

ANTİMİKROBİYAL TEDAVİDE TEMEL İLKELER

H. Erdal AKALIN

Antimikrobiyal ilaçlar son 50 yıldır kullanılmakta olan ve uygun kullanımlarında bazı durumlarda hayat kurtaran ilaçlar arasındadır. Bu ilaçların kullanıma girmesinden bu yana "yaygın ve uygun olmayan" kullanımları söz konusu olmuştur. Rasyonel antibiyotik kullanımı hemen her toplumda önemli bir sorun olarak ortaya konmuş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanamadığı durumlarda ortaya çıkabilecek sorunlar şunlardır:

1. Bakteriyel direnç gelişmesi,
2. Yan etkilerde artma,
3. Dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde zorlanma,
4. Tedavi maliyetlerinde artma.

Antibiyotiklerde olduğu gibi tüm ilaçların kullanımında hekimin rasyonel davranması zorunluğudur. Rasyonel ilaç seçiminin ana hatları tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Rasyonel ilaç kullanımının ana hatları.

1. Hastanın sorununun tanımlanması
2. Tedavi hedefinin belirlenmesi
3. Seçilen tedavinin hasta için uygun olmasının sağlanması
4. Seçilen tedaviye başlanması
5. Tedavi hakkında hastanın bilgilendirilmesi, hastalık, ilaç ve yan etkileri konusunda yeterli bilgi sahibi olmasının sağlanması
6. Tedavinin izlenmesi

Uygun tedavi ve ilaç seçiminde en önemli rolü oynaması gereken faktörler ise şöyle sıralanabilir: Etkinlik (efficacy), güvenilirlik (safety), uygunluk (suitability) ve maliyet (cost).

Etkinlik: Bir ilacın etkinliği farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlıdır. Farmakokinetik özelliklerin, absorpsiyon, distribüsyon, metabolizma ve atılım, ilaç seçiminde önemli rolü olduğu kabul edilmekle birlikte, seçimin sadece bu faktörlere bağlanmaması gerekir. Bazı antibiyotiklerin seçiminde farmakodinamik özellikler farmakokinetik parametrelerin önüne geçebilmektedir.

Güvenilirlik: Her ilacın bir yan etkisi vardır. Yapılan çalışmalar hastaneye yatışların % 10'unun ilaçlara bağlı yan etkilerden olduğunu göstermiştir. Her ilacın yan etkisi önlenemeyebilir, ancak bunların daha önceden beklenmesi ve ortaya çıktıkları zaman yapılması gerekenlerin planlanması uygun olur. Bazı yan etkilerin gelişebileceği yüksek riskli hastaların önceden belirlenmesi de komplikasyonların önlenmesi veya azaltılmasında yararlı olabilir.

Uygunluk: Seçilecek tedavi veya ilacın her hastaya uygun olmayabileceğinin kabul edilmesi gerekir. Bu nedenle her hastanın tek başına değerlendirilmesi ve tedavi veya ilaç

seçiminin her hasta için gözden geçirilmesi daha uygun olacaktır. Hastanın yaşı, fizyolojik özellikleri, birlikte bulunan hastalıkları bu seçimde önemli rol oynar.

Maliyet: Son yıllarda sağlık hizmetlerinin maliyeti en çok konuşulan konulardan biri olmuştur. Daha önceleri ilaç maliyetinden bahsedilirken, bugün tedavi maliyetinden ve maliyet-etkin (cost-effective) tedaviden bahsedilmeye başlanmıştır. Ancak ülkemizde maalesef halâ ilaç maliyeti tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tedavi maliyetlerinin optimal düzeyde tutulabilmesi için standart tanı ve tedavi yöntemleri (rehberler), sonuçların ölçümü (outcomes measures) ve kalite iyileştirme (clinical quality improvement) ve hastalık yönetimi (disease management) gibi kavramlar geliştirilmekte ve kullanılmaktadır.

Bütün bunların ışığında ilaç seçiminde rasyonel olabilmek için uyulması gereken önemli adımlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Hastanın tanısının tanımlanması (patofizyoloji)
2. Tedavi hedeflerinin belirlenmesi
3. Tedavide kullanılacak etkili ilaç gruplarının belirlenmesi
4. İlacın seçilmesi (etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet kriterlerine göre).

