine Etkisi

Antibiyotik Sınıflandırmaları	Sonuç	Değişim
Karbapenemler	<u>AZALMA</u>	60,9%
Linkozamidler		56,3%
1. Kuşak Sefalosporinler		51,5%
Antiviral		40,5%
Oksazolidinonlar		32,7%
Glisilsiklin		31,2%
3. Kuşak Sefalosporinler		29,3%
Antifungallar		28,8%
Florokinonlar		26,2%
Antibakteriyal		20,4%
Polimiksinler		5,9%
4. Kuşak Sefalosporinler		5,2%
2. Kuşak Sefalosporinler	<u>ARTMA</u>	61,9%
Makrolitler		52,7%
Penisilinler ve Beta Laktamaz İnhibitörü		48,9%
Aminopenisilinler		31,2%
Lipopeptitler		20,6%
Aminoglikozidler		15,3%
Glikopeptitler		0,6%

Tablo 6. 11.'de Karbapenem kısıtlama politikasının diğer antibiyotik tüketim maliyetleri üzerine etkisine yer verildi.

Karbapenem kısıtlaması sonrası karbapenem kullanım maliyetlerinde %60,9, linkozamidlerde %56,3 ve 1. Kuşak sefalosporinlerde %51,5 azalma görülürken kısıtlama uygulanmayan diğer antibiyotiklerde özellikle 2. Kuşak sefalosporinde %61,9, Makrolitlerde %52,7 ve Penisilin ve Beta Laktamaz İnhibitörlerinde %48,9 artış olduğu saptandı.

7. TARTIŞMA

Karbapenem dirençli Gram (-) bakteriler hem morbidite hem de mortalite artışına yol açması nedeniyle ciddi bir sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların etkenidir ve son dönemlerde tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün düzenlediği raporda antibiyotik direncindeki global yükselişin hasta ve toplum sağlığını tehdit ettiği vurgulanmıştır

Günümüzde GNÇ'lere karşı en önemli ajan olarak karbapenem antibiyotikler kabul edilmektedir. GSBL salgılayan enterik bakterilere karşı yaygın kullanımı mevcuttur (103). Fakat güçlü etkiye sahip bu antibiyotik grubunun pratikte artış gösteren karbapenemazlar nedeniyle direnç oranları artarken etkinliği azalmaktadır (103).

Çalışmamızda; Kısıtlama öncesi alınan kültür materyallerinde en sık saptanan gram negatif çomaklar arasında ilk sırada *Acinetobacter* spp. (%96) ve bunları *Klebsiella* spp. (%48), *Pseudomonas aeruginosa* (%47) takip etmiş iken kısıtlama sonrası alınan kültür materyallerinde en sık saptanan gram negatif çomak *Acinetobacter* spp. (%92) ve bunları, *Pseudomonas aeruginosa* (%40) *Klebsiella* spp. 'nin (%25) takip ettiği izlendi. Her iki grupta da alınan kültür materyallerinde *Acinetobacter* spp. en sık saptanan gram negatif çomak iken bunları *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* takip ettiği görüldü.

Ergönül ve arkadaşları tarafınca 2016'da yapılan 17 yoğun bakım ünitesini kapsayan çalışmalarında, *Acinetobacter baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24) ile sık saptanan gram negatif bakteriler olmuştur. Bunları *P. aeruginosa* (%9), *Enterobacter cloacae* (%4) olarak takip etmiştir (104).

Matur ve arkadaşlarının 2014'de üst düzey travma merkezinde yaptıkları çalışmada *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* en sık saptanan gram negatif bakteriler iken bunları *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. coli* takip etmiştir (105).

Tabah ve arkadaşlarının 2012’de; 24 ülke ve 167 yoğun bakımı içeren çalışmalarında %57,6 oranında saptanan gram negatif bakteriyemilerde en sık saptanan etkenler sıklık sırasına göre; *Acinetobacter baumannii* (%12,2), *K. pneumoniae* (%11,9), *Pseudomonas aeruginosa* (%11), *E. coli* (%7,4), *Enterobacter spp* (%6,7)’dir (106).

Çalışmamızda, kısıtlama öncesi hastalardan alınan kültür materyallerinden izole edilen karbapenem dirençli gram negatif çomaklar ortalama $34,25 \pm 2,60$ iken kısıtlama sonrası ortalama $22,42 \pm 2,91$ olarak saptandı ve fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). Karbapenem grubu antibiyotiklerin kısıtlanması sonrası karbapenem dirençli gram negatif çomak oranlarında pozitif yönlü orta düzey istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r= 0,641$; $p<0,05$).

