

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMININ FELSEFESİ

Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
sercan.ulusoy@ege.edu.tr

ÖZET

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girdiği yıllardan günümüze kadar olan süre içinde edindiğimiz deneyimler, yaygın ve gelişigüzel antibiyotik kullanımının potansiyel zararlarını net olarak ortaya koymuştur. Bu nedenle; başta direnç gelişimi olmak üzere, istenmeyen etkiler ve tedavi maliyetlerinde artış gibi olumsuz etkileri minimuma indirmek için antibiyotiklerin belirli ilke ve kurallar çerçevesinde kullanımı için "Akılcı antibiyotik kullanımı" kavramı geliştirilmiştir. Bu yazıda, bu ve buna benzer kavramların olgular eşliğinde tanımı yapılmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: akılcı antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanım ilkeleri

SUMMARY

The Concept of Rational Usage of Antibiotics

The experiences since the introduction of new antibiotics to the daily practice shows that inappropriate antibiotic consumption results in many hazards. "Rational antibiotic consumption" has been developed for using the antibiotics more logically and decreasing the negative effects such as increase in antimicrobial resistance and treatment costs. In this paper "Rational antibiotic consumption" has been discussed with accompanying case presentations.

Keywords: rational antibiotic usage, the principles of antibiotic usage

Antibiyotikler; yaklaşık yetmiş-seksen yıldır infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ajanlardır. Özellikle penisilin kullanımı girmesiyle, o yıllarda infeksiyon hastalıklarının sorun olmaktan çıkacağı düşünülmüş, ilerleyen yıllarda ardı ardına yeni ve değişik antibiyotiklerin keşfedilip klinik kullanıma girmesi ile bu görüş daha da kabul görür olmuştur. Ancak, zaman içinde bu ajanlara karşı bakterilerde gelişen antibakteriyel direnç ve bunun sonucu ortaya çıkan tedavi başarısızlıklarından, sık görülen yan etkilerden ve tedavi maliyetlerinin artışından, bu ajanların yaygın ve gelişigüzel kullanımının sorumlu olduğunun farkına varılmış ve bu olumsuzlukların ortadan kaldırılabilmesi için antibiyotiklerin bir takım ilke ve kurallar çerçevesinde kullanılması gerektiği konusunda hemfikir olunmuştur^(6,7). Geçmişe bakıldığında, direnç gelişimindeki hızlı artışın çaresi olarak yeni antimikrobialer bulunması gibi bir arayışa girildiğini ve bu yönde çabalar sarfedildiğini görmekteyiz. 1930-1940 yılları arasında sülfonamidler, beta-laktamlar, aminoglikozit ve klo-

ramfenikol gibi dört grubun klinik kullanımda olduğu gözlenirken, ondan sonraki yirmi yıl içinde bunlara tetrasiklinler, makrolitler, glikopeptitler ve rifampisin eklendiğini görüyoruz. 1970-2000 yılları arasında baktığımızda ise kullanıma göre çok sayıdaki antibiyotiğin yeni bir grup olmaktan ziyade mevcut grupların temel moleküllerinde yapılan modifikasyonlarla elde edilen yeni türevleri olduğunu biliyoruz. 2000'den sonra ise okzazolidinonlar, lipopeptitler gibi birkaçı dışında yeni bir grubun bulunmadığı dikkati çekmektedir⁽¹⁾. Yeni bir grup olarak lanse edilen ketolitler ve glisilsiklinlerin bile mevcut antibiyotiklerden türetilen moleküller olduğu bir gerçektir. Bütün bunlar, yeni ilaç sentezlenmenin direnç sorununa çare olmadığını, ancak geçici bir çözüm getirebildiğini, asıl etkili yöntemin antibiyotiklerin belli ilke ve kurallara göre uygulanması gerekliliği olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, 1980'lerin başında ciddi şekilde ele alınan ve o yıllardan beri giderek önem kazanarak sürekli geliştirilen "Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımı" (AAK) kav-

