

KANITA DAYALI TIP VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI: NASIL ?

Metin ÇAKMAKÇI

Acıbadem Hastanesi, Kadıköy, İSTANBUL
mcakmakci@asg.com.tr

ÖZET

Kanıt dayalı tıp felsefik temelleri 19.yy ortalarına dayanan fakat önemi, anlamı ve klinik uygulanabilirliği günümüzde dahi tartışmalara yol açan; değeri yeni yeni anlaşılmakta olan bir kavramdır. Kanıt dayalı tıbbın belki de en güncel ve etkin uygulanabileceği alanlardan bir tanesi rasyonel antibiyotik kullanımudur.

Kanıt dayalı tıp kısaca tanıtıldıktan ve temelleri özetlendikten sonra; antibiyotik tedavisinin planlanmasında ve yönetilmesinde nasıl kullanılabilirliği ve neden kullanılması gerektiği özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, kanıt dayalı tıp, yapılandırılmış soru

SUMMARY

Evidence Based Medicine and Antibiotic Use: How ?

Evidence based medicine, a concept whose philosophic background could be traced down to mid 19th century, is a structured way of clinical practice still giving rise to many arguments questioning its value, its applicability and its meaning. One of the most significant areas of medicine in which evidence based medicine can be utilised effectively is perhaps the area of rational antibiotic usage.

After a brief introduction to principles and definition of evidence based medicine; its utilisation during planning and management of antibiotic therapy is discussed. Answer to why and how these principles should be utilised are summarised.

Keywords: antibiotic resistance, evidence based medicine, structured questions

Felsefik temelleri 19. yy ortalarına dek uzanan bir kavram olan “Kanıt Dayalı Tıp” bugün de eskiden olduğu gibi klinisyenler, halk sağlığı uzmanları, sağlık ile ilgili planlayıcı, yatırımcı ve politikacılar ile genel toplum için halen sıcaklığını koruyan bir tartışma konusudur. Yapılan eleştiriler arasında, kanıt dayalı tıptan eski moda olduğundan, tehlikeli bir akım olduğuna kadar değişen bir yelpazede birçok bakış açısı ve yorum yer almaktadır.

Kanıt dayalı tıp, “hasta bireyin tanısının konulması ve tedavisinin planlanması sürecinde, karar verirken o anki en güvenilir kanıtların, vicdanlı, net ve sağduyu ile kullanılması” olarak tanımlanır. Uygulamada kanıt dayalı tıp bireysel klinik yetkinliğin, sistemik araştırmalardan elde edilen güvenilir dış kanıtlar ile uygun şekilde birleştirilmesi anlamına gelir.

Bireysel klinik yetkinlik tabiri ile, hekimin klinik uygulamalarından ve deneyimlerinden elde ettiği değerlendirme ve karar verme yetisi

kastedilir. Klinik yetkinliğin gelişmişliğini, hekimin verdiği etkili ve verimli kararlar, tanıya hızla ulaşması ve her hastanın tedavisini planlarken, o hastaya özel sınırlamalar ve hastanın durumunu dikkate alma derecesi ile anlamak mümkündür.

Güvenilir kanıt ile kastedilen ise, temel bilimlerden ve esas önemli olarak hasta odaklı klinik çalışmalardan elde edilen; özellikle, çeşitli tanı yöntemlerinin, algoritmaların ve tedavi biçimlerinin değerlerini ve etkinliklerini ortaya koymayı hedefleyen, klinisyene elindeki sorunu çözmekte yol gösterebilecek nitelikteki bilgilerdir. Gerçekten güvenilir ve nitelikli kanıtlar, hem öteden beri kullanılan yaklaşımların tedaviden kalkmasına sebep olabilir, hem de daha güçlü, daha sonuca ulaştırıcı ve daha güvenli yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlar^(1,5).