Karbapenem kısıtlamasının etkilerini araştıran ülkemizden son yıllarda yapılan bir diğer çalışma, Öğütlü ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayımlanan ve YBÜ’ünde karbapenem kısıtlamasının *Acinetobacter spp.* enfeksiyon prevalansı üzerindeki etkisini irdeleyen araştırmadır. 2001 ve 2013 yılları arasında YBÜ’ünde karbapenemin kısıtlandığı ve serbest bırakıldığı dönemler kıyaslanmış, karbapenemin kısıtlandığı dönemde karbapenem dirençli *Acinetobacter baumani* enfeksiyonlarında anlamlı oran da azalma tespit edilmiştir. Ülkemiz YBÜ’lerinin en önemli sorunu olan *Acinetobacter baumani* ile enfeksiyonları işle mücadelelerinde karbapenem kısıtlamasının ne kadar etkili bir yol oynayabileceği bu çalışma ile görülmektedir (107).

Çalışmamızda, azalan karbapenem kullanımı bronkoalveoler lavaj ve kan kültürlerinden izole edilen karbapenem direnç sayısı ile korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,05$).

Altınsoy ve arkadaşları Ankara’da 4 üniversite hastanesi ve bir eğitim araştırma hastanesi olmak üzere 5 büyük ölçekli hastanede yaptıkları çalışmada 2001 ve 2005 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen 14 bin 233 etkenin antimikrobiyal direnç profillerini kıyaslanmış ve antibiyotik tüketim hızlarını analiz etmişlerdir.

Araştırmacılar azalan karbapenem tüketiminin karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp ile korelasyonunu göstermişlerdir (108).

Çalışmamızda; enfeksiyon hastalıkları uzmanının karbapenem kısıtlaması sonrasında ATİ değeri $2239,94 \pm 104,056$ 'den ATİ değeri $853,64 \pm 215,16$ istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$).

İnan ve arkadaşlarının enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılan hasta grubunda konsültasyon yapılmayanlar ile kıyaslandığında akılcı antibiyotik tüketimlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uygun olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun antibiyotik kullanımının daha akılcı olması noktasında faydalı olduğu gösterilmiştir (109).

Tunger ve arkadaşları tarafından Manisa Celal Bayer Üniversitesinde yapılan bir araştırmada 2006 yılının ilk altı ayındaki antibiyotik tüketimi ile bütçe uygulamalı talimatı öncesi bir dönemi kıyasladıkları çalışmalarında enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından yapılan prospektüs aktif günlük sürveyans verilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda antibiyotik kullanım hızının %16,6 dan %11,3 ($p<0,001$) gerilediği ve antibiyotik kısıtlama politikası ile rasyonel antibiyotik tüketiminin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca profilaktik antibiyotik tüketiminin de azaldığı ($p<0,001$) saptanmış (110).

Çalışmamızda; karbapenem kısıtlama öncesi ATİ değeri $2239,94 \pm 104,056$ iken kısıtlama sonrası ATİ değeri $853,64 \pm 215,16$ saptandı. Uygulanan kısıtlama sonucunda meydana gelen ATİ değerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Karbapenem grubu antibiyotiklerin kısıtlanması sonrası karbapenem dirençli gram negatif çomak oranlarında pozitif yönlü orta düzey istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r= 0,641$; $p<0,05$).

Abdallah ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da 2017 yılında yayımladıkları araştırmalarında YBÜ'sinde karbapenem kısıtlamasının karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyon hızı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kısıtlama

öncesi dönem Mayıs-Temmuz 2016 ve kısıtlama dönemi Eylül-Kasım 2016 karşılaştırıldığında karbapenem tüketiminin 28,4 DDD/1000 hasta gününden 11,67 DDD/1000 hasta gününe azaldığı ($p=0,012$) ve YBÜ'sinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'da ki meropenem direnç oranının %74,1 dan %30 ($p=0,012$), imipenem direnç oranının %76 dan %38,5 ($p=0,019$) gerilediği saptanmıştır. Ayrıca karbapenem kısıtlaması sonrası *Pseudomonas aeruginosa* diğer antibakteriyal ajanlara karşı direnç oranlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada karbapenem kısıtlamasının kısa sürelerde de olsa *Pseudomonas aeruginosa* da karbapenem direncinin önüne geçmede etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir (111).

Sistanizad ve arkadaşlarının Tahran'da bir üniversite hastanesinin 21 yataklı YBÜ'sinde yaptıkları araştırmalarında Ocak 2011 de başlattıkları karbapenem kısıtlaması sonrası karbapenem tüketiminde 6,86'dan 2,75 DDD/100 hasta gününe (%60) azalma saptanmış, kısıtlama süresi olan 6 ay sonunda *Pseudomonas aeruginosa*'da imipenem duyarlılık oranlarında anlamlı artış ($p=0,01$) saptanmıştır. Ayrıca çalışma süresinde *Klebsiella* ve *Acinetobacter* cinsi bakterilerin imipenem hassasiyet oranlarının değişmediği bildirilmiştir (112).

