

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**1. BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİ İÇİN AKILCI İLAÇ KULLANIMI İLKELERİ  
DOĞRULTUSUNDA BİREYSEL FORMÜLER OLUŞTURMA REHBERİ VE**

**KAYNAK KİTAP**

**Dr. Emire Ayşe ŞAHİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Özden PALAOĞLU**

**ANKARA**

**2018**

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Emire Ayşe ŞAHİN	Sınav tarihi: 12/09/2018
Anabilim/Bilim Dalı : Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Özden PALAOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: "1. BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİ İÇİN AKILCI İLAÇ KULLANIMI İLKELERİ DOĞRULTUSUNDA BİREYSEL FORMÜLER OLUŞTURMA REHBERİ VE KAYNAK KİTAP"	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Emine Demirel YILMAZ  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Özden PALAOĞLU  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hakan ERGÜN  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince hem mesleki olarak hem de hayata dair birçok tecrübe edinme fırsatı bulduğum bir dört sene geçirdim. Geçirdiğim bu dört senenin mesleki ve bireysel olgunluğa erişmemdeki katkıları yadsınamaz. Bu dört senelik süreci benim için mümkün olduğunca kolaylaştıran, ne yapacağımın değil nasıl yapacağımın yolunu gösteren tutumuyla kendi gelişiminin önünü açan ve kendime inanmamı sağlayan, her sorumu ve sorunumu her zaman dinleyen, bilgi ve deneyimlerine her fırsatta başvurduğum ve bu süreçteki en büyük destekçim olan sevgili danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özden Palaoğlu'na en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Tez çalışmamın konusu olan "Akılcı İlaç Kullanımı" alanına yalnızca bilgisini, emeğini ve zamanını değil aynı zamanda gönlünü de vermiş olan Prof. Dr. Özden Palaoğlu ile çalışmak benim için hem büyük bir onur hem de büyük bir zevk oldu.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her soru ve sorunum ile her zaman ilgilenen ve bana yardımcı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Emine Demirel Yılmaz, Prof. Dr. Mehmet Melli, Prof. Dr. Hasan Ongun Onaran, Prof. Dr. Eyüp Sabri Akarsu, Prof. Dr. Hakan Gürdal, Prof. Dr. Özlem Uğur, Prof. Dr. Hakan Ergün ve Doç. Dr. Kemal Sayar'a emekleri için çok teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen, her zorluğu beraber atlattığım, hayatı benim için kolaylaştırmak için elinde geleni yapan, beni büyüten ve bugünlere getiren, tüm başarılarımın mimarı sevgili annem Aysel Şahin, her zaman varlığı bile yeter dediğim büyük destekçim sevgili babam Adem Şahin ve kararlarımda her zaman bana destek olan ağabeyim Mehmet Şahin'e teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını sevgili annem Aysel Şahin ve sevgili babam Adem Şahin'e ithaf ediyorum.

# İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b>	<b>i</b>
<b>Önsöz</b>	<b>ii</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>iii</b>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>iv</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>Resimler Dizini</b>	<b>x</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>39</b>
3.1. Yöntem	39
3.1.1. Ulusal Çekirdek Eğitim Programının incelenmesi ve endikasyonların seçimi	39
3.1.2. Çalışma kitabının sunuş biçiminin oluşturulması	43
3.1.3. Bilgilerin toplanması	51
3.1.4. Bilgilerin seçimi ve derlenmesi	53
<b>4. BULGULAR</b>	<b>55</b>
4.1. Çözümlü örnek	55
4.2. Ateş çalışması	79
4.3. Ağrı çalışması	94
4.3.1. Akut nosiseptif ağrı çalışması	99
4.3.1.1. Hafif şiddette ağrının yönetimi	105
4.3.1.2. Orta şiddette ağrının yönetimi	115
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>124</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>134</b>
<b>ÖZET</b>	<b>137</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>139</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>140</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>°C</b>	Celcius
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>AİK</b>	Akılcı İlaç Kullanımı
<b>AOİK</b>	Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı
<b>BNF</b>	“British National Formulary”
<b>caps</b>	Kapsül
<b>COX</b>	“Cyclooxygenase”
<b>CYBH</b>	Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
<b>CYP</b>	“Cytochrome p450”
<b>ÇEP</b>	Çekirdek Eğitim Programı
<b>dk</b>	Dakika
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>FLACC</b>	“Face, Legs, Activity, Cry, Consolability”
<b>g</b>	Gram
<b>GFR</b>	“Glomerular Filtration Rate”
<b>GIS</b>	Gastrointestinal Sistem
<b>HIV</b>	“Human Immunodeficiency Virus”
<b>HSV</b>	Herpes Simpleks Virüs
<b>IASP</b>	“International Association for the Study of Pain”
<b>IR</b>	“Immediate Release”
<b>IU</b>	“International Unite”
<b>i.m.</b>	İntramuskuler
<b>i.v.</b>	İntravenöz
<b>K</b>	Kişisel (tedavisi/ ilacı)
<b>kg</b>	Kilogram
<b>LGV</b>	Lenfograduloma Venerum
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>mg</b>	Miligram

<b>ml</b>	Mililitre
<b>NKYS</b>	Nesnel Yapılandırılmış Klinik Sınav
<b>NNT</b>	“Number Needed to Treat”
<b>NRS</b>	“Numerical Rating Scale”
<b>NSAİİ</b>	Non-Steroid (Steroid olmayan) Anti-İnflamatuar İlaçlar
<b>OSCE</b>	“Objective Structured Clinical Examination”
<b>PİH</b>	Pelvik İltihabi Hastalık
<b>POPI</b>	“Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions”
<b>PPI</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>s.c.</b>	Subkutan
<b>SOJA</b>	“the System of Objectified Judgement Analysis”
<b>START</b>	“Screening Tool to Alert to Right Treatment”
<b>STEPS</b>	“Safety, Tolerability, Effectiveness, Price, and Simplicity”
<b>STEPS*</b>	“ Safe Therapeutic Economic Pharmaceutical Selection”
<b>STOPP</b>	“Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions”
<b>SUT</b>	Sağlık Uygulama Tebliği
<b>tab</b>	Tablet
<b>TGS</b>	Tedavi için gereken sayı
<b>TİK</b>	Türkiye İlaç Kılavuzu
<b>TL</b>	Türk Lirası
<b>TT</b>	Tanı koyabilmeli, Tedavi edebilmeli
<b>VAS</b>	“Visual Analogue Scale”
<b>vb.</b>	Ve benzeri
<b>YDİ</b>	Yurt Dışı İlaç