ramı ortaya atılmıştır. O yıllara kadar en uygun antibiyotik tedavisinin kişisel ilaç seçimine, tedavi etkinliğinin ise antibiyotiğin etken bakteriye in-vitro etkinliğine eşdeğer tutulduğu bir ortam söz konusuyken, bunun böyle olmadığı, in-vitro ve in-vivo etkinliklerin farklı olduğu, çok sayıda farmakokinetik ve farmakodinamik faktörün tedavi etkinliğinde rol oynadığı net olarak anlaşılmış ve "Rational usage of antibiotics" kavramı çok sayıda yayın ve bilimsel toplantıda sıkça dile getirilmeye ve önemi vurgulanmaya başlanmıştır^(1,4,5,6,7). Ülkemizde de, bu konu o yıllarda gündeme gelmiş ve o günden beri hiç güncelliğini kaybetmeyen bir konu olarak varlığını sürdürmektedir. İlk önceleri İngilizce'den çeviriyle "Rasyonel antibiyotik kullanımı" olarak adlandırılan bu kavram daha sonraları dilimizde "Akılcı Antibiyotik Kullanımı" olarak tam anlamını ve karşılığını bulmuştur. Zaman zaman, "Doğru antibiyotik kullanımı", "Uygun antibiyotik kullanımı", "Uygunsuz antibiyotik kullanımı", "Gereksiz antibiyotik kullanımı" ve "Yanlış antibiyotik kullanımı" gibi tanımlar kullanılsa da, aslında bu tanımlar arasında küçük de olsa bazı nüanslar vardır ve farklı kavramları tanımlamaktadır⁽⁷⁾.

Bu yazıda, uzun yıllardır üzerinde çok konuşulan ve tartışılan "AAK" hakkında bilinenleri tekrarlamak ve ayrıntılı teorik bilgi yerine, kısa ve özet bir teorik bilgi ve panel başlığına uygun olması amacıyla, birkaç olgu eşliğinde "AAK" ve yerine kullanılan ama aralarında küçük bazı farklılıklar olduğu vurgulanan kavramlar hakkında bilgi vermeyi uygun buluyorum.

"AAK"dan söz edebilmek için öncelikle antibiyotik kullanmayı gerektiren bir durumun söz konusu olması gerekir. Bir hastada antibiyotik kullanmayı gerektiren başlıca iki durum söz konusu olabilir:

Birincisi; hastada var olan veya var olduğundan kuvvetle kuşkulanan bakteriyel bir enfeksiyonu tedavi etmek yani enfeksiyon etkenini eradike etmek amacıdır. Buna "Tedavi amaçlı antibiyotik kullanımı" adı verilir. Tedavi amaçlı antibiyotik kullanımı iki farklı durumda yapılır. Eğer, enfeksiyon etkeni mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilmiş ve bakteriyel bir enfeksiyonun varlığı kanıtlanmışsa buna "Etkene yönelik tedavi" veya "Özgül tedavi" adı verilir.

Buna karşın, enfeksiyon etkeni kanıtlanamamış, ancak klinik ve laboratuvar bulguları ciddi bir enfeksiyonun varlığını kuvvetle destekliyorsa bu gibi durumlarda yapılan antibiyotik tedavisine ampirik tedavi adı verilir. Ampirik tedavi olası etkenler ve olası antibiyotik duyarlılık paternleri göz önüne alınarak uygulanır^(5,7).

İkincisi ise "Profilaksi veya koruyucu amaçlı antibiyotik kullanımı"dır (Kemoprofilaksi). Burada koşullar nedeniyle bir süre sonra enfeksiyon gelişme riski söz konusudur ve önceden antibiyotik kullanarak enfeksiyon gelişmesinin önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu da ikiye ayrılır. Birincisi, bazı cerrahi operasyonlardan önce belli kurallara göre uygulanan "Cerrahi profilaksi"dir. İkincisi ise "Cerrahi dışı profilaksi" olup endikasyonları oldukça kısıtlıdır. Başlıca örnekleri; infektif endokardit, akut romatizmal ateş, malarya, bakteriyel menenjit, turist ishali, tüberküloz profilaksileridir^(6,7).

