

# Antibiyotik Kullanımında Sorunlar

Doç. Dr. Serpil EROL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Prof. Dr. Ali KAYA

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Bin dokuz yüz otuz beş yılında sülfonamidlerin, 1941 yılında da penisilin klinik kullanımına girmesi ve sonrasında 30 yılda bir çok antibiyotik ard arda kullanıma sunulması ile tıpta antibiyotik çağı denilen bir dönem başlamıştır. Bu da bakteriyel infeksiyonların insanlık için bir sorun olmaktan çıkacağı ümidini doğurmuştur. Bu ümit antibiyotiklerin yaygın ve bilinçsizce kullanımına sebep olmuştur (1). Ancak kısa bir süre içinde bu iyimserlik sona ermiştir ve bugün tıp dünyası dirençli patojenlerin neden olduğu tedavisi güç infeksiyonlarla başa çıkmanın yollarını aramaktadır. Sülfonamidlerin klinik kullanıma girmesinin ardından 1939 yılında sülfonamid verilen farelerdeki duyarlı pnömokok suşlarının, ilacın birkaç kez verilmesi ile bu ilaca direnç kazandığı gösterilmiştir. Penisilin pratikte kullanılmaya başlamasının hemen ardından da *S.aureus* suşlarında penisiline direnç bildirilmeye başlanmıştır. 1944 yılında dirençli *S.aureus* izolatlarında penisilinaz yapımı gösterilmiştir. Bunu aynı yıl streptomisin keşfi izlemiş ve hemen arkasından da streptomisin direnci rapor edilmiştir. İzleyen yıllarda yeni antibiyotiklerin keşfi, bunların yaygın kullanımı ve dirençli suşların ortaya çıkışı tekrar eden bir kısır döngü haline almıştır. Direnç öncelikle hastane kaynaklı suşlarda ortaya çıkmış olup, daha sonra toplum kaynaklı suşlara da hızla yayılmıştır. Son yıllara kadar bir ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasının hemen ardından yeni bir ilaç veya ilaç kombinasyonu daima bir öncekinin yerini almaktaydı. Örneğin ampiciline dirençli gonokokların ortaya çıkmasının hemen ardından yeni sefalosporinler veya beta-laktamaz inhibitörleri piyasaya sürülmüştü. Ancak günümüzde geline nokta oldukça iç karartıcıdır. Çünkü hastane kaynaklı bazı bakteriler mevcut antibiyotiklerin hiçbirine duyarlı değildir (2). Toplum kökenli *M. tuberculosis*, pnömokok, *Shigella* ve *Salmonella* izolatlarında da çoklu ilaç direncine tüm dünyada giderek daha artan bir sıklıkta rastlanmaktadır. Literatürde antibiyotik kullanımı ile direnç ilişkisini ortaya koyan bir çok çalışma mevcut olduğu gibi, antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ile direnç oranlarının azaldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (1, 3-7).

Günümüzde antibiyotikler tüm dünyada en çok kullanılan ilaçların başında gelmektedir (8). Gelişmekte olan ülkelerde toplam sağlık bütçesinin %35'i antibiyotiklere harcanmaktadır (9). Ülkemizdeki ilaç pazarının yaklaşık %18'ini antibiyotikler oluşturmaktadır (10). Ancak ülkemizde ve dünyada bu kullanımın büyük bir kısmının rasyonel bir temele dayanmadığı düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hastanelerdeki antibiyotik kullanım oranları %16.6-52.7, uygun olmayan kullanım oranları ise %33.3-54.3 arasında bildirilmektedir (11-17). Bu çalışmalarda antibiyotik kullanımının %42.8-

78.4'ünün ampirik, %4.7-13.4'ünün kültür-antibiyoğrama göre olduğu bildirilmektedir. Profilaksi amaçlı kullanım oranları ise %23.9-44.2 arasında değişmektedir. Tüm kullanımların %5.8-14.3'ünde, uygunsuz kullanımların %14.3-63.7'sinde antibiyotik kullanımının gereğesi saptanamamaktadır (endikasyonsuz kullanım).

Hastanelerdeki antibiyotik kullanımının %52.4-66'sı cerrahi birimlerde olmaktadır ve bu birimlerdeki kullanımın %42.6-73.7'sini uygun olmayan kullanımlar oluşturmaktadır (11, 15, 16). Cerrahi birimlerdeki antibiyotik kullanımının en önemli nedeni cerrahi profilaksidir. Dünyada olduğu gibi ülkemizdeki cerrahi profilaksi uygulamalarının da önemli kısmı rasyonel bir temele dayanmamakta olup, bu alanda yapılan hatalar uygun olmayan antibiyotik kullanımının en büyük kısmını oluşturmaktadır. Cerrahi profilakside en sık yapılan hatalar profilaksiye başlama zamanının uygun olmaması ve/veya profilaksi süresinin gereğinden uzun tutulmasıdır (11, 18- 22).

