

ANTİMİKROBİK TEDAVİDE İNFEKSİYON HASTALIKLARI UZMANININ ROLÜ

THE ROLE OF INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST IN ANTIMICROBIAL THERAPY

Onur ÖZGENÇ

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: İnfeksiyon hastalıkları uzmanı, antimikrobik tedavi

Keywords: Infectious disease specialist, antimicrobial therapy

Geliş: 25 Ocak 2007

Kabul: 05 Şubat 2007

ÖZET

Antimikrobiklerin yüksek maliyetleri, farmakokinetik-farmakodinamik ilişkileri ve fazla kullanımları ile direnç gelişimi arasında yakın ilişki olması, bu ilaçların tedavi için seçiminde özenli olunmasını gerektirmektedir. Uygulamadaki Bütçe Uygulama Talimatı İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı (EHU)'na önemli sorumluluklar getirmektedir. Bu bağlamda EHU infeksiyon eradikasyonu, infeksiyon kontrolü ve önlemi ve antibiyotik kullanımını iyileştirme alanlarında önemli görev üstlenmektedir. Direnç mekanizmaları, ilaç etkileşimleri ve konak ilişkileri konularında bilgilerin sürekli güncelleşmesiyle sorunların üstesinden gelinebilecektir.

SUMMARY

The selection of the antimicrobials for treatment is important because of their high cost, pharmacokinetic/pharmacodynamic relations and close association between resistance and overuse of these drugs. The Government Restriction Policy on the Antimicrobial Consumption, brings responsibility to the infectious disease specialist (IDS). In this respect IDS has important duty in eradication of infection, control and prevention of infection and developing appropriate antibiotic usage strategies. The problems will be solved by continues updating of knowledge on resistance mechanisms, drug interactions and host relationships.

Antimikrobikleri diğer ilaçlardan ayıran üç faktör, antimikrobik tedavinin önemli bileşenlerini oluşturur:

1) Yurdumuzda antibiyotikler en fazla reçete edilen ilaçların başında gelmektedirler. Bu harcamalar mali bütçeye olumsuz yansımaktadır. Bu temelden hareketle Bütçe Uygulama Talimatı (BUT)'na gereksinim duyulmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde sağlığa ayrılmış total kaynakların yaklaşık %35'i antibiyotiklere harcanmaktadır (1).

Sağlık hizmetlerinin ekonomik olarak değerlendirilmesi günümüzde üzerinde önemle durulan konular arasında yer almaktadır. Farmako-ekonomi özellikle ilaç tedavisinin etkinliği, maliyeti ve sonuçları üzerinde yoğun bir biçimde odaklanan oldukça genç bir bilim olup, sağlık ekonomisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Günümüzde

farmako-ekonomik değerlendirmelerde değişik analiz yöntemleri kullanmak yoluyla (maliyet-etkinlik, maliyet-yarar, maliyet-kullanılabilirlik, maliyet-minimizasyon) oldukça etkili sonuçlar alınabilmektedir. Antibiyotik tedavisinin ekonomik sonuçlarının değerlendirilmesinde sıklıkla maliyet-etkinlik ve maliyet-minimizasyon yöntemleri kullanılmaktadır (2).

Antibiyotik tedavisinin maliyeti içerisinde doğrudan, dolaylı (iş gücü kaybı) ve tanımlanmayan (yaşam kalitesi vb.) maliyetler de söz konusudur. Bu maliyetler içerisinde en iyi tanımlanmış olan ve araştırılan doğrudan maliyettir. Dolayısıyla değişik ülkelerde gerçekleştirilen birçok araştırmanın ortaya koyduğu sonuçlar antibiyotik tedavisinin sadece ilaç fiyatından ibaret olmayıp, çok sayıda faktörün maliyet üzerinde etkisi olduğunu ve tedavi

sürecinin bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (2).

Bu bağlamda yurdumuzda 2003 şubat ayından bu yana antimikrobik kullanımında "Bütçe Uygulama Talimatı" uygulanmaktadır. Bu uygulamanın esasları 2006 mali yılında T. C. Maliye Bakanlığı Bütçe ve Mali Kontrol Genel Müdürlüğü'nün Bütçe Uygulama Talimatları Sıra No 6: (Tedavi Yardımı) ve Ek-2A'da Sistemik Antimikrobik ve Diğer İlaçların Reçeteleme Kuralları başlığı altında yer almaktadır.