İnfeksiyon düşünülen her durumda mutlaka uygun yerlerden uygun kültür örnekleri alınarak etkenin saptanmasına ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesine çalışılmalıdır. Gerek etkenin belirlendiği ve duyarlılığının bilindiği durumlarda (özümlü tedavi), gerekse ampirik tedavide en uygun antibiyotiğin seçiminde hastaya ait faktörler göz önüne alınmalıdır. Bunlar; yaş, gebelik, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, enfeksiyonun yeri gibi primer faktörlerin yanında, kullanım kolaylığı, hasta ilaç uyumu, etki spektrumu, yan etki özellikleri ve fiyat gibi sekonder faktörlerdir^(3,4,5,6,7). Günümüzde bu faktörlerin önemi son derece açık ve net olarak belirlenmiş olup, hepsi başlıbaşına ayrı birer kavram haline gelmiştir. "Yaşlılık ve antibiyotik kullanımı", "Gebelik ve antibiyotik kullanımı", "Organ yetmezlikleri ve antibiyotik kullanımı", "Yoğun bakımda antibiyotik kullanımı", "Antibiyotikler ve istenmeyen etkileri/ilaç etkileşimleri" gibi konular sıkça okuduğumuz ve dinlediğimiz bağımsız konular arasına girmiştir. Bunların dışında "Bakterisidal/bakteriyostatik etki", "Hızlı bakterisidal/yavaş bakterisidal", "Post antibiyotik etki", "İnokulum etkisi", "Kararlı plazma konsantrasyonu ve yükleme dozu", "Cmax (tepe), Cmin (vadi), MİK₉₀, Tmax, t1/2, AUC, AUC/MİK, Cmax/MİK," gibi farmakodinamik özellikler ve değerler yanında;

absorbsiyon, biyoyararlanım, dağılım, infeksiyonun yeri (Kan/doku/hücre içi konsantrasyonları), proteinlere bağlanma, metabolizma ve eliminasyon (organ yetmezliklerinde kullanım ve farmakokinetiğinde değişme), başka ilaçlarla etkileşme, (pH değişikliklerinden etkilenme), uygulama kolaylığı ve hasta uyumu, yan etki/istenmeyen etki, güvenilirlik, klinik çalışmalarla kanıtlanmış etkinlik, tedavi maliyeti gibi farmakokinetik özellikleri göz önüne aldığımızda "AAK" kavramının ne kadar komplike bir konu olduğu ortaya çıkar^(2,3,6,7). Ancak, "AAK" gibi son derece önemli bir konuyu klinik pratikte bu kadar karışık ve zor bir olaymış gibi göstermek bu kavramdan uzaklaşmaya neden olabilir. Bu nedenle "AAK"nın özünü düşündüğümüzde kavramın büyük oranda doğru anlaşılmasını ve uygulanmasını sağlayan çok pratik, kolay ve uygulanabilir şu özet tanımı yapmak mümkündür. "AAK" genel olarak doğru bir antibiyotiğin, doğru endikasyonda doğru doz, doğru süre ve doğru uygulama yolu ile kullanımını tanımlar. Bu pratik tanımdan yola çıkarak birkaç olgu ile taşları yerine oturtmak daha yararlı olacaktır.

Olgu 1

35 yaşında, erkek hasta, 1-2 gündür halsizlik iştahsızlık, hafif adale ağrıları, hafif kuru öksürük, nezle (burun akıntısı) yakınmaları ile hekime başvuruyor. Ateş; 37.5°C, belirgin fizik muayene bulgusu yok, konjonktivalar ve farinks hiperemik, genel durum iyi, BKH: 5500/mm³, periferik yayma: lenfomonositoz, CRP: normal, ESR: 10 mm/saat, akciğer grafisi: normal. Bu hastaya başvurduğu hekim tarafından antibiyotik içeren bir reçete yazılıyor.

İrdeleme: Hastada, yakınmalar ve fizik muayene bulguları viral bir solunum yolu infeksiyonunu düşündürmektedir. Hemogram bulguları (lökopeni ve lenfomonositoz) ve akut faz reaksiyonlarının normal olması bu tanıyı desteklemektedir. Bu nedenle bu hastaya antibiyotik verilmemesi doğru bir yaklaşım olurdu.

Yorum: Sonuç olarak antibiyotik kullanım endikasyonu olmadığından bu hastadaki antibiyotik kullanımını "**Gereksiz antibiyotik kullanımı**" olarak değerlendirilmelidir.

Olgu 2

45 yaşında, erkek hasta. İki gündür yüksek ateş, şiddetli öksürük, bol pürülan balgam çıkarma, halsizlik, yan ağrısı yakınmaları ile başvuruyor. Dinlemekle yaygın raller, Ateş: 39°C, BKH: 17600/mm³, periferik kanda % 80 PNL hakimiyeti, CRP: 12 mg/dl. Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon saptanıyor.

İrdeleme: Hastadaki yakınmalar ve fizik muayene bulguları toplum kökenli pnömoniyi düşündürmektedir. Laboratuvar bulguları ve akciğer grafisi de bu tanıyı kuvvetle desteklemektedir. Hastada antibiyotik kullanımı gerekmektedir.

Senaryo 1: Bu hastada hekimin antibiyotik içeren bir reçete yazdığını ancak, bu antibiyotiğin aminoglikozit, kloramfenikol, trimetoprim/sülfametoksazol gibi bir gruptan olduğunu varsayalım.

