

Akılcı antibiyotik kullanımı açısından hızlı antijen testleri

Mehmet Akif Sezerol



1988 yılında Tokat Turhal'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Tokat'ta tamamladı. 2012 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. Mezun olduktan sonra İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğünde Aile Hekimliği İzleme ve Değerlendirme, Ruh Sağlığı Programları ve Toplum Sağlığı Hizmetleri şubelerinde müdür olarak çalıştı. Kâğıthane ve Eyüp ilçesi Toplum Sağlığı Merkezi Başkanlığı görevlerini yürüttü. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda doktora eğitimini sürdüren Sezerol, halen Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Erken Uyarı-Cevap ve Saha Epidemiyolojisi Daire Başkanlığında çalışmaktadır.

ilaçlar; canlı organizmalar üzerinde farklı mekanizmalarla oluşturduğu etkiler ile hastalıklardan korunmayı, tanı veya tedaviyi sağlayan maddelerdir. Antibiyotikler ise bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve insan sağlığı açısından çok büyük öneme sahip ilaçlardır. Etkileri ile zit bir anlama sahip olan antibiyotik "yaşama karşı" manasına gelmektedir. Mikroorganizmalara karşı olan bu kimyasal ajanlar, bakterilerin çoğalmasını önlemekte ve bazen de bakterileri yok etmektedir. Son yüzyılda antibiyotiklerin keşfi ile insan sağlığında bir dönüm noktası yaşanmış ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi başarılar elde edilmiştir. Antibiyotikler sayesinde ölümcül enfeksiyonlar tedavi edilmiş ve milyonlarca hayat korunmuştur. Fakat ilaçların gereksiz ve uygunsuz kullanımı, klinik rehberlere uyumsuz tedavilerin seçilmesi, ilaç kullanımında özensiz davranılması, yeni çıkan ilaçların akılcı olmayan kullanımı gibi durumlar antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerindeki etkisini kaybetmesine ve antibiyotik direnci oluşmasına neden olmuştur. Antibiyotik direnci ise hastalıkların tedavi edilememesine, dirençli enfeksiyonların gelişmesine, salgınların çoğalmasına, ilaç yan etkilerinin artmasına, ilaç harcamalarında artışa, ölüm oranlarının artmasına neden olmakta ve halk sağlığı açısından ciddi bir tehlike oluşturmaktadır.

Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları

Mikroorganizmaların antibiyotiklerin yok edici veya çoğalmayı önleyici etkilerine çeşitli yollarla karşı koyabilme gücüne direnç denir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç doğal ve kazanılmış direnç olarak ikiye ayrılır.

Doğal direnç: Bakterinin temel özelliğinden kaynaklanan, kalıtsal olmayan bir şekilde doğal olarak antibiyotiklere

dirençli olma durumudur. İlaç kullanımı ile alakalı değildir.

Kazanılmış direnç: Bir bakteri genetik özelliklerindeki değişimlere bağlı olarak eskiden duyarlı olduğu bir antibiyotiğe karşı sonradan direnç kazanabilir. Bu durum halk sağlığı açısından daha büyük bir sorun teşkil etmektedir.

Direnç Mekanizmaları

- İlacın hedefinde değişiklik olması
 - Penisilin bağlayan proteinlerin değişimi (β -laktamlara karşı direnç)
 - Ribozomal hedefin değişimi (aminoglikozit, makrolit, linkozamitlere karşı direnç)
 - Değişmiş enzimatik hedef (sulfonamid, trimetoprim, rifampin, kinolon)
- Sentezlenen enzimle ilacın inaktive veya modifiye edilmesi
 - β -laktamaz
 - Aminoglikozid modifiye eden enzimler (asetilaz, adenilaz, fosforilaz)
 - Kloramfenikol asetil transferaz
- Hücreye giren veya biriken ilaç miktarının azalması
 - Geçirgenliğin (permeabilite) azalması
 - Antibiyotiğin alım ve transport sisteminin zayıflığı veya yokluğu
 - Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması
- Antimikrobik maddenin etkisinin sonuçlarını önlemek