Tüm ilaçlarda olduğu gibi antibiyotiklerde de rasyonel antibiyotik tedavisi çok önemli bir konudur. Rasyonel antibiyotik kullanımının tanımı şu şekilde yapılabilir: **Antibiyotik kullanma indikasyonu olduğu durumlarda, en etkili, en dar spektrumlu, en az yan etkili ve en ekonomik antibiyotiğin kullanılması.** Rasyonel antibiyotik kullanımı ile ulaşılmaması gereken hedefler şöyle özetlenebilir: **Hasta bakımı kalitesinin artırılması, bakteriyel direnç gelişmesinin önlenmesi veya geciktirilmesi, ekonomik kaybın azaltılması.** Rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanamadığı durumlarda direnç gelişmesi önemli bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve buna bağlı morbidite, mortalite ve maliyette artış dikkati çekmektedir. Rasyonel antibiyotik tedavisi direnç gelişmesini önlemede en önemli faktör olarak kabul edilmekte ve gelişmiş ülkelerde bu konuda yapılan çalışmalar tekrar ön plana çıkarılmaktadır.

Antibiyotik tedavisinin temel ilkeleri

Rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanabilmesi için öncelikle antibiyotik tedavisinin temel ilkelerine uyulması gerekmektedir. Bu ilkeler tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Antibiyotik tedavisinin temel ilkeleri.

1. Antibiyotik tedavisinin gerekçelerinin saptanması
2. Uygun örnek alınması ve incelenmesi
3. Etken olabilecek organizmanın belirlenmesi
4. Antibiyotik seçimi
5. Kombinasyon antibiyotik tedavisi indikasyonları
6. Konakçı faktörlerinin değerlendirilmesi
7. Seçilecek antibiyotiğin farmakolojik özellikleri
8. Tedavinin modifikasyonu
9. Tedavinin izlenmesi

Görüldüğü gibi bu ilkeler ile rasyonel ilaç kullanımı için yapılan öneriler paralellik göstermektedir. Antibiyotiklerin ve infeksiyon hastalıklarının farklı özellikleri tedavinin seçiminde önemli rol oynamaktadır.

Antibiyotik tedavisinin gerekçelerinin saptanması ilkelerin başında gelmektedir. Hekim, öncelikle bir infeksiyon hastalığı ile karşı karşıya olduğuna karar vermelidir. Ancak

bu infeksiyon hastalığının da antibiyotiklerle tedavi edilebileceğinin saptanmış olması gerekmektedir. Antibiyotik tedavisi, eğer infeksiyon etkeni biliniyor ise ve bu etkenin antibiyotik duyarlılığı saptanmış ise oldukça kolay ve başarılı olmaktadır. İnfeksiyonun etkeninin belirlenebilmesi için infeksiyon bölgesinden alınan örneklerde etkenin saptanması (Gram boyama ve/veya kültür) gereklidir. Ayrıca bazı durumlarda serolojik tetkikler etkenin belirlenmesinde yararlı olabilir.

Antibiyotik tedavi indikasyonları üç grupta toplanabilir: Saptanmış infeksiyonun tedavisi (mikrobiyolojik veya klinik olarak), olası infeksiyonun tedavisi (empirik tedavi) ve koruyucu (profilaktik) antibiyotik tedavisi (gelişebilecek infeksiyon hastalığının önlenmesi). Bunlar arasında empirik tedavi oldukça sık başvurulan bir tedavi yöntemidir. Ancak hekimin doğru antibiyotiği seçebilmesi için olası infeksiyon hastalığının tanısını ve etkenlerini doğru tahmin etmesi gerekmektedir. Etken olabilecek organizmanın belirli klinik tablo içinde görülme sıklığı, bunun yaş, konakçı özellikleri gibi faktörlerle değişebilirliği, antibiyotik duyarlılık paterni gibi parametrelerle değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Antibiyotik seçiminde öteden beri etkili olan faktörler arasında ilacın olası etkene in-vitro etkinliği, klinik olarak etkinliğinin gösterilmiş olması ve olası yan etkileri yer almaktadır. Ancak rasyonel ilaç kullanımı ilkeleri içinde yer alan "**etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet**" kavramlarının tümünün antibiyotik seçimi sırasında gözden geçirilmesi şarttır. Özellikle üzerinde durulması gereken konular arasında farmakolojik özellikler, konakçı özellikleri, olası patojenin duyarlılık paterni yer almalıdır. Tedaviye başladıktan sonra tedaviye yanıtın izlenmesi, alınan laboratuvar sonuçlarına göre modifikasyonlar yapılması gerekebilir.