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1</b>	İlaç kullanımında akılcılığın gündeme gelmesine neden olan etmenler.....	5
<b>Şekil 2.2</b>	Akılcı ilaç kullanımı sürecinde yer alan paydaşlar.....	6
<b>Şekil 2.3</b>	Akılcı ilaç kullanımı altı adım modeli.....	8
<b>Şekil 2.4</b>	Akılcı ilaç kullanımı altı adım modelinde basamakların açıklaması.....	10
<b>Şekil 2.5</b>	Kişisel tedavi/ ilaç seçiminde izlenecek adımlar.....	11
<b>Şekil 2.6</b>	İkili işlem teorisinin şematik gösterimi.....	17
<b>Şekil 2.7</b>	Yetkinliğin dört aşaması.....	19
<b>Şekil 2.8</b>	Terapötik karar verme süreci 1.....	22
<b>Şekil 2.9</b>	Terapötik karar verme süreci 2.....	22
<b>Şekil 2.10</b>	Terapötik karar verme sürecinin varsayımsal modeli.....	24
<b>Şekil 2.11</b>	Karar verme sürecinde etkili olan ölçütler.....	29
<b>Şekil 2.12</b>	SOJA’da ilaç seçim ölçütleri.....	32
<b>Şekil 3.1</b>	Akılcı ilaç kullanım basamaklarının bireysel formüler oluşturmayı içerecek şekilde değiştirilmesi.....	45
<b>Şekil 3.2</b>	“Akılcı ilaç kullanım açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-1.....	49
<b>Şekil 4.1</b>	Akılcı ilaç kullanımı 1.adım-1.....	80
<b>Şekil 4.2</b>	Akılcı ilaç kullanımı 2.adım-1.....	81

<b>Şekil 4.3</b>	Akılcı ilaç kullanımı 3.adım-1.....	83
<b>Şekil 4.4</b>	Antipiretik olarak kullanılabilir ilaç grupları.....	83
<b>Şekil 4.5</b>	Antipiretik olarak kullanılabilir grup içi ilaçlar.....	84
<b>Şekil 4.6</b>	Sağlık Uygulama Tebliği bilgi kutucuğu-1.....	86
<b>Şekil 4.7</b>	POPI bilgi kutucuğu-1.....	87
<b>Şekil 4.8</b>	Beers bilgi kutucuğu-1 .....	88
<b>Şekil 4.9</b>	STOPP bilgi kutucuğu-1.....	89
<b>Şekil 4.10</b>	Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-1.....	89
<b>Şekil 4.11</b>	“Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-2 .....	91
<b>Şekil 4.12</b>	Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-Hastaya uygunluk değerlendirme adımları-1 .....	91
<b>Şekil 4.13</b>	“Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-3.....	92
<b>Şekil 4.14</b>	Akılcı ilaç kullanımı 5.adım-1.....	93
<b>Şekil 4.15</b>	Akılcı ilaç kullanımı 6.adım-1.....	94
<b>Şekil 4.16</b>	Sayısal derecelendirme ölçeği (Numerical rating scale, NRS).....	96
<b>Şekil 4.17</b>	Görsel analog ölçeği (Visual analog scale, VAS).....	97
<b>Şekil 4.18</b>	Akılcı ilaç kullanımı 1.adım-2.....	100
<b>Şekil 4.19</b>	Akılcı ilaç kullanımı 2.adım-2 .....	101



<b>Şekil 4.20</b>	Dünya Sağlık Örgütü'nün ağrı kontrolü için beş temel önerisi.....	102
<b>Şekil 4.21</b>	Akılcı ilaç kullanımı 3.adım-2.....	103
<b>Şekil 4.22</b>	Akut ağrıda şiddete göre sınıflandırma ve uygulanabilecek tedaviler.....	104
<b>Şekil 4.23</b>	Akut hafif şiddette ağrı tedavisinde kullanılabilir ilaç grupları.....	105
<b>Şekil 4.24</b>	Akut hafif şiddette ağrı tedavisinde kullanılabilir grup içi ilaçlar.....	106
<b>Şekil 4.25</b>	Sağlık Uygulama Tebliği bilgi kutucuğu-2.....	107
<b>Şekil 4.26</b>	“Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-4.....	107
<b>Şekil 4.27</b>	POPI bilgi kutucuğu-2.....	112
<b>Şekil 4.28</b>	Beers bilgi kutucuğu-2.....	112
<b>Şekil 4.29</b>	START bilgi kutucuğu.....	113
<b>Şekil 4.30</b>	STOPP bilgi kutucuğu-2.....	113
<b>Şekil 4.31</b>	Sağlık Uygulama Tebliği bilgi kutucuğu-3.....	118
<b>Şekil 4.32</b>	Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-2.....	120
<b>Şekil 4.33</b>	Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-Hastaya uygunluk değerlendirme adımları-2.....	121
<b>Şekil 4.34</b>	Akılcı ilaç kullanımı 5.adım-2.....	123
<b>Şekil 4.35</b>	Akılcı ilaç kullanımı 6.adım-2.....	123

<b>Şekil 5.1</b>	Farmakoloji bilgisi- hekimlik pratiği-hekimlerin durumu şekilsel gösterimi .....	125
------------------	--	-----



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 4.1.</b>	Çözümlü örnek bölüm-1.....	56
<b>Resim 4.2.</b>	Çözümlü örnek bölüm-2.....	57
<b>Resim 4.3.</b>	Çözümlü örnek bölüm-3.....	58
<b>Resim 4.4.</b>	Çözümlü örnek bölüm-4.....	59
<b>Resim 4.5.</b>	Çözümlü örnek bölüm-5.....	60
<b>Resim 4.6.</b>	Çözümlü örnek bölüm-6.....	61
<b>Resim 4.7.</b>	Çözümlü örnek bölüm-7.....	62
<b>Resim 4.8.</b>	Çözümlü örnek bölüm-8.....	63
<b>Resim 4.9.</b>	Çözümlü örnek bölüm-9.....	64
<b>Resim 4.10.</b>	Çözümlü örnek bölüm-10.....	65
<b>Resim 4.11.</b>	Çözümlü örnek bölüm-11.....	66
<b>Resim 4.12.</b>	Çözümlü örnek bölüm-12.....	67
<b>Resim 4.13.</b>	Çözümlü örnek bölüm-13.....	68
<b>Resim 4.14.</b>	Çözümlü örnek bölüm-14.....	69
<b>Resim 4.15.</b>	Çözümlü örnek bölüm-15.....	70
<b>Resim 4.16.</b>	Çözümlü örnek bölüm-16.....	71
<b>Resim 4.17.</b>	Çözümlü örnek bölüm-17.....	72
<b>Resim 4.18.</b>	Çözümlü örnek bölüm-18.....	73
<b>Resim 4.19.</b>	Çözümlü örnek bölüm-19.....	74