Pakyz ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri'nde karbapenem kısıtlaması uygulanan ve uygulanmayan 22 üniversite hastanesinde karbapenem dirençli PSA üzerindeki etkilerini irdelemişlerdir. 2002'den 2006 ya uzanan sürecin retrospektif değerlendirildiği araştırmada karbapenem kısıtlaması uygulanan 8 hastanede anlamlı oranda daha az karbapenem tüketildiği ($p=0,04$) ve anlamlı oranda daha düşük karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* insidans hızı ($p=0,01$) bildirilmiştir (113). Sonuç olarak karbapenem kısıtlamasının *Pseudomonas* 'da karbapenem direnç oranlarının düşürülebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, kısıtlaması sonrası karbapenem kullanım maliyetlerinde %60,9, linkozamidlerde %56,3 ve 1. Kuşak sefalosporinlerde %51,5 azalma görülürken kısıtlama uygulanmayan diğer antibiyotiklerden 2. Kuşak sefalosporin %61,9, Makrolitler %52,7 ve Penisilin ve Beta Laktamaz İnhibitörler %48,9 artış olduğu görüldü.

Arda ve arkadaşlarının İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde bütçe uygulama talimatı (BUT) devreye girmeden önce ve girdikten sonraki Mart -Ekim 2002/Mart-Ekim 2003 arası dönemleri kıyasladıkları çalışmalarında kısıtlanan antibiyotik gruplarında toplam antibiyotik maliyetlerinde %19,6 azalma saptanmış, kısıtlanmayan antibiyotiklerde ise artış gözlendiği rapor edilmiştir. (18).

Özgenç ve arkadaşlarının ege bölgesindeki 8 üniversite ve eğitim araştırma hastanesinde yürüttükleri araştırmalarında tarihinde BUT sonrası durumu değerlendirmek için 16 Ocak 2016 tarihinde yaptıkları nokta prevelans araştırmalarında antibiyotik kısıtlama uygulamaları neticesinde hastaların rasyonel antibiyotik kullanma oranlarının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu sonucuna varmışlar (114).

Özkurt ve arkadaşlarının 1200 yataklı Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde yürüttükleri çalışmalarında 2001 yılına ait antibiyotik tüketim hızı % 52 den 2004 yılında %36 gerilediği ($p<0,001$) ve uygun antibiyotik kullanım oranının %56 dan % 66 ($p<0,05$) ya arttığı saptanmıştır (115).

Tüm bu örnekler antibiyotik kısıtlama politikalarının uygulandığında, antibiyotik tüketim hızları ile birlikte çoğul dirençli mikroorganizmaların ve antibiyotik tüketim maliyetlerin azaltılabileceğine dair ülkemizde yapılan araştırmalara örnek olarak verilebilir.

En geniş bilinen spektrumlu antibiyotik gruplarından olan karbapenem kullanımının artması ile karbapenem enfeksiyonlarının artışı paralellik gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle özellikle karbapenem kısıtlama politikalarının geliştirilmesi karbapenemler yerine başka sınıftan antibiyotik(lerin) kullanılması önem arz etmektedir.

Ülkemizde ve yurt dışı örneklerde de görüldüğü gibi karbapenem kısıtlama uygulamalarının YBÜ'sinde CRE, pseudomonas aeruginosa, acinetobacter baumannii izolatlarında karbapenem direncinin azaltılabileceği görülmektedir.

8. SONUÇ

Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı hastanelerde direnç gelişimi ile birlikte enfeksiyonların gelişimi sonucunda tedavi süreçlerinin zorlaşmasına, hastanede kalış sürelerinin uzamasına, mortalite/morbidite artışlarına ve maliyetlerin yükselmesine büyük oranda katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda, 2017 yılında antibiyotik yönetim politikası ile karbapenem tüketim miktarlarını geçmiş yıllara göre kontrol altına alarak, 2016 yılı karbapenem dirençli mikroorganizmalar ile maliyet değişimlerinin incelenmesi sonrasında aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Araştırmamızın sonucunda;

- Toplum kökenli ve sağlık bakımından kaynaklı enfeksiyonların önemli etkenleri arasında yer alan gram negatif çomaklar (*Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) kısıtlama politikası sonrası direnç oranlarını azaltarak sağlık bakımından kaynaklı enfeksiyonların da önüne geçilebileceğini göstermiş olduk.
- Karbapenem dirençli gram negatif çomaklar kan kültürü, bronkoalveol lavajlarda, balgam kültürü, apseler, idrar gibi farklı mikrobiyolojik materyallerden izole edildiği ve GNÇ etkenlerinin kan dolaşımı enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni gibi klinik enfeksiyonlara neden olduklarını bilmekteyiz. Yapmış olduğumuz çalışmamızda kısıtlaması sonrası hastalardan alınan kan kültürleri ve bronkoalveol lavajlarda azalma göstererek kan dolaşımı enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömonilerin azalmasını sağlayabileceğimizi kanıtlamış olduk.
- 2017 yılında alınan kültür materyal sonuçlarında karbapenem dirençli gram negatif çomak suşlarında, 2016 yılına göre azalma izlendiği ve uygulanan kısıtlama politikasının karbapenem dirençli gram negatif çomaklar üzerinde etkili olduğunu göstermiş olduk.
- 2017 yılında karbapenemlere getirilen kısıtlama sonrası, hasta başına düşen karbapenem tüketim miktar ve maliyetlerinde azalma görülmesi uygulanan kısıtlama politikasının sadece karbapenem tüketim miktar ve maliyetleri üzerinde etkili

olduğunu gösterirken, diğer antibiyotiklerin tüketim miktar ve maliyetlerinde artış olması uygulamış olduğumuz antibiyotik yönetim politikasının yeterli olmadığını göstererek yeniden akılcı antibiyotik yönetim politikasının gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya koydu.

