

Hastane İnfeksiyonlarında Antibiyotik Kullanımının Genel Prensipleri

İffet Palabıyıkoglu

Giriş

Ülkemizde antibiyotiklerin rasyonel şekilde kullanılmadıkları bir gerçektir. Antibiyotiklerin en doğru kullanıldığı yerler olarak akla gelen hastaneler ise ne yazık ki uygun olmayan kullanımın en önemli kaynaklarından birini oluşturmaktadır. Bu durumun başlıca nedenleri; mikrobiyolojik incelemeler için örnek alma indikasyonları, tekniği, sonucunun izlenmesi ile tedavinin planlanması ya da modifikasyonu konularında önemli boşluklar yaşanmasıdır. İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği ile yeterince işbirliği yapılamaması ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarından etkin şekilde yararlanılamaması bu sorunların devamlılığını sağlamıştır. Hastane infeksiyonu etkenlerinin ve bunların antibiyotiklere duyarlılığının toplum kökenli infeksiyon etkenlerinden farklı olması, bu farklılığın hastaneler ve klinikler arasında önemli değişiklikler göstermesi durumu daha karmaşık hale getirmiştir. Uygulamada yaşanan diğer bir güçlük de, hastane infeksiyonu tanımlarının klinik koşullarında pratiğe dökülmesinde; yani hastane infeksiyonu tanısında zorluklar olmasıdır. Bu yazının amacı, hastane infeksiyonlarında rasyonel antibiyotik kullanımının önemini vurgulamak ve çok çeşitli konularda yaşanan sorunlara çözüm yaklaşımlarını kapsayacak bir zemine katkıda bulunmaktır.

maların yayılımına en az oranda neden olmaktadır. Hastanede yatan hastaların % 16-40'ına antibiyotik verilmekte; bu tüketimin yarısından fazlasını uygun olmayan kullanım oluşturmaktadır. Antibiyotik kullanımı ile hastanın infeksiyonunun tedavisi amaçlanmaktadır; ancak uygunsuz kullanım ile direnç gelişimi ve dirençli bakterilerin seçilmesi, süperinfeksiyonlar, yan etkiler, yüksek maliyet gibi önemli sakıncalar ortaya çıkmaktadır.

Genel olarak dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonların, % 30-40'ının personelin elleriyle çapraz infeksiyon, % 20-25'inin antibiyotiklerin seçici baskısı, % 20-25'inin üniteye dirençli yeni patojenlerin girmesi, % 20'sinin bilinmeyen mekanizmalarla ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Dirençli bakterilerin kontrolü de bu mekanizmalar üzerinden planlanmaktadır. WHO antimikrobiyal direncin kontrolünde en etkin stratejinin "başlangıçta doğru tedaviyi vermek" olduğunu; amacın "tüm mikroorganizmaları değil etken olanı ortadan kaldırmak olduğunu" belirtmiştir. Hastane infeksiyonlarına neden olan bakterilerin tarihsel süreci Tablo 1' de gösterilmiştir. Bu tabloda, antibiyotik direnci sorununun artık infeksiyonu etkenlerinin neredeyse tamamını ve başlıca antibiyotikleri kapsadığı açıkça görülmektedir.

Tablo 1. Nozokomiyal Bakterilerdeki Antibiyotik Direncinin Dünü, Bugünü, Yarını

1950'lerden 1970'lere	1960'lardan 1980'lere	Bugün	Gelecekte
- Penisiline dirençli stafilokoklar	- Metisiline dirençli stafilokoklar - Aminoglikozidlere dirençli Gram-negatif basiller	- Metisiline dirençli stafilokoklar - Çoklu dirençli Gram-negatif basiller - Vankomisine dirençli enterokoklar	- Vankomisine dirençli enterokoklar - Her şeye dirençli Gram-negatif basiller - Vankomisine dirençli stafilokoklar

Hastane İnfeksiyonları, Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotik Direnci (1-3)

