

# HASTANE KÖKENLİ İNFEKSİYONLARDA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyojoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
darman@gazi.edu.tr

## ÖZET

*Hastane kökenli enfeksiyonlarda akılcı antibiyotik kullanımı hasta güvenliğinin de önemli bir komponentini oluşturur. Akılcı ilaç kullanımının temel prensipleri olan etkili, uygun, güvenli ve maliyet etkin tedavi seçimi gerekliliği doğal olarak hastanede antibiyotik tedavi seçiminde de geçerlidir. Antimikrobiyal tedavinin doğru endikasyonda, olası tüm etkenleri kapsayacak en az sayıdaki ajanla, doğru yol, doğru doz ve yeterli süre uygulanması gereklidir. Kurumsal düzlemde uygulanacak strateji ve enfeksiyon hastalıkları uzman konsültasyonlarının yararı gösterilmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal optimizasyon, antimikrobiyal tedavi, hastane kökenli enfeksiyon

## SUMMARY

### Rational Antibiotic Use in Hospital-acquired Infections

*Rational antibiotic use in hospital-acquired infections is also an important component of patient safety. Efficient, convenient, safe and cost-effective treatment options, which are the key components of rational pharmacotherapy, must also be considered for hospital-acquired infections. Antimicrobial treatment must be applied with a true indication, using the minimum number of agents covering all possible causative microorganisms, via suitable route, right dosing and duration. Usefulness of hospital-wide strategies and infectious diseases consultations have been documented.*

**Keywords:** antimicrobial optimization, antimicrobial treatment, hospital-acquired infection

Antimikrobiyal yönetimi, maksimum düzeyde klinik yanıt sağlanırken antimikrobiyal kullanımının toksisite, direnç gelişimi veya belirli mikroorganizmaların seçilmesi gibi istenmeyen sonuçlarının en aza indirilmesi için gereklidir. Bu durumda da hasta güvenliğinin önemli bir kısmını oluşturur<sup>(7,11)</sup>.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar, antimikrobiyal kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki sebep sonuç ilişkisine işaret etmektedir: Antimikrobiyal kullanımındaki değişiklikler direnç oranlarına yansımaktadır; sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon (SHİE) etkenleri arasında direnç, toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinden daha sık görülür; dirençli mikroorganizmalarla SHİE gelişen hastalarda önceden antibiyotik kullanımı kontrol hastalarına göre daha sıktır; hastanelerde en yüksek direnç oranlarının saptandığı kısımlar, aynı zamanda da en fazla antibiyotik kullanımının söz konusu olduğu birim-

lerdir; hastaların antimikrobiyal maruziyetinin artışı dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon olasılığını artmaktadır<sup>(7,11)</sup>. Bu sonuçlar nedeni ile uygun antibiyotik kullanımı, direncin önlenabilirliği ile ilişkili dolaylı işaret olarak da ele alınır.

### Antimikrobiyal tedavi için gereklilikler

Akılcı ilaç kullanımının temel prensipleri olan etkili, uygun, güvenli ve maliyet etkin tedavi seçimi gerekliliği doğal olarak hastanede antibiyotik tedavi seçiminde de geçerlidir<sup>(16)</sup>. Akılcı antibiyotik kullanımı için ise enfeksiyon hastalığı olduğu saptanan ya da kuvvetle şüphelenilen tablo karşısında, gereken mikrobiyolojik örnekleme sağlandıktan sonra, hasta özellikleri ve olası mikroorganizma bilgisi göz önüne alınarak, uygun antibiyotik, uygun dozda ve yolla başlanmalı, mikrobiyolojik tetkik sonuçları elde edildiğinde gereken değişiklik yapılmalı,

gerekli sürece sürdürülmelidir. Antimikrobiyal tedavi için vazgeçilmez elemanlar, yakın zamanda antibiyotik bakım paketi (“antibiotic care bundle”) olarak tanımlanmıştır<sup>(13)</sup>. Paket içeriğinde yer alan elemanlar: a) Tedavi etmesi olası en az sayıda ajanın seçilmesi; örneğin ikili/üçlü kombinasyon yerine bir geniş spektrumlu ajanın seçilmesi (floranın daha az etkilenmesini sağlayacaktır); b) Başlangıç tedavisinin kültür sonuçları ile birlikte ve en geç üçüncü günde yeniden değerlendirilmesi; c) Tedaviden sonuç alınabilmesi için optimal dozun, optimal sürede en uygun yolla verilmesi gerekliliğidir.