Bir hekimin antibiyotik tedavisine başlamadan önce sorması gereken bazı sorular vardır. Eğer bu sorular düşünülerek ve cevaplandırılarak antibiyotik tedavisine başlama kararı verilir ve antibiyotik seçimi yapılırsa, o zaman rasyonel antibiyotik kullanımına daha fazla yaklaşımış olunabilir. Bu sorular şu şekilde özetlenebilir:

1. Antibiyotik kullanma indikasyonu var mı?
2. Örnek alındı mı?
3. Hangi organizma etken olabilir?
4. Hangi antibiyotik en iyi seçenektir?
5. Kombinasyon antibiyotik tedavisine gerek var mı?
6. Göz önüne alınması gereken konakçı faktörleri nelerdir?
7. Seçilecek antibiyotiğin farmakolojik özellikleri nelerdir?
8. Tedaviye yanıt nasıl izlenecektir?

Antibiyotik seçimini etkileyen farmakolojik özellikler

Genel olarak antibiyotik tedavisinde sonuçlarda etkili olabilecek faktörler tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Antibiyotik tedavisinde sonuçlarda etkili olan faktörler.

1. Antibiyotiğin in-vitro aktivitesi
2. Antibiyotiğin farmakolojik özellikleri
 - a. Farmakokinetik özellikler
 - b. Farmakodinamik özellikler
3. Yan etkiler
4. Konakçı özellikleri
5. Etken
6. İnfeksiyonun geliştiği yer (hastane/hastane dışı)
7. Maliyet

Antibiyotik tedavisinde başarı, in-vitro duyarlılığın gösterilmesi kadar diğer bazı farmakolojik parametrelere de bağlıdır. Antimikrobiyal tedavinin farmakolojisi iki kompartmanda incelenebilir: **Farmakokinetik özellikler, farmakodinamik özellikler.**

Farmakokinetik özellikler antibiyotiğin absorpsiyonu, dağılımı ve eliminasyonu ile ilgili özelliklerdir. Antibiyotik seçiminde önemli rolü olan bu özelliklere bağlı parametreler şu şekilde sıralanabilir:

- a. Serum, doku ve hücre içi düzeyler
- b. Serum ve doku yarılanma ömrü
- c. Eğri altında kalan alan (AUC)
- d. Dağılım hacmi
- e. Proteine bağlanma

Antibiyotik seçiminde çok önemli yeri olan farmakokinetik özelliklerin daha iyi anlaşılması sonucunda bugün tedavide kullanılan belirli ilkeler geliştirildi. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

1. İlaç düzeylerinin duyarlı yöntemlerle ölçülebilmesi sonucunda çeşitli antibiyotiklerin vücudun değişik kompartmanlarındaki davranışları saptandı. Böylece bazı bakterilerle gelişen infeksiyonlarda geniş doz aralıkları (penisilin-pnömonokokal menenjit gibi) kullanımı söz konusu oldu.
2. Antibiyotiklerin intersitisyel sıvılarda dağılımını etkileyen faktörler saptandı. Bunların başında proteine bağlanma, dağılım hacmi ve eliminasyon yarı ömrünün geldiği görüldü.
3. Doku düzeylerinin önemi ortaya çıkarıldı. Serum düzeyi yeterli olsa bile infeksiyon bölgesinde yeterli düzeye erişemeyen antibiyotiklerin tedavide başarısız olabilecekleri görüldü.
4. Etkili olabilmeleri için, antibiyotiklerin hücre dışı konsantrasyonlarının yeterli olmadığı, hücre içine yerleşen bakteriler ile gelişen infeksiyonların tedavisinde hücre içi konsantrasyonun çok önemli olduğu ortaya çıkarıldı.

Bütün bunların ışığında antibiyotik seçiminde kullanılan parametreler arasında yer alan en önemli parametreler in-vitro aktivite (MIC ve MBC), serum ve doku konsantrasyonları ve bakterisidal aktivite olmuştur.

MIC ve MBC her ne kadar antimikrobiyal tedavide kantitatif olarak kullanılan parametreler olmuşsa da, bu parametrelerin her zaman ilaç-organizma etkileşiminin sonucunu tam olarak belirlemede yeterli olmadıkları saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar farmakokinetik özellikler kadar, **farmakodinamik özellikler**'in antimikrobiyal tedavinin etkinliğinde önemli rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Farmakodinami ilaçların serum konsantrasyonları ile farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin ilişkisidir. Antimikrobiyal tedavi için özel olarak bakıldığı zaman, esas amaç konsantrasyon ile antimikrobiyal etki ilişkisinin ortaya konmasıdır. Tablo 4'de antibiyotik tedavisinde etkili olabilecek farmakodinamik parametreler sunulmuştur.