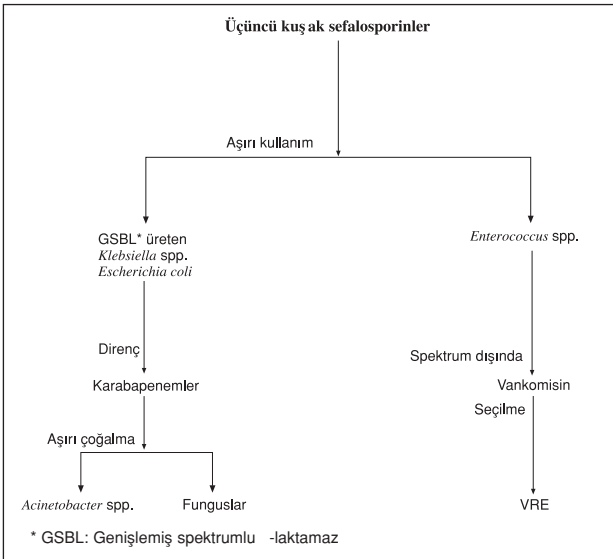
Antimikrobiyal tedavinin amacı, mikroorganizmaların çoğalmalarını önlemek suretiyle vücudun doğal savunma mekanizmalarının bu organizmaları eliminasyonuna yardım etmektir. Bunu gerçekleştirmek üzere en önde gelen unsurlar, infeksiyonun en etkin antimikrobiyal ajanla; yeterli dozda, optimal sürede ve en az yan etki ile tedavi edilmesidir. Bu süreçteki diğer önemli olgu, direnç gelişimine ve dirençli mikroorganiz-

İmmün yetmezliği olan hasta sayısındaki artış, hastanede uzun süre kalma, antibiyotiklerin aşırı kullanımı, tanı ve tedavi amacıyla daha fazla invazif girişim yapılması; hastaların ve hastane ortamının florasında daha dirençli mikroorganizmaların hakim olmasına neden olmuştur. Bunun sonucunda da çoklu dirençli bakterilerle gelişen hastane infeksiyonları çok önemli bir sorun haline gelmiştir. Öte yandan bir bakteri grubuna etkili bir antibiyotığın kullanılması, bu antibiyotiğe dirençli başka bir bakteri grubunun seçilerek artmasına yol açmaktadır.

Dünya çapında geçerli olan bu sorun ülkemizde son yıllarda çok önemli boyutlara ulaşmıştır. 1200 yataklı bir eğitim has-

Tablo 2. Antibiyotik Kullanımı ve Direnç Gelişimi İlişkisi

1. Toplumdan kazanılan infeksiyonlar ile kıyaslandığında, hastane infeksiyonu etkeni olan bakteriler antibiyotiklere daha dirençlidir.
2. Nozokomiyal salgınlarda, dirençli bakterilerle infekte hastalarda daha önceden antibiyotik kullanımı daha fazladır.
3. Antibiyotik kullanım paterninin değiştirilmesine paralel olarak direnç prevalansı da değişir.
4. Hastane genelinde, antibiyotik ile karşılaşma süresinin uzun olması, dirençli bakterilerle kolonizasyon ve infeksiyon riskini artırır.
5. Antibiyotik tedavisi, hastanın endojen florası üzerinde belirgin değişiklikler yaratır ve dirençli bakterilerin seçilmesine yol açar.
6. Antibiyotiklere dirençli bakteri prevalansının en yüksek olduğu birimler en yoğun antibiyotik kullanılan birimlerdir. Bu üniteler ise infeksiyonlara duyarlı hastaların izlendiği yoğun bakım üniteleri, hematoloji-onkoloji klinikleri ve yanık üniteleri gibi bölümlerdir.