İyi bir klinisyenden, hem kişisel mesleki deneyimini, hem de elde edilen güvenilir kanıtları kullanarak karar vermesi beklenir. Çünkü her

ikisi de tek başlarına yetersizdirler. Klinik deneyim olmaksızın kanıta dayalı yaklaşım kanıtların boyunduruğu altında kalmaya sebep olur. Oysa ki, bazı klinik durumlar ve hastalar için, her kanıt, her zaman uygulanabilir veya kullanışlı değildir. Tek başına klinik yetkinlik ise klinik uygulamaların güncellikten uzak olmasına ve hastaların ve hatta uzun vadeli düşünülünce toplumun zararına kararlar verilmesine sebep olabilir.

Hastalara ait bireysel faktörlerin tedavi planlanmasına yansıtılma derecesi ve benzer hastalara uygulanan girişimlerin çeşitliliği gözönüne alındığında "Ama zaten herkes bunu yapıyor" tarzı bir görüş geçerliliğini koruyamamaktadır.

Kanıta dayalı tıbbın ne olduğu anlaşılınca, "Ne olmadığı" da açıklık kazanmaktadır. Özetlemek gerekirse:

Kanıta dayalı tıp eski-moda veya uygulanması olanaksız bir kavram değildir. Her gün 3000 yeni makalenin, ortalama 46 randomize kontrollü çalışmanın literatüre eklendiği, Medline'a 1000 yeni özet girişinin yapıldığı düşünülürse tüm bu gelişmeleri izlemenin ve tüm bu bilgileri klinik pratiğe aktarmada sadece belleğimize güvenmenin eksikliği ortaya çıkacaktır. Özellikle, yapılan birçok araştırmanın sonuçlarına göre klinisyenlerin % 69'unun haftada yarım saat ila 1.5 saat arası okuyabildikleri ve sadece % 8'inin 3 saat ve üzerinde okuyabildikleri göz önüne alınırsa.

Kanıta dayalı tıp yaklaşımı klinisyenin karşılaştığı sorunlar karşısında sistematik olarak daha önceden kuralları belirlenmiş olan, yapılandırılmış sorular üretmesini ve bu soruları cevaplayacak şekilde kanıtlar araştırarak klinik karar verme sürecinde işine yarayacak bilgiye erişmesini teşvik eder. Bu, hem sonuç yönelimli bir yaklaşımdır; hem de hayat boyu sürecek bir öğrenme döngüsünün temelidir.

Kanıta dayalı tıp "yemek-kitabı" tipi bir tıbbi yaklaşım da değildir. O andaki en güvenilir kanıtların, klinik deneyim ve hastaya ait faktörler ile birleştirilmesini gerektirdiği ve hangi kanıtların ilgili hastaya ve duruma uygulanabilir olduğuna ve uygulanma yoluna ve hatta uygulanıp uygulanmayacağına karar verme so-

rumluluğunu hekime yüklediği için kanıta dayalı tıp için "yemek-kitabı" tipi tıbbi yaklaşım benzetmesini yapmak yanlıştır. Kanıta dayalı tıp klinik yetkinliğe yol gösterir; ancak asla yerini tutamaz.

Kanıta dayalı tıbbın belki de en popüler uygulama alanı bulabileceği yerlerden biri antibiyotik kullanımıdır. Bir hastanın tedavisi planlanırken antibiyotik kullanımının gerekli olup olmadığı ve eğer gerekli ise nasıl bir tedavi planlanacağına kararı verilirken bu kararı etkileyen faktörler, günümüzde klinik araştırmalarda giderek artan bir önem kazanmaktadır. Birçok çalışma ülkeler arasında, uzmanlık dalları arasında ve hatta bireyler arasında antibiyotik kullanımına yaklaşım konusunda belirgin farklar olduğunu ortaya koymuştur. Bu farkları sadece hasta popülasyonlarındaki farklılık ile açıklamak mümkün değildir. Muhtemel ki doktorların eğitimleri ve bilgileri, karar verme süreçleri ve antibiyotik kullanımı hakkındaki vizyonları da bu çeşitlilikten sorumludur. Oysa ki, bu konudaki yaklaşım ne kadar rasyonel olursa antibiyotik direnci, hastane enfeksiyonu, sağlık maliyetleri ve benzeri konularda o kadar kontrol sahibi olmak mümkün olacaktır.