Bu talimatlar çerçevesinde antibiyotikler; kısıtlama olmayanlar (KY), kullanımı için uzman doktor (UD) reçetelemesi gerekenler, kullanımı için infeksiyon hastalıkları uzmanı (EHU)'nın yazması gerekenler ve 72 saatten daha uzun süre kullanılması durumunda EHU tarafından onaylanması gerekenler (UD-A 72) olarak, gruplara ayrılmıştır. Karbapenemler, glikopeptitler, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, sefepim, linezolit doğrudan EHU tarafından yazılması gereken antibiyotiklerdir. Anti-virallerden asiklovir (IV formu), gansiklovir ve özellikle anti-retroviral etkili olanların ve anti-fungallerden invazif mantar infeksiyonlarını tedavisinde kullanılanların EHU tarafından başlanması zorunludur.

Türkiye'de yapılan sınırlı sayıdaki kesitsel araştırmalarda, antibiyotik kullanan hasta sayısının yatan total hasta sayısına oranları, %32-38 arasında bulunmuştur (1, 3, 4). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise hastanede yatan hastaların yaklaşık %25-40'ı antibiyotik kullanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987-90 yıllarında antibiyotik uygulamalarının EHU tarafından yapılmasıyla, antibiyotik dozları %24, ilaç maliyeti %32 oranında azalmıştır (5). Yurdumuzdan 2005 yılında bildirilen iki ayrı araştırmada BUT'dan sonra antimikrobik kullanımının. sırasıyla %16 ve %26 oranlarında azaldığı bildirilmiştir (1, 6).

2) Antimikrobikleri diğer ilaçlardan ayıran diğer bir faktör antibiyotiklerin etkilerinin doğrudan verildiği konağa olmayıp, o konağa istenmediği halde konuk olan mikro-organizmalara yönelik olmasıdır. Konak, antimikrobik ve mikro-organizmanın oluşturduğu bu üçgende, her bir öge birbirinden etkilenir. Antimikrobik ilacı patojene sunan konaktır (7- 9).

En uygun antibiyotiği optimal doz ve sürede kullanmak, yan etkileri en aza indireceği gibi dirençli kökenlerin seçilmesini de baskılayacağından, infeksiyonun eradikasyonunda başarılı olunacaktır. Uygun antibiyotik seçimi, infeksiyon hastalıklarını ve bu infeksiyonlarda etken olan patojenleri iyi tanımayı gerektirir. Bununla birlikte, verilen

antibiyotiğin etkili olduğu mikro-organizma türleri ve yine verilen antibiyotiğin infeksiyon bölgesine ulaşabilme yeteneği iyi bilinmelidir (5). Dolayısıyla farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) parametreleri içeren bu son durum, antimikrobik tedavinin önemli bir bileşenidir.

Farmakokinetik evre; ilacın emilim, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve eliminasyonu ile ilgilidir. Farmakodinamik evre; antimikrobik ilacın, konağı ve patojen mikro-organizmayı etkilediği evredir. İlaç konsantrasyonlarındaki değişikliklerin, mikro-organizmanın büyüme dinamiklerine ve ölümüne olan etkisini araştırmaktadır. Diğer bir deyişle, doz ile etki-zaman ilişkisini belirler (10).

Antibiyotikler bakterisidal aktivite paternlerine göre değişik gruplara ayrılmaktadır. Bazı antibiyotikler etkilerini konsantrasyona bağımlı olarak göstermektedirler. Konsantrasyona bağlı öldürme özelliği olan antibiyotiklerde doz ne kadar yüksekse bakterisidal aktivite de o kadar fazla olmaktadır (Tepe/MİK). Bu grupta aminoglikozitler, florokinolonlar ve metronidazol yer almaktadır. Anttibiyotiklerin yarı ömürleri uzadıkça, tepe/MİK parametresinin önemi azalmakta, 24 saatlik sürede serum konsantrasyonu eğrisinin altındaki alan (AUC)/MİK daha fazla önem kazanmaktadır. Bazı antibiyotiklerde ise antibiyotik düzeyinin, minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerinin birkaç katından fazla artması, öldürmeyi arttırmamaktadır. Bu antibiyotiklerde öldürme büyük ölçüde antibiyotik ile organizmanın karşılaşma zaman (T)'ına bağlıdır (T>MİK). Zamana bağlı öldürme özelliği olan bu antibiyotikler arasında beta-laktamlar, vankomisin, klindamisin ve bazı makrolitler yer almaktadır. Doz aralığında beta-laktam antibiyotiklerin %40-50'si T>MİK konsantrasyonuna ulaştığında, %80-85 etkinlik sağlanır. Antibiyotik serum konsantrasyonu, doz aralığında %100 MİK'in üzerinde tutulduğunda, bakteri eradikasyonu maksimumda olduğundan, direnç gelişimi çok yavaş ve çok zordur. Dolayısıyla FK/FD ilişkisi, uygun etkinlikte antimikrobik seçimi kadar önemlidir (10-14).