<b>Resim 4.20.</b>	Çözümlü örnek bölüm-20.....	75
<b>Resim 4.21.</b>	Çözümlü örnek bölüm-21.....	76
<b>Resim 4.22.</b>	Çözümlü örnek bölüm-22.....	77
<b>Resim 4.23.</b>	Çözümlü örnek bölüm-23.....	78
<b>Resim 4.24.</b>	Çözümlü örnek bölüm-24.....	79



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 3.1.</b>	Ulusal ÇEP'te TT yetkinlik düzeyi olarak tanımlanmış çekirdek hastalıklar/ klinik problemler.....	40
<b>Tablo 3.2.</b>	Çalışma kitabında yer verilen endikasyonlar ve alt başlıkları .....	41
<b>Tablo 3.3.</b>	Tedavi şekli-hedeflenen yaklaşım tablosu-1.....	46
<b>Tablo 3.4.</b>	İlaç seçiminde karar matrisinin oluşturulması.....	47
<b>Tablo 3.5.</b>	Dört ana ölçütün ayrı olarak değerlendirildiği tablolardan biri -Etkililik değerlendirme tablosu.....	47
<b>Tablo 3.6.</b>	Dört ana ölçütün ağırlıklandırma tablosu.....	48
<b>Tablo 3.7.</b>	K ilaç listesi-1 .....	48
<b>Tablo 3.8.</b>	Akılcı ilaç kullanımı için kontrol listesi.....	50
<b>Tablo 4.1.</b>	Tedavi şekli-hedeflenen yaklaşım tablosu-2.....	82
<b>Tablo 4.2.</b>	E-G-U-M puanlama tablosu-1 .....	83
<b>Tablo 4.3.</b>	E-G-U-M karşılaştırma- K ilaç seçimi tablosu .....	84
<b>Tablo 4.4.</b>	İlaç-fiyat tablosu-1 .....	86
<b>Tablo 4.5.</b>	K ilaç listesi-2 .....	87
<b>Tablo 4.6.</b>	İlaç-dozlama tablosu-1.....	92
<b>Tablo 4.7.</b>	FLACC ölçeği (FLACC akronimi) tablosu.....	96
<b>Tablo 4.8.</b>	Ağrının patofizyolojik sınıflandırması .....	98
<b>Tablo 4.9.</b>	Tedavi şekli-hedeflenen yaklaşım tablosu-3 .....	102

<b>Tablo 4.10.</b>	E-G-U-M puanlama tablosu-2 .....	105
<b>Tablo 4.11.</b>	NSAİİ grupları-örnek ilaçlar tablosu.....	106
<b>Tablo 4.12.</b>	Etkililik ölçütü değerlendirme tablosu.....	108
<b>Tablo 4.13.</b>	Güvenlilik ölçütü değerlendirme tablosu.....	109
<b>Tablo 4.14.</b>	Uygunluk ölçütü değerlendirme tablosu .....	110
<b>Tablo 4.15.</b>	Maliyet ölçütü değerlendirme tablosu.....	114
<b>Tablo 4.16.</b>	K ilaç listesi-3.....	114
<b>Tablo 4.17.</b>	Oxford Lig Tablosu.....	116
<b>Tablo 4.18.</b>	İlaç-fiyat tablosu-2.....	118
<b>Tablo 4.19.</b>	Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi-Erişkin ve çocuk Mart 2017.....	120
<b>Tablo 4.20.</b>	İlaç-dozlam tablosu-2.....	122

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan madde (1966)", "canlı bir organizmaya alındığında o organizmanın bir veya daha fazla işlevini değiştirebilen herhangi bir kimyasal madde (1969)" ya da kısaca "yaşam olayını etkileyen herhangi bir kimyasal madde (90lı yıllarda)" gibi tanımları yapılan ilaç<sup>1</sup>, daha geniş kapsamlı ve pratik olarak; hastalıkların tanısında, tedavisinde veya hastalıklardan korunma (profilaksi) amacıyla kullanılabilen, kısa ürün bilgisine ya da kutusuna bakılarak etken madde ve yardımcı maddeler ile birlikte içeriğinin tamamına ulaşılabilen, faz çalışmaları (klinik öncesi çalışmalar ve klinik çalışmalar) ve takip eden süreç incelendiğinde belirli deneysel süreçlerden geçen, bu deneysel süreçleri başarı ile tamamladığında ise ilgili kurumlardan onay ve ruhsat alarak pazarlanan, pazarlandıktan sonra da etkileri izlenen kimyasal madde olarak tanımlanabilir<sup>2-4</sup>.

Paracelsus'a atfedilen "Eğer zehir düzgün bir şekilde açıklamak istiyorsan, o zaman zehir olmayan nedir? Her şey zehirdir, zehirsiz hiçbir şey yoktur. Tek başına doz zehir olmayan bir şeye neden olur."<sup>4</sup> sözü, ilaç adını verdiğimiz kimyasal maddelerin kullanımında dikkatli olunmasını vurgulaması açısından önemlidir. İlaçların hangi gerekçelere dayanarak, kime, nasıl verilmesi gerektiği konusu, hekimlik uygulamalarında sıklıkla kararı verilen ve bu karar sonucunda hekimi yasal olarak sorumlu tutan bir 'seçme eylemi'dir.

İlaçların seçiminde belirli ölçütlerin göz önüne alınması, hekimin karar vermesini kolaylaştırması ve belirli bir karar verme standardı oluşmasını sağlaması yönüyle önemlidir. İlaç seçiminin belirli ölçütlere dayandırılması, ölçütlerin ne olduğuyla doğrudan ilişkilidir. Bu ölçütler, akılcı ve kapsamlı olması ön koşulu ile hekim

---

\* Paracelsus'a atfedilen bu sözün ulaşılan orijinal hali "If you want to explain any poison properly, what then isn't a poison? All things are poison, nothing is without poison; the dose alone causes a thing not to be poison." olup bu cümle üzerinden çeviri yapılmıştır<sup>4</sup>.

tarafından bireysel olarak belirlenebileceği gibi alanyazında (*literature*, literatür, yazın) yer alan ve gerekçeleri açıklanmış ölçütler de olabilir. Bu açıdan DSÖ'nün hazırlanmış olduğu ve akılcı ilaç kullanımı (AİK) adı altında kavramsal bir boyutta ele aldığı ölçütler ön plana çıkmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün AİK kavramı, ilacın kime uygulanması gerektiği konusunu hastaların tedavi gereksinimlerinin belirlenmesi ile başlatmakta ve bu gereksinimlere uygun ilaç kullanımını birinci öncelik haline getirmektedir. Uygun ilaç seçimini ise daha da detaylandırarak etkililik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet olarak dört ana ölçütle inceleyen bir sistem sunmaktadır. Konuyu uygun ilacın seçilmesi ile de sınırlandırmayıp ilacın dozlamı, uygulanış biçimi, tedavi süresi gibi gözden kaçırılacak bileşenleri yine hastanın gereksinimine göre ayarlayan ve böylece hastayı eylemin merkezine alan, ayrıca ortaya koyduğu akılcılıkla toplumun çıkarlarını da gözeten bir yaklaşım sunmaktadır<sup>5,6</sup>.