Şekil 1. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin aşırı kullanımının sonuçları.

tanesi olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde 2001 yılında hastane infeksiyonu etkeni olan *Staphylococcus aureus* suşlarının % 79'u metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'tur; tüm hastane infeksiyonu etkenleri içinde MRSA'nın oranı ise % 14 olarak (birçok klinikte ilk sırada) belirlenmiştir. Hastane infeksiyonu etkeni olan Gram-negatif basiller irdelendiğinde ise, antibiyotiklere çoklu direnç oranları 2001 yılı için Dahili ve Cerrahi Bilim Dalları'nda (Reanimasyon Ünitesi hariç) *Escherichia coli*'de % 10, *Klebsiella* türlerinin % 24, *Pseudomonas aeruginosa*'da % 16 ve nonfermentatif

Gram-negatif basillerde % 22 olarak saptanmıştır. Bu oranların tedavide sadece iki antibiyotik grubu seçeneği kalmak üzere çoklu direnci yansıttığı ve Reanimasyon Ünitesi'ni kapsamadığı düşünüldüğünde, hastanemizdeki antibiyotik direncinin önemli boyutlarda olduğu açık olarak görülmektedir (Yayınlanmamış İnfeksiyon Kontrol Komitesi verileri). Direncin klinik boyutu hakkında bir fikir vermek üzere; çoklu dirençli *P. aeruginosa* suşları ile oluşan infeksiyonlarda mortalitenin 3 kat, sekonder bakteriyemisinin ise 9 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların hastanede kalış sürelerinin 2.1 kat arttığı ve tedavi maliyetlerinin yükseldiği bilinmektedir.

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren birçok bulgu vardır. Bunların başlıcaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren en çarpıcı örnek, hastanede üçüncü kuşak sefalosporinlerin aşırı kullanımınıdır (Şekil 1).

Hastanede Uygun Antibiyotik Kullanımını Gerçekleştirmede Öne Çıkan Sorunlar (4-7)

Bu konunun, devlete ait düzenlemeler ve hastanelerdeki uygulamalar olmak üzere iki boyutu vardır (Tablo 3).

Antibiyotiklerin kontrollü kullanımı ulusal düzeyde planlanmalıdır. Ülkeler bu konuda yaptıkları düzenlemelere göre üç gruba ayrılmaktadır: antibiyotik kullanımının çok sıkı bir şekilde sınırlandırıldığı ve bu sınırlamalara tamamen uyulmasının sağlandığı ülkeler, sınırlamaların daha az olduğu ve bunlara uyulmasının daha az zorlandığı ülkeler, antibiyotik kullanımının sınırlandırılmadığı ülkeler. Bu düzenlemelerin antibiyotiklere gelişen dirençle direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim, bu tür düzenlemeler uygulayan Kuzey ve Batı Avrupa, ABD,

Tablo 3. Hastanede Antibiyotik Kullanımı ile İlgili Sorunlar

Devlete ait düzenlemeler

- Antibiyotiklerin ithalat, ihracat, satış, reçetelendirme ve kullanımına yönelik politika, kanun ve düzenlemelerin uygulanması,
- Bu politika, kanun ve düzenlemelerin duyurulması.

Hastane uygulamaları

- Gereken değerlendirmeler yapılmadan (infeksiyonun belirti ve bulguları araştırılmadan) ve kültürler için uygun örnekler alınmadan antibiyotik başlanması (sıklıkla acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde)
- Hematoloji-onkoloji bölümleri, cerrahi klinikler ve yoğun bakım üniteleri gibi birimler başta olmak üzere; Gram-negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu antibiyotikler ile vankomisin ve amfoterisin B'nin kontrolsüz kullanımı,
- Gerektiği halde kombinasyon tedavisinin seçilmesi,
- Antibiyotik tedavisinin gereken sürenin üzerinde sürdürülmesi,
- Antibiyotik duyarlılık sonuçları alındıktan sonra, etkene yönelik daha dar spektrumlu ve daha ekonomik tedaviye geçilmesi.

Tablo 4. Örneğin Kalitesi

Örnek antibiyotik tedavisinden önce alınmalı
 Örnek alınabildiği bölgeden değil infeksiyon düşünülen bölgeden alınmalı
 Flora kontaminasyonu olmamalı
 Örnek yeterli miktarda olmalı
 Örneğin ne zaman alınacağı bilinmeli
 İstek formları gereken bilgileri içermeli
 Örnek uygun transport ortamında ve hızla laboratuvara ulaştırılmalı
 Acil ve gereken durumlarda laboratuvar ile ilişki kurulmalı

gibi gelişmiş ülkeler ile merkezden planlanan Doğu Avrupa ve Asya ülkelerinde direnç oranları düşüktür.