Yorum: Söz konusu antibiyotikler toplum kökenli pnömoni etkenlerine karşı yüksek direnç oranları nedeniyle tedavide önerilmeyen antibiyotiklerdir. Sonuç: "**Antibiyotik kullanım endikasyonu var + yanlış antibiyotik seçimi**" olarak değerlendirilmelidir.

Senaryo 2: Bu hastaya gittiği hekim antibiyotik içeren (beta-laktam/beta-laktam inhibitörü, iki veya üçüncü kuşak oral sefalosporin, solunum yolu kinolonu veya makrolit türevi) bir reçete yazıyor.

Yorum: Söz konusu antibiyotiklerin hepsi bu endikasyonda kullanılacak ajanlardır. "**Antibiyotik kullanım endikasyonu var + Doğru antibiyotik seçimi**" şeklinde değerlendirilmelidir.

İkinci senaryoda da iki farklı alt senaryo düşünülebilir. Hastada antibiyotik kullanma endikasyonu saptandığını ve doğru bir antibiyotik seçimi yapıldığını varsayalım.

Senaryo 2(a): Hastaya aşağıdaki antibiyotik tedavi rejimlerinden herhangi birinin uygulanmasını düşünelim.

Amoksisilin/klavulanik asit BID tbl. 2x1 PO 10-14 gün
Sefditoren pivoksil 200 mg tbl. 2x1 PO 10-14 gün
Moksifloksasin 400 mg tbl. 1x1 PO 7-10 gün

Yorum: Her üç seçenekte de önerilen dozlar ve tedavi süreleri uygulanmıştır. Sonuç: **“Doğru antibiyotik seçimi + doğru doz + doğru süre”** şeklindedir.

Senaryo 2(b): Hastaya aşağıdaki antibiyotik tedavi rejimlerinden herhangi birinin uygulan-
dığını düşünelim.

Amoksisilin/klavulanik asit BID tbl.
1x1 PO 10-14 gün (Yanlış doz)

Sefditoren pivoksil 200 mg tbl.
1x1 PO 3 gün (Yanlış doz/yanlış süre)

Moksifloksasin 400 mg tbl.
1x1 PO 3-5 gün (Yanlış süre)

Yorum: “Doğru antibiyotik seçimi + yanlış doz + ve/veya yanlış süre”

“AAK”nda diğer önemli nokta da antibiyotiğin uygulama yoludur. Hafif-orta şiddette (ayaktan hastalar) infeksiyonlar olarak tanımladığımız (akut tonsillofarenjit, akut otitis media akut sistit, hafif pnömoni, hafif KOAH alevlenmesi, non-komplike deri yumuşak doku infeksiyonları gibi) durumlarda istisnai bir durum olmadıkça oral yol seçilmelidir. Ciddi (hastanede yatması gereken) infeksiyonlar olarak tanımladığımız (sepsis, endokardit, tetanoz, menenjit, ciddi pnömoni gibi) durumlarda ise parenteral yol tercih edilmelidir.

Sonuç olarak AAK'nın felsefesini, “Doğru endikasyonda, doğru antibiyotiğin seçilerek,

doğru uygulama yolu ile doğru doz ve sürede uygulanması” temelinde ve buna eşlik eden diğer farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerin birlikte sentezlenerek uygulanması olarak tanımlamak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Ağalar C. Antibiyotik seçimi için ek bileşenler, “Arman D, Güç O (eds). Akılcı Farmakoterapi” kitabında s.41-8, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
2. Arman D. Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği, “Ulusoy S (ed). Akılcı Antibiyotik Kullanımı” kitabında s.57-75, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2007).
3. Çevik MA. Akılcı antibiyotik kullanımının temel ilkeleri, “Ulusoy S (ed). Akılcı Antibiyotik Kullanımı” kitabında s.9-40, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2007).
4. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(Suppl 3):S170-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(05\)80324-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(05)80324-3)
5. Özgüneş İ. Doğru antibiyotik kullanım ilkeleri, “Usluer G (ed). Doğru Antibiyotik Kullanımı” kitabında s.1-12, Güneş Kitabevi, Ankara (2003).
6. Pillai SK, Eliopoulos GM, Moellering JR. Principles of Anti-infective Therapy, “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases” kitabında s.267-78, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
7. Ulusoy S. Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler, “Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji” kitabında 3.baskı s.219-26, Nobel Kitabevi, İstanbul (2008).