Genel olarak çalışmamızda, akılcı antibiyotik yönetimi ile farkındalık yaratarak sağlık bakımı kaynaklı enfeksiyonlara neden olan karbapenem dirençli gram negatif çomakların azaltılmasının hastane enfeksiyon/kolonizasyonlarını azaltarak hastanelerde maliyet etkin politikalar oluşturabileceğimizi kanıtlamış olduk.

Araştırmadan Çıkan Sonuçlar Doğrultusunda Aşağıdaki Öneriler Getirilmiştir:

- Antibiyotik kontrol komitesi ve hastane yöneticilerinin halı hazırda yürütmekte oldukları antibiyotik yönetim politikalarını gözden geçirmeleri gerekmektedir.
- Antibiyotik yönetim politikalarının yazılı halde bulundurulmasının yanı sıra antibiyotik tüketim ve direnç paternlerinin izlenmesini sağlayacak, yönetim tarafından desteklenmiş bir alt yapının (otomasyon) oluşturulması.
- Kültüre dayalı tedavi basamaklarının planlanması bu sürecin laboratuvar ve hastane bilgi yönetim sistemine entegre bir şekilde yürütülmesi.
- Antibiyotik tüketim miktar/maliyet ve hastanenin mikroorganizma haritasının çıkarılarak takiplerinin düzenli olarak yapılması yönetim ve diğer multidisiplin ekipler ile paylaşılması (yazılı, yüz yüze, toplantı şeklinde).
- Antibiyotik kısıtlama uygulamasının hekimlerin inisiyatifine bırakılmaması Enfeksiyon kontrol uzmanı, Eczane ve hastane bilgi yönetim sistemine entegre bir şekilde yürütülmesi. Enfeksiyon kontrol uzmanının her koşulda onay erişim kolaylığının sağlanması.
- Mevcut lokal tedavi rehberlerinin hekimlerin antibiyotik kullanma davranışını uyumun takip edilmesi, oluşturulan rehberin kullanımı ve sonuçları antibiyotik kontrol komitesi tarafından belli zaman aralığında değerlendirilmelidir.
- Antibiyotik kullanım rehberlerinin (algoritmalar dahil) sistem üzerine tanımlanması ve erişim kolaylığının sağlanması.

9. KAYNAKLAR

1. Şardan Çetinkaya Y. Antibiyotik kontrol komitesinin işlevi ve kontrollü antibiyotik kullanımı. *Ankem Derg.* 2004;18(Suppl 2):S56-S8.
2. Bakır M. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. *Klimik Derg.* 2001;14:95-101.
3. Özgüneş İ. Akılcı antibiyotik kullanımında hastane pratiğinde sorunlar. *Aknem Dergisi.* 2005;19(2):9-185.
4. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(10):1232-40.
5. Slama TG, Amin A, Brunton SA, File TM, Milkovich G, Rodvold KA, et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. *The American journal of medicine.* 2005;118(7):1-6.
6. Struelens MJ. Multidisciplinary antimicrobial management teams: the way forward to control antimicrobial resistance in hospitals. *Current opinion in infectious diseases.* 2003;16(4):305-7.
7. Chang H-J, Hsu P-C, Yang C-C, Kuo A-J, Chia J-H, Wu T-L, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2011;44(2):125-30.
8. Hong T, Smith Moland E, Abdalhamid B, Hanson ND, Wang J, Sloan C, et al. *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2005;40(10):e84-e6.
9. MacKenzie F, Forbes KJ, Dorai-John T, Amyes S, Gould IM. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *The Lancet.* 1997;350(9080):783.
10. Kwak YG, Choi S-H, Choo EJ, Chung J-W, Jeong J-Y, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microbial Drug Resistance.* 2005;11(2):165-9.
11. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

strains in an Israeli hospital. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007;51(8):3026-9.

12. Koh TH, Wang GCY, Sng L-H. Clonal spread of IMP-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* in two hospitals in Singapore. Journal of clinical microbiology. 2004;42(11):5378-80.

13. E. S. Antimikrobiyal Kullanımının Yönetimi: Sorun Nedir? Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni. 2016 Mart;3(3).

14. M. K. Akılcı Antibiyotik Kullanımı, Türkiye Verileri ve Hedefler. 2016;31 ANKEM Akılcı Antibiyotik kul 35 İm Kongresi; Muğla-Türkiye.