İlaç hedefi veya yarıstıcı substratların aşırı oluşumu (sulfonamid, trimetoprim)
- Tolerans (bakterisid etki gösterebilen dozun inhibe edici dozdan normale göre çok yüksek olması)

Antibiyotiklerin tıp, veterinerlik, gıda ve

tarım gibi alanlarda akılcı olmayan yaklaşımlarla gereksiz ve uygunsuz kullanımı insan sağlığının geleceği açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin etkilerinin giderek azalmasının yanı sıra yeni antibiyotik üretiminin de az olması önemli bir halk sağlığı sorununu gündeme getirmektedir. Tüm antibiyotiklere dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlar tedavi şansını imkânsız kılmaktadır. Bu durum karşısında ulusal ve uluslararası kuruluşlar antibiyotik direncine karşı mücadeleye girmiş ve durumu önlemeye yönelik tedbirler almaya başlamışlardır. Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında üye ülkeleri antibiyotik direnci konusunda harekete geçirmiş ve 2001 yılında antibiyotik direncinin sınırlandırılmasına yönelik Dünya Sağlık Örgütü Global Stratejisi'ni yayınlamıştır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü, 2011 Dünya Sağlık Günü'nün temasını antibiyotik direnci olarak belirlemiş ve direnç gelişimini durdurmak için tüm dünyayı bu konuyu düşünmeye, konuyla ilgili harekete geçmeye ve sorumluluk almaya çağırmıştır. Dünya Sağlık Örgütü antimikrobiyal direnç sorununun ele alınmasında da dünya çapında farkındalık ve tek sağlık yaklaşımı içerisinde çok sektörlü iş birliği çağrısında bulunmuştur. Hazırlanan "Küresel Antimikrobiyal Direnç Eylem Planı" 18-26 Mayıs 2015 tarihlerinde Cenevre'de yapılan 68. Dünya Sağlık Asamblesi'nde onaylanmıştır. Bununla birlikte Avrupa Hastalıkları Önleme Merkezi tarafından 18 Kasım "Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü" olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü ise 18 Kasım gününü içine alan haftayı "Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası" olarak ilan etmiştir. Bu amaçla tüm dünyada eşzamanlı olarak antibiyotik direncine dikkat çekilmesi hedeflenmektedir.

Sağlığa ayrılan ekonomik pay açısından ülkemiz OECD ülkeleri arasında alt sıralarda yer alırken, toplam sağlık harcamaları içindeki ilaç payı açısından

üst sıralarda yer almaktadır. Ülkemiz OECD ülkeleri arasında bölgesinde en fazla antibiyotik kullanan ülke konumdadır. Hekimlerin elektronik ortamda reçeteleme davranışlarının analiz edilmesine imkân sağlayan "Reçete Bilgi Sistemi (RBS)"den yararlanılarak, birinci basamakta 2011 yılında düzenlenmiş reçeteler değerlendirildiğinde; toplam 439.539.673 kutu ilacın reçete edildiği ve bunun %12,7 oranıyla (55.878.010 kutu) antibiyotiklerden oluştuğu tespit edilmiştir. Düzenlenmiş reçetelerin maliyet analizleri yapıldığında ise genel maliyetin %14,1'ini antibiyotikler oluşturmaktadır. En fazla antibiyotik reçete edilen tanıları ise üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bu bilgiler ışığında antibiyotik direncinin önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkması kaçınılmazdır. Bu bağlamda ülkemizde akılcı antibiyotik kullanımı konusunda farkındalık sağlayacak, toplum bilincini yükseltecek çalışmalar başlatılmış ve çalışmalar tüm sektör ve ilgililerini kapsayacak şekilde hızla devam etmektedir. Bu çalışmalardan birisi de üst solunum yolu enfeksiyonlarında akılcı antibiyotik kullanımını sağlayacak olan hızlı antijen testlerinin aile sağlığı merkezleri ve hastanelerde tanıya yardımcı olacak şekilde kullanılmaya başlamasıdır.