Hastasına uygun olan antibiyotiği seçerken bir klinisyenin gözönünde bulundurması gereken faktörlerin bir kısmı aşağıdaki gibi olabilir:

1. Hastanın kültürlerinde üreme var mı ?
2. Eğer var ise, bu sonuçlar mevcut klinikten sorumlu mu, yoksa kontaminasyon olabilir mi ?
3. Seçilen antibiyotik tedavi etmeye çalıştığımız patojen üzerinde in-vitro etkinliği kanıtlanmış bir ajan mı ?
4. Seçilen antibiyotiğin kullanımı nedeniyle hastada oluşabilecek yan etkiler neler olabilir ?
5. Seçilen antibiyotiğin kullanımı klinikteki antibiyotik direncinin artmasına sebep olabilir mi ?
6. Tedavi etmeye çalıştığımız patojenin virulansı nedir ? Seçtiğimiz antibiyotiğin maliyeti nedir ?
7. Bu antibiyotiğin kullanımı hastada süper-infeksiyon gelişme riskini artırabilir mi?

Tüm bunlar klinisyenin cevaplama gereken sorulardan sadece ilk akla gelenlerdir. Her gün yeni moleküllerin piyasaya çıktığı, yeni patojenlerin bulunduğu, antibiyotik direnç kalıplarının değiştiği düşünülürse her hangi bir klinisyenin sadece geçmiş dersler ve okumuş olduğu kitaplar kaynaklı eski bilgilerine ya da kişisel deneyimine dayanarak her hastaya özel doğru kararlar vermesinin ne kadar zor olduğu belirgin bir şekilde gözler önüne serilecektir.

Klinisyenin yapması gereken, öncelikle mevcut sorunu irdelemesini sağlayacak olan doğru şekilde yapılandırılmış soruları sormaktır. Daha sonra klinisyen bu soruları cevaplama adına yardımcı olacak olan güvenilir kanıtların peşine düşecektir. Kanıtlara ulaşıldığında, bu kanıtlar eleştirel bir şekilde analiz edilerek değerlerine karar verilecek; ve eğer, bu kanıtların mevcut sorunun cevabını verebildiğine karar verildi ise, bu cevaba göre hareket edilecektir. Ancak kanıta dayalı tıp yaklaşımı burada bitmez. Sonuncu basamak olan yapılan işlemde elde edilen sonucun ve performansın değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Ancak böylelikle bulunan kanıtın ve seçilen yolun uygulamadaki yeri konusunda fikir sahibi olunabilir. Ama zaten herkes böyle yapmıyor mu ?

Kuzey Amerika'da hatırı sayılır bir akademik sağlık kurumunda, acil poliklinikten kinolon grubu bir ilaç reçetesi olarak ayrılan 100 ardaşık hasta incelendiğinde: 81'inin kinolon almasının gerekmediği ortaya çıkmıştır. Bu 81 hastada ya daha uygun bir antibiyotik seçeneği olduğu veya kanıtlanmış bir infeksiyon olmadığı rapor edilmiştir. Geriye kalan 19 hastadan ise sadece birinin reçetesi uygun doz ve süre bilgilerini içermektedir⁽²⁾.

Ayrıca hekimin antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi düzeyi dışındaki faktörlerin de, örneğin hastanın bir antibiyotik reçetesi olarak kliniği terk etme isteği gibi, gereksiz antibiyotik reçete edilmesi üzerinde önemli bir etkisinin olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Güncel bir sorunu ele alalım: Kronik yaraların iyileşmesinde antibiyotik kullanımı. Venöz bacak ülserleri, diyabetik ayak ülserleri, basınca bağlı ülserler ve pilonidal sinüsler ile karşılaştığımız zaman nasıl bir yaklaşımda bulunmak

doğrudur ? Antibiyotiklerin tedavide yeri var mıdır ? Peki sistemik tedavi mi yoksa topikal tedavi mi daha doğru bir seçenektir ? Peki, hangi antibiyotik seçilmelidir ? Bu sorular ile kafası karışan klinisyenin öncelikle yapması gereken kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun şekilde yapılandırılmış bir soru sormaktır:

Soru: Sistemik ve topikal antibiyotiklerin kullanımı kronik yaraların iyileşmesinde etkili midir ?