Akılcı ilaç kullanımı, DSÖ'nün ortaya attığı bir kavram olarak 1985 yılından günümüze kadar olan süreçte halen geçerliliğini koruyan ve gündemde olan bir konudur. AİK'i teşvik etmeye yönelik eylemler devam ediyor olmakla birlikte halen başarılabilen ya da daha doğru bir ifadeyle hayatımıza yerleştirebildiğimiz bir yaklaşım haline gelememiştir<sup>5,7</sup>. Ülkemizde 2014-2017 yıllarını kapsayan bir "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı" bulunmakta ve bu planda yer alan "Akılcı İlaç Kullanımı kaynak kitaplarının hazırlanması ve kullanıma sunulması" ile "Uzmanlık bitirme tezlerinde ve stajyerlik, intörnlük dönemlerinde AİK ile ilgili araştırmaların yapılmasının teşvik edilmesi" gibi hedefler, mevcut bir gereksinimin varlığını ortaya koymakta ve bu alanda yapılması gereken müdahalelere de yön vermektedir<sup>8</sup>. Bu eylem planının 2017'de sona ermesinin ardından 2018-2022 yıllarını kapsayacak yeni bir AİK eylem planının hazırlanması için "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2018-2022 Çalıştay" yapılmış olup eylem planı içeriği henüz yayımlanmamıştır<sup>9</sup>. Bu alanda ulusal düzeyde çalışmaların devam etmesi, umut verici olmakla birlikte AİK'in yaygınlaştırılmasında ve yerleştirilmesinde yetersiz kaldığına dair dolaylı bir işaret olması bakımından önemlidir.



Tez çalışmamız; mevcut bir gereksinimin varlığının bilincinde, bu gereksinimi karşılamaya yönelik ve AİK Ulusal Eylem Planı ile çelişmeyecek, dahası destekleyecek bir kitap hazırlanması şekilde planlanmıştır. AİK ilkelerinin sağlık hizmetleri içerisine yerleştirilmesi amacıyla hekimliğin ortak uygulama alanı olan birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik bir kitap hazırlanması, ilk unsur olarak ön plana çıkmıştır. Böylece kitabın tıp öğrencileri de dahil olmak üzere geniş bir kullanıcı kitlesine hitap etmesi sağlanmıştır. İkinci unsur olarak ise AİK çerçevesinde desteklenen bir eylem olan bireysel formüller hazırlanmasını, hem teşvik eden hem de kolaylaştıran bir kitap hazırlanması amacı yer almaktadır. Bireysel formüller hazırlanması ile AİK ilkelerinin tekrarlanarak özümsemesi ve hekimlik uygulamalarına yerleştirilmesinin sağlanması, ayrıca ilaç seçimi gibi birçok ölçütün göz önüne alınmasını gerektiren bir sürecin önceden deneyimlenmesi söz konusu olacaktır. AİK Ulusal Eylem Planı'nda AİK'e yönelik kaynak kitap hazırlanması vurgusunun yanı sıra farmakolojinin kaynak kitaplarından biri olan Goodman ve Gilman'nın Tedavinin Farmakolojik Temeli (*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*) adlı kitabın yeni baskısı (2018, 13. baskı)'nda ilk kez yer alan "Bireysel formülleriniz için ilaç bilgileri- *Drug facts for your personal formulary*" başlıklı alanlar, tez çalışmamızın güncelliğini ve bu alandaki gereksinimi ortaya koyması yönüyle önemlidir<sup>8,10</sup>.

## 2. GENEL BİLGİLER

Akılca ilaç kullanımı, DSÖ'nün ortaya attığı bir kavram olarak "hastaların klinik gereksinimlerine uygun ilaçları, bireysel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli sürede, hastaya ve topluma en düşük maliyetle almaları" olarak tanımlanmaktadır<sup>5</sup>. Bu tanım, DSÖ'nün 1985'te Nairobi'de, konuyla ilgili uzmanların katılımıyla gerçekleşen toplantısında yapılmış olup AİK'in bir kavram olarak ortaya çıkmasına ve evrensel bir nitelik kazanmasına yol açmıştır<sup>5</sup>. Ayrıca, toplantı sonrasında yayımlanan "İlaçların Akılca Kullanımı, Uzmanların Konferans Raporu"<sup>5</sup> ile de toplantı içeriğinin saydamlığı ve erişilebilirliği sağlanmıştır.