Klinisyen hastanede gelişen infeksiyonların çoğunda mortaliteyi azaltmak için hızla antibiyotik tedavisini başlamak, yani ampirik antibiyotik tedavisi uygulamak; ama diğer yandan da gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınmak zorundadır. Kimi zaman ventilatör ilişkili pnömoni gibi klinik tanı yaklaşımının %20-60 yanlış olacağını bilerek başlayacağı tedavi öncesinde solunum yolu örneklerinin alınması ve mikroskopik değerlendirmenin yanı sıra kültürün kantitatif olarak değerlendirilerek yorumlanması tanıya yardımcı olacağı gibi başlanmış tedavinin gereksiz olduğu yorumu ile kesilmesini sağlayabilir. Bu noktada klinisyen ile laboratuvar sorumlusunun iletişimi, işbirliği ve ortak dili konuşuyor olması, alınan örnek kalitesinin artırılması, işlemin gerektiği şekilde sürdürülmesi ve yorumlanması için önem taşımaktadır<sup>(8,15)</sup>. Balgam veya trakeal aspiratın Gram boyalı preparatında; polimorf nüveli lökosit, makrofaj ve bakterilerin varlığının değerlendirilmesi, kültürde üretilen mikroorganizmanın etken olarak kabul edilmesini kuvvetle destekleyeceği için önemlidir. Ancak, nötropenik olgularda ve Legionella infeksiyonlarında nötrofil sayısı az olabileceğinden laboratuvar incelemesi sürdürülmelidir. Klinisyenin de böyle negatif bir sonucu yorumlarken nötropenik olgularda ve Legionella infeksiyonlarında nötrofil sayısının az olabileceğini değerlendirmesi önemlidir<sup>(14)</sup>. Son 72 saatte antibiyotik değişikliği yapılmayan entübe hastalarda; trakeal aspiratta bakteri ve inflamatuvar hücre görülmemesi de güçlü negatif prediktif değere sahiptir. Bu sonucu değerlendiren klinisyen diğer infeksiyon odaklarını araştırarak ve belki çok daha dar spektrumlu bir

ajan ile tedaviye başlayabilecektir.

Ampirik antimikrobiyal ajan seçiminin doğru olarak gerçekleştirilebilmesi için hekimin öncelikle hastayı izliyor olması ve hastanın bulunduğu ünitenin sürveyans verilerine hakim olması böylelikle olası etken ve duyarlı olduğu antimikrobiyaller konusunda doğru tahmin yürütebilmesi gereklidir. Etkenleri ve direnci gösteren sürveyans verilerinin düzenli aralıklarla klinisyenle paylaşılması önemlidir; bu uygulamanın gerçekleştirildiği merkezlerde antibiyotik tüketiminin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

İzole edilen etkenin doğru tanımlanması, olası direnç mekanizmalarının göz önüne alınarak seçilecek tedavi ve tedavi izlemi sırasında ortaya çıkabilecek karışıklıkların değerlendirilmesi için önemli olacaktır. Örneğin penisilin grubu antibiyotik tedavisi alan hastada izole edilen etkenin Enterobacter spp. olduğunun bilinmesi, başlangıçta yanıt alınan ve sonrasında semptomları tekrarlayan hastada doğru değerlendirmeye yönlendirecektir. Yapılan bir araştırmada en fazla kolonizasyonun söz konusu olduğu yoğun bakım ünitesi hastasında yani en kötü senaryoda dahi mikrobiyolojik tetkik sonuçlarının %11.5 olguda tedavinin optimizasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Özellikle tedavi problemlerinin yaşanabileceği hasta grubunun izleminde klinisyen, rutin duyarlılık testlerinin yanı sıra E-test, sinerji araştırması gibi ek testlere gereksinim duyabilir. Veya rutin duyarlılık testi yapılmayan üriner kandida izolasyonu gibi bir durumda tedavi problemleri karşısında bu testlere gerek duyulabilir.