15. TİTCK UAİTSDA. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı. 2014(Report No.: 978-975-590-546 2. 12. TİTCK.).

16. Gazete. TCR. Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı Sayı: 25011 2003.

17. Hoşoğlu S, Esen S, Ozturk R, Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. European journal of clinical pharmacology. 2005;61(10):727.

18. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, Tasbakan M, Pullukcu H, Tunger A, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. Journal of Infection. 2007;55(1):41-8.

19. WHO. Antimicrobial Resistance;Global Report on Surveillance. 2014:1-257.

20. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. International Journal of Medical Microbiology. 2013;303(6-7):388-95.

21. Rodrigues AT, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. International journal of antimicrobial agents. 2013;41(3):203-12.

22. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. New England Journal of Medicine. 2013;368(4):299-302.

23. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clinical Microbiology and Infection. 2009;15(s3):12-5.

24. Rodríguez-Rojas A, Rodríguez-Beltrán J, Couce A, Blázquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013;303(6-7):293-7.
25. WHO. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001.
26. Çek M, Tandoğdu Z, Naber K, Tenke P, Wagenlehner F, Van Oostrum E, et al. Antibiotic prophylaxis in urology departments, 2005–2010. *European urology*. 2013;63(2):386-94.
27. Hicks LA, Taylor Jr TH, Hunkler RJ. US outpatient antibiotic prescribing, 2010. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(15):1461-2.
28. Litvin CB, Ornstein SM, Wessell AM, Nemeth LS, Nietert PJ. Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: the ABX-TRIP study. *Journal of general internal medicine*. 2013;28(6):810-6.
29. Karabay O, Hosoglu S. Increased antimicrobial consumption following reimbursement reform in Turkey. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(5):1169-71.
30. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26:S170-S5.
31. Bakanlığı S, Yıllığı Sİ. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2013.
32. Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C, Aydoğan A, Ornek A, Salman N, et al. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. *Int J Infect Dis*. 2010;14(1):e55-61.
33. Çöplü N, İlhan MN, Ciliv EF, Şenlik ZB, Ertek M. Aile hekimleri ve uzmanlar arasında antimikrobiyallerin akılcı reçetelendirilmesi: tutum ve talepler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2014;71(1):19-26.
34. van den Broek d'Obrenan J, Verheij TJ, Numans ME, van der Velden AW. Antibiotic use in Dutch primary care: relation between diagnosis, consultation and treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(6):1701-7.
35. Wood F, Phillips C, Brookes-Howell L, Hood K, Verheij T, Coenen S, et al. Primary care clinicians' perceptions of antibiotic resistance: a multi-country qualitative interview study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;68(1):237-43.

36. Akdağ R, Aydın S, Demirel H. Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu (2003-2010), Ankara, 2008. 2016.
37. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'hériveau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;68(2):461-70.
38. Öztürk R. Nötropenik Hastada Akilci Antibiyotik Kullanımı. 2013.
39. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009;48(1):1-12.
40. Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. Expert review of anti-infective therapy. 2008;6(4):523-39.
41. Azap A, Topçuoğlu P, Yeşilkaya A, Arat M, Memikoğlu O, Akan Ö, et al. The effect of a nationwide antibiotic restriction policy on antibiotic usage in a stem cell transplantation unit. *Turk J Haematol*. 2005;22(2):87-90.
42. Büke Ç, Sİpahi OR, Taşbakan M, Yamazhan T, Arda B, Özİnel MA, et al. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen İnfeksiyonların Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2005;19(1):67-73.
43. Sipahi OR, Taşbakan M, Pullukcu H, Arda B, Yamazhan T, Mizrakci S, et al. Accuracy of consultations performed by infectious diseases trainees and factors associated with adherence to them. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(6):518-23.
44. Monnet D, López-Lozano J-M, Campillos P, Burgos A, Yagüe A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clinical microbiology and infection*. 2001;7:29-36.
45. Moreillon P, Entenza J. Antibiotic resistance: learning from animal feeds and animal experimentation. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7:13-8.
46. McGowan Jr JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(6):1033-48.
47. Classen DC. Information management in infectious diseases: survival of the fittest. *Clinical infectious diseases*. 1994;19(5):902-9.

