ANKEM Derg 15 (No. 3): 661-664 (2001)

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARISIZLIK NEDİR?

Halit ÖZSÜT

Günümüzde ilaç tüketiminin en az beşte birini antibiyotikler oluşturmaktadır. Ne yazık ki modern antibiyotik çağının başlamasından 6 dekad geçmesine ve antibiyotik sayısının çok artmasına karşın yapılan antibiyoterapilerin bir kısmı başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (2,3,7,12). Antibiyotiklerin aşırı kullanımının yol açtığı en önemli sorunlardan biri de, hiç kuşkusuz, antibiyotik tedavisindeki başarısızlık sorunudur. Ülkemizde genellikle antibiyoterapi önerilen hastaların çoğu izlenmediği için antibiyoterapi başarısızlık oranı vermek mümkün değildir. İzlem yapılsa bile antibiyoterapi hedefleri ve tedavi başarı kriterleri kesin olarak ortaya konulmadığı takdirde sonuca ulaşılıp ulaşılmadığı konusunda tam olarak değerlendirme yapmak da mümkün olmayacaktır. Örneğin streptokoksik tonsillofarenjit geçiren bir hastaya uygulanan antibiyoterapiyle hastanın semptomlarının gerilemesi tedavi başarısı değildir; çünkü ortalama 3 gün içinde zaten hastanın klinik tablosu gerileyecektir. Asıl hedef akut romatizmal ateş gelişiminin engellenmesidir. Tedaviyi izleyerek hastanın klinik tablosunun iyileşmesi, fakat akut romatizmal ateş gelişimi tedavi başarısızlığıdır. Bakteriyel infeksiyonlar için gerekli başarı hedefleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Antibiyotik tedavisinde başarısızlık durumunda yapılması gerekenler vardır. Hastanın klinik ve etyolojik tanısı gözden geçirilmelidir. Tanı yanlış olabilir veya etken bakteri olmayabilir. Etyolojik tanıya en uygun antibiyotik seçilmemiş olabilir. Ampirik antibiyotik seçimi sırasında ilacın fiyatı ve kullanma kolaylığı göz önünde bulundurulmamış ve bu nedenle hasta antibiyotiğini kullanmamış olabilir.

Antibiyotik tedavileri etkene, konağa, antibiyotiğe, antibiyogram yorumlanmasına bağlı faktörler nedeniyle başarısız olabilir (1,2,3,4,5,6,7,9,12). Antibiyoterapide başarısızlık sonucu alınınca yapılacak değerlendirme tablo 2'de özetlenmiştir. Antibiyotiğin klinik açıdan etkili olup olmadığını değerlendirmek için en az 24-48 saat beklenmelidir. Birkaç saat içinde düşmeyen ateşi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilip antibiyotik değiştirilmemelidir. Antibiyotiğin antipiretik olarak değerlendirilmesi yanlıştır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarından gelen inceleme ve kültür sonuçları ve tedavi başarısı klinik gidişin ışığı altında değerlendirilmelidir.

Antibiyograma göre seçilen antibiyotik beklenen etkiyi göstermiyorsa şu olasılıklar söz konusu olabilir. Antibiyogram yorumlanması yanlış yapılmıştır (1,6,9,11). Abse, ampiyem gibi cerrahi drenaj gerektiren bir koleksiyon veya idrar sondası, intravenöz kateter, yapay kalb kapağı gibi çıkarılması gereken bir yabancı cisim vardır. Antibiyotik infeksiyon bölgesine ulaşamamaktadır. Plevra boşluğu, eklem boşluğu gibi kapalı boşluklarda infeksiyonun lokalize olması, diyabetik hastalarda arteriyoskleroz nedeniyle kan akımının azalması, bakteriyel endokarditte vejetasyonların bakteriyi gizlemesi, safra yolu veya böbrek taşlarında obstrüksiyonun varlığı, ne kadar güçlü ve etkin olursa olsun, antibiyotiğin infeksiyon bölgesine ulaşmasını güçleştirir. Süperinfeksiyon vardır. Antibiyotiğe karşı mutasyon sonucu direnç gelişmiştir. İnfeksiyon etkeni iki veya daha fazla mikroorganizma olduğu halde, sadece biri ispatlanabilmiştir

Antibiyotik yeterli dozda verilmemiş olabilir. Yeterli doz, ancak serumun in-vitro bakterisid etkisiyle ölçülebilir. Her hastada bu yolu seçmek hem pratik değildir, hem de gereksizdir. Yeterli doz, hem bakterinin cinsine, hem de atılma yoluna bağlı olarak değişir.