Klinisyenin tüm bu koşullarda optimal antimikrobiyal tedaviyi sağlamak için ilacın farmakokinetik farmakodinamik özellikleri doğrultusunda doğru dozu ve uygulama aralığını seçmesi ve ilaç etkileşimlerinin farkında olması önemlidir. Hastanede yatan hastalarda ilacın özellikleri kadar hastanın özelliklerinin de dikkate alınması daha da fazla önem taşır. İlacın emilimini etkileyen faktörlerin bilinmesi doğru uygulama yolunun seçimi; dağılımını etkileyen faktörlerin bilinmesi doğru doz seçimi için özel önem taşır.

Antimikrobiyal tedavi sırasında en sık tedavinin gözden geçirilmesi noktasında hata

yapılmaktadır. Tedavi özellikle Mikrobiyolojik sonuçlarla gözden geçirilmeli, gereken koşulda spektrumun genişletilmesi ya da de-eskalasyon gerçekleştirmelidir.

Bu kapsam infeksiyon hastalıkları eğitiminin temelini oluşturmaktadır. Sipahi ve ark.<sup>(9)</sup>, gece ve hafta sonu çalışma saatlerinde araştırma görevlilerinin gerçekleştirdikleri konsültasyonları değerlendirdikleri araştırmalarında 262/270 konsültasyon sonunda seçim, doz, uygulama yolu ve planlanan süre açısından uygun önerilerde bulunulduğu saptanmıştır.

İnfeksiyon hastalıkları uzmanlarının antibiyotik kullanımının ve maliyetinin azaltılmasına katkıları gösterilmiştir<sup>(3-5,18,21)</sup>. Kullanım öncesi onay alınması, en zahmetli ancak muhtemelen en etkili kontrol yöntemi olarak tanımlanmaktadır<sup>(7)</sup>. Kısıtlama ile birlikte onay alınması ile ilgili son 40 yılda gerçekleştirilen çalışmalar antibiyotik kullanımı ve maliyet azalması sağladığını göstermiştir<sup>(4,6,11)</sup>. Ülkemizde geri ödeme kapsamında gerçekleştirilen bu uygulama ile, benzer etkinliğin sağlandığını göstermiştir<sup>(1,2,12,17)</sup>. Ancak Erbay ve ark.'nın<sup>(9,10)</sup> 2001 ve 2002 yılında hastanelerinde iki ve üç yıldır uygulanmakta olan kısıtlama ve onay stratejisinin etkinliğini değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmalarda kısıtlanmayan antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının arttığını ve bu stratejinin yeterli olmadığını göstermişlerdir. Aslen kısıtlama, kurumların gereksinimlerine göre ve düzenli aralıklarla antibiyotik duyarlılık oranları değerlendirilerek yapılması gereken bir uygulamadır<sup>(11)</sup>.

### **Antimikrobiyal yönetimi için gereklilikler, kurumsal yaklaşım**

Hastanede akılcı antibiyotik kullanımı genellikle antimikrobiyal yönetimi şeklinde tanımlanmaktadır. Konu ile ilgili geliştirilen kılavuzda infeksiyon hastalıkları uzmanı, infeksiyon hastalıkları yan dal uzmanlığı olan klinik farmakoloji uzmanı desteği ile programın yöneticisi olarak tanımlanmaktadır<sup>(6)</sup>. Bu kapsamda değerlendirildiğinde ülkemizde antimikrobiyal yönetimi ya da yol göstericiliği stratejisinin planlanması ve yürütülmesi infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanının sorumluluğu olacaktır.

