






# Eczacının Yer Aldığı Antimikrobiyal Yönetim Programlarının Klinik ve Ekonomik Sonuçları

## The Clinical and Economic Outcomes of the Pharmacist Involved-Antimicrobial Stewardship Programs

 Mesut SANCAR<sup>a</sup>,  
 Zeynep ÜNAL SAYIN<sup>a</sup>,  
 Sercan CANKATAR<sup>a</sup>,  
 Nazan DALGIÇ<sup>b</sup>,  
 Betül OKUYAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Klinik Eczacılık AD,  
 Marmara Üniversitesi  
 Eczacılık Fakültesi,  
<sup>b</sup>Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,  
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
 Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve  
 Araştırma Hastanesi,  
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 10.07.2018  
 Received in revised form: 27.12.2018  
 Accepted: 28.12.2018  
 Available online: 06.02.2019

Correspondence:  
 Mesut SANCAR  
 Marmara Üniversitesi  
 Eczacılık Fakültesi,  
 Klinik Eczacılık AD, İstanbul,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 mesut.sancar@marmara.edu.tr

**ÖZET** Antimikrobiyal yönetim programı, antimikrobiyal ilaç tedavisinin iyileştirilmesine yönelik düzenlemeleri kapsayan, multidisipliner bir yaklaşımdır. Son yıllarda, özellikle antibiyotik direncinin azaltılmasında önemli yeri olduğu kabul edilen antimikrobiyal yönetim programlarında öncelikle doktor, klinik eczacı ve klinik mikrobiyologlardan oluşan bir ekibe yer verilmesi önerilmektedir. Eczacının, antimikrobiyallerin uygulama zamanı ve verilmiş sıklığı konusundaki danışmanlığının yanı sıra, bu ilaçlara bağlı ilaç-ilaç, ilaç-besin ve ilaç-hastalık etkileşimleri, ilaç istenmeyen etkileri gibi alanlarda da katkı yapabilecekleri bilinmektedir. Bu çalışmada, enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde ve tedavisinde önemli yeri olan antimikrobiyal yönetim programlarında sağlık ekibinin önemli bir parçası olarak bulunan eczacıların olası etkilerinin klinik ve ekonomik boyutlarının irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak, Pubmed veri tabanında 01.01.2010 - 31.12.2015 yıllarını kapsayan 5 yıllık bir literatür taraması yapılmıştır. Uygun sözcükler kullanılarak doğrudan eczacı katkısını araştıran çalışmalar seçilmiştir. Bu çalışmanın amacına uygun olarak 34 orijinal makale incelenmiştir. Bu çalışmalarda, eczacı müdahalelerinin yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının pozitif klinik ve ekonomik sonuçları olduğu görülmüştür. Eczacının bu yönetim programlarında antimikrobiyallerin daha akılcı kullanılmasına, antibiyotiklerin daha az sayıda reçete edilmesine, direnç oranlarının azaltılmasına, daha fazla klinik değerlendirme yapılmasına, ilaç dozunun ayarlanmasına, antimikrobiyal ilacın kesilmesi veya başlanması süreçlerine, parenteral kullanımdan oral kullanıma geçiş oranlarının artırılmasına ve nihai olarak bakım kalitesinin iyileştirilmesine fayda sağladıkları sonucuna varılmıştır. Ülkemizde klinik eczacılık uzmanlık eğitiminin başlamış olması, meslek içi eğitim programlarının artırılması ve klinik eczacılık lisansüstü programlarının yaygınlaştırılması, eczacının bu çalışmada adı geçen görevleri yerine getirebilmesi için önemli fırsatlardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal yönetim programı; eczacı; klinik sonuçlar; ekonomi

**ABSTRACT** The antimicrobial stewardship program is a multidisciplinary approach that involves regulations to improve antimicrobial drug therapy. It is primarily suggested that a team consisting of physicians, clinical pharmacists and clinical microbiologists should be included in antimicrobial stewardship programs, which are considered to have an important role in reducing antibiotic resistance in recent years. It is known that the pharmacist may contribute to the time and frequency of administration of antimicrobials, as well as in the fields of drug-drug, drug-food and drug-disease interaction and drug adverse effects. The aim in this review is to examine the clinical and economic outcomes of the pharmacists, who have known as an essential member of healthcare team, involvement in antimicrobial stewardship programs which have important impact on the control and treatment of infectious diseases in recent years. A literature review covering the last 5 years (01.01.2010-31.12.2015) was made on the Pubmed database for this purpose. Studies which had shown direct pharmacist intervention, were selected by using appropriate words. For the purpose of this review, 34 original articles have been examined. It was concluded that the pharmacists in these programs provide benefits on more rationale usage of antimicrobials, fewer prescriptions of antibiotics, lower resistance rates, more application of clinical evaluation, the adjustment of drug dosage, the process of antimicrobial drug withdrawal or initiation, increased rate of change form parenteral to oral route and ultimately improved quality of care. As a result of the development of clinical pharmacy specialization training in our country, increase in inter-professional training programs and dissemination of clinical pharmacy post-graduate programs are important opportunities for the pharmacists to fulfill their duties mentioned in this review.

**Keywords:** Antimicrobial stewardship; pharmacist; clinical outcomes; economics

## AMAÇ

Antimikrobiyal yönetimi, antimikrobiyal ilaç tedavisinin doz, tedavi süresi, uygulama yolu ve uygun kullanım açısından iyileştirilmesine yönelik düzenlemeleri kapsayan multidisipliner bir yaklaşımdır.<sup>1</sup> Antimikrobiyal yönetim programlarında öncelikle doktor, klinik eczacı ve klinik mikrobiyologlardan oluşan bir ekibe yer verilmesi önerilmektedir ve bu tür düzenlemelerin reçete yazma tutumlarını değiştirebileceği, antimikrobiyal kullanımını kontrol altına alabileceği, tedavi sürelerini kısaltabileceği, hastaneye yatış sürelerini ve maliyetleri azaltabileceği gösterilmiştir.<sup>2</sup> Antimikrobiyal yönetim programlarının önemli bir faydası da günümüzde tüm dünyayı yakından ilgilendiren antimikrobiyal direnç oranlarının azaltılmasına yönelik stratejiler geliştirmeyi amaçlamasıdır.

Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (American Society of Health System Pharmacist)'nin 2013 yılında hazırladığı raporda, antimikrobiyal yönetim programı olan hastanelerin %60,3'ünde eczacının liderlik ve sorumluluk görevi aldığı, %23'ünde klinik destek görevi ve %13,7'sinde ise veri analiz görevi üstlendiği belirtilmiştir.<sup>3</sup> Bu raporda ayrıca, eczacıların antimikrobiyal yönetim programlarında günlük olarak kullanılan antibiyotiklerin uygunluğunu değerlendirdikleri ve gerekirse klinisyene tedavi alternatifleri önerdikleri (%78,9), kılavuzlara uyumu artırmaya çalıştıkları, çeşitli eğitimler verdikleri (%74,3) ve antibiyotik kullanımını hedefe uygun endikasyonlar ile kısıtladıkları (%71,1) görülmektedir.<sup>3</sup> Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention), hastanelerde uygunsuz antimikrobiyal kullanımının önemli bir halk sağlığı problemi olduğuna ve ilaç uzmanı olarak eczacıların bu sorunu çözebileceğine dikkat çekmiştir.<sup>2</sup> Eczacıların uzun yıllardır antimikrobiyal yönetim programlarında aktif rol aldığı diğer bir ülke de İngiltere olup; burada da akut bakımda ve hastanelerde eczacıların yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının uygulandığı bilinmektedir.<sup>4</sup> Uzman antibiyotik eczacısı olarak adlandırılan bu eczacıların İngil-

tere hastanelerinde antibiyotik kullanımını izledikleri, klinisyenlere özellikle antibiyotik kılavuzlarına uyum konusunda önerilerde bulduklarını, tüm sağlık ekibini eğittikleri ve politika geliştirdikleri bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Antibiyotik yönetim programlarında yer alan, eczacıların geçmişte üstlendikleri görevlerin yanı sıra, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi organ disfonksiyonu olan hastalarda dozun bireyselleştirilmesi, terapötik ilaç izlemine dayalı doz düzeltmeleri ve antibiyotikle ilişkili ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanması ve önlenmesinde de rolleri olduğu vurgulanmaktadır.<sup>6,7</sup>

Bu çalışmada, enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde ve tedavisinde önemli bir yeri olan antimikrobiyal yönetim programlarında, sağlık ekibinin önemli bir parçası olarak bulunan eczacıların olası etkilerinin klinik ve ekonomik boyutlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma, eczacının yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının klinik ve ekonomik etkilerini göstermek amacıyla 5 yılı (01.01.2010-31.12.2015) kapsayan bir literatür taraması ile oluşturulmuştur. Bu amaçla Pubmed veri tabanı kullanılmıştır. Bu beş yılı kapsayan taramada "antimicrobial", "antibiotics", "anti-infectives", "pharmacist", "stewardship" anahtar sözcükleri kullanılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda elde edilen İngilizce makalelerden derleme olmayıp; direkt eczacı müdahalesini gösteren çalışmalar seçilmiştir. Daha sonra, ilgili makaleler ve bu konuda yapılmış derleme makaleler değerlendirilip; makalelerin tartışma kısımlarında yer alan ve bu çalışmanın kapsamıyla ilgili olan çalışmalar da araştırılmıştır. Tüm makaleler "tam-metin" ve "İngilizce yayınlar" olarak filtrelenmiş ve elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Çalışmanın amacına uygun olarak 34 orijinal makale incelenmiştir. Bu çalışmalarda eczacı müdahalelerinin yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının pozitif klinik ve ekonomik sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu çalışmalardan, özellikle eczacının antibiyotik yönetim programlarında verdiği hizmetlere örnek teşkil edebilecek nitelikte olanlar detaylı olarak ele alınmıştır.

## AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ'NDE ECZACILARIN YER ALDIĞI PROGRAMLAR

Antibiyotik yönetim programlarında eczacıların aktif olarak yer aldığı çalışmaların çoğunun Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapıldığı görülmektedir. Çalışmaların çoğunda dikkat çekildiği gibi bu programlarda yer alan eczacıların genellikle bir klinik eczacı veya enfeksiyon ve antibiyotik konularında eğitilmiş bir hastane eczacısı olduğu bilinmektedir. ABD, klinik eczacılık eğitimi ve uygulamalarının ilk başladığı ülke olması nedeniyle, hastanelerinde aktif enfeksiyon hastalıkları eczacılarının olduğu görülmektedir.

Bu çalışmaların birinde, Teksas'ta Antimikrobiyal Yönetim ve Epidemiyoloji Merkezi bulunan bir hastanede antimikrobiyal tedaviyle ilişkili hasta bakım kalitesinin iyileştirilmesi için 2008 yılında en az iki klinik eczacı ve bir hekimden oluşan antimikrobiyal yönetim programı oluşturmuştur. Programın uygulanmasıyla birlikte uygun olmayan antibiyotik kullanımı azalmış, hasta bakım kalitesi artmış, klinik araştırmalar ve klinik enfeksiyon eczacıları için gelecek fırsatları doğmuştur. Özellikle, hastane enfeksiyonlarında sıkça karşılaştıkları ve mortaliteyle yüksek ilişkili buldukları *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* türleri ve *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının tedavisinde etkin rol aldıkları görülmüştür.<sup>8</sup>

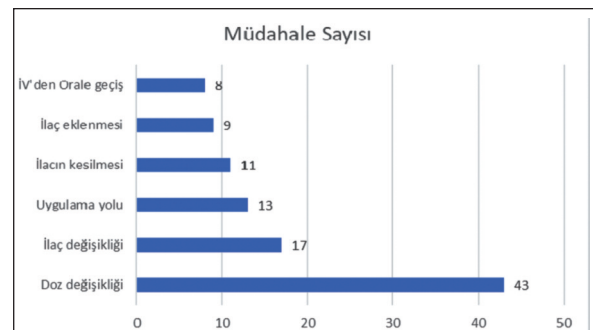
Ohio'da yapılan bir çalışmada, 72 saatten uzun bir süredir imipenem silastatin, linezolid veya mikafungin alan 119 hastaya 3 ay boyunca klinik eczacı tarafından yapılan müdahalelerle kılavuzlara uygun bir tedavi uygulanmaya çalışılmış, öte yandan yine son 3 ayda aynı ilaçlardan herhangi birini alan 111 hastaya klinik eczacının olmadığı bir yönetim programı uygulanmıştır. Eczacının yer almadığı gruptaki hastaların bu ilaçları kullanım oranlarında sırasıyla %27, %39 ve %35'lik bir artış gözlenmiş, ortalama tedavi süresi sırasıyla 0,7, 4,0 ve 3,2 gün uzamıştır. Ayrıca, eczacı yokluğunda *C. difficile* vakalarında üç katlık bir artış (8'den 25'e) olmuştur.<sup>9</sup>