Dünya popülasyonunun hareketliliği, çoğul dirençli bakterilerin yayılması potansiyelini artırdığından bu düzenlemelere rağmen antibiyotiklere direnç artık sadece gelişmekte olan ülkelerin sorunu değildir. Sonuç olarak; antibiyotik kullanımının kontrolü aslında dünya çapında uygulanacak akılcı politikalara bağlıdır.

Hastanede Rasyonel Antibiyotik Kullanımının Başlıca Unsurları (8-16)

Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olan Bakterilerin İzolasyonu, Tanımlanması, Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Raporlandırılması

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından rapor edilen sonuçların hastanın tanı ve tedavisinde klinisyene yol göstermesi, klinikler ve laboratuvar tarafından bazı koşulların gerçekleştirilmesine bağlıdır. Bu konuda kliniklere düşen sorumluluk, doğru zamanda, usulüne göre alınmış örneğin uygun koşullarda ve hızla laboratuvara ulaştırılması, yani örnek kalitesinin sağlanmasıdır (Tablo 4).

Laboratuvarın sorumluluğu ise, infeksiyon etkenlerinin doğru olarak tanımlanması ve antimikrobiyallere duyarlılıklarının saptanması için uygun teknikleri kullanmak ve test sonuçlarını zamanında rapor etmektir. Bir başka deyişle, hastane infeksiyonlarının tanısında ve tedavi sürecinde laboratuvarın beklenen, sonuçların güvenilir, hızlı ve tekrarlanabilir olmasıdır. Mikroorganizmaların tür düzeyinde tanımlanması, özellikle Gram-negatif basiller ve *Candida* türleri için önemlidir. Günümüzde birçok merkezde kullanılan otomatize kan kültür sistemleri, izolasyon hızını artırmakta ve kontaminasyonların yorulumunu kolaylaştırmakta; böylelikle kan dolaşımı infeksiyonlarının izleminde laboratuvara ve klinisyene çok yararlı olmaktadır.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığının ortaya konduğu testler, hızlı üreyen bakteriler için standardize edilmiştir. Bu yöntemlerin birbirine göre bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu noktada laboratuvar; uluslararası standartlar doğrultusunda ve hastane koşullarına en uygun, sonuçları tüm klinisyenler için kullanılabilir olan, hastane formleri ile

Tablo 5. Ampirik Antibiyotik Tedavisini Belirleyen Faktörler

- İnfeksiyonun kaynağı; toplumdan kazanma-hastane infeksiyonu
- Bakteriyel infeksiyon lehine kanıtlar
- İnfeksiyonun lokalizasyonu
- İnfeksiyonun şiddeti (tedavi hemen başlanmalı mı?)
- Önceki antibiyotik tedavisi
- Geçirilen invazif girişimler
- Önceki kültürleri
- Güncel direnç paternleri

Tablo 6. Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Prensipleri

- Ciddi derecede hastalık ya da acil koşulların (septik şok, menenjit, endokardit, nekrotizan selülit, osteomyelit) varlığı hemen (kültürler hızla alındıktan sonra) ampirik tedavi başlanmasını gerektirir.
- Pnömoni, üriner ya da biliyer sistem infeksiyonu olan orta derecede ağır hastalarda 2 saat içinde (kültürler alındıktan sonra) ampirik tedavi başlanmalıdır.
- Minör bakteriyel infeksiyonlarda tedavi başlanmadan önce laboratuvar teyidi beklenmelidir.

uyumlu antibiyotiklerin seçilebildiği, yalancı duyarlı ve yalancı dirençli sonuçların kabul edilen değerlerin üzerinde olmadığı ve ekonomik olan yöntemi kullanılmalıdır. Burada çok önemli olan bir unsur; sonuçların zamanında (ya da minimum gecikme ile) verilmesidir.

Ampirik Antibiyotik Tedavisini Belirleyen Faktörler ve Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Prensipleri

Bu konular Tablo 5 ve 6'da irdelenmiştir.