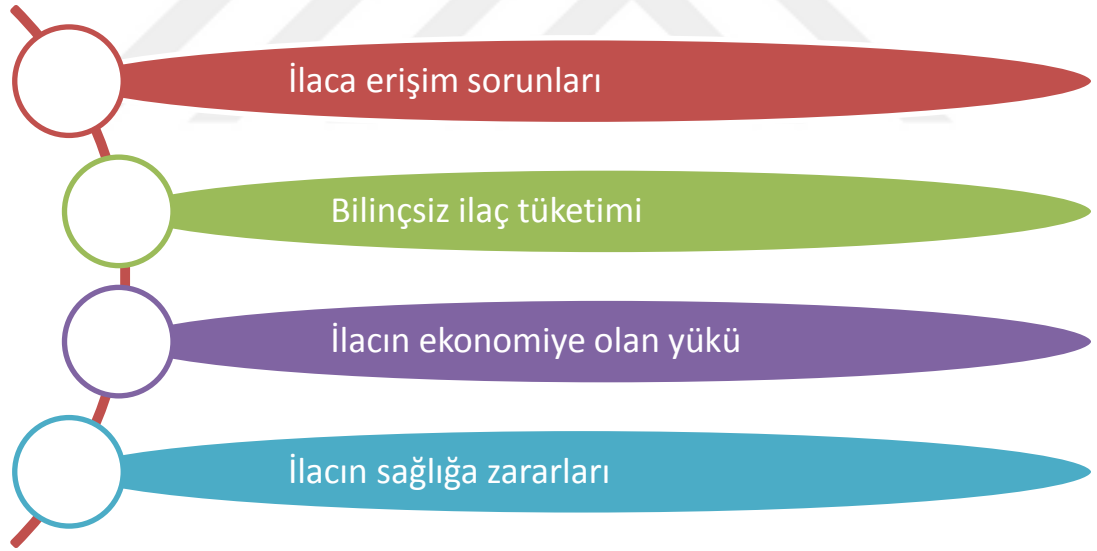
İlaçların akılca kullanımı her ne kadar Nairobi toplantısı ile gündeme gelse de DSÖ'nün 1977 yılında yayımladığı "Temel İlaçların<sup>†</sup> İlk Örnek Listesi- *The First Model List of Essential Drugs*", bu amaca yönelik ilk girişimlerden biri olarak değerlendirilebilir. DSÖ'nün hazırladığı ve 208 ilacın yer aldığı bu temel ilaç listesi, ülkelerin kendi ulusal ilaç listelerini hazırlamaları için kaynak oluşturma amacını gütmesi bakımından önemlidir<sup>11</sup>. Nairobi toplantısı sonrası yayımlanan raporda da bu temel ilaç listesinden söz edilmekte ve buna ek olarak temel ilaç listesi içerisine dahil edilecek ilaçların seçimi için belirli ölçütler tanımlanmaktadır. Bu ölçütler; en yüksek etkililiğe ve en düşük riske sahip ilaçların seçilmesi, terapötik değeri kanıtlanmış yeni ilaçların dahil edilmesi, benzer farmakolojik etkiyi gösteren ilaçlar içerisinden yalnızca birinin listeye dahil edilmesi ve benzerlerinin liste dışı bırakılması ile gereksiz ilaç kombinasyonlarının liste dışı bırakılması olarak sıralanmıştır<sup>5</sup>.

Bir kavram olarak AİK'in ortaya çıkışı kadar bu kavramın ortaya çıkmasına neden olan etmenlerin irdelenmesi, AİK'in öneminin anlaşılabilmesi bakımından önemlidir. DSÖ'nün akılcılığa yaptığı vurgu esasında ilaçların akılca olmayan kullanımları nedeniyle ortaya çıkan olumsuz sonuçların artması ve ileride daha büyük

---

<sup>†</sup> Temel ilaç, belirli bir popülasyonda hastalığın akılca bakımı için vazgeçilmez (zaruri) kabul edilen herhangi bir terapötik madde olarak tanımlanmaktadır<sup>141</sup>.

problemlere yol açabilme kaygısının bir ürünü olarak yorumlanabilir. Akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK), sanılanın aksine yalnızca gelişmekte olan ülkelerin değil gelişmiş ülkelerin de temel sorunu olup sonuçları itibariyle farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, reçete edilen ilaçların büyük kısmının temel ilaç olmaması ve bu ilaçların gereksiz yere reçete edilmesi, ayrıca bu ilaçların temel ilaçlara kıyasla daha yüksek maliyetli olması nedeniyle sağlık hizmeti sunumuna engel teşkil etmesi ön planda olan sorunlardır<sup>5</sup>. Gelişmiş ülkelerde ise ilaçların uygun olmayan ve/veya gereksiz kullanımının yaygın olması nedeniyle; sağlığa ayrılan bütçenin ve iyatrojenik (tıbbi tedaviye bağlı gelişen, *iatrogenic*) hastalıkların artışı, daha ön planda olan AOİK sorunları olarak tespit edilmiştir<sup>5</sup>. Böylece AİK'in ortaya çıkmasına neden olan etmenler genel kapsam olarak Şekil 2.1'deki gibi sıralanabilmektedir<sup>12</sup>.



**Şekil 2.1.** İlaç kullanımında akılcılığın gündeme gelmesine neden olan etmenler<sup>12</sup>.

İlacın kullanımına ilişkin sorunların artması ve konunun DSÖ gündemine taşınması sonucunda<sup>5,12</sup> öncelikle seçili ülkelere ait ilaç politikaları tartışılarak ilaç kullanımında akılcılığı sağlamaya yönelik çözüm önerileri geliştirilmeye çalışılmıştır. DSÖ'nün

Nairobi toplantı raporunda yer alan “Eğitim ve Alıştırma” bölümü; tüm sağlık çalışanlarının, AİK başta olmak üzere yeterli farmakolojik eğitim ve alıştırılmaları yapmış olmaları ve bunu sürekli eğitim şeklinde sürdürmelerinin önemini vurgulamıştır. Ayrıca, AİK’in gerçekleştirilmesini sağlama sorumluluğunun, diğer bir ifadeyle AİK paydaşlarının kimler olduğuyla ilgili olarak, kural koyuculardan sağlık otoritelerine, hekimlerden ilaç endüstrisine ve hastalara varıncaya kadar, ilaç ile ilişkisi bulunan tüm kişi ve kurumlar sorumlu tutulmuştur (Şekil 2.2)<sup>5</sup>.



**Şekil 2.2.** Akılcı ilaç kullanımı sürecinde yer alan paydaşlar<sup>12</sup>.

Akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılmasını ve yerleştirilmesini sağlamak için tüm AİK paydaşlarına yönelik müdahaleler söz konusu olabilmektedir. DSÖ'nün AİK tanımında da baskın olan terapötik bakış açısı<sup>13</sup>, AİK'e yönelik en önemli müdahale gruplarından birini hekimler olarak belirlemiştir. Yine bu doğrultuda, 1994 yılında

DSÖ tarafından “İyi Reçete Yazma Rehberi-Pratik Kılavuz<sup>‡</sup>- *Guide to Good Prescribing- A Practical Manual*” hazırlanmıştır<sup>6</sup>. Bu rehber ile akılcı reçete yazma eğitimini kolaylaştırmak ve tıp öğrencilerine akılcı reçete yazma ilkelerini içeren bir el kitabı oluşturmak amaçlanmıştır<sup>6</sup>. Yine AİK eğitimlerinde kullanılmak üzere DSÖ tarafından 2001 yılında ise “Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi- *Teacher’s Guide to Good Prescribing*” hazırlanmıştır<sup>14§</sup>.