3) Antibiyotiklerin doğru kullanımı, uygulandığı hasta ile birlikte, ortaya çıkabilecek çoklu dirençli bakteri kökenleri açısından da önem taşımaktadır; çünkü antimikrobik ilacın fazla kullanımı ile, direnç gelişimi arasında yakın ilişki vardır. Tek bir direnç mekanizması ile bir sınıf antibiyotiğin bütün üyelerine ve de direnç mekanizması "eflüks" olduğunda, birkaç antibiyotik sınıfına birden direnç gelişebilmektedir (1, 15). Oysa antimikrobik dışındaki ilaçların fazla kullanımı, diğer ilaçları olumsuz etkilemez.

Bütçe Uygulama Talimatı (BUT)'nın getirdiği sorumluluklar

Stafilokok, enterokok ve pnömokoklar, antibiyotik direncine en fazla sıklıkla yol açan Gram-pozitif mikroorganizmalardır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri, Gram-negatif çomaklarla oluşan hastane kökenli infeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenlerdir. Bu bakterilerin birden fazla antimikrobik grubuna dirençli olmaları tedavide önemli sorunlar yaratmaktadır. Çoklu direnç; son yıllarda direnç mekanizmalarındaki hızlı artışla birlikte, üç ya da daha fazla antimikrobik (seftazidim, siprofloksasin, imipenem, piperasilin ya da gentamisin) grubuna direnç olarak tanımlanmaktadır. Antimikrobiklerin yoğun bakım ünitelerinde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaygın kullanımı, çoklu dirençli bakterilerin seleksiyonuna yol açmaktadır. Kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere dirençli (pan-rezistan) Gram-negatif çomak infeksiyonları özellikle *Acinetobacter baumannii* kökenleriyle %12'lere ulaşmaktadır ve antibiyotik kullanımına yönelik sorumluluklarımızı daha da ciddi boyutlara taşımaktadır (16, 17).

Antibiyotiklerin daha iyi ve daha az kullanımı ve infeksiyon kontrolünün geliştirilmesi ile direnç sorununun kısmen çözülebileceği düşünülmektedir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak, direncin seçilmesini önlemeye yönelik, elimizde var olan antimikrobik ilaçları en iyi şekilde kullanmak durumundayız çünkü yeni bir antibiyotik keşiften piyasaya çıkmasına kadar geçen süreç, 8-12 yılı bulan çok uzun bir yoldur (16). Dolayısıyla BUT infeksiyon hastalıkları uzmanlarına önemli görev ve sorumluluklar getirmektedir. İnfeksiyon hastalıkları uzmanının infeksiyon hastalıklarının tedavi ve kontrolündeki etkin rolü tartışmasızdır. Bu anlamda EHU infeksiyon eradikasyonu, infeksiyon kontrolü ve önemi ve antibiyotik kullanımını iyileştirme alanlarında görev ve sorumluluklar üstlenmektedir (18):

İnfeksiyon eradikasyonu

Doğru tanı ve tedavi için infeksiyona yol açan olası etken konusunda yaklaşımda bulunacak deneyime sahip olmak gerekmektedir. Antimikrobik tedaviyi yönlendirmede infeksiyonun kaynağı sorgulanmalı; toplum- ya da hastane-kaynaklı olduğu ayırt edilmeğe çalışılmalıdır. Tedavinin başarısı için tek başına antimikrobik uygulamaları yeterli değildir. Gereğinde katater vb. tıbbi aletlerin çıkarılması ya da değiştirilmesi, apse drenajı ve ölü dokuların

debridmanı gibi durumları da gözardı etmemek gerekir (17, 19).