Kalifornia bölgesinde, 31 yataklı kardiyak yoğun bakım ünitesinde yatan aktif enfeksiyonlu 70 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, antimik-

robiyal yönetim programına eczanenin katkısı araştırılmıştır.<sup>10</sup> Dört ay süren çalışmada, antimikrobiyal yönetim programının bir gereği olarak eczacı ve klinisyenler için elektronik bültenler ve bilgisayar tabanlı sunumlar yardımıyla antimikrobiyal eğitim programı hazırlanmış ve eczaneden 93 müdahale gerçekleştirilmiştir. Bu müdahalelerin ilişkili olduğu başlıca alanlar Tablo 1'de, müdahalelerin tipine göre sayısal dağılımı ise Şekil 1'de görülmektedir. Araştırmacılar, bu çalışmalarının sonucunda antimikrobiyal yönetim programının önemine dikkat çekmiş ve yapılan eczane müdahaleleri sonrasında hastalarda daha iyi klinik sonuçlar gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Çalışmanın çarpıcı sonucu olarak, literatürde ortalama 11-36 gün olan yoğun bakımda yatış süresinin bu çalışmada 6 gün olduğuna ve %14 olarak hesaplanan mortalite oranının literatürdeki %6-20'lik genel ortalamayla uyumlu olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca, ilaçla ilgili beklenen finansal tasarruf sağlanamamış, aksine eczane müdahaleleri ek 192 USD'lik bir mali-

**TABLO 1:** Ljo ve Feyerharm (2011)'nin çalışmasında eczaneden gerçekleştirilen müdahaleler.

|  |
|--|
| Kültür-antibiyoqram testlerine göre antimikrobiyalın spektrumunun daraltılması ve uygun şekilde kullanılması                                   |
| Doz değişikliği  |
| Kreatinin klerensi hesaplanarak veya Micromedex bilgi kaynağında yer alan ilaç dozlam bilgileri baz alınarak renal yetmezlikte doz ayarlanması |
| Şüpheli patojene karşı etkili olduğu bilinen bir antimikrobiyalın önerilmesi   |
| İlaç intoleransı ve/veya ilaç duplikasyonu gibi durumlarda ilacın değiştirilmesi veya kullanımının sonlandırılması                             |
| Özellikle linezolid, fluorokinolon, metronidazol ve flukonazol kullanımında intravenöz formdan oral forma geçişin sağlanması                   |



**ŞEKİL 1:** Ljo ve Feyerharm (2011)'nin çalışmasında müdahale tipleri ve sayısal dağılımı.

yet artışına neden olmuştur; ancak doktorlarla iş birliği içinde eczane tarafından yapılan müdahaleler sonucu ortaya çıkan iyi klinik sonuçların ve yatış süresindeki azalmanın pozitif sonuçları olduğu belirtilmiştir.<sup>10</sup>

Her ne kadar Ljo ve ark. tarafından yapılan bu çalışma, programın ekonomik yönden negatif bir etkisi olduğunu göstermiş olsa da bunun aksini gösteren çalışmaların daha fazla olduğu görülmektedir.<sup>10</sup> Yine ABD’de yapılan bu çalışmaların birinde, ekibinde enfeksiyon hastalıkları eczacısı olmayan New York’taki küçük bir hastanede, eczacının bu programa dâhil olmasıyla gerçekleştirilen müdahaleler sonucunda antimikrobiyal harcamalarında 1 yıl öncesine göre yıllık %26’lık bir azalma görülmüştür. Ayrıca, eczacı tarafından intravenöz (IV) tedaviden oral tedaviye geçiş sayısı 39’dan 288’e yükselmiştir. Program kapsamında yapılan önerilerin %74’ünün enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından kabul edildiği gözlenmiştir.<sup>11</sup>

Antibiyotik yönetim programının sadece kısa vadede değil, uzun süreli ekonomik etkileri olduğu da gösterilmiştir. Maryland Üniversitesi Tıp Merkezinde 2001 yılında başlatılan ve 7 yıl sürdürülen antimikrobiyal yönetim programının maliyet sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, enfeksiyon hastalıkları eczacısı ve yarı zamanlı bir enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından antimikrobiyal kullanımı izlenmiş ve gerekli eğitim ve müdahaleler yapılmıştır. Yedi yıl sonunda 1.000 hasta-günü başına düşen kullanım maliyeti yaklaşık %46 azalmıştır. Mevcut programa son verildikten sonraki 2 yıl içinde maliyetlerde tekrar %32’lik bir artış görülmüştür. Bu artışın, özellikle antibakteriyellerden kaynaklandığı ve sonuç olarak 7 yıllık bu uygulamanın maliyet-etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>12</sup>

Vettese ve ark.nın ABD Bellingham’da 253 yataklı bir hastanede yaptıkları çalışmada, eczacıların haftada üç kez müdahil olduğu bir antimikrobiyal yönetim programının etkileri incelenmiştir.<sup>13</sup> Bin hasta-günü başına hesaplanan antibiyotik kullanımında, programın uygulanmaya başlanmasından sonraki dönemde %6,4’lük bir azalma, maliyetlerde de %37’lik bir düşüş sağlanmıştır. Tedavi süresinin de kıaldığı çalışmada kar-

başenem, vankomisin ve levofloksasin kullanımı azalırken; siprofloksasin kullanımı artmıştır. Eczacılar antimikrobiyal yönetim programı kapsamında hastaların kültür sonuçlarını, kreatinin klerenslerini, vücut ağırlıklarını, IV kullanımdan oral kullanıma geçişlerini ve yeni antibiyotik düzeylerini izlemiş ve gerekli müdahalelerde bulunmuşlardır. Önerilerinin %83’ü hekimler tarafından kabul edilmiştir.<sup>13</sup>

Antimikrobiyal yönetim programlarında yer alan eczacıların hekimlere yaptıkları önerilerin yukarıdaki çalışmada olduğu gibi genellikle yüksek oranda kabul edildiği görülmektedir. Antimikrobiyal yönetim eczacısının olduğu ve olmadığı iki programın karşılaştırıldığı bir çalışmada, eczacı yaptığı prospektif müdahaleler ile ampirik tedavi ve kesin tedaviye ilişkin değişiklik önerilerinde bulunmuş, hastaların günlük kültür ve antimikrobiyal tedavi sonuçlarını izlemiş, kurumun antibiyogramı hakkında eğitimler vermiştir.<sup>14</sup> Tedavi kayıtlarının, antimikrobiyal seçimlerinin, kültür alınma prosedürlerinin ve diğer rutin uygulamaların kalite göstergelerine uyumunu belirlemek üzere kurumsal ve ulusal kılavuzlara uygunluğunu kontrol etmiştir. Çalışma süresince yapılan 168 önerinin %91’i kabul görmüştür. Uygun de-eskalasyon oranları %72’den %90’a, tüm kalite göstergelerine uyum oranı da %16’dan %43’e yükselmiştir.<sup>14</sup>