Dünyada akut üst solunum yolu enfeksiyonları içinde akut farenjitler en sık gözlenen klinik tablo olarak bilinir. Akut farenjite neden olan mikrobiyal etkenler ise sıklıkla viral kökenli olup Rhinovirüs, Coronavirüs, Adenovirüs, HSV, Influenza-parainfluenza virüs, Coxsackie virus, RSV, EBV ve CMV'ler ön plandadır. Öte yandan A, C, G grubu streptokoklar, Corynebacterium diphtheriae, Arcanobacterium haemolyticum, Neisseria gonorrhoeae ve bazı anaerob mikroorganizmalar da potansiyel patojenler olarak dikkat çeker. Tanı; klinik belirti ve bulgularla birlikte yapılan mikrobiyolojik testlerle konur. Tanıda altın standart ise boğaz kültürüdür. Fakat boğaz kültürü için zaman, teknik personel ve laboratuvar altyapısı gerekir. Bu nedenle bir an önce tanıyı koymak için duyarlılığı (%70-90) ve özgüllüğü (>95) yüksek olan ve hasta başında uygulanabilen hızlı antijen testlerinin hasta başında uygulanması bir avantaj oluşturur. Bu testler uygulanması son derece kolay, özel uzmanlık gerektirmeyen ve yaklaşık 5 dakika içerisinde sonuç veren testlerdir. Akut tonsillofarenjitte bu testlerin hangi klinik durumlarda kullanılacağı gösteren ölçütler de belirlenmiştir.

Centor Kriterleri ve Klinik Puanlama

Akut tonsillofarenjit en sık hekime başvuru nedenlerinden biridir. Tabloya yol açan etkenlerin bakteriyel mi yoksa viral mi olduğu en önemli noktalardan biridir. Grup A streptokok, akut tonsil-

lofarenjite neden olan en sık bakteriyel patojendir ve çocukluk çağında tüm vakaların %15-30'undan, yetişkinlerde ise %5-10'undan sorumludur. Grup A streptokok enfeksiyonunda belirtilerin tanı için ne kadar belirleyici olduğunu ilk kez Centor araştırmıştır. Klinik bir puanlama sistemi olan Centor kriterleri yaşa göre modifiye edilmiş olup ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Akut Tonsillofarenjitte Tetkik ve Tedavi Kararı

Hızlı antijen testlerinin aile hekimliği birimleri tarafından kullanılmasıyla birlikte; akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması, kanıta dayalı reçeteleme yapılması, uygunsuz antibiyotik tedavisinin etkilerinin en aza indirgenmesi, akut romatizmal ateş veya diğer süpuratif komplikasyonların önlenmesi, sekonder bulaşın azaltılması, üst solunum yolu enfeksiyonlarında tüketilen gereksiz antibiyotik kullanım oranlarının düşürülmesi ve bu sayede ilaç harcamalarında ve çoğul antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyon oranlarında azalma sağlanması, hastanın klinik durumunun biran önce iyileşmesi, kanıta dayalı reçeteleme ile aile hekimine hasta tarafından duyulan güvenin artmasının sağlanması hedeflenmektedir.

Özetle günlük pratikte birçok kez fazladan tedavi verilen bir tanı olan akut tonsillofarenjitin artık hızlı antijen testlerinin birinci basamakta kullanımı ile kanıta dayalı olarak tedavi edilebilme imkanı artacaktır. Bu uygulamayla birlikte birinci basamakta akılcı antibiyotik kullanımında önemli bir eşik atılmış olacaktır. Sahada en büyük problemlerden biri olan hastaların hekimlerden uygun olmayan ve gereksiz antibiyotik taleplerinin de önüne geçilebilecektir. Böylece hekim hasta arasındaki güven artacak ve sağlık okuryazarlığı açısından önemli bir mesafe geçilmiş olacaktır. Akılcı ilaç kullanımındaki bu eşik atılmaya hız verecek, akılcı antibiyotik kullanımı konusunda ülke kararlılığını gösterecek, hızlı antijen testi veya alternatif diğer testlerin (moleküler testler: PCR) kullanımının hızla yaygınlaşmasını sağlayacak yeni uygulamalar ve teşviklerde düşünülmelidir. İlaç kullanımında sorumluluğu olan tüm paydaşlar üzerlerine düşen görevi yerine getirdiği takdirde, hekimler ve hastalar tarafından akılcı ilaç kullanımı konusunda gerekli hassasiyet oluştuğunda antibiyotik çağının sonu gelmeyecek veya gecikecektir.