İnfeksiyon kontrolü ve önemi

Hastanede çapraz-bulaş yoluyla dirençli bakteri kökenlerinin yayılımını önlemede el yıkama, çevre temizliği, gerekli durumlarda izolasyon önlemlerinin uygulanması önem taşımaktadır. Doğru antibiyotik profilaksisi uygulamalarının da sürekli izlenmesi gerekmektedir. Vankomisine rezistan enterokok (VRE) gibi çağımızın dirençli bakteri kökenlerinin yayılımında, zayıf infeksiyon kontrol uygulamaları ya da antimikrobik kullanımına bağlı selektif baskının rolü bilinen bir gerçektir. Yine öngörülen durumlarda immunizasyon uygulamaları da infeksiyon kontrolüne kuşkusuz önemli katkı sağlayacaktır (19).

Antibiyotik kullanımını iyileştirme: Stratejiler geliştirilmelidir (5, 19).

1) Eğitim: Süregen olmalı ve tüm yeni bilgileri yansıtabilecek şekilde güncelleştirilmelidir.

2) Antibiyotik uygulama rehberi: Antibiyotik kullanımını iyileştirmede, tek başına antibiyotik uygulama rehberinin başarısı yeterli değildir. Rehber dinamik olduğu sürece yararlıdır; lokal patojenlerdeki ve duyarlılık paternlerindeki değişikliklere yanıt vermeli, hasta başı bilgisayar-destekli programlardan yararlanabilmeli ve yeni seçenekler sunabilmelidir (5, 20). Bu bağlamda "Infectious Diseases Society of America" (IDSA) çeşitli hastalık grupları ya da sistemlerin infeksiyonlarının tedavisine yönelik rehberler geliştirmiş ancak patojen ve konak faktörlerinin değişkenliği dolayısıyla bu rehberlerin destek niteliğinde olduğunu belirtmiştir. Hasta bazında iyi bir klinik değerlendirmenin yerini hiçbir önerinin alamayacağı vurgulanmaktadır (21, 22).

3) Etkenin tanınması: Tedavi öncesi alınan örnekten soyutlanan etken, kullanılan antibiyotiğe in vitro olarak duyarlı bulunmuş ise, ampirik antibiyotik tedavisi başarılı kabul edilir (20). Ampirik olarak başlanan antibiyotik, mikrobiyoloji laboratuvarından gelen sonuçlara uygun olarak modifiye edilmelidir. Ampirik tedavide spektrumun geniş tutulmasında yarar vardır; etken ortaya konduğunda antibiyotik spektrumu daraltılmalıdır. Mikrobiyolojik inceleme sonuçları bakteriyel bir infeksiyonu desteklemiyorsa, antibiyotik tedavisi sonlandırılmalıdır. Ancak bazan klinik olarak infeksiyon var olduğu halde kültür sonucu negatif olabileceği gibi, bazan da pozitif kültür sonucu gerçek bir infeksiyondan çok kolonizasyon varlığını gösterebilmektedir (5, 17, 23, 24).

4) Antibiyotiklerin dönüşümlü kullanılması: Aynı spektrumda ≥ 2 antibiyotiği belirli bir zaman diliminde dönüşümlü kullanmak, standardizasyonu zor bir uygulamadır ve bugüne kadar başarılı sonuçları gösterilememiştir (5, 19, 24).

5) Bilgisayar-destekli programlar: Hasta özellikleri, ilaç yan etkileri gibi durumların kayda geçmesi, gelecekte klinisyen, laboratuvar, eczane arasındaki takım uyumuna katkı sağlayabilecektir. Takım anlayışı en önemli yaklaşımdır (5, 24).

6) Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı: Antimikrobik dirençle savaşta, mikrobiyoloji laboratuvarının kendisi, savunmanın ilk aşamasıdır. Laboratuvar dirençli organizmaları saptamak durumundadır. Örneğin; vankomisin orta-duyarlı *Staphylococcus aureus*, disk difüzyon duyarlılık testi yöntemiyle saptanamaz. Ayrıca laboratuvarlar infeksiyon bölgesini göz önüne alarak, doğru antibiyotik sonuçlarını bildirmelidir. Genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği gibi tedaviyi doğrudan etkileyecek enzimlerin varlığını saptamalıdır (24).