Yüz yataklı bir hastanenin tıbbi cerrahi servisinde antimikrobiyal yönetim programının etkilerinin incelendiği bir çalışmada, doktor ve klinik eczacı haftada iki kez 1’er saat, sistemik antimikrobiyal ilaç kullanan hastaların dosyalarını değerlendirmişler ve 16 ay boyunca bu hizmeti sürdürmüşlerdir. Müdahale öncesindeki 8 aylık dönemle kıyaslandığında, antibiyotik tüketiminde ve maliyetinde anlamlı azalmalar kaydedilmiştir. Ayrıca, yapılan önerilerin %75’i hekimler tarafından kabul edilmiştir.<sup>15</sup>

Akut bakteriyel deri enfeksiyonlarında bir klinik eczacının da yer aldığı antimikrobiyal yönetim programının etkilerinin incelendiği retrospektif çalışmada, ilgili hekime yapılan başlıca öneriler beş kategoride incelenmiştir. Bunlar; doz değişikliği,

de-eskalasyon, antibiyotik tedavisinde değişiklik, rutin enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve diğerleri şeklinde sıralanmıştır. Altmış iki hastanın dâhil edildiği çalışmada yapılan toplam 65 önerinin %95'i kabul edilmiştir. Önceki veriler ile karşılaştırıldığında (1.149 hastaya ait), hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu görülmüştür.<sup>16</sup>

### BİRLEŞİK KRALLIK'TA ANTİMİKROBİYAL YÖNETİM PROGRAMLARI

Eczacının dâhil olduğu antimikrobiyal yönetim programlarının yaygın olduğu ülkelerden biri de Birleşik Krallık'tır. Altı hastanede sürdürülen bir çalışmada, antimikrobiyal yönetim programı kapsamında doktor, eczacı ve hemşireden oluşan enfeksiyon ekibi tarafından verilen bakım hizmeti ve bunun devamlılığı incelenmiştir.<sup>17</sup> Enfeksiyon ekibinin yapmış olduğu değerlendirmeler hastaların antibiyotik gereksinimlerini, IV formdan oral forma geçiş durumlarını, taburculuğa uygunluklarını ve taburcu olduktan sonraki destek ihtiyaçlarını kapsamaktadır. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalarda; IV tedaviden oral tedaviye geçişin hızlandırıldığı, antibiyotik kullanım miktarının azaltıldığı, sağlık personeline bağlı olası komplikasyon ve enfeksiyon riskinin azaltıldığı, hastane yatışından tasarruf sağlandığı görülmüştür.<sup>17</sup>

Yine Birleşik Krallık'ta antienfektif reçeteleme politikasına uyumun artırılmasına yönelik kalite geliştirme programının değerlendirildiği bir çalışmada, antienfektif reçeteleme politikasına ve endikasyonlarına uygun antienfektif ilacın seçilmesi uyum göstergesi olarak kabul edilmiş ve yapılan müdahaleler, eğitimler ve izlem ile tıbbi ekibin farkındalığı artırılmaya çalışılmıştır. On bir aylık çalışma sonunda, antienfektif ilaç reçeteleme politikasına uyum oranı %30'dan %71'e yükselmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, kalite iyileştirme yönteminin kullanılmasıyla antibiyotik yönetim programlarına katkı sağlanabileceği belirtilmiştir.<sup>18</sup>

Kalite ile ilgili bir diğer çalışma İskoçya'da yapılmış olup; bu çalışmada, antimikrobiyal yönetimin kalite belirteçlerine uyumunda eczacının rolü incelenmiştir.<sup>19</sup> Multidisipliner bir ekip tarafından gözden geçirilmiş, kanıta dayalı, ulusal stratejilere

ve lokal politikalara uyumlu 30 kalite belirtecine uyum oranlarının eczacının katkılarıyla arttığı (%53,5'ten %85,3'e) görülmüştür. Sonuç olarak; eczacının, multidisipliner ekip tarafından da kabul edilmiş olan kanıta dayalı antimikrobiyal reçeteleme kalite belirteçlerine uyumun sağlanması önemli bir katkısı olduğu belirtilmiştir.<sup>19</sup>

İrlanda'da 753 yataklı bir hastanede yapılan çalışmada, klinik eczacı yönetimindeki antimikrobiyal yönetim stratejisiyle izlenen hastalarda, gelecekte hizmet alan hastalara göre IV tedaviden oral tedaviye geçiş zamanlamasının daha iyi olduğu ve IV tedavi sürelerinin kısaldığı görülmüştür. Müdahale sonrası hastane yatış sürelerinde anlamlı bir azalma olmasa da antimikrobiyal maliyetinde ortalama 6,41 euroluk bir azalma kaydedilmiştir.<sup>20</sup>

### DİĞER ÜLKELERDEN ÖRNEKLER

Antimikrobiyal yönetim programlarının daha yaygın olduğu ve yukarıda örneklerine yer verdiğimiz ABD ve Birleşik Krallık gibi klinik eczacılık uygulamalarının gelişmiş olduğu ülkeler dışında da eczacıların bu tür programlarda yer almaya başladığını görmek mümkündür. Brezilya'da yapılan bir çalışmada, yeni başlatılan antimikrobiyal yönetim programının etkileri değerlendirilmiştir.<sup>21</sup> Program önce bir enfeksiyon hastalıkları hekimi ile başlamış, 22 ay sonra ekibe bir klinik eczacı katılmıştır. Bu programın uygulanmaya başlamasından sonra tüm antimikrobiyal-lerin kullanımında anlamlı bir azalma görülmüş, eczacının katıldığı zaman diliminde ise özellikle florokinolon, klindamisin ve ampisilin/sulbaktam grubu antibiyotiklerde anlamlı azalma görülürken, sefalosporin kullanımında ise artış kaydedilmiştir. Antimikrobiyal yönetim ekibinin yapmış olduğu önerilerin %64,1'i kabul edilmiş, hastanenin toplam antibiyotik maliyetinde %69'luk bir azalma sağlanmıştır.<sup>21</sup>

Belçika'nın Ghent Üniversitesi Hastanesinde antimikrobiyal yönetim programının bir parçası olarak 2011 yılında kurulan, bir enfeksiyon hastalıkları hekimi, bir klinik mikrobiyolog ve bir klinik eczacıdan oluşan Multidisipliner Enfeksiyon Hastalıkları Ekibi, 87 gün boyunca yoğun bakım ve pediatri hastaları dışındaki hastalara ilişkin toplam

438 öneride bulunmuş, bu önerilerin çoğunun yanlarında belirtilen oranlarda kabul edildiği belirtilmiştir. Bu öneriler; ilave bir klinik değerlendirme (%73), antimikrobiyal ilacın dozunun değiştirilmesi (%83,3), bir antimikrobiyal ilacın durdurulması (%81,7), parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş (%76,9) ve yeni bir antimikrobiyal ilacın başlanması (%84)'dir.<sup>22</sup>