Bakteri eradikasyonunun sağlanabilmesi ve tedavi başarısı için, antibiyotiğin infeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşması çok önemlidir. Örneğin menenjitin tedavi edilebilmesi için, verilen antibiyotiğin beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu minimal

İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Tablo 1. Antibiyoterapide başarı hedefleri (3,4,5,8,10,11).

GENEL

Sağ kalım
Önemli sistemik ve lokal komplikasyonların önlenmesi (sepsis, menenjit vd.) ve gelişmemesi
Kronikleşmenin önlenmesi ve gelişmemesi
Şifa
Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

ÖZEL

Streptokoksik tonsillofarenjit

1. Akut romatizmal ateş gelişiminin önlenmesi ve gelişmemesi (10 günlük tedavi süresi farinksten GABS'ı eradike etmek için optimum süredir, semptomların başlamasından 9 gün sonra bile antibiyoterapi başlansa akut romatizmal ateş önlenebilir)
2. Süpüratif komplikasyonların (peritonsiller abse vd.) engellenmesi ve gelişmemesi
3. GABS'ın yayılımının önlenmesi
4. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut sinüzit

1. Bakteriyel eradikasyon sağlanması
2. Merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının (menenjit, beyin absesi) önlenmesi ve gelişmemesi
3. Kronik sinüzitin önlenmesi ve gelişmemesi
4. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut otitis media

1. Merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının (menenjit vd.) engellenmesi ve gelişmemesi
2. Süpüratif komplikasyonların (mastoidit vd.) önlenmesi ve gelişmemesi
3. Yineleyen atakların ve kronikleşmenin engellenmesi ve gelişmemesi
4. Efüzyonun temizlenmesi
5. İşitme kaybını önlenmesi ve gelişmemesi
6. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut infeksiyöz ishaller

1. Sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması
2. Etkenin yayılmasının ve epidemilerin önlenmesi
3. Sadece ağır olgularda klinik hastalık süresinin kısaltılması

Üriner sistem infeksiyonları

1. Ürosepsisin engellenmesi ve gelişmemesi
2. Akut pyelonefrit gelişiminin engellenmesi ve gelişmemesi
3. Kronik böbrek yetmezliğinin engellenmesi ve gelişmemesi
4. Yineleyen atakların ve kronikleşmenin önlenmesi ve gelişmemesi
5. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Cinsel temasla bulaşan infeksiyonlar

1. Hastanın cinsel partnerine bulaşmanın önlenmesi ve bulaşmaması
2. Sistemik-lokal komplikasyonların engellenmesi ve gelişmemesi
3. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut bakteriyel prostatit

1. Bakteriyemi ve sepsisin önlenmesi ve gelişmemesi
2. Prostat absesi gelişiminin engellenmesi ve gelişmemesi
3. Kronik bakteriyel prostatit gelişiminin engellenmesi ve gelişmemesi
4. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Kemik-eklem infeksiyonları

1. Süpürasyonun azaltılması
2. Kronikleşmenin engellenmesi ve kronikleşme olmaması
3. Stafilokok sepsisinin önlenmesi ve gelişmemesi
4. Fonksiyon kaybını engellenmesi ve gelişmemesi
5. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

bakterisid konsantrasyonunun en az 10 katı olmalıdır. Bu yüzden, etken mikroorganizmanın verilen antibiyotiğe in-vitro duyarlı olması yetmez; o antibiyotiğin beyin-omurilik sıvısında çok yüksek konsantrasyonlara ulaşacak özelliklere sahip olması, uygun dozda ve şekilde verilmesi gerekir.

Tedavi süresi çok önemlidir. Genel olarak, tedaviye başlandıktan birkaç gün sonra klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme başlar. Düzelme başlayınca antibiyotik kesilmemeli ve hastalığın gerektirdiği kadar sürdürülmelidir. Bu antibiyoterapinin başarısı, tedavi hedeflerine ulaşılması ve nüks olmaması için son derecede önemlidir.

İstenmeyen etkiler nedeniyle de hasta antibiyotiğini erken kesmiş olabilir. Hastayla yeniden karşılaşıldığında iyi bir anamnez alınmazsa bu konu gözden kaçabilir ve tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilebilir.