7) Kombine antibiyotik tedavisi:

a) Ampirik tedavide spektrumu geniş tutma gereksinimi dolayısıyla kombine tedaviden yararlanılabilir; etken ve *in vitro* duyarlılık paterni bilindiğinde, kombine tedaviye gerek yoktur (24). b) Rifampin tek başına rezistan mutantları seçer; bu direnç kombinasyonlarla önlenir. Stafilokoklarla oluşan şant infeksiyonlarında da özellikle şant çıkarılmıyorsa, rifampin vankomisinle kombine edilmelidir (25). c) Bazı ilaçlar farklı dokulara daha iyi penetre olur. Örneğin; meropenemle tedavi edilen *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşan bir meninjit olgusu, kaynağını mastoit infeksiyonundan almış ise, kemik dokusuna daha iyi penetre olma özelliği dolayısıyla bir aminoglikozitle kombine etmek yerinde olacaktır. d) Kombine antibiyotik tedavisinin mutlak endike olduğu durumlar enterokokların oluşturduğu endokarditlerdir (24).

Özetle, antibiyotik kullanımını iyileştirme stratejileri kuşkusuz pratisyen hekime, aile hekimine yol göstericidir. Ancak EHU bu protokollerin de ötesinde, sentez yeteneğine sahip olmalıdır. Antibiyotik kullanımının birkaç prensibi vardır ancak şeytan kişisel durumların ayrıntılarında saklıdır (24).

Örneğin; üriner sistem infeksiyonları ve bu sistemle ilişkili bakteremilerin en sık etkeninin *Escherichia coli* olduğu da bilindiğine göre (26), bir ürosepsis olgusunda antibiyotik seçiminin kolay olduğu düşünülebilir. Ancak bu du-

rumda hastanın tedavisinde etkin olacak antibiyotiği seçmenin bir modeli var mıdır sorusunun yanıtı yoktur. Antibiyotik direnç oranları her zaman olmasa bile, çok defa sık kullanılan antibiyotik sınıfı ile de doğru orantılıdır (20). O halde hastanede en fazla sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin ve hastanenin klinik mikrobiyoloji laboratuvarının antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının neler olduğunun gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Burada tartışmak istediğim, hastamıza yaşam şansı vermede, ampirik antibiyotik seçiminde, patojenin *in vitro* duyarlılık paterni ile uyumlu olması ve spektrumun dar tutulması, gelecekteki direnç gelişimini yavaşlatabilecektir ancak hasta için doğru bir seçim midir? Ancak EHU'nun primer görevi şu andaki hastayı iyileştirmektir. İki görevin dengelenmesinde kuşkusuz *E. coli*'nin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) taşıyıp taşıması, hastanın yaşı ve fizyolojik skorlaması da ayrı önem taşımaktadır. Önceden hastanede yatma ve antibiyotik kullanım öyküsü, alta yatan üriner sistem anomali, üriner katater varlığı, infeksiyonun toplum ya da hastane kaynaklı oluşu gibi konak faktörlerinin tümü göz önünde bulundurulmalıdır.

İnfeksiyon hastalıkları uzmanının antimikrobik tedavideki rolü ile ilgili diğer bir örneği cerrahi alan infeksiyonlarının tedavisine yönelik olarak verebiliriz: Cerrahi alan infeksiyonları hastane infeksiyonlarının ikinci sıklıkla ortaya çıkan nedeni olarak bilinmektedir. Temiz ekstra-abdominal ameliyat geçiren olguların %2-5'inde ve karın içi operasyon geçiren olgularda %20'ye kadar varan oranlarda cerrahi alan infeksiyonu ortaya çıkabilmektedir (27, 28). Birçok cerrahi alan infeksiyonu beş günden önce klinik bulgu vermediği gibi, çoğu iki haftaya kadar görünür duruma gelmez. Daha geç infeksiyonlar iyice azdır; bununla birlikte hastanın 30 gün süreyle izlenmesi önerilmektedir. Protezli operasyonlarda infeksiyon yönünden postoperatuvar izlem süresi bir yıla kadar uzamaktadır (29).