Son yıllarda, klinik eczacılık eğitimine ve uygulamalarına daha fazla önem veren ülkelerde de antimikrobiyal yönetim programlarında eczacının katkısını gösteren çalışmalar olduğu görülmektedir. Japonya'da 429 yataklı bir hastanede antimikrobiyal yönetim programından önceki 6 aylık süreç ile sonraki 24 aylık sürecin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 3 doktor, 3 eczacı ve 2 mikrobiyoloji teknikerinden oluşan antimikrobiyal yönetim ekibi, diğer çalışmalarda bahsetmiş olduğumuz temel görevleri gerçekleştirmiş ve 2 yıl sonundaki antimikrobiyal tedavi maliyetinin önceki döneme göre yaklaşık %26 azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, aminoglikozid tüketiminde %80'lik ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* [methicillin resistant and *Staphylococcus aureus* (MRSA)] %48'lik bir azalma sağlanmıştır.<sup>23</sup>

Tayvan'da antimikrobiyal yönetim programının, diğer çalışmaların aksine daha uzun süreli (3 yıl) değerlendirildiği bir çalışmada, özellikle eğitim, klinik eczacı müdahaleleri ve geri bildirim raporlamaları sonucunda antibiyotik maliyetinde %43'lük (3 yıl sonunda yaklaşık 2,5 milyon dolar), 1.000 hasta-günü başına günlük tanımlı doz sayısında yaklaşık %21'lik bir azalma sağlanmıştır. Bakım kalitesinde (hastanede yatış süresi, hastane kaynaklı enfeksiyon ve mortalite) anlamlı bir farkın görülmediği çalışmada, buna rağmen antimikrobiyal yönetim programının antibiyotik maliyeti ve tüketimini azaltmada çok etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir.<sup>24</sup>

Di Pentima ve ark.nın yaptıkları prospektif bir çalışmada, antimikrobiyal yönetim programının IV vankomisin kullanımıyla ilişkili faktörlere etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, vankomisin kullanımının azaltılmasıyla ekonomik tasarruf sağlandığı ve antimikrobiyal yönetim programı

önerilerinin klinisyenler tarafından kabulünün zamanla arttığı gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Fransa'da bir eğitim hastanesinde 1999 yılında başlatılan ve 2005 yılında daha da geliştirilen antibiyotik yönetim programının sonuçlarının 10 yıl geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada, eczacılar tarafından oluşturulan sistemin doktorlar tarafından kabul gördüğü ve böylece hastanede antibiyotik kullanımının kontrolüne imkân tanındığı belirtilmiştir.<sup>26</sup>

Kanada'da yapılan bir retrospektif çalışmada, eczacı tarafından yapılan klinik antibiyotik müdahaleler özetlenmiştir. Bunlardan başlıcaları; tedavinin sürdürülmesi veya kesilmesi, doz artırılması veya azaltılması, antibiyotik isteklerinin doğrulanması, aktivite spektrumunun daraltılması, IV'den orale doğru geçiş, serum ilaç düzeyi talebi, klinik farmakokinetik izlem, bakımın sürdürülmesi için gereken koordinasyonun sağlanması ve hasta danışmanlığı olarak sayılabilmektedir.<sup>27</sup>

Buraya kadar yer verdiğimiz araştırmaların çoğunda; eczacıların, antibiyotik yönetim programlarında daha genel hizmetler ürettikleri ve önerilerde buldukları görülmektedir. Enfeksiyon/antibiyotik eczacılarının bazı enfeksiyon odaklarına ve bazı ilaçlara özgü çalışmalarda da yer aldıklarını görmek mümkündür. Örneğin; bu çalışmaların birinde, Kanada'da bir hastanenin yoğun bakım ünitesinde *C. difficile* kaynaklı hastane enfeksiyonlarında antimikrobiyal yönetim programının etkisi incelenmiştir.<sup>28</sup> Bir doktor ve eczacıdan oluşan enfeksiyon ekibi pilot çalışma süresince yoğun bakım ekibiyle düzenli olarak görüşmüş, gerekli önerilerde bulunmuş ve elde ettikleri sonuçları önceki yılın aynı dönemindeki verileriyle karşılaştırmışlardır. Önceki yılın 3 aylık dönemine göre pilot çalışmanın yapıldığı 3 ay sonunda, toplam antimikrobiyal ilaç maliyetinde %36'luk bir azalma görülmüştür. Geniş spektrumlu antipsödomonal antibiyotik kullanımında da yaklaşık %39'luk bir azalma sağlanmıştır. Pilot çalışma süresince hiç hastane kaynaklı *C. difficile* hastası görülmez iken, bunu takip eden 3 ay içerisinde sadece 1 hasta görülmüş, görülme oranı önceki yılın aynı

dönemine göre daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>28</sup>

İran'da bir eğitim-araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitesinde karbapenem kullanımının ve direncin azaltılması amacıyla geliştirilen bir antimikrobiyal yönetim programı kapsamında, karbapenem, önce kültür duyarlılığı gösterilmiş çoklu-ilaç direnci olan ve diğer antibiyotiklere duyarlı olmayan bakteriler için reçete edilmeye başlanmış ve bu kısıtlamadan sonra yoğun bakım doktorunun enfeksiyon hastalıkları hekimi ve klinik eczacı konsültasyonu ile karbapenem yazabilmesine imkân tanınmıştır.<sup>29</sup> Bu reçeteleme düzenlemesini takiben, aynı ekip tarafından tüm veriler kontrol edilmiş ve düzenlemenin 6 ay öncesi ile 9 ay sonrası karşılaştırılmıştır. Uygulamayla birlikte karbapenem kullanımında %60'lık bir azalma kaydedilmiştir. Düzenleme öncesine göre imipeneme karşı *Pseudomonas* duyarlılığında artış gözlenirken, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* duyarlılığında bir değişme görülmemiştir. Sonuç olarak, karbapenem kullanımındaki kısıtlamaların *P. aeruginosa*'nın imipeneme duyarlılığını artırdığı belirtilmiştir.<sup>29</sup>

İki enfeksiyon uzmanı ve üç yoğun bakım eczacısının yer aldığı, antimikrobiyal yönetim programının klinik ve ekonomik sonuçlarının incelendiği bir başka çalışmada, 1 yıl boyunca *C. difficile* enfeksiyonu gelişim oranlarında anlamlı azalma elde edilmiştir. Ayrıca, antimikrobiyal maliyeti ve dozlarında da azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki eczacılar enfeksiyon hastalıklarında uzmanlaşmış klinik eczacılar olmasına rağmen, antimikrobiyal yönetim programının antimikrobiyal kullanımı ve maliyetini düşürdüğü vurgulanmıştır.<sup>30</sup>