48. Dunagan WC, Medoff G. Formulary control of antimicrobial usage: what price freedom? *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1993;16(3):265-74.
49. John Jr JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;24(3):471-85.
50. Karam GH, Heffner JE. Emerging issues in antibiotic resistance in blood-borne infections. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(5):1610-6.
51. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *Jama*. 1970;213(2):264-7.
52. Andersen BM. Economic consequences of hospital infections in a 1,000-bed university hospital in Norway. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1998;19(10):805-7.
53. Haley RW, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan Jr JE. Estimating the extra charges and prolongation of hospitalization due to nosocomial infections: a comparison of methods. *Journal of Infectious Diseases*. 1980;141(2):248-57.
54. Yalcin A, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *Journal of chemotherapy*. 1997;9(6):411-4.
55. Inan D, Saba R, Gunseren F, Ongut G, Turhan O, Yalcin AN, et al. Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *BMC infectious diseases*. 2005;5(1):5.
56. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert review of anti-infective therapy*. 2008;6(5):751-63.
57. OECD. Antimicrobial Resistance Policy Insights. 2016.
58. WHO. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland 2015. Report No.: ISBN 97149 2 4 150976 3 7. Cox Jr LAT, Popken DA. Assessing potential human health hazards and benefits from subtherapeutic antibiotics in the United States: tetracyclines as a case study. 2015:1-28.
59. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs*. 1999;58(1):51-67.

60. Simon HJ, Folb PI, Rocha H. Policies, laws, and regulations pertaining to antibiotics: Report of task force 3. Reviews of infectious diseases. 1987;9(Supplement_3):S231-S.
61. Couper M. Strategies for the rational use of antimicrobials. Clinical Infectious Diseases. 1997;24(Supplement_1):S154-S6.
62. stat Les Mimorandums Mm. Control of antibiotic-resistant bacteria: Memorandum from a WHO Meeting. 1983.
63. Bailey TC, McMullin ST, Coble J. Using information systems technology to improve antibiotic prescribing. Critical Care Infectious Diseases Textbook: Springer; 2001. p. 245-52.
64. Kunin CM, Chambers S. Responsibility of the infectious disease community for optimal use of antibiotics: views of the membership of the Infectious Diseases Society of America. Reviews of infectious diseases. 1985;7(4):547-59.
65. Owens RC. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2008;61(1):110-28.
66. WHO. <http://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. 2017.
67. WHO. World Antibiotic Awareness Week: World Health Organization; 2017 [Available from: <http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awarenessweek/2017/event/en/>]. . 2017.
68. WHO. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual 2 port 2016. Copenhagen, Denmark; 2016. Report No.: ISBN 978 92 890 5225 2. 2016.
69. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(5):381-7.
70. WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018.
71. İlaç TCSBTİvTCKAİKv, Dairesi TY. Ulusal Antibakteriyal İlaç Tüketim Sürvenaysı 2011. 2014.

72. Saçar S, Kavas ST, Asan A, Cenger DH, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Antibiyotik Kullanımına İlişkin Nokta Prevalans Çalışması. *Ankem Derg.* 2006;20(4):217-21.
73. Yinnon AM. Whither infectious diseases consultations? Analysis of 14,005 consultations from a 5-year period. *Clinical infectious diseases.* 2001;33(10):1661-7.
74. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of IS Aba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS microbiology letters.* 2006;258(1):72-7.
75. Stapleton PD, Shannon KP, French GL. Carbapenem resistance in *Escherichia coli* associated with plasmid-determined CMY-4 β -lactamase production and loss of an outer membrane protein. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1999;43(5):1206-10.
76. Crespo M, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann M, Turton J, Glover J, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo- β -lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *Journal of clinical microbiology.* 2004;42(11):5094-101.
77. Peleg AY, Franklin C, Bell J, Spelman DW. Emergence of IMP-4 metallo- β -lactamase in a clinical isolate from Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;54(3):699-700.
78. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006;57(3):373-83.
79. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews.* 2005;18(2):306-25.
80. Hawkey PM, Xiong J, Ye H, Li H, M'Zali FH. Occurrence of a new metallo- β -lactamase IMP-4 carried on a conjugative plasmid in *Citrobacter youngae* from the People's Republic of China. *FEMS microbiology letters.* 2001;194(1):53-7.
81. Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FLPC, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005;49(9):3663-7.
82. Peleg AY, Bell JM, Hofmeyr A, Wiese P. Inter-country transfer of Gram-negative organisms carrying the VIM-4 and OXA-58 carbapenem-hydrolysing enzymes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006;57(4):794-5.

83. Marra AR, Pereira CAP, Gales AC, Menezes LC, Cal RGR, de Souza JMA, et al. Bloodstream infections with metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(1):388-90.
84. Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, Takemura H, Tanaka H, Yoshida R, et al. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant Gram-negative rods Carrying the Metallo- β -Lactamase Genebla IMP. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(8):2006-11.
85. Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure J-A, Le P, Church DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases in a large centralized laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3129-35.
86. Herbert S, Halvorsen DS, Leong T, Franklin C, Harrington G, Spelman D. Large outbreak of infection and colonization with gram-negative pathogens carrying the metallo- β -lactamase gene bla IMP-4 at a 320-bed tertiary hospital in Australia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2007;28(1):98-101.
87. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(4):933-51.
88. Chia J, Siu L, Su L, Lin H, Kuo A, Lee M, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* in Taiwan: resistance due to combined CMY-2 production and porin deficiency. *Journal of Chemotherapy*. 2009;21(6):621-6.
89. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo- β -lactamase gene bla IMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(11):1549-56.
90. Köberl M, Ramadan EM, Roßmann B, Staver C, Fürnkranz M, Lukesch B, et al. Using ecological knowledge and molecular tools to develop effective and safe biocontrol strategies. *Pesticides in the Modern World-Pests Control and Pesticides Exposure and Toxicity Assessment: InTech*; 2011.
91. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo- β -lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(12):5407-13.