Ancak postoperatuvar ateşlerin tümü cerrahi alan infeksiyonu ile ilişkili olmadığı gibi, ilk hafta içinde cerrahi insizyon yerinin etrafında non-infeksiyöz eritematöz değişiklikler olabilmektedir. Yine cerrahi alan infeksiyonlarının çoğu beş günden önce klinik bulgu göstermemekte; birçoğu ancak iki haftada görünür hale gelmektedir. Dolayısıyla bu olgu cerrahi alan infeksiyonu dışında mı değerlendirilmelidir? Yukarıdaki olasılıkların dışında kalan ve cerrahi girişimden sonra birkaç gün içinde ortaya çıkan infeksiyonlar, hemen hemen her zaman *Streptococcus pyogenes* ve *Clostridium* türleriyle. Çok ender stafilokoksik yara infeksiyonuna bağlı olarak toksik

çok sendromu gelişebilmektedir. Bu gibi durumlarda operasyon yerinin görüntüsü de temizdir. İnfeksiyon hastalıkları uzmanı, erken ve geç dönem cerrahi alan infeksiyonlarına yol açan etkenleri ve klinik tabloları tanımak durumundadır (29-31).

Nozokomiyal pnömoniden kuşku edilen bir olguda; tedavide geç kalınması yüksek mortaliteyle ilişkili olabileceğinden, klinik strateji antibiyotik tedavisine derhal başlamak olmalıdır. Başlangıç antibiyotik tedavisi spesifik patojene yönelik bilinen risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Olası organizmanın bulunuş sıklığı, lokal antibiyotik direnç paternleri gözönüne alınmalıdır. Başlangıç ampirik tedavisinde klinik bulguların ortaya çıkış süresi ilk dört gün içinde ise, etkenler antibiyotiklere daha duyarlı mikroorganizmalar (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, metisiline duyarlı *S. aureus* ve enterik Gram-negatif çomaklar) olabilir. Klinik bulgular dört günden sonra ortaya çıktıysa, hasta çoklu dirençli patojenlerle infekte olma riski altındadır. Bir yoğun bakım ünitesinde çoklu dirençli mikro-organizmaları en fazla sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, GSBL-pozitif *Klebsiella pneumoniae* ve metisiline rezistan *S. aureus* (MRSA) izolatları oluşturur. Çoklu dirençli bir mikro-organizma ile geliştiği düşünülen hastane-kaynaklı pnömoni olgularında ampirik tedavisinde olası etkenlere yönelik olarak, karbapenem, aminoglikozit ya da florokinolon ve vankomisin kombinasyonu öngörülmektedir. Tedavi süresinin bir haftanın üzerinde uzatılması, özellikle ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olgularında, ikinci haftadan sonra çoklu dirençli mikro-organizmalarla yeni kolonizasyonlara yol açtığından, önerilmemektedir (32).

Bütçe Uygulama Talimatı (BUT)'nın getirdiği sorunlar

Önceleri antibiyotik kontrol politikaları maliyeti düşürmek için kullanılırken, seçici baskıyı azaltarak daha az antimikrobik dirence yol açacağı varsayılarak, bu uygulamadan ek bir yarar sağlamaya çalışılmıştır. Bu bağlamda hızla gelişen antibiyotik direncini ve oynamaları gereken rolün önemini kavramada, yönetici personel ile klinisyen arasında konsensus sağlamada güçlükler yaşanmaktadır. Buna EHU dışındaki hekimlerin ve ilaç endüstrisinin baskıları da eklenmektedir (33).

Dolayısıyla uygulamada bazı yetersizlikler ve güçlükler karşımıza sorun olarak çıkmaya başlamıştır. Genel olarak doğru antibiyotik kullanımına olumlu katkı sağlayacak, şu alanlar üzerinde çalışmalara ağırlık verilmelidir: 1) Eğitim 2) Maliyet-kontrol programları 3) İlaç endüstrisi

promosyonlarında etik 4) Bazı antibiyotiklerin eczaneden verilmesine otomasyon sistemiyle yasaklama getirilmesi 5) Kültür için ulaşılabilecek uygun örnek olmasına karşın, ampirik tedaviye başlamadan önce kültür isteme alışkanlığının geliştirilmesi 6) Antibiyotiklerin profilaksi ve teröpatik uygulama indikasyonlarının belirlenmesi.