### **İnfeksiyon kontrolünün önemi**

Etkin antimikrobiyal yönetimi ile birlikte uygulanan infeksiyon kontrol programları direnç gelişimi ve yayılımının sınırlandırılmasında başarı sağlamıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda kurumsal uygulamaya yönelik kılavuzlar 2007'de geliştirilmiştir<sup>(6)</sup>. Etkin uygulanan programlarla hem antimikrobiyal kullanımının % 22-36 azaltıldığı ve hem de yıllık 200-900 bin dolar kurumsal ekonomi sağladığı saptanmıştır<sup>(3,7,11,16)</sup>.

### **KAYNAKLAR**

1. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance, *J Infect* 2007;55(1):41-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.02.014>  
PMid:17512598
2. Azap A, Topçuoğlu A, Yeşilkaya A et al. The effect of a nationwide antibiotic restriction policy on antibiotic usage in a stem cell transplantation unit, *Turk J Haematol* 2005;22(2):87-90.
3. Bevilacqua S, Demoré B, Boschetti E et al. 15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital, *Med Mal Infect* 2011;41(10):532-9. doi:10.1016/j.medmal.2011.08.001  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2011.08.001>
4. Borer A, Gilad J, Meydan N. Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community-acquired febrile syndromes, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(10):911-6.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00964.x>  
PMid:15373886
5. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia, *Clin Infect Dis* 1999;29(1):60-6.  
<http://dx.doi.org/10.1086/520182>  
PMid:10433566
6. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship, *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-77.  
<http://dx.doi.org/10.1086/510393>

- PMid:17173212
7. Drew RH. Antimicrobial Stewardship Programs: how to start and steer a successful program, *J Manag Care Pharm* 2009;15(Suppl 2):S18-23. PMid:19236137
  8. Durmaz B. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı antimikrobik reçetelerin geliştirilmesine nasıl yardımcı olabilir? *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):191-4.
  9. Erbay A, Çolpan A, Bodur H, Çevik MA, Samore MH, Ergönül Ö. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy, *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(4):308-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00392-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00392-8)
  10. Erbay A, Bodur H, Akıncı E, Çolpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey, *J Hosp Infect* 2005;59(1):53-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2004.07.026> PMid:15571854
  12. Fishman N. Antimicrobial stewardship, *Am J Infect Control* 2006;34(Suppl 1):S55-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.237> PMid:16813983
  13. Hoşoğlu S, Esen S, Öztürk R et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study, *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):727-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-005-0968-8> PMid:16175397
  14. Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing, *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(Suppl 3):S19-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(10\)70006-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(10)70006-6)
  15. Kılınc O, Ece T, Arman D, Bacakoğlu F, Çakar N, Çakır N ark. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu, *Türk Toraks Derg* 2009;10(2):3-24.
  16. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic, prescribing in European hospitals, *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl 2):S73-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(07\)60019-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(07)60019-X)
  17. 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)
  18. Özkurt Z, Erol S, Kadanalı A, Ertek M, Özden K, Taşyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious diseases specialists, *Jpn J Infect Dis* 2005;58(6):338-43. PMid:16377863
  19. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures, *Am J Infect Control* 2010;38(1):38-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2009.04.288> PMid:19699014
  20. Schurink CAM, Hoitsma M, Rozenberg-Arska M, Joore JCA, Hoepelman IM, Bonten MJM. Do cultures contribute to optimisation of antibiotic therapy in the intensive care unit? *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(4):325-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.08.013> PMid:15081079
  21. Sipahi OR, Tasbakan M, Pullukcu H et al. Accuracy of consultations performed by infectious diseases trainees and factors associated with adherence to them, *Int J Infect Dis* 2007;11(6):518-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.02.003> PMid:17467321
  22. Uçkay İ, Vernaz-Hegi N, Harbarth S et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit, *J Infect* 2009;58(3):205-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.01.012> PMid:19232739

*Genel Oturum 3 sunularından*

**ESKİ DOSTLAR, YENİ MİSAFİRLER**

Yöneten: **Serhat ÜNAL**

- Tetrasiklinden tigesikline  
**Gül Ruhsar YILMAZ**
- Sefalotinden, seftobiprole, seftaroline  
**Fatma Şebnem ERDİNÇ**