Eczacının yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının etkilerinin daha çok yatan hastalarda ve erişkin hasta servislerinde değerlendirildiği görülmektedir. Daha az sayıda olmakla birlikte; acil servislerde ve çocuk servislerinde de yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Acil servislerde kültür sonucunun takibi ve tedavinin bu sonuca göre yeniden düzenlenmesi için geliştirilen bir takip programı ile standart uygulamanın karşıla-

tırıldığı bir çalışmada, eczacı ve acil hekimi tarafından desteklenen bilgisayarlı takip programından hizmet alan hastalarda 72 saat içinde acil servise tekrar başvuru ve 30 gün içinde hastaneye yatış oranlarının standart bakım alan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Hastaların dörtte birinin taburcu olduktan sonra bir müdahaleye ihtiyaçları olduğu ve acil servis uygulamalarında geniş çaplı antimikrobiyal yönetim programına gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>31</sup>

Antibiyotik yönetim programlarının genellikle yatan hastalarda sayısız faydası gösterilmiş olsa da hastaneye yatmamış olan hastalarda sonuçlarının ne olduğu çok iyi bilinmediğinden, Baker ve ark.'nın yapmış olduğu retrospektif vaka-kontrol çalışması ile bu programın acil servisten hastaneye yatırılmadan taburcu edilen hastalardaki sonuçları incelenmiştir. Acil servis klinik eczacısının dâhil olduğu bu yönetim programının öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, program öncesine göre antibiyotik tedavi uygunluğu açısından bir fark bulunmamış; ancak kültür sonuçlarının değerlendirilme süresi, kültür pozitif bulunan hasta yüzdesi ve sonuçların hasta ve doktora bildirilme süresinin kısaltıldığı görülmüştür.<sup>32</sup>

Bir çocuk hastanesinde antimikrobiyal yönetim programı uygulamasının, antimikrobiyal kullanımına, doktor müdahalelerine, hasta sonuçlarına ve antimikrobiyal direnç oranlarına etkilerinin prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, bu programdan önceki ve sonraki 3 yıl boyunca hastalara verilen toplam doz sayısı 1.000 hasta-günü üzerinden hesaplanmış, ilaca dair veriler ve klinik-mikrobiyolojik sonuçlar bir enfeksiyon eczacısı ile bir pediatrik enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal yönetim programının uygulanmasından önceki süreçte 1.000 hasta-günü için toplam antimikrobiyal ilaç dozu 3.089 iken; programın uygulanmasından sonraki süreç sonunda bu sayı 1.904 doza düşmüş ve direnç oranları düşük seyretmiştir. Bu nedenle, hastanede yatan çocuklarda antimikrobiyal yönetim programının bakım kalitesini iyileştirmede ve antimikrobiyal direncini azaltmada başarılı olduğu belirtilmiştir.<sup>33</sup>

ABD’de antibiyotik programının eczacılık öğrencileriyle de yürütüldüğü ve bu program kapsamında eczacılık öğrencilerinin servisteki hastaların enfeksiyonla ilişkili problemlerini izlediği ve bu öğrencilerin her gün enfeksiyon eczacısı veya klinik eczacı ile görüşüp, antimikrobiyal kullanımını iyileştirebilmek için öneriler geliştirdiği belirtilmiştir. Eczacılık öğrencilerinin yer aldığı bu antimikrobiyal yönetim programının etkileri incelendiğinde, antimikrobiyal maliyetlerinde azalma saptanmıştır.<sup>34</sup>

Antimikrobiyal yönetim programlarında aktif rol alan eczacıların sadece akılcı ilaç kullanımı, eğitim, izlem ve öneride bulunmak gibi genel görevlerle yetinmedikleri, bazı çalışmalarda daha hızlı tanıya katkı sundukları da gösterilmiştir. Kan kültürü enterokok pozitif olan hastalarda, daha hızlı bir tanı yöntemi olan mikro-cihaz ölçümünün antibiyotik tedavisine katkısının araştırıldığı çalışmada, eczacıların yine aktif bir rol oynadığı görülmektedir.<sup>35</sup> Hızlı test sonucuna göre enfeksiyon veya yoğun bakım eczacısının etkili bir antibiyotik önerdiği çalışmada 74 hasta değerlendirilmiştir. Eczacının müdahalesinden önceki ve sonraki dönemler karşılaştırıldığında, hastaneye yatış süresinde (21,7 gün) ve ortalama hastane maliyetinde (60.729 USD) anlamlı düşüşler olduğu, ölüm oranlarında ise anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılırken; eczane ve mikrobiyoloji bölümleri tarafından da desteklenen hızlı mikro-cihaz testinin uygun antibiyotik tedavi süresi, hastaneye yatış süresi ve maliyette azalma sağladığı belirtilmiştir.<sup>35</sup>

Antimikrobiyal yönetim programı tarafından MRSA ile metisiline duyarlı *S. aureus* suşları arasındaki ayrımı daha hızlı yapabilecek bir testin kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, PBP2a (Penisilin-bağlayıcı Protein 2a) adı verilen bu testin duyarlılığı ve seçiciliği oldukça yüksek bulunmuştur. Antimikrobiyal yönetim programı eczacısı tarafından değerlendirilen hasta sonuçlarına göre, hastaların %37’sinde test sonucunun alındığı gün tedavi değişikliğine gidilmiştir.<sup>36</sup>

Koagülaz negatif stafilokok (KoNS) kültürü pozitif olan hastalarda, enfeksiyon hastalıkları eczacısı tarafından hızlı polimeraz zincir reaksiyonu

[rapid polymerase chain reaction (rPCR)] sonucuna göre yapılan müdahale sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, KoNS kültürü pozitif olan hastalarda müdahale öncesine göre antistafilokokal antibiyotiklerin daha kısa sürede kesildiği (32 saat daha çabuk) ve total antibiyotik maruziyetinin 43,5 saat azaldığı, enfeksiyon nedenli hastanede kalış süresinin 4,5 gün kısaldığı ve enfeksiyon nedenli maliyetin 8.338 dolar azaldığı saptanmıştır.<sup>37</sup>

Eczacının antimikrobiyal yönetim programına etkisinin incelendiği başka bir çalışmada, MRSA tespiti için kullanılan rPCR ile yapılan kan kültür testinin klinik ve ekonomik sonuçları değerlendirilmiştir. Bu test sonucuna göre yapılan eczacı müdahaleleriyle metilsiline duyarlı *S. aureus* saptanan hastalarda ampirik vankomisin tedavisinden sefazolin veya nafsiline geçiş süresinde kısılma ve hastane maliyetlerinde azalma tespit edilmiştir.<sup>38</sup>