Bu noktada antibiyotik tedavisi dışındaki şu faktörler dik-

Tablo 7. İnfeksiyon Kontrol Komitelerinin Dirençli Bakterilerle Gelişen İnfeksiyonların Önlenmesi ve Kontrolünde Önemli Olan Uygulamaları

- Bariyer önlemleri
- Hijyen kontrolü
- Dezenfeksiyon / sterilizasyon politikaları
- Yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere infeksiyon kontrolü açısından özelliği olan birimlerin yakın takibi
- Yürüttüğü sürveyans çalışmaları ile invaziv gereç kullanımı - hastane infeksiyonu ilişkisini ortaya koyarak invazif gereçlerin kullanımını en aza indirmek
- Hastane infeksiyonu etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarını izlemek
- Dirençli bakterilerle (MRSA, VRE, çoğul dirençli Gram-negatif basiller) kolonize / infekte hastaların izolasyonu
- Salgın analizi

Tablo 8. Kombinasyon Tedavisinin Prensipleri

- Nedeni belli olmayan ciddi sistemik infeksiyonlarda, örneğin sepsiste etken belli olana kadar kombinasyon tedavisi ile geniş antibakteriyel spektrum sağlanmalıdır.
- Tek bir ajanla tedavi edilemeyecek bir infeksiyonun tedavisinde sinerjizm amacıyla kombinasyon uygulanmalıdır. Örneğin enterokok infeksiyonlarında penisilin + aminoglikozid kombinasyonu.
- Polimikrobiyal infeksiyonların tedavisinde, örneğin peritonitte etken olan bütün bakteriler tek bir ajana duyarlı olamayabileceğinden kombinasyon tedavisi indikedir.
- Kombinasyonlar direnç gelişimi olasılığını azaltabilmektedir; bunun en iyi dökümanite edilmiş örneği tüberkülozdur.

kate alınmalıdır: apse drenajı, kateterin çıkarılması, immüno-supresyon ya da immüno-supresyonun azaltılması, ventilatör desteğinin olabildiğince çabuk sonlandırılması, santral venöz kateter kullanımının en aza indirilmesi, hastanın izolasyonu. Bu süreçte, hastane infeksiyon kontrol komitelerinin en önemli görevlerinden biri olan dirençli bakteri infeksiyonlarının kontrolü öne çıkmaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarları, eczane ve klinikler ile işbirliği halinde çalışan bu komiteler Tablo 7'de belirtilen uygulamaları yürüterek, dirençli bakteri infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde rol oynar.

Hastanın antibiyotik tedavisi sürerken şu unsurlar değerlendirilmelidir: bakteriyel idantifikasyon ve antibiyograma göre kullanılan ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğu, doz, veriliş yolu ve tedavi süresinin uygunluğu, yan etkiler, hastanın durumu; düzelme ya da kötüleşme, tedaviyi değiştirme indikasyonları (örneğin kombinasyon tedavisine geçme).

Kombinasyon Tedavisinin Kullanımını Belirleyen Faktörler

Hastanelerde uygun olmayan antibiyotik kullanımının önemli bir komponentini kombinasyon tedavisindeki yanlış uygulamalar oluşturmaktadır. Bu konudaki başlıca prensipler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Antibiyotik Tedavisinin Süresi

Hastanede gelişen infeksiyonların tedavisinde uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile sonuçlanan hatalı uygulamalar en fazla, tedavi indikasyonu, antibiyotik seçimi ve sonlandırılma zamanı konularında yaşanmaktadır. Bu sorunların aşılmasında İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği ile yapılacak işbirliğinin

Tablo 9. Antibiyotik Tedavisinin Süresini Ayarlamaya Yönelik Prensipler

- Etken bakteri(ler) ile savaşacak kadar uzun
- Hastanın endojen mikroflorasını bozmayacak kadar kısa
- Hasta çevresinin mikroflorasını etkilemeyecek kadar kısa

Tablo 10. Uygun Antibiyotik Kullanımını Gerçekleştirmeye Yönelik Olarak Önerilen Kategoriler

1. İndikasyon

- Antibiyotikler, mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş (infeksiyonun belirti ve bulgularının olduğu hastalarda, bakterinin izole edilmesi durumu) ya da klinik olarak dökümanite edilmiş (vücut ısısı en az 38°C veya 36°C'nin altında, inflamasyon belirtileri, anormal lökosit sayımı ya da infeksiyon ile ilgili radyolojik bulgulardan en az ikisinin olması durumu) infeksiyonu olan hastaların tedavisinde indikedir.
- Antibiyotikler, etkinliği kanıtlanmış olan cerrahi girişimlerin perioperatif profilaksisinde indikedir.
- Antibiyotikler, tanımlanmış olan medikal profilaksi uygulamalarında indikedir.