Reçete Yazma Rehberi, reçete yazma becerisini geliştirmeye yönelik olarak altı adımdan oluşan bir model sunması yönüyle sistematik ve kullanışlı bir yöntemdir (Model Şekil 2.3’te, açıklamaları ise Şekil 2.4’te yer almaktadır.\*\*)<sup>6</sup>. Bu modelin geliştirilmesinde; Hollanda’da görev yapan klinik uzmanların ve pratisyen hekimlerin dahil olduğu, 1984 yılından beri süregelen yayımlanmamış gözlemsel çalışma verileri ve Hollanda başta olmak üzere diğer bazı ülkelerde<sup>††</sup> tıp öğrencilerine uygulanan farmakoterapi kurslarından kazanılan 10 yıllık deneyime ek olarak Nierenberg’in klinik farmakoloji için önerdiği çekirdek müfredat kullanılmıştır<sup>6,15,16</sup>.

---

<sup>‡</sup> Kitabın Türkçe çevirisi “ Reçete Yazma Rehberi” olarak isimlendirilmiştir.

<sup>§</sup> Her iki rehberin de Türkçe çevirisi bulunmaktadır<sup>17,142</sup>.

<sup>\*\*</sup> Şekiller takip eden üç sayfada yer almaktadır.

<sup>††</sup> Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Endonezya, Hindistan, Nepal, Nijerya.



**Şekil 2.3.** Akılcı ilaç kullanımı altı adım modeli<sup>17</sup>.

## 1.ADIM: Hastanın problemini tanımlama

- Hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecinde ilk adımdır. Hastanın probleminin açık, net ve doğru olarak tanımlanması, AİK'in diğer adımlarının doğru işleyebilmesi için elzemdir. Hastanın problemini tanımlarken sürecin geri kalanına yardımcı olabilecek kadar ayrıntı verilmesinde yarar vardır.

## 2.ADIM: Terapötik hedefin/hedeflerin belirlenmesi

- Terapötik hedef ya da hedefler, "bu hastayı neden tedavi etmeliyim?" sorusunu cevaplandırın adım olarak düşünülebilir. Hastanın tedavisi üzerine etkisi sınırlı gibi görünse de aslında sürecin geri kalanının üzerine inşa edildiği adım olması yönüyle önemlidir. Bu nedenle terapötik hedefin doğruluğu, sürecin geri kalanını da etkilemesi yönüyle önemlidir. Belirlenen terapötik hedefe göre sürecin akılcı işlemesi söz konusu olabilir fakat asıl önemli olan terapötik hedefin hastanın problemini çözme aşamasındaki doğruluğudur. Bu nedenle bu adım, deneyimli hekimlerin de cevaplamakta zorlandıkları bir soruya cevap arayan, üzerinde dikkatli düşünülmesi gereken adım olarak değerlendirilebilir. Ayrıca AİK 6. adıma da kaynaklık ederek verilen tedavi sonrasında hastada ne gibi değişikliklerin ya da çıktıların beklenmesi gerektiğini ortaya koyması yönüyle de önemlidir.

## 3.ADIM: Kişisel (K) tedavinin veya K ilacının hastaya uygunluğunu değerlendirme

- Bu adım, eylemin 'terzilik' aşaması olarak ifade edilebilir. Terzide bulunan hazır giyim (giysi) ürünleri içerisindeki kişiye uygun olanın seçilmesi ve sonrasında seçilen giysinin üzerinde kişinin özelliklerine uygun değişiklikler yapılarak giysinin kişinin vücuduna oturtulması işlemi, AİK'in bu adımında 'ilacın hastaya uyarlanması' olarak düşünülebilir. Hekim tarafından önceden seçilmiş tedavinin (K tedavi) ya da ilacın (K ilacı) hasta için de uygun olup olmadığına karar verilmesi, uygun değil ise alternatif tedaviye ya da ilaca geçilerek ilacın kişiye uyarlanması, kısaca "hastalık merkezli" başlayan sürecin "hasta merkezli" hale getirilmeye çalışılmasıdır.

#### 4.ADIM: Tedaviye başlama (Reçete yazma)

- Reçete yazma, hekimin hastanın tanıdan tedaviye olan sürecinde verdiği kararları, eğer verdiği terapötik karar farmakoterapi ise, resmiyete döktüğü adımdır. Hekim bu adımda, yazdığı reçete ile AİK'in diğer paydaşları olan eczacıları ve geri ödeme kurumunu da sürece doğrudan dahil etmektedir.

#### 5.ADIM: Hastaya gerekli bilgileri, talimatları ve uyarıları verme

- Hekimin hastayı sürece aktif olarak dahil ettiği adımdır. Bu adımda hekim, birincil sorumluluğunu AİK'in ikinci en önemli paydaş olan hastaya da aktarmaktadır. Sürecin akılcılığının devam etmesi için hekimden hastaya olan bilgi aktarımının yeterliliğinden ve hastanın da sorumluluğunu doğru ve tam anladığından emin olunması gerekmektedir.

#### 6.ADIM: Tedaviyi izleme (sonlandırma)

- Tedavisi yapılan hastalık ya da klinik durumun yanı sıra hastaya göre de değişiklik göstermekle birlikte genel olarak sürecin ilerleyişinin kontrol edildiği ve buna göre kararların alındığı adımdır. Bu adım genellikle AİK 2.adımda belirlenen terapötik hedef ya da hedefler ile paralellik göstermektedir.

#### **Şekil 2.4.** Akılcı ilaç kullanımı altı adım modelinde basamakların açıklaması<sup>6</sup>.

Altı adım modeli, AİK'in sistematik hale getirilmesi olarak ifade edilebilir. Altı adım modelinin üçüncü basamağı, K tedavi/ ilaç kavramının yer aldığı çekirdek basamak olarak da düşünülebilir. Bu basamak, hekimlerin henüz tıp fakültesinde iken hastalık merkezli olarak K ilaçlarını belirledikleri ve bu K ilaçlarını iyice tanıdıkları varsayımından yola çıkmaktadır<sup>17</sup>. Bununla birlikte K ilaçlarının nasıl seçileceğinden de bahsetmekte ve K ilaçlarının seçimi ile ilgili ilk iki adımı aynı olan, beş adımdan oluşan bir başka sistematik daha sunmaktadır (Şekil 2.5)<sup>17</sup>.