Antibiyotik kullanımındaki bir başka sorun profilakside olduğu gibi tedavi sürelerinin de gereğinden uzun tutulmasıdır. Antibiyotik alan bir hastada bakteriyolojik eradikasyon bir çok kez klinik şikayetlerin kaybolmasından önce olabilmektedir. Bu durumda hastanın semptomlarının devam etmesinin nedeni, inflamatuvar yanıtın normale dönmesinin daha sonra olmasıdır. Örneğin komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında veya solunum yolu infeksiyonlarında tedavi sürelerini uzatmanın semptomların gerilemesi açısından yararı gösterilememiştir (23). İdeal tedavi süresi: etken mikroorganizmayı yok edecek kadar uzun, hastanın endojen florasını ve çevresel florayı bozmayacak kadar kısa olmalıdır (24). Bir çok infeksiyon hastalığında tedavi süreleri net olarak belirlenmiştir (25). Bizim çalışmamızda tüm uygunsuz kullanımların %25'inde tedavi veya profilaksi süresi gereğinden uzun bulunmuştur (11). Antibiyotik kullanımında yukarıda belirtilenler dışında:

- Doz veya doz aralığı uygunsuzluğu
- Yanlış antibiyotik seçimi
- Rezerv ilaç veya gereğinden geniş spektrumlu ajan seçilmesi
- Daha pahalı veya toksik ajan seçilmesi
- Gereksiz veya uygun olmayan antibiyotik kombinasyonları
- Yukarıdakilerden iki veya daha fazlasının birden olması, uygun olmayan kullanım şekilleri olarak karşımıza çıkmaktadır (11, 13, 15).

Ülkemizde antibiyotik kullanımına ait sorunları inceleyen çalışmalar genellikle hastanede yatan hastalarda yapılmış olup,

toplumda ve ayaktan tedavi edilen hastalarda durum daha belirsizdir. Ancak, bu konuda yapılmış bazı çalışmalar da endikasyonsuz ve uygun olmayan kullanımların sık olduğunu düşündürmektedir (26, 27).

Uygun olmayan antibiyotik kullanımının en önemli nedenleri (1, 28):

1. Tanımın belirsizliği, yanlış tanı (viral hastalık, non-infeksiyöz ateşler vb)
2. Bilgi eksikliği
3. Hekime güven duygusu vermesi
4. Hasta veya hasta yakınlarının beklentisi
5. Laboratuvar problemi
6. Hekim önerisi olmadan eczanelerden reçetesiz antibiyotik satışıdır.

Antibiyotik kullanımını iyileştirmeye yönelik bazı düzenlemelerin, gereksiz antibiyotik kullanımı, hastane harcamaları ve antibiyotik direncini azaltmada yararlı sonuçlar verdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir (7, 12, 29-32). Sorunun çözümü için, uygunsuz kullanımın boyutlarını, nedenlerini, ekonomik ve tıbbi sonuçlarını net olarak ortaya koyacak ve bunlarla ilgili düzenlemelerin olumlu sonuçlarını vurgulayacak olan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (9, 29). Özellikle şu konularda bazı çalışmaların ve düzenlemelerin yapılması gereklidir: **1.** Cerrahi profilakside uygun olmayan kullanımın gerekçelerinin araştırılması ve bunlara yönelik kapsamlı eğitim çalışmalarının yapılması, **2.** Antibiyotik kullanımı ve bunun sonuçlarıyla ilgili sürekli hizmet içi eğitim verilmesi, **3.** Mikrobiyoloji laboratuvarı ve klinikler arasındaki işbirliğinin artırılması ve tedaviye başlamadan önce kültür alma alışkanlığının yerleştirilmesi, **4.** Sürekli ve etkin bir surveyans çalışmasının yürütülmesi, **5.** Antibiyotik kontrol komitelerinin kurulması, **6.** Hastane antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulması, **7.** Hastane ilaç formüllerinin ve tedavi rehberinin oluşturulması: Antibiyotik kullanım rehberlerinin olumlu sonuçları yanında bazı sınırlamaları da vardır. Hiçbir rehber tüm klinik durumları karşılayabilecek kadar spesifik değildir. Eşlik eden hastalıkları veya durumları nadiren dikkate alırlar. Rehber hazırlamak için kullanılacak optimal metotlar çok net değildir. Klinisyenlerde hekimi kısıtladığı hissini uyandırabilmektedir. Rehberlerin klinik uygulamaları değiştirme konusunda etkili veya etkisiz olduğuna dair farklı görüşler vardır (4, 33).