2. Seçim

- Antibiyotik duyarlılık sonuçları alınana kadar o coğrafi bölgedeki ve hastanedeki duyarlılık örnekleri dikkate alınarak; en büyük olasılıkla etken olan bakteriye en etkili antibiyotik seçilmelidir. Antibiyogram çıktıktan sonra ise etkin olan en dar spektrumlu, en az toksik ve en ekonomik ajana geçilmelidir.

3. Doz ve doz aralıkları

- Uygulanan antibiyotiğin dozu ile alınan farmakolojik yanıt arasında kantitatif bir ilişki vardır. Antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerinin değerlendirilmesinde MIC hâlâ iyi bir kriterdir; ancak bakterisidal etki ve etki-zaman ilişkisi için fikir veremez. Doz ve doz aralıkları, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere göre tanımlanmış diğer indeks ve kriterler de dikkate alınarak planlanmalıdır.

önemi tekrar vurgulanmalıdır. Bu alandaki önemli unsurlar Tablo 9 ve 10'da sunulmuştur.

Hastanede Antibiyotiklerin Reçetelendirilmelerini Etkileyecek Stratejiler (1,2,7,17)

Bu konudaki başlıca stratejiler, eğitim ve sınırlayıcı yöntemlerdir.

Eğitim. Antibiyotiklerin uygun reçetelendirilmesi hedefine ulaşmak için mezuniyet sonrası eğitimin önemi uzun yıllardır bilinmektedir. Güncel çalışmalar bunun sadece hekimlerin antibiyotik tedavisine ilişkin bilgilerinin artırılması ile değil; aynı zamanda infeksiyon hastalıklarının ve hastane infeksiyonlarının tanısı ile klinik mikrobiyolojiye yönelik donanımlarının da artırılması ile sağlanacağını göstermiştir. Ancak bu konuda, özellikle de hastane infeksiyonlarının tanısında ve tedavi planlanmasında çok önemli sorunlar yaşanmaktadır (Tablo 11). Eğitim çalışmalarında bu konular üzerinde yoğunlaşmaktadır; ancak, bu sorunların çözümünde eğitim programlarının etkisi sınırlı olmaktadır.

Tablo 11. Hastane İnfeksiyonlarının Tanı ve Tedavisinde Yaşanan Başlıca Sorunlar

- CDC kriterlerine göre hastane infeksiyonu tanısı konulurken yöntemin bir sonucu olarak mikrobiyolojik veriler ön plana geçebilmekte; bu da infeksiyonun belirti ve bulguları üzerinde yeterince durulmaması ile sonuçlanabilmektedir.
- Nazokimyasal pnömonide kolonizasyon - infeksiyon ayrımında yaşanan önemli zorluklar ve pnömoni ile karışan çok sayıda klinik tablonun ayırıcı tanısının yapılmaması gereksiz antibiyotik kullanımına yol açmaktadır.
- En sık hastane infeksiyonu olan üriner sistem infeksiyonları, (mikrobiyolojik örnek alınması ve infeksiyon tanısı açısından en kolay sistem olmasına karşın) kültür ve antibiyogramsız izlenmeye çalışılmaktadır.
- Cerrahi alan infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler çok fazla öne çıkmaktadır; oysa cerrahi girişim ile apse drenajı, yabancı cismin çıkarılması, obstrüksiyonun giderilmesi bu infeksiyonların tedavisinde son derece önemlidir.