**Şekil 2.5.** *Kişisel tedavi/ ilaç seçiminde izlenecek adımlar<sup>17</sup>.*

Hekimlerin tıp eğitimi içerisinde K ilaç listelerini oluşturmaları ve bu ilaçlarla ilgili yeterli bilgilere sahip olmaları arzu edilen ve önerilen bir durum olmakla birlikte yapılan araştırma verileri, hekimlerin tıp eğitimleri süresince ilaçlar hakkında kişisel saptamalarını yapmadan/ yapamadan tıp fakültesinden mezun oldukları ve bu nedenle hekimlik uygulamasına geçiş döneminde zorlandıkları yönündedir<sup>18,19</sup>. Bir hekimin uzmanlık alanına göre değişmekle birlikte günlük uygulamada yaklaşık 300 kadar ilacı kullanabildiği (rutin uygulamada bu sayı 50 ilaca kadar düşebilir.) göz önüne alındığında<sup>17,18</sup>, K ilaç listeleri oluşturarak bu sayıyı kaliteli ve bilinçli olarak oluşturmanın yanı sıra temel ilaçların da listede yer almasını sağlamaya çalışmak akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Hekimin K ilaç listelerini yani bireysel formülerini oluşturması, hekimin reçete yazma konusundaki kaygısını azaltması ve kendine olan güveni artırması yönüyle önemlidir<sup>18</sup>. Bireysel formüler gibi sınırlı ilaç listelerinin hazırlanması ve kullanılması, tedavi maliyetini azaltmanın yanı sıra hekimin bilgilerini tazelemesi, alıştırmaya

yapması ve böylece daha akılcı ve güvenli reçeteleme davranışı geliştirmesini sağlaması gibi olumlu sonuçlara sahiptir<sup>20</sup>. İlaç listelerini sınırlandırma ile ilgili temel kaygı ise hekimlerin klinik özgürlüğünü kısıtlayabileceği düşüncesidir. Bu kaygı, etkili bir bireysel formülerin karşılaşılabilecek hasta çeşidinin büyük çoğunluğunun (%90'ını) terapötik gereksinimini karşılamaya yönelik olduğunun ve formülerin esneklik özelliğinin (sabit olmaması, gereksinime göre değiştirilebilir ve genişletilebilir oluşu) hekimlere açıklanması ile aşılabilecektir<sup>20,21</sup>.

Bireysel formüler, yalnızca belirli hastalıklarda kullanılmak üzere yapılmış olan ilaç ya da tedavi seçimlerinin bulunduğu bir liste olarak anlaşılmalıdır. Hekimler ya da hekim adayları, formüler hazırlama aşamasında formülere dahil ettikleri ilaç ve alternatifleri hakkında; ilacın içeriği, formülere dahil etme gerekçesi, ilaca ait kontrendikasyonlar, yan etkiler, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi özellikler ile ilaç kullanımıyla ilgili uyarılar, hastaya verilmesi gereken bilgiler, tedavinin sonlandırılmasını gerektiren durumlar, ilacın ne şekilde alınacağı ya da uygulanacağı ve tedavi ile ulaşılması hedeflenen etkinin nasıl kontrol edilebileceği gibi konular hakkında bilgi sahibi olmaktadır<sup>18</sup>. Böylece bireysel formüler, yalnızca bir ilaç listesi değil, hazırlanması aşamasında belirli soruların (belirli ölçütlerin) gündeme gelmesi ve bu soruların yanıtlanması gerekliliğini içeren farmakolojik bir alıştırma, diğer bir ifadeyle terapötik problem çözme eylemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bireysel formüler oluşturulmasının yararları göz önüne alındığında, formüler oluşturulmasının desteklenebilmesi için AİK eğitimlerinin yaygınlaştırılmasının gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla da AİK eğitiminin öncelikle tıp fakülteleri müfredatı içerisine yerleştirilmesi önem kazanmaktadır. Ülkemizde AİK eğitiminin tıp fakülteleri müfredatına yerleştirilmesi aşamasında 1996-1997 yıllarında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ilk uygulamaların yapıldığı bilinmektedir. Bu ilk uygulama sonrasında alınan geri bildirimlerin olumlu oluşunu takiben ise 1999 yılında yapılan "Türkiye'de Rasyonel İlaç Kullanımı İlkelerinin Yerleştirilmesinde Farmakoterapi Eğitimi ve Klinik Farmakolojinin Yeri" çalışmayı ile mevcut durumun

değerlendirmesi yapıp çözüm önerileri geliştirilmesi söz konusu olmuştur<sup>22</sup>. Bugün ülkemizdeki tıp fakültelerinin %70'inde AİK eğitiminin verildiği bilinmektedir<sup>23</sup>.

Akılcı ilaç kullanımının tıp eğitimi içerisine yerleştirilmesi için yapılan etkinlikler umut verici olmakla birlikte bu etkinliklerin ne ölçüde amacına ulaştığının belirlenmesi de önemlidir. Konuya yönelik araştırmaların büyük çoğunluğu ön test- uygulama (müdahale)- son test araştırma deseni kullanılarak yapılmaktadır. Ülkemizde yapılan değerlendirmelere baktığımızda, tıp fakültesi beşinci sınıf öğrencilerine AİK eğitimi staj programı olarak uygulanmış ve anket yoluyla öğrencilerden AİK stajını değerlendirmeleri istenmiştir. Anket sonuçları, öğrencilerin bu stajdaki edinimlerini ileriki meslek hayatları için kullanılabilir ve hekim-hasta ilişkisi açısından yararlı buldukları fakat staj süresinin (toplam beş gün olan staj programında AİK'in uygulama kısmı, üç gün-üç farklı endikasyon şeklinde yapılmıştır.) kısalığı nedeniyle bu bilgileri özümsemekte yetersiz kaldıkları yönünde yoğunlaşmıştır<sup>24</sup>. Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerine verilen AİK eğitiminin bu eğitimi almamış son sınıf öğrencileri ve pratisyen hekimler ile nesnel yapılandırılmış klinik sınav (NYKS, *OSCE-objective, structured clinical examination*) üzerinden karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise AİK eğitimi alan öğrencilerin sınavdan daha yüksek notlar aldıkları görülmüştür. Bu çalışma, pratisyen hekimlerin ilaç reçete etme sürecinde akılcı yaklaşım gösteremediklerini ortaya koyması ve AİK eğitiminin mezuniyet sonrasında da aktarılmasının gerekliliğini göstermesi bakımından önemlidir<sup>25</sup>. Pratisyen hekimlere yönelik olarak AİK eğitiminin verilmesinin reçeteleme davranışı üzerine etkilerinin ön test- müdahale- son test araştırma deseni ile incelendiği çalışmada ise eğitim sonrasında hekimlerin reçeteleme alışkanlıkları üzerinde belirgin bir iyileşme olduğu ve bu durumun eğitim sonrası ikinci hafta ile dördüncü ayda da korunduğu görülmüştür<sup>26</sup>.