Cerrahi profilaksi olarak başlanan ve EHU onayı gerektirmeyen antibiyotiklerin, uzun süreli gereksiz kullanımları, direnç gelişimini hızlandırmaktadır. Ancak ne zaman cerrahi profilaksi, ne zaman tedavi endikasyonu vardır? Bunun yanıtını EHU, operasyona giren genel cerrahi uzmanıyla işbirliği yapmadan vermemelidir.

Mide, duodenum, proksimal jejunum akut perforasyonlarında, anti-asit kullanımı ve immunosüpresyon gibi bir durum yoksa ve 12 saatten kısa sürede tamir için cerrahi girişim uygulanmışsa, profilaksi süresi ≤24 saat olmalıdır. Benzer şekilde; perforasyon, gangren, apse ya da peritonit olmayan akut apandisitlerde fakültatif ve zorunlu anaeroplara etkin bir profilaksi yeterlidir (34). Bunun dışında, kuşkusuz, gangranöz ya da perfore apandisit gibi karın içi infeksiyon durumlarında ya da cerrahi girişim sırasında istenmeyen bir komplikasyon gelişmiş ise, tedavi indikasyonu vardır.

Başka bir durum, GSBL pozitif *E. coli* kökeni ile infekte olmuş bir hastanın gelişen karın içi komplikasyon nedeni ile ikinci bir operasyona alınması gerektiğinde, uygulanması gereken profilaksi değil, infeksiyonuna yönelik tedavidir. Bu durum operasyonu gerçekleştirecek genel cerrah hem de EHU tarafından gözlenmelidir ki tedavide GSBL pozitif bakteriye etkin olan antibiyotik uygulanabilsin.

Laboratuvardan gelen sonuçların yetersiz olması da, zaman zaman EHU'nun kararını güçleştirebilmektedir. Örneğin, *Enterobacter* ve *Acinetobacter* türlerinde ve *P. aeruginosa*'da GSBL varlığını ortaya koyabilecek, kabul görmüş pratik uygulanabilir bir test yoktur. Disk difüzyon testleri, mikrodilüsyon testleri, bazan da otomatik sistemlerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarının kabul edilemez sınırlarda uyumsuzlukları endişe vericidir (15).

Yetmiş-iki saatten daha uzun süre kullanılması durumunda EHU tarafından onaylanması gereken (UD-A 72) antibiyotik grubuna yönelik hasta konsültasyonlarında EHU, infeksiyonun başlangıcından beri hastayı izleyen hekim olmaması dolayısıyla, antibiyotiği değiştirmede kaygı yaşayabilmektedir. Hele tedaviye kültür için örnek alınmadan başlanmış ise, hastanın klinik durumunun iyiye gitmesi durumunda EHU'nun aynı antibiyotiği onaylamaktan başka seçeneği yoktur. Yetmiş-iki saat önce

başlanan antibiyotiğe karşın, hastanın infeksiyon kliniği ağırlaşmış ise, elinde hiçbir mikrobiyolojik kanıt olmayan EHU tamamen bir çıkmazın içindedir (31). Kanımca, uygulamadaki bu bölümle ilgili olarak, BUT'da değişiklik yapılmasına gereksinim vardır.