Tablo 4. Farmakodinamik parametreler.

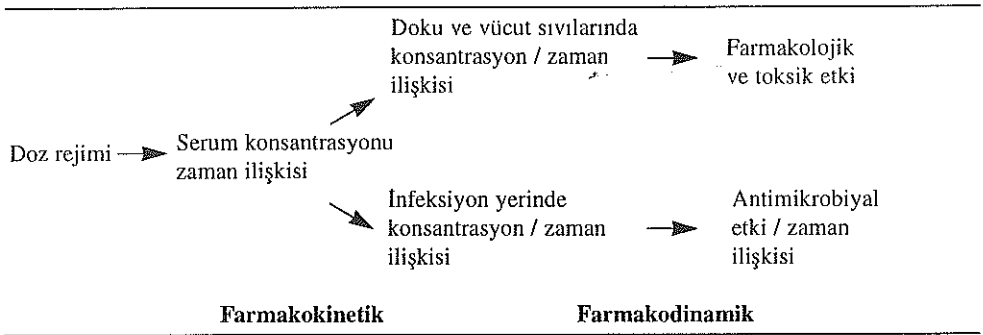
1. Bakterisidal aktivite (öldürme hızı)
2. Post antibiyotik etki
3. "Sub MIC" konsantrasyonda etki
4. Paradoks etki
5. "Post antibiotic leukocyte enhancement" (PALE)

Yapılan çalışmalar antimikrobiyal ilaçların bakterisidal etki paternlerine göre iki grupta incelenebileceğini göstermiştir. **Birinci gruptaki antibiyotiklerin bakterisidal aktiviteleri konsantrasyona bağlıdır.** Konsantrasyonları arttıkça daha hızlı ve daha fazla sayıda bakteriyi öldürebilmektedirler. Bu patern aminoglikozid grubu ve fluorokinolon grubu antibiyotiklerde ve metronidazolün anaerobik bakterilere olan etkisinde saptanmıştır. Bu etkinliğin klinik korelasyonu aminoglikozidlerin Gram negatif pnömoni ve Gram negatif bakteremide kullanımları sırasında alınan sonuçlarda gösterilmiştir. Aminoglikozid serum tepe düzeyleri yüksek olan hastaların % 70'inde iyileşme saptanırken, bu düzeyin düşük olduğu hastalarda iyileşme oranı % 32'de kalmıştır. Bu sonuçlar aminoglikozid tedavisinde yüksek serum düzeylerinin çok önemli olduğunu ortaya koymuş ve tek doz tedaviye geçilmesinde önemli rol oynamıştır.

Buna karşılık bazı antibiyotiklerle tedavide yüksek serum tepe düzeyi bakterisidal aktivite için yeterli olmayabilir. Bu antibiyotiklerin bakterisidal etkilerinin olabilmesi için, serum düzeyinin MIC üzerinde belirli bir süre kalması gerekmektedir. Serum düzeyi ne kadar uzun süre MIC üzerinde kalırsa, antibiyotiğin bakterisidal aktivitesi de o kadar fazla olmaktadır. Sefalosporinler ve vankomisin **bakterisidal aktiviteleri zamana bağlıdır.**

Antibiyotik sonrası etki (post antibiotic effect) bazı antibiyotiklerde (aminoglikozid fluorokinolon, tetrasiklin, makrolid ve rifampin) görülmektedir. Bakteri ilaçla karşılaştıktan sonra, antibiyotik ortamdaki kaldırılmasına rağmen bakterisidal aktivite devam eder. Bu etki post antibiyotik etki olarak tanımlanmaktadır.

Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin etkileşimleri şekilde gösterilmiştir.



Şekil . Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim.

Bütün bunlar infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik kullanımının daha kompleks bir hale geldiğini ortaya koymaktadır. Antibiyotik tedavisinde başarılı olabilmek için bu ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin bilinmesi de gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 26:1 (1998).
- 2- Davey PG: Relationship between serum concentrations of antibacterial drugs and the outcome of bacterial infections, *Res Clin Forums* 12:35 (1990).

- 3- Drusano GL: Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination, *Scan J Infect Dis (Suppl)* 74:235 (1991).
- 4- Moore RD, Lietmann PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration, *J Infect Dis* 155:93 (1987).
- 5- Moore RD, Smith CR, Lietmann PS: Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia, *Am J Med* 77:657 (1984).
- 6- Shentag JJ: The significance of the relationship between tissue:serum ratios, tissue concentrations and the location of microorganisms, *Res Clin Forums* 12:23 (1990).