92. Lagatolla C, Edalucci E, Dolzani L, Riccio ML, De Luca F, Medessi E, et al. Molecular evolution of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a nosocomial setting of high-level endemicity. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(7):2348-53.
93. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(3):1028-33.
94. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009;30(7):666-71.
95. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglu FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(5):1124-30.
96. Hossain A, Ferraro M, Pino RM, Dew R, Moland E, Lockhart T, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 in an *Enterobacter* sp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(11):4438-40.
97. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Archives of internal medicine*. 2005;165(12):1430-5.
98. Wei Z-Q, Du X-X, Yu Y-S, Shen P, Chen Y-G, Li L-J. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(2):763-5.
99. Bratu S, Brooks S, Burney S, Kochar S, Gupta J, Landman D, et al. Detection and spread of *Escherichia coli* possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(7):972-5.
100. Toleman MA, Biedenbach D, Bennett DM, Jones RN, Walsh TR. Italian metallo- β -lactamases: a national problem? Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(1):61-70.

101. Villegas MV, Lolans K, del Rosario Olivera M, Suarez CJ, Correa A, Queenan AM, et al. First detection of metallo- β -lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(1):226-9.
102. Jeon M-H, Choi S-H, Kwak YG, Chung J-W, Lee S-O, Jeong J-Y, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;62(4):402-6.
103. Drew R, Turton J, Hill R, Livermore D, Woodford N, Paulus S, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2013;84(4):300-4.
104. Ergönül Ö, Aydin M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *Journal of Hospital Infection*. 2016;94(4):381-5.
105. Mathur P, Prince Varghese VT, Gunjiyal J, Lalwani S, Kumar S, Misra MC. Epidemiology of blood stream infections at a level-1 trauma care center of India. *Journal of laboratory physicians*. 2014;6(1):22.
106. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, De Carvalho FB, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive care medicine*. 2012;38(12):1930-45.
107. Ogutlu A, Guclu E, Karabay O, Utku AC, Tuna N, Yahyaoglu M. Effects of Carbapenem consumption on the prevalence of *Acinetobacter* infection in intensive care unit patients. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2014;13(1):7.
108. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö, Balık İ. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *International journal of medical sciences*. 2011;8(4):339.
109. İnan A, Dağlı Ö, Akçay SŞ, Engin DÖ, Karagül E, Özyürek SÇ. Antibiotic use and cost in a teaching hospital in İstanbul. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;1(03).
110. Tunger O, Karakaya Y, Cetin CB, Dinc G, Borand H. Rational antibiotic use. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2009;3(02):088-93.
111. Abdallah M, Badawi M, Amirah MF, Rasheed A, Mady AF, Alodat M, et al. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of

Pseudomonas aeruginosa isolates in the ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(11):3187-90.

112. Sistanizad M, Koucheh M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem restriction and its effect on bacterial resistance in an intensive care unit of a teaching hospital. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2013;12(3):503.

113. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(5):1983-6.

114. Ozgenç O, Genç V, Ari A, Sibel E, Saçar S, Ozunlu H, et al. Evaluation of the therapeutic use of antibiotics in Aegean Region hospitals of Turkey: a multicentric study. *Indian journal of medical microbiology*. 2011;29(2):124.

115. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Japanese journal of infectious diseases*. 2005;58(6):338.

10. EKLER

EK-1 Kurumdan Alınan İzin Yazısı

 **MEDİPOL UNV**

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

E-İmza

Sayı : 31034136-302.08.01-E.36846
Konu : Fatma ŞEKER
Araştırma İzni

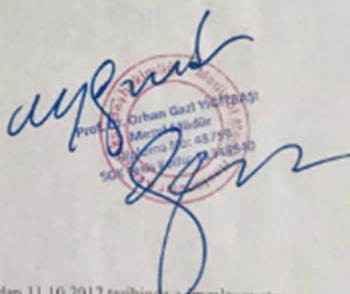
11/10/2017

MEDİPOL MEGA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ'NE

Enstitümüzün Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Fatma ŞEKER'in, Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından da onaylanmış olan "*Antibiyotik Kısıtlama Politikası ve Karbapenem Dirençli Escherichia Coli Ve Klebsiella Pneumoniae Üzerine Etkisi*" isimli tez çalışması kapsamındaki çalışmalarını Ekim 2017- Mayıs 2018 tarihleri arasında Hastanenizin Erişkin ve Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi ile Erişkin ve Pediatri Kemik İliği Servislerinde yatırılarak tedavi edilen hastaların karbapenem dirençli Escherichia coli veya Klebsiella pneumoniae ile infekte veya kolonize olan hastaları saptamaya yönelik Retrospektif ve Prospektif aktif bir süveyans programı başlatılması konusunda müsaadelerinizi arz ve rica ederim.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ
Müdür

EK: Etik Kurul Kararı (3 Sayfa)




Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ tarafından 11.10.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınız <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden C23073A2X3 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacak Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacak Kavağı 34810
Beşiktaş/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

11. ETİK KURUL ONAYI



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.15319
Konu : Etik Kurulu Hk.