Çalışmaların büyük bir çoğunda eczacıların yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının etkilerinin antibiyotikler üzerinden değerlendirildiği görülmektedir. Antibiyotiklere oranla daha az sayıda olsa da diğer antienfektif ajanlarla yapılan çalışmalara da rastlanmaktadır. Bir enfeksiyon hastalıkları bölümü ile bir enfeksiyon hastalıkları klinik eczacısının iş birliğiyle yürütülen antimikrobiyal yönetim programı kapsamında, yüksek aktiviteli antiretroviral ilaçlara bağlı ilaçla ilişkili sorunların ve fırsatçı enfeksiyonların kontrol altına alınmaya çalışıldığı bir çalışmada, bu programın uygulanmasından önceki dönemle kıyaslandığında tıbbi hatalara bağlı başvuru sayısının azaldığı (%50 ve %34) görülmüştür. Müdahale programının uygulanmasından önceki dönemde sıklıkla ilaç etkileşimleri ve doz hataları yaşanır iken, müdahale sonrasındaki dönemde renal yetmezliğe bağlı doz ayarlaması ve fırsatçı enfeksiyonlara bağlı hatalar gözlenmiştir. Müdahale sonrası dönemdeki hata çözüm oranları daha yüksek (%36’ya karşı %74) bulunmuştur.<sup>39</sup>

Kandidemili hastalarda antifungal tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilen bir antimikrobiyal yönetim programının etkilerinin incelendiği bir çalışmada, eczacı yönetimindeki müdahale programı sonrasında daha çok sayıda



hastaya daha hızlı ve etkili tedavinin ulaşıldığı kaydedilirken, bu dönem ile müdahale öncesi dönem arasında hastaneye yatış, maliyet ve mortalite oranları bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir.<sup>40</sup>

Bu derlemede, eczacının antimikrobiyal yönetim programlarında yer alarak sunduğu katkılar ele alınmıştır; ancak biliyoruz ki uzun yıllardır klinik eczacılar, bu program kapsamında olmasa da akılcı antimikrobiyal kullanımına önemli katkılar sunmaktadırlar. Örneğin; Japonya'da yapılan bir çalışmada, levofloksasin reçetelenen 75 yaş ve üzeri hastalarda eczacının önerilerde bulunduğu grup ile kontrol grubu karşılaştırılmış; eczacının önerilerde bulunduğu grupta levofloksasin ile ilgili advers reaksiyon gelişimi istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada; eczacı, reçete hazırlama sürecinde önce hastalarının böbrek fonksiyonlarını değerlendirmiş ve sonra uygun doz ayarlamalarını yapıp hastalara ilaçlarını vermiştir.<sup>41</sup>

## SONUÇ

Eczacının yer aldığı antimikrobiyal yönetim programlarının, enfeksiyon hastalıklarının tedavisine ve maliyetlerin azaltılmasına önemli katkıları olduğu görülmektedir. Özetle; eczacının bu yönetim programlarında antimikrobisyonların güncel kılavuzlara uygun bir biçimde reçetelenmesine ve daha akılcı kullanılmasına, antibiyotik kullanımının kısıtlanmasına, direnç oranlarının azaltılmasına, daha fazla klinik değerlendirme yapılmasına, ilaç dozunun ayarlanmasına, antimikrobiyal ilacın kesilmesi veya başlanması süreçlerine, parenteral kullanımdan oral kullanıma geçiş oranlarının artırılmasına ve nihai olarak bakım kalitesinin iyileştirilmesine fayda sağladıklarını söylemek mümkündür.<sup>42-45</sup> Ayrıca, antibiyotik yönetim programlarında yer alan eczacıların yapmış oldukları önerilerle, özellikle mortalite ile ilişkisi olduğu bilinen MRSA gibi patojenlere bağlı bakteriyemi vakalarında mortalite oranlarının azalmasına, hastane kaynaklı *C. difficile* enfeksiyonu ve karbapenem-dirençli enterobakter enfeksiyonlarının azalmasına önemli katkı sağladıkları gösterilmiştir.<sup>46,47</sup>

Bu derlemede, antibiyotik yönetim programlarında eczacının yer almasıyla sağlanan faydalar

sadece klinik yönden ele alınmakla kalmamış, ekonomik boyutuyla da irdelenmiştir. Beş yılı kapsayan bu derlemenin diğer bir özelliği de literatürde yer alan çalışmaları bölgesel olarak değerlendirmiş olması ve antibiyotik yönetim programlarını ileri düzeyde uygulayan ülkelerle diğer ülkeleri ayrı ayrı incelenmiş olmasıdır. Çalışma, belli bir zaman diliminde ve derleme metodolojisine uygun anahatar sözcükler kullanılarak hazırlanmış olsa da sistematik derleme yöntemlerinden herhangi biri kullanılarak gerçekleştirilmemiştir.

Literatürde de görüldüğü gibi, antimikrobiyal yönetimde başarıyı yakalamak için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Multidisipliner ekibin önemli bir üyesi de klinik donanıma sahip olan eczacılardır. Antimikrobiyal yönetim programında yer alan eczacıların genellikle klinik eczacı oldukları ve enfeksiyon hastalıkları veya klinik mikrobiyoloji alanında uzmanlaştıkları görülmektedir. Ülkemizde gelişmekte olan klinik eczacılık eğitiminin yanı sıra, 2014 yılında kabul edilen yasa ile 'Klinik Eczacılık Uzmanlığı' eğitiminin başlamış olması, antimikrobiyal yönetim programlarında uzman eczacılarımızın aktif yer almasını kolaylaştıracaktır. Eczacıların, çalıştıkları alanlarda akılcı antibiyotik kullanımının sağlanabilmesi için güncel farmakoterapi kılavuzları ışığında kendilerini sürekli geliştirmeleri ve ilgili komitelerde daha aktif rol almaları gerekmektedir. Sağlık Bakanlığının "Ulusal Akılcı Antibiyotik Kullanımı Eylem Planı" da eczacıların bilinçsiz antibiyotik kullanımının azaltılmasında önemli sorumlulukları olduğunu işaret etmektedir.<sup>48</sup> Konuya ilişkin meslek içi eğitim programlarının artırılması, klinik eczacılık lisansüstü programlarının kalitesinin korunarak yaygınlaştırılması, eczacının bu derlemede adı geçen görevleri yerine getirebilmesi için önemli fırsatlardır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Mesut Sancar, Betül Okuyan; **Tasarım:** Mesut Sancar, Betül Okuyan; **Denetleme/Danışmanlık:** Mesut Sancar, Betül Okuyan, Zeynep Ünal Sayın; **Analiz ve/veya Yorum:** Mesut Sancar, Zeynep Ünal Sayın, Nazan Dalgıç; **Kaynak Taraması:** Zeynep Ünal Sayın, Sercan Cankatar; **Makalenin Yazımı:** Mesut Sancar; **Eleştirel İnceleme:** Nazan Dalgıç.