Sonuçta; sürekli olarak bir yenisi ortaya çıkan direnç mekanizmaları, ilaç etkileşimleri ve konak ilişkileri gibi temel konularda bilgilerimizi güncelleştirerek, bu sorumluluklar ve sorunların üstesinden gelinecektir. Hangi antibiyotiği daha çok kullanırsak, ona karşı direnç gelişeceğinin farkındalığında olunması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA.** Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* **2005**; 58: 338-43.
2. **Yalçın AN.** Maliyet: Nasıl? EKMUD Bilimsel Platformu Kongre Kitabı'nda. Ankara: Bilimsel Tıp, **2006**: 17-20.
3. **Arı A, Coşkun A, Özgenç O ve ark.** Bir eğitim hastanesinde antibiyotik kullanımına yönelik kesitsel araştırma. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2004**; 8 (Ek: 2): 11.
4. **Demirtürk N, Demirdal T, Kuyucuoğlu N.** Bir üniversite hastanesinde uygunsuz antibiyotik kullanımlarının araştırılması. *KLİMİK Derg* **2006**; 19: 18-21.
5. **Fishman N.** Antimicrobial stewardship. *Am J Med* **2006**; 119 (6A): S53-S61.
6. **Hoşoğlu S, Esen S, Ozturk R ve ark.** The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol* **2005**; 61: 727-31.
7. **Dzidic S, Bedekovic V.** Horizontal gene transfer-emerging multidrug resistance in hospital bacteria. *Acta Pharmacol Sin* **2003**; 24: 519-26.
8. **Masterton R, Drusano G, Paterson DL, Park G.** Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections-the clinical challenges *J Hosp Infect* **2003**; 55: 1-12.
9. **Gould IM.** A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43: 459-65.
10. **Mülazımoğlu L.** Farmakokinetik-Farmakodinamik. *EKMUD Bilimsel Platformu Kongre Kitabı'nda*. Ankara: Bilimsel Tıp, **2006**: 10-15.
11. **Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS, Kashuba ADM.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, **2005**: 271-81.
12. **Dellamonica P.** Preventing the risk of emergence of bacterial resistance associated with antibiotic therapy: what role of pharmacokinetic and pharmacodynamic data? *J Antimicrob Therapy* **2002**; 50: 614-5.
13. **Kuti JL, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP.** Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin-tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diag Microbiol Infect Dis* **2002**; 44: 51-7.
14. **Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP.** Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* **2003**; 43: 1116-23.
15. **McGowan JE.** Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* **2006**; 119 (6A): S29-S36.
16. **Özgenç O.** Antibiyotik direncinin dünü, bugünü, yarını: Yeni antibiyotikler ve yeni antibakteriyel yaklaşımlar. *KLİMİK Derg* **2005**; 18 (Özel Sayı): 185-91.
17. **Özgenç O.** Hastane kökenli çoklu dirençli gram-negatif çomaklarda tedavi seçenekleri. XXXI. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı'nda*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, **2004**: 98-03.
18. **Petrak RM, Sexton DJ, Butera ML, et al.** The value of an infectious diseases specialist. *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 1013-7.
19. **Raymond D, Pelletier SJ, Sawyer RG.** Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med* **2002**; 23: 497-501.
20. **Leibovici L, Shraga I, Andreassen S.** How do you choose antibiotic treatment? *Br Med J* **1999**; 318: 6.
21. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Standards, Practice Guidelines, and Statements Developed and/or Endorsed by IDSA. Practice Guidelines, **2006**.
22. **Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, Raad II, O'Grady N, Haris JS.** Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* **2001**; 32: 1249-72.
23. **Paterson DL.** Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* **2006**; 119 (6A): 520-8.
24. **Fishman N, Rybak MJ, Rice LB, et al.** Roundtable discussion *Am J Med* **2006**; 119 (6A): S62-S70.
25. **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Michael Scheld W.** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 1267-84.
26. **Tenover FC.** Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* **2006**; 119 (6A): S3-S10.

27. **Bratzler DW, Houck PM for the Surgical Infection Prevention Guideliness Writers Workgroup.** Antimicrobial prophylaxis for surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* **2004**; 38: 1706-15.
28. **Bratzler DW, Houck PM for the Surgical Infection Prevention Guideliness Writers Workgroup.** Antimicrobial prophylaxis for surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surgery* **2005**; 189: 395-04.
29. **Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.** Practice guideliness for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* **2005**; 41: 1373-06.
30. **O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al.** Practice guideliness for evaluating new fever in critically ill patients. *Clin Infect Dis* **1998**; 26: 1042-59.
31. **Özgenç O.** Bütçe Uygulama Talimatı'nın getirdikleri: Sorumluluklar ve sorunlar. *EKMUD Bilimsel Platformu Kongre Kitabı*'nda. Ankara: Bilimsel Tıp, **2006**: 21-27.
32. **Anonymous.** American Thoracic Society Documents. Guideliness for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* **2005**; 171: 388-16.
33. **Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al.** Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antibicrobial Resistance: Guideliness for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 584-99.
34. **Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al.** Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* **2003**; 37: 997-1005.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Onur ÖZGENÇ
SB İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
35290 Bozyaka, İZMİR
e-posta: onurozgenç@hotmail.com