Sınırlayıcı Yöntemler. Eğitim programlarının aksine, sınırlayıcı yöntemler her zaman belirli bir derecede etkinlik gösterirler. Bilinen başlıca sınırlayıcı yöntemler şunlardır:

Hastane için uygun olan antibiyotikler ile sınırlı bir formüller oluşturulması. Böyle bir politika, aynı antibakteriyel aktiviteye sahip ajanların seçimindeki karışıklığı azaltacak ve eğitim programlarına katkı sağlayacaktır. Formüllerin diğer bir olumlu etkisi eczane harcamalarını azaltmasıdır. Formüller, infeksiyonların tedavisinde gereken ana ajanları içermeli; profilaksi ve tedavi olarak iki kategori halinde tasarlanmalıdır. Böyle bir formüllerin oluşturulması için; yıllık antibiyotik kullanımı, birimlerin duyarlılık örnekleri ve maliyet gibi unsurlar dokümanite edilmelidir. Formüller daha uygun yeni ajanlar devreye girdiğinde ve kullanımdaki bazı ajanlar artık gerekli görülmediğinde değiştirilmek üzere periyodik olarak güncellenmelidir. Her hastane, antibiyotik kullanma prensiplerini ve hastane formüllerini kapsayan yazılı rehberlerini oluşturmalıdır.

İnfeksiyon Hastalıkları uzmanlarının konsültasyonu. Hastanın infeksiyon düşünüldüğünde ilk planda (hasta tanısı ve tedavisi ile komplike hale gelmeden) İnfeksiyon Hastalıkları uzmanı tarafından konsülte edilmesinin çok önemli sonuçları olacaktır. Bunlar arasında, hastadaki infeksiyon tanımının yapılması; kültürlerin doğru bölgelerden uygun şekilde alınmasının sağlanması ve izlenmesi; kolonizasyon ve infeksiyon ayrımının yapılması; gerekiyorsa ampirik tedavinin hızla ve doğru ajanlarla başlanması; antimikrobiyal duyarlılık sonuçları çıktığında tedavinin en etkin, en dar spektrumlu, en az toksik ve en ucuz ajanla yeniden düzenlenmesi ve tedavinin takibi sayılabilir.

Antibiyotik order formları. Klasik olarak üç tip order formu vardır: eczanenin, reçetelendirilen tüm antibiyotikleri verdiği serbest formlar; önceden belirlenmiş olan antibiyotikleri sadece klinik sorumlu uzmanına danışıldığında ve uzmanın yazılı açıklaması olduğunda serbest bıraktığı kontrollü formlar; önceden belirlenmiş olan antibiyotikleri sadece bir infeksiyon hastalıkları uzmanının onayı ya da imzası olduğunda serbest bıraktığı sınırlandırılmış formlar. Özellikle son tipteki düzenlemenin etkin olduğu, ancak bu uygulamalar gevşetildiğinde eski duruma döndüğü bildirilmiştir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı kağıt, evrak ve yazı işlerini artırmasıdır.

Antibiyotik duyarlılığının sınırlı raporlandırılması. Bu bildirim, jenerik isim kullanılarak ve üreyen bakteri ile infeksiyon yeri dikkate alınarak yapılmalıdır. Ayrıca, sınıfındaki en etkin, en az toksik ve en ucuz ajanla sınırlı olmalıdır. Ancak bu konu, kalitatif/semikantitatif (duyarlı-orta duyarlı-dirençli) ve kantitatif (MIC) duyarlılık testlerine ilişkin raporlandırma nedeniyle tartışmalıdır. Duyarlılık yerine etkenin dirençli olduğu antibiyotikleri raporlandırarak bu sorunu aşmak mümkündür. Bu yöntemin büyük hastanelerin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulanması zordur; ayrıca bir sınırlandırma yapılmadığı sürece antibiyogramın kısıtlı bildirimine rağmen geniş spektrumlu ajanların kullanımı devam edecektir.