Kaynaklar

- Akıcı A, Uğurlu N, Gönüllü N, Oktay Ş, Kalaça S, Pratisyen Hekimlerin Akılcı İlaç Kullanımı Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Sted*, 2002
- American Academy of Family Physicians. *Diagnosis and Treatment of Streptococcal Pharyngitis* <http://www.aafp.org/afp/2009/0301/p383.html#sec-1> (Erişim Tarihi: 17.07.2017)

Tablo 1: Centor kriterleri ile klinik puanlama

Centor kriterleri	Klinik skor
Tonsiller eksüda	1
Ağrılı anterior servikal lenfadenopati	1
Ateş öyküsü	1
Öksürük olmaması	1
Yaş	
3-14 yaş arası	1
15-44 yaş arası	0
45 yaş ve üzeri	-1

Tablo 2: Klinik Puanlama ve Uygulanacak İşlem

Klinik Skor Toplamı	Uygulama kararı
0	Tetkik ve tedavi önerilmez
1	Tetkik ve tedavi önerilmez
2	Hızlı antijen testi veya diğer laboratuvar testleri (kültür, PCR) yapılır pozitif ise tedavi uygulanır
3	Hızlı antijen testi veya diğer laboratuvar testleri (kültür, PCR) yapılır pozitif ise tedavi uygulanır
4	Ampirik tedavi uygulanır
5	Ampirik tedavi uygulanır

Arman D. Rasyonel antibiyotik kullanımı: üst solunum yolu enfeksiyonları, tihad.org.tr/uploads/content/kongre/4/4.46.pdf (Erişim Tarihi: 07.03.2017)

Öztürk R. Antimikrobiklere Karşı Direnç: Küresel Bir Sorun, Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi, sdplatform.com/Yazilar/Kose-Yazilari/138/Antimikrobiklere-karsi-direnc-Kuresel-bir-sorun.aspx (Erişim Tarihi: 26.02.2017)

Öztürk R. Antibiyotik Direnci: "Antibiyotik Çağı"nın Sonu Mu?, Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi sdplatform.com/Yazilar/Kose-Yazilari/474/Antibiyotik-direnci-Antibiyotik-caginin-sonu-mu.aspx (Erişim Tarihi: 25.02.2017)

Öztürk R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişimde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31 Kasım 2002; s. 83-100

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Akılcı Antibiyotik Kullanımı. akilciilac.gov.tr/?page_id=1068 (Erişim Tarihi: 28.02.2017)

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Antibiyotik Direnci. akilciilac.gov.tr/?page_id=826 (Erişim Tarihi: 28.02.2017)

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası <https://www.thsk.gov.tr/guncel/duyurular/211-mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-daire-baskanligi-duyurular/dunya-antibiyotik-farkindalik-haftasi-14-20-kasim-2016.html> (Erişim Tarihi: 23.02.2017)

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, GAS (Grup A Streptokok) HAT (Hızlı Antijen Testi) Bilgi Notu, thsk.gov.tr/akilci-antibiyotik-kullanimi/262-akilci-antibiyotik-kullanimi-web-servisleri/10-gas-hat-bilgi-notu.html (Erişim Tarihi: 23.02.2017)

Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, Tonsillofarenjit Tanı ve Tedavi Algoritması. kbb.org.tr/TKBBBCDDData/Document/24102013113120-tonsil.pdf (Erişim Tarihi: 06.03.2017)

Yüce A. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klinik Dergisi* 2001; 14: 41-46