Sonuç olarak antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi için tek başına kısıtlama veya eğitim çalışmaları yeterli olmayıp, ulusal ve kurumsal antibiyotik politikalarının oluşturulması ve bu politikaların sürekli hizmet içi eğitimle desteklenmesi gereklidir (28, 34).

## KAYNAKLAR

1. Töreci K. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. *Flora* 2003; 8: 89-110.
2. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs: A worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557-61.
3. Burke JP, Pestotnik SL. The quality of antibiotic use and the quality of measuring it. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 289-91.
4. Jarvis WR. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 490-5.
5. Gerding DN, Larson TA, Huges RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1284-90.
6. May AK, Melton SM, Mc Gwin G, Cross JM, Moser SA, Rue LW. Reduction of vancomycin resistant enterococcal infections by limitation of broad spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. *Shock* 2000; 14: 259-64.
7. Saez-Llorens X, Castrejon De Wong MM, Castano E, De Suman O, De Moros D, De Atencio. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a paediatric institution in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 200-6.
8. Pharma Business, Top 500 Prescription Drugs by Worldwide Sales, May/June 2001; 34-43.
9. Isturiz RE, Carbon C. Antibiotic use in developing countries. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2000; 21: 394-403.
10. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. "Türkiye'de İlaç 2003".
11. Erol S, Özkurt Z, Parlak M, Ertek M. Bir üniversite hastanesinde antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanım politikasının gerekliliği. *Flora* 2004; 9: 54-60.
12. Özkurt Z, Erol S, Kadanalı A, Ertek M, Özden K, Tasyaran MA. Changes in Antibiotic Use, Cost and Consumption after an Antibiotic Restriction Policy Applied by Infectious Disease Specialists. *Jpn J Infect Dis (baskı aşamasında)*.
13. Tünger O, Dinç G, Özbakkaloğlu B, Atman UC, Algun U. Evaluation of rational antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 131-5.
14. Esen Ş, Sünbül M, Akkuş M, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda antibiyotik kullanım sıklığı ve gerekçesi. *ANKEM Dergisi* 1999; 170.
15. Erbay A, Çolpan A, Bodur H, et al. *Int J Antimicrobial Agents* 2003; 21: 308-12.
16. Usluer G, Özgüneş İ, Leblebicioğlu H and Turkish Study Group. Antibiotic prescription rate in hospitalized patients: a multicenter prevalence study. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, P 241, Glasgow, UK, May 2003.
17. Baharlı N, Günseren F, Saba R, Dönmez L, Mamikoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde sistemik antimikrobiyal ilaç kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3: 156-60.
18. Yalçın AN, Serin S, Gürses E, Zencir M. Surgical antibiotic prophylaxis in a Turkish university hospital. *J Chemother* 2002;14:373-7.
19. Hoşoğlu S, Sünbül M, Erol S, et al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2003; 24: 758-61.
20. Özkurt Z, Kadanalı A, Ertek M, Erol S, Parlak M. Cerrahi profilakside antibiyotik kullanımı. *Ankem Dergisi (Basım Aşamasında)*.
21. Akalın HE. Surgical prophylaxis: the evolution of guidelines in an era of cost containment. *J Hosp Infect* 2002; 50: 3-7.
22. Gyssens IC, Geerligs IE, Nannini-Bergman MG, Knappe JT, Hekster YA, van der Meer JWM. Optimizing the timing of antimicrobial prophylaxis in surgery: an intervention study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 301-8.
23. Finch RG. Antibiotic resistance. *J Antimicrobial Chemother* 1998; 42: 125-8.
24. van der Meer JWM, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 12-5.
25. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA (eds). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2005. 35th Ed.
26. Leblebicioğlu H, Canbaz S, Pekşen Y, Günaydın M. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother* 2002; 14: 181-4.
27. Erdem H, Bakır M. Toplumdan edinilmiş patojenlerde antibiyotik ve direnç ilişkisi. *Klimik* 2002; 15: 8-11.
28. Belongia EA, Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. *BMJ* 1998; 317: 668-71.
29. Kunin CM. Problems of antibiotic usage; definition, causes and proposed solutions. *Ann Intern Med* 1978; 89: 802-5.
30. Gould IM, Jappy M. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 895-904.
31. Thuong M, Shortgen F, Zazemba V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 501-8.
32. Lemmen SW, Häfner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpfer R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 2000; 28: 384-7.
33. Brown EM. Guidelines for antibiotic usage in hospital. *J Antimicrobial Chemother* 2002; 49: 587-92.
34. Keuleyan E, Gould IM. Key issues in developing antibiotic policies: from an institutional levels to Europe-wide. European Study Group an Antibiotic Policy (ESGAP), Subgroup III. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (suppl 6): 16-21.