İlaç endüstrisinin hastanedeki tanıtımla ilişkili aktivitelerinin düzenlenmesi. Tanıtım elemanları, hastane personeli gibi değil, birer ziyaretçi gibi kabul edilmelidir. Bu bireyler ziyaretleri öncesinde randevuları konusunda bilgi verilmelidir. Hasta bakım alanlarına girmelerine izin verilmemelidir. Randevusuz ziyaretler yapılmamalı, hekimlerle hastanede “tesadüfen” karşılaşmamalıdır. Bazı yazarlar bu yöntemin etkinliğini tartışmalı bulmaktadır.

Son derece dinamik olan bu konuda en azından gelecekteki sorunları kontrol altında tutmak adına önemli çabalar gösterilmektedir. 1998 yılında Kopenhag’da “Mikrobiyal Tehdit” konulu Avrupa Birliği Konferansı gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla çalışmalarını yürüten çeşitli çalışma grupları (örneğin ESGAP: European Study Group on Antibiotic Policies); süreyans çalışmaları (örneğin ESAC: European Surveillance of Antibiotic Consumption) ve projeler (örneğin ARPAC: Antibiotic Resistance - Prevention and Control) doğrultusunda bildirilen “Mikrobiyal Tehdite Karşı Kopenhag Önerileri” şunları hedeflemektedir:

1. Antibiyotik tüketimine yönelik veriler toplamak,
2. Öncelikli olarak antibiyotik direnci çalışmalarını koordine etmek,
3. Eğitim programları geliştirmek,
4. Dirençli patojenlerin yayılımını önlemeye yönelik infeksiyon kontrol politikaları oluşturmak,
5. Uygun antibiyotik kullanımını gerçekleştirmek.

WHO tarafından 1998 yılında yapılan 51. Dünya Sağlık Kongresi’nde ise şu beklentiler dile getirilmiştir:

1. Antibiyotik direncini kontrol çalışmalarında ülkelerin desteklenmesi,
2. Ülkelerin uygun antibiyotik kullanımını gerçekleştirecek politikaları oluşturmasında yardımcı olunması,

3. Antimikrobiyal dirençle savaşıma yönelik bilgi ve çalışmaların paylaşılmaması özendirilmesi.

Sonuç olarak, antimikrobiyal direnç ile mücadele kısa süreli bir etkinlik değildir; aksine devlet - hükümetler, ilişkili organizasyonlar ve birçok disiplinden uzmanın işbirliğini gerektiren uzun ve zorlu bir süreçtir.

Kaynaklar

- File TM. Overview of resistance in the 1990s. *Chest* 1999; 115(3) (Suppl): S3-8
- Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001; 29(4 Suppl): N64-8
- Karam G, Heffner JE. Emerging issues in antibiotic resistance in blood-borne infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1610-6
- van der Meer JWM, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 6): 12-5
- Keuleyan E, Gould IM. Key issues in developing antibiotic policies: from an institutional level to Europe-wide. European Study Group on Antibiotic Policy (ESGAP), Subgroup III. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 6): 16-21
- Usluer G. Çoklu dirençli patojenler: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* 2002; 7(3): 135-1
- Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999; 115(3)(Suppl): S24-7
- Akalın H. Mikrobiyoloji laboratuvarlarının antibiyotik kullanımına etkisi. *Klimik Derg* 2001; 14(2): 62-5
- Doğancı L. Antibiyotik direncinin sıklığı üzerine antibiyotik kullanımının etkisi. *Klimik Derg* 2001; 14(2): 57-61
- Aydıntuğ S, Akan H, Aysev D, Palabıykoğlu İ. Nozokomiyal infeksiyonların tanı ve izleminde mikrobiyoloji laboratuvarının rolü: beklentiler ve yanıtlar (Yuvarlak Masa Toplantısı). *Klimik Derg* 2000; 13(Suppl):36-40
- French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 1243-64
- Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: clinical and infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 565-7
- Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Germanson TP, Gold HS, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. A hospital epidemic of vancomycin-resistant enterococcus: risk factors and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 140-7
- Ena J. Optimal use of antibiotics. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Baltimore: Williams & Wilkins 1997: 323-38
- Tenover FC, Mc Gowan JE Jr. Reasons for emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 1996; 311: 9-13
- Kunin CM. The responsibility of the Infectious Disease Community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985; 151: 388-98
- Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 757-65