Daha sonra klinisyenimiz elektronik ve yazılı veritabanlarını kullanarak sorusunu cevaplama adına kendisine yardımcı olacak olan güvenilir kanıtlar aramaya başlayacaktır. Daha sonra bulduğu kanıtları seviyelerine ve güvenilirliklerine göre irdeleyecek ve aralarından kendisine en çok yardımcı olabilecek olanları ayıklayacaktır. Örneğin, benzer bir soruyu cevaplama adına yönelik olarak yapılan sistemik bir gözden geçirme çalışmasında 19 elektronik veritabanı taranmış ve 25 randomize kontrollü çalışma ve 5 kontrol grubu ile karşılaştırmalı çalışma bulunmuştur. Bu çalışmaların verileri birleştirilerek yapılan meta-analiz sonucunda sadece "bazı" topikal ajanların kronik yaraların iyileşme sürecinde olumlu etkileri olduğu, sistemik ajanların ise herhangi belirgin bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu kanıtın farkında olan klinisyenimizin kronik yaralara tedavi yaklaşımı bu kanıta ulaşmadan önceki klasik yaklaşımdan mutlaka daha farklı olacaktır.

Başka bir örnek ise şu olabilir. *Helicobacter pylori* gastriti nedeniyle eradikasyon tedavisi vermekte olan klinisyenimiz gerçekten bu tedavinin ne derece doğru olduğunu merak etmektedir. İlk önce akla gelen soruyu yapılandırmak ve yeniden sormak gerekmektedir.

Soru: Dispepsi hastalarında, *H.pylori* eradikasyonunda bir günlük 4'lü tedavi, standart 7 günlük 3'lü tedaviden daha mı az etkindir ?

Sorusunu yanıtlamak için kanıt peşine düşen klinisyenimiz araştırdığı elektronik veritabanlarından birinde tam da aradığı şekilde bir kanıt bulur. Yapılan bir randomize klinik çalışma göstermiştir ki, her iki tedavi arasında *H.pylori* eradikasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamış, 1 günlük 4'lü tedavi rejimi ile % 94'e varan *H.pylori* eradikasyonu oranlarına eri-

şilmiştir. Peki, klinisyenimiz bu cazip alternatif karşısında nasıl davranacaktır? Bu kanıtı klinik deneyim ve yetkinliği ışığında analiz eden klinisyenimiz şu sonuca varır. Bu çalışmaya katılan tüm bireyler 45 yaşın üzerindedir ve normal klinik yönergeler gereğince üst endoskopi ile kanser olmadıklarının gösterilmesi gereklidir. Ayrıca dispepsi hastalarının ülseri olan % 10-15'lik bir kesiminde 1 günlük tedavi ülserlerin iyileşmesi için yeterli olmayabilir. Ayrıca bu çalışma ile cevaplanmayan bir başka soru da uzun dönemde belirtilerin geri dönüp dönmeyeceğidir. Bu sorunun yanıtı ancak uzun dönem izlem verilerini de içeren bir çalışma ile verilebilecektir. Tüm bu analiz sonrasında klinisyenimiz hastalarına *H.pylori* eradikasyonu için standart 7 günlük 3'lü terapi reçetesi vermeye devam etme kararı alır.

İşte bu noktada kanıta dayalı tıbbın "yemek-kitabı" tipi bir yaklaşım olmadığını görmeye başlarız. Çünkü mevcut kanıt klinisyenin klinik deneyim ve muhakeme becerileri tarafından değerlendirilmiş ve uygulanabilirliği sorgulanmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucu antibiyotik direnci gelişmesinde ve dirençli organizmaların yayılmasında etkili olan davranışlar kabaca şu şekilde özetlenebilir⁽³⁾:

- Birçok hastada dar bir ilaç yelpazesini kullanmak.
- Antibiyotikleri gerekenden daha az veya daha fazla kullanmak.
- Düşük kalitede üretilmiş preparatlar kullanmak.
- Sağlık kurumlarında infeksiyon kontrolünün yetersiz olması.
- Toplum sağlığı, hijyen ve sağlık örgütlerinin yetersizliği.
- Takip yetersizliği ve buna bağlı veri toplama, değerlendirme konusunda yetersizlik.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sorun olarak belirlemekte olan gereksiz ve hatalı antibiyotik kullanımının ve olası maddi ve tıbbi sonuçlarının engellenmesi için yapılması gerekenler; kanıta dayalı tıp vizyonu altında, şu temel ve alt başlıklarda toplanabilir⁽³⁾:

1. Kanıta dayalı tedavi stratejileri

a. Kombinasyon kullanmak:

Tayland'da artesunat-meflokin kullanımının *Plasmodium falciparum* sıtmasında görülen meflokin direnci insidansını azalttığı gösterilmiştir.

b. İlaçları rotasyon ile kullanmak:

Malawi'de, klorokin yerine sulfodoksin-primetamin konulması 8 yıl zarfında klorokine olan direncin ilacın tekrar kullanımına izin verecek seviyelere düşmesine sebep olmuştur.

c. Heterojen ilaç kullanımı:

Bütün hastalarda aynı ilacın kullanılmasının hem direnç gelişiminde hem de maliyet artımında olumsuz etkisi olduğunu gösteren modeller vardır.

2. Eğitim

a. İlaç üreticilerinin ve satıcılarının eğitimi:

Blister paketlerde hazırlanan preparatların hasta uyumunu artırdığı gösterilmiştir.

b. Doktorların eğitimi ve kılavuzların yaygınlaştırılması:

Üst solunum yolu infeksiyonlarında antibiyoterapi eğitim semineri sonrası katılan hekimler hem genel anlamda antibiyotik reçete etmeyi azaltmış, hem de geniş spektrumlu antibiyotikler yerine daha dar spektrumlu ajanlar seçmeye başlamışlardır.

c. Hastaların eğitimi:

Malawi'de sıtma için profilaksi eğitimi sonucunda sıtma profilaksisi hamile kadınlar arasında % 57 iken % 91'e yükselmiştir.

Lima'da çocuklarda diyarenin tedavisi konulu eğitim sonrası bu tarz çocuklarda antibiyotiklerin gereksiz kullanımı eğitime katılan gurupta % 11 azalmıştır.

3. Dirençli organizmaların yayılımını engellemek

a. El yıkamanın yaygınlaştırılması:

Arjantin'de el yıkama, yenidoğanların manipülasyonu ve intravenöz yol bakımı eğitimi verilmesi ile bakteremi görülme sıklığı % 40 azaltılmıştır.

b. Uygun aşılanma:

Güney Afrika'da pnömokok aşılarının klinik olarak en sık karşılaşılan ve antibiyoterapiye en dirençli olması beklenen serotipleri hedeflemesi sağlanmıştır.

Kanıtı dayalı tıbbın temelleri her ne kadar eskilere dayanmakta ise de; görece olarak genç bir disiplindir ve olumlu sonuçları yeni yeni kabul görmektedir. Kanıtı dayalı tıbbın ne olduğu ve ne olmadığı daha iyi anlaşıldıkça daha yaygın kabul görece ve antibiyotik kullanımı konusunda da daha doğru kararlar verilmesine, daha düşük maliyetli tedavi seçeneklerinin gelişmesine ve hastane infeksiyonu, antibiyotik direnci gibi sorunlar ile daha etkin olarak mücadele edilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Friedland DJ: Evidence Based Medicine: A Framework for Clinical Practice, McGrawhill Medical, Philadelphia (1998).
2. Niederman MS: Principles of appropriate antibiotic use, Int J Antimicrob Agents 2005;26(Suppl 3):S170-5.
3. Okeke IN, Klugman KP, Bhutta ZA et al: Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment, Lancet Infect Dis 2005;5(9):568-80.
4. Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E: What do physicians think about evidence-based antibiotic use in critical care? A survey of Australian intensivists and infectious disease practitioners, Intern Med J 2001;31(8):462-9.
5. Straus SE, Ricardson WS, Glasziou P, Haynes RB: Evidence Based Medicine (3rd ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh (2005).