Akılcı ilaç kullanımı eğitiminin uzun dönem etkililiğine bakıldığında; AİK eğitiminin dönem dört tıp fakültesi öğrencilerine uygulandığı bir çalışma dikkati çekmektedir. DSÖ'nün Reçete Yazma Rehberi'nin eğitim müfredatı içerisine yerleştirilerek

---

<sup>23</sup> Çalışma 2006-2007 dönemindeki güncel durumu bildirmektedir<sup>23</sup>.

uygulandığı bu çalışmada öğrenciler, reçeteleme becerilerini geliştirmesi yönüyle bu eğitimi yararlı bulmuşlardır. Sekiz yıl sürdürülen bu programda, eski öğrencilerden geri bildirim alındığında ise sonuçların çok da olumlu olmadığı görülmüştür. Bu hekimler, AİK ilkelerini bildiklerini fakat çalışma ortamının şartlarının bu ilkeleri uygulamalarına izin vermemesi ya da teşvik etmemesi nedeniyle AİK kazanımlarını uygulama imkanı bulamadıklarını belirtmişlerdir<sup>27</sup>. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma da söz konusu araştırmayı destekler niteliktedir. Dönem dördte AİK stajı alan tıp öğrencilerinden dönem beşte geri bildirim alındığında, öğrencilerin AİK ilkelerini uygulama becerilerinin azaldığı saptanmış, AİK ilkeleri hatırlatıldığında ise bu ilkeleri uygulama eğilimlerinin arttığı görülmüştür<sup>28</sup>.

Akılcı ilaç kullanımına yönelik müdahaleler, gerek ülkemizde gerekse dünya genelinde hız kazanmış gibi gözükse de sonuçlar pek de yüz güldürücü değildir. DSÖ'nün AİK'in ilerleyişi hakkındaki 2007 yılında yaptığı toplantıda, AOİK, dünya genelini ilgilendiren bir problem olarak belirlenmiştir. Yapılan değerlendirmede AOİK artışı ile ilgili olarak; ülkelerin ilaca ayırdıkları bütçenin artışı, özellikle antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç artışı nedeniyle hastaların zarar görmesi ve buna bağlı olarak sağlık harcamalarının daha da artması gibi olumsuz etkiler ön plana çıkmıştır. AİK'in tam anlamıyla uygulanması durumunda ise ilaçların aşırı kullanımının, eksik tedavinin ve tedaviye uyuncun (uyum, kompliyans) sağlanamaması gibi problemlerin önüne geçilebileceği ifade edilmiştir<sup>7</sup>. DSÖ'nün 2011'deki bir diğer değerlendirme toplantısında, mevcut sorunların halen sürmekte olduğu belirtilmiştir. Bu toplantıda; tedavi rehberlerine uygun olmayan reçeteleme, antibiyotiklerin uygun olmayan ve/veya gereksiz kullanımı, tedaviye uyunçta istenilen düzeylere ulaşamaması gibi sorunlara dikkat çekilmiş, AİK eğitimini ulusal programlara almak ve AİK'i özendirmek gibi önerilerin halen önemini koruduğu bildirilmiştir<sup>29</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü'nün ortaya koyduğu sorunların geneline bakıldığında, hekimlerin ön planda olduğu ve hekimlere yönelik müdahaleler ile düzelmesi muhtemel, diğer bir yorumla AİK ilkelerinin benimsenmesi ile ortadan

kaldırılabilir özellikte sorunlar olduğu dikkati çekmektedir. Mevcut sorunların AİK'in yaygınlaştırılmasına ve yerleştirilmeye çalışılmasına rağmen sürüyor olması, yapılan müdahalelerin tekrarlanmasını değil sürecin daha derinine inerek çözümler aranmasını gerekli kılmaktadır. Bu aşamada, hekimin hastanın tanıdan tedavisine kadar olan süreci yönetme biçimini incelenmek, müdahale edilecek noktaların belirlenmesini sağlayarak AİK eğitimlerinin bu doğrultuda değiştirilmesine ya da uyarlanmasına yardımcı olabilmesi bakımından önemlidir.

Hekimin hastanın tanıdan tedaviye kadar olan süreçteki eylemlerinin tümü, tanısal karar verme ve terapötik karar verme olarak iki ayrı karar verme sürecinin ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Genel olarak klinik karar verme başlığı altında toplanabilecek bu süreç, belirli akıl yürütmelerin sonunda ortaya çıkmaktadır<sup>30</sup>. Klinik karar vermede akıl yürütme üç başlık altında toplanabilmektedir:

- Klinik akıl yürütme: Bir klinik olgudan elde edilen bilgilerin, hekimin bilgisi ve deneyimi ile birleştirilerek hastanın probleminin tanısında, tedavisinde ve hastanın yönetiminde kullanılmasıdır<sup>31</sup>. Klinik akıl yürütme, hekimin yetkinliğini belirleyen unsurdur<sup>32</sup>.
- Tanısal akıl yürütme: Hastaya ait çeşitli bilgilerin toplanması, hastanın yakınma ve bulgularının oluşmasına neden olan en olası açıklamayı yapma diğer bir ifadeyle tanı koymaya kadar olan kısmı içeren düşünsel süreçtir<sup>30</sup>.
- Terapötik akıl yürütme: Klinik akıl yürütmenin tedavi seçimini içeren kısmıdır<sup>30</sup>.

Karar verme, günlük hayatta farkında olarak ya da olmayarak sıklıkla yaptığımız bilişsel bir eylemdir. Herhangi bir konuda ya da alanda karar verme eylemi, temelde benzer bilişsel süreçleri içeren fakat aynı sürecin aynı ya da farklı kişilerce işletilmesi ile her defasında farklı sonuçlar alabilmenin mümkün olduğu karmaşık ve açıklanması güç bir durumu ifade etmektedir. Bu nedenle, bu bilişsel eylemin yapılma şekli, diğer bir ifadeyle 'insanın nasıl karar verdiği' konusu, her ne kadar karar verme süreci ile ilgili yaptıkları çalışmalardan ötürü 1978 yılında Herbert A.

Simon'a<sup>§§</sup>, 2002 yılında ise Daniel Kahneman<sup>\*\*\*</sup>'a Nobel ekonomi ödülü kazandırsa da halen geçerliliğini koruyan bir bilinmez olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>33</sup>.

Herbert Simon'a Nobel Ödülü kazandıran çalışmada "sınırlandırılmış akılcılık (*bounded rationality*)" tanımlanmıştır. Sınırlandırılmış akılcılık