05/06/2018

Sayın Fatma ŞEKER

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 15/09/2017 tarihli 328 karar no ile onay verilen "Antibiyotik Kısıtlama Politikası Ve Karbapenem Dirençli Escherichia Coli Ve Klebsiella Pneumoniae Üzerine Etkisi" isimli çalışmanın başlığını "Bir Üniversite Hastanesinde Karbapenem Kısıtlamasının Karbapeneme Dirençli Gram Negatif Çomaklar Üzerine Etkisi" olarak değiştirilmesi isteğiniz uygun bulunmuş olup, kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Haneî ÖZBEK tarafından 05.06.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrakınız <https://obyv.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 2E2616F4X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacak Mah. Ekinöler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

Etik Kurul Onayı (Devamı)



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.32299
Konu : Etik Kurulu Kararı

18/09/2017

Sayın Fatma ŞEKER

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Antibiyotik Kısıtlama Politikası Ve Karbapenem Dirençli Escherichia Coli Ve Klebsiella Pneumoniae Üzerine Etkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Haneî ÖZBEK tarafından 18.09.2017 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden E69841EAX3 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mh. Elazizler Cad.No:19 Kavacak Kırşehir 34810
Beykoz-İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

Etik Kurul Onayı (Devamı)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antibiyotik Kısıtlama Politikası Ve Karbapenem Dirençli Escherichia Coli Ve Klebsiela Pneumoniae Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Fatma ŞEKER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hemşire			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Onayı (Devamı)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	13.09.2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	13.09.2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 328	Tarih: 15/09/2017		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

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

* :Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fatma	Soyadı	ŞEKER
Doğum Yeri	Trabzon	Doğum Tarihi	01.06.1976
Uyruğu	T.C.	T.C. Kimlik No	68707108658
E-mail	seker.tr76@gmail.com	Tel	0 (532) 570 37 15

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Anadolu Üniversitesi	2015
Lise	Sürmene Sağlık Meslek Lisesi	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl- Yıl)
1. Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi	Medipol Mega Üniversite Hastanesi	2014-devam
2. Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi	Şişli Kolan International Hospital	2013-2014
3. Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi	Medikal Park Hastaneler Grubu	2006-2013
4. Süpervizör Hemşire	Medical Park Hastaneler Grubu	2004-2006
5. Yoğun bakım Sorumlu Hemşire	Medical Park Hastaneler Grubu	2002-2004
6. Cerrahi Servis Hemşiresi	Medical Park Hastaneler Grubu	2000-2002
7. Servis Sorumlu Hemşire	Özel Sağlık Hizmetleri Kliniği	1997-2000
8. Dahiliye Servis Hemşiresi	Karadeniz Teknik Üniversitesi	1996-1997

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	-	-	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	56,45685	55,45106	62,21687

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	Çok iyi
SPSS	Orta

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer

• Sertifika Bilgileri

Eğitiminin Eğitimi Sertifikası (2016 İstanbul)

Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon Sertifikası (2012 Antalya)

Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Sertifikası (2008 Ankara)

Kuruluş İçi Kalite İç Tetkikçi (2006 İstanbul)

Microsoft Office Specialist (2006 İstanbul)

• Bildiriler

Hastane Enfeksiyonları Kongresi -Yoğun Bakım Ünitelerinde Yapılan Temizlik Ekinliğinin Belirlenmesi -Poster Sunum 2018

Hastane Enfeksiyonları Kongresi -Hemşirelerin El hijyeni Konusundaki Bilgi Gereksinimlerinin Belirlenmesi-Poster Sunum 2016

Hastane Enfeksiyonları Kongresi -Bir Üniversite Hastanesinde Vankomicine Dirençli Enterobacteriaceae Kolonizasyonunun Değerlendirilmesi Poster Sunum 2016

• Seminer, Kurs ve Kongreler

Instrument Reprocessing-latest international standards,trend and guidelines (2017 Almanya)

Yabancı Dil Kursu (2014 İstanbul)

Yöneticinin Pusulası (2010 İstanbul)

Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Eğitim ve İletişim Becerileri Kursu (2008 Ankara)

Sağlık Hizmetlerinde Yönetim ve Organizasyon (2006 İstanbul)

Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği ve Enfeksiyon Kontrol Hekimliği Eğitim Programları (2006 İstanbul)

Hastane Enfeksiyonları Kongresi (2010 Antalya-2016 Ankara-2018 Antalya)

6.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi (2009 Antalya)