Genellikle normal floranın ortadan kaldırılması sonucu gelişen süperinfeksiyon tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilebilir. Antibiyotikler patojen bakteriler yanında, normal vücut florasını da ortadan kaldırır; böylece dirençli mikroorganizmaların, örneğin mantarların aşırı çoğalmasına zemin hazırlarlar. İlk günlerde tedavi başarılı olmasına karşın klinik tablonun yeniden bozulması ve ateşin yükselmesi durumunda, hastaya özellikle çok geniş spektrumlu bir antibiyoterapi (örneğin karbapenem + glikopeptid) uygulanmaktaysa süperinfeksiyon mutlaka akılda tutulmalıdır.

Antibiyotik farmakokinetikleri çeşitli nedenlerle (antasit vd.) etkilenmiş ve tedavi başarısızlığına yolaçmış olabilir.

Antibiyotik serum içine konularak parenteral yolla, infüzyon şeklinde uygulanacaksa mutlaka torbada izotonik çözeltiler (izotonik sodyum klorür veya % 5 dekstroz vb.) kullanılmalıdır: Hipertonik sıvılar antibiyotiğin yapısını ve etkinliğini bozarak tedavi başarısızlığına yolaçabilir. İnfüzyon en çok 6 saatte bitirilmelidir. Daha uzun sürerse, eriyik halinde bulunan antibiyotik şişe içindeyken inaktive olabilir.

Antibiyotik kullanımında hastanın bağışıklık sisteminin durumu da göz önünde tutulmalıdır. Hastanın bağışıklık sistemindeki her türlü sorun tedavi başarısını etkileyebilir.

Tablo 2. Antibiyoterapide başarısızlık değerlendirilmesi.

Tanı yanlışlığı (bakteriyel infeksiyon dışı ateş)
Yanlış antibiyotik seçimi
Yanlış doz uygulama
Uygun olmayan uygulama yolu
Tedavinin gerektiği kadar sürdürülmemesi
Tedavi sırasında direnç gelişimi
Süper infeksiyon
Lokalize infeksiyon (abse vd.)
Eşlik eden hastalığa bağlı ateş
İlaç ateşi
Genellikle ilaca başladıktan 7-10 gün sonra (seyrek olarak ilk dozdan sonra) başlar ve ilaç kesildikten sonra 24-48 saat içinde ateş düşer
Nedenleri
İlacın pirojen veya mikroorganizma ile kontaminasyonu
İlacın farmakolojik etkisi
İlaca allerjik reaksiyon
Klinik
Devamlı veya intermitan, bazen hektik ateş
Lökositoz
Döküntü, eozinofili, serum hastalığı, transaminaz artışı, proteinüri

KAYNAKLAR

1- Cunha BA: Problem arising in antimicrobial therapy due to false susceptibility testing, *J Chemother 9 (Suppl 1):*25 (1997).

2- Cunha BA, Ortega AM: Antibiotic failure, *Med Clin North Am 79:*663 (1995).

3- Gleckman RA, Narayanan S: Principles of antibiotic therapy, *"Schlossberg D (ed): Current Therapy of Infectious Diseases,* 2. baskı" kitabında s. 723, Mosby (2001).

4- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,* Antimicrobial Therapy Inc., (2000).

5- Hessen MT, Kaye D: Principles of selection and use of antibacterial agents, *Infect Dis Clin North Am 14:*265 (2000).

6- Kaygusuz A: Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının doğru yorumu, *Flora 5:*13 (2000).

7- Mamıkoğlu L: Antibiyotik tedavisindeki başarısızlıkta etkene ait faktörler, *ANKEM Derg 15:*286 (2001).

8- Polk R: Optimal use of modern antibiotics: Emerging trends, *Clin Infect Dis 29:*264 (1999).

9- Töreci K: Antibiyotik duyarlık deneyleri sonuçları ile antibiyoterapi sonuçları arasında uyumsuzluk nedenleri, *ANKEM Derg* 1:400 (1987).

10- Trexler Hessen M, Kaye D: Principles of selection and use of antibacterial agents, *Infect Dis Clin North Am* 9:531 (1995).

11- Ulusoy S: Akılcı antibiyotik kullanımı, *Antibiyotik Gündemi 1:*2 (1999).

12- Yalçın AN: Antibiyotik tedavisindeki başarısızlıklarda konağa ve antibiyotiğe ait faktörler, *ANKEM Derg 15:*293 (2001).