## KAYNAKLAR

- Cosgrove SE, Hermsen ED, Rybak MJ, File TM Jr, Parker SK, Barlam TF. Guidance for the knowledge and skills required for antimicrobial stewardship leaders. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(12):1444-51. [Crossref]
- Traynor K. Effective antimicrobial stewardship requires clinical pharmacists' expertise. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(3):226-8. [Crossref]
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing-2013. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(11):924-42. [Crossref]
- Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DA, Jacklin A, Holmes A; Antimicrobial Stewardship Group of Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Health Care Associated Infections (ASGARHAL). The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(11):2675-81. [Crossref]
- Weller TM, Jamieson CE. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):295-8. [Crossref]
- Fortin R. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. *R I Med J (2013).* 2018; 101(5):26-7.
- Wieczorkiewicz SM, Sincak CA. The Pharmacist's Guide to Antimicrobial Therapy and Stewardship. 1<sup>st</sup> ed. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc; 2016. p.228.
- Palmer HR, Weston J, Gentry L, Salazar M, Putney K, Frost C, et al. Improving patient care through implementation of an antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(22):2170-4. [Crossref]
- Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(12):1065-9. [Crossref]
- Ljo L, Feyerharm J. Pharmacy intervention on antimicrobial management of critically ill patients. *Pharm Pract (Granada).* 2011;9(2):106-9. [Crossref]
- Bartlett JM, Siola PL. Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(11):943-9. [Crossref]
- Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):338-45. [Crossref]
- Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(5):401-4. [Crossref]
- Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(9):746-9. [Crossref]
- Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):32. [Crossref]
- Pasquale TR, Trienski TL, Olexia DE, Myers JP, Tan MJ, Leung AK, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on patients with acute bacterial skin and skin structure infections. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71(13):1136-9. [Crossref]
- Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(9):2289-96. [Crossref]
- Thakkar K, Gilchrist M, Dickinson E, Benn J, Franklin BD, Jacklin A; Anti-infective Policy Implementation Group. A quality improvement programme to increase compliance with an anti-infective prescribing policy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(8):1916-20. [Crossref]
- Coll A, Kinnear M, Kinnear A. Design of antimicrobial stewardship care bundles on the high dependency unit. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(6):845-54. [Crossref]
- Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(2):208-14. [Crossref]
- Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(2):290-4. [Crossref]
- Buyle FM, Wallaert M, Beck N, Boelens J, Calens S, Claeys G, et al. Implementation of a multidisciplinary infectious diseases team in a tertiary hospital within an Antimicrobial Stewardship Program. *Acta Clin Belg.* 2014;69(5):320-6. [Crossref]
- Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds --before-after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract.* 2014;7(1): 10. [Crossref]
- Lin YS, Lin IF, Yen YF, Lin PC, Shiu YC, Hu HY, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control.* 2013;41(11): 1069-72. [Crossref]
- Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(8):707-11. [Crossref]
- Mondain V, Lieutier F, Dumas S, Gaudart A, Fosse T, Roger PM, et al. An antibiotic stewardship program in a French teaching hospital. *Med Mal Infect.* 2013;43(1):17-21. [Crossref]
- Fu P, Brown G, Legal M, Shalansky S. Antibiotic stewardship without an antibiotic stewardship program? *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(4):298-303. [Crossref]

28. Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J. Growing a "positive culture" of antimicrobial stewardship in a community hospital. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(5):314-20. [[Crossref](#)]
29. Sistanizad M, Kouček 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. *Iran J Pharm Res.* 2013;12(3):503-9.
30. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control.* 2013;41(2):145-8. [[Crossref](#)]
31. Dumkow LE, Kenney RM, MacDonald NC, Carreno JJ, Malhotra MK, Davis SL. Impact of a multidisciplinary culture follow-up program of antimicrobial therapy in the emergency department. *Infect Dis Ther.* 2014;3(1):45-53. [[Crossref](#)]
32. Baker SN, Acquisto NM, Ashley ED, Fairbanks RJ, Beamish SE, Haas CE. Pharmacist-managed antimicrobial stewardship program for patients discharged from the emergency department. *J Pharm Pract.* 2012;25(2):190-4. [[Crossref](#)]
33. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics.* 2011;128(6):1062-70. [[Crossref](#)]
34. Benson JM. Incorporating pharmacy student activities into an antimicrobial stewardship program in a long-term acute care hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(3):227-30. [[Crossref](#)]
35. Sango A, McCarter YS, Johnson D, Ferreira J, Guzman N, Jankowski CA. Stewardship approach for optimizing antimicrobial therapy through use of a rapid microarray assay on blood cultures positive for *Enterococcus* species. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4008-11. [[Crossref](#)]
36. Trienski TL, Barrett HL, Pasquale TR, DiPersio JR, File TM Jr. Evaluation and use of a rapid *Staphylococcus aureus* assay by an antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(21):1908-12. [[Crossref](#)]
37. Wong JR, Bauer KA, Mangino JE, Goff DA. Antimicrobial stewardship pharmacist interventions for coagulase-negative staphylococci positive blood cultures using rapid polymerase chain reaction. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1484-90. [[Crossref](#)]
38. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(9):1074-80. [[Crossref](#)]
39. Sanders J, Pallotta A, Bauer S, Sekeres J, Davis R, Taege A, et al. Antimicrobial stewardship program to reduce antiretroviral medication errors in hospitalized patients with human immunodeficiency virus infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(3):272-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Reed EE, West JE, Keating EA, Pancholi P, Balada-Llasat JM, Mangino JE, et al. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(2):157-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Tachi T, Teramachi H, Asano S, Tanaka K, Fukuta M, Osawa T, et al. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients. *Pharmazie.* 2013;68(12):977-82.
42. Boyles TH, Whitelaw A, Bamford C, Moodley M, Bonorchis K, Morris V, et al. Antibiotic stewardship ward rounds and a dedicated prescription chart reduce antibiotic consumption and pharmacy costs without affecting inpatient mortality or re-admission rates. *PLoS One.* 2013;8(12):e79747. [[Crossref](#)]
43. Yu K, Rho J, Morcos M, Nomura J, Kaplan D, Sakamoto K, et al. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(12):1019-28. [[Crossref](#)]
44. Okuyan B, Sancar M. [The effect of clinical pharmacist on antimicrobial stewardship programs]. *SES Sanayi Eczacısının Sesi Derg.* 2015;6:16-8.
45. Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2017;45(9):983-9. [[Crossref](#)]
46. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, et al. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13065. [[Crossref](#)]
47. Dubrovskaya Y, Scipione MR, Siegfried J, Jen SP, Pham V, Papadopoulos J, et al. Multilayer model of pharmacy participation in the antimicrobial stewardship program at a large academic medical center. *Hosp Pharm.* 2017;52(9):628-34. [[Crossref](#)]
48. Aksoy M, Alkan A, İşli F. [Rational drug use promotional activities of Ministry of Health]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics.* 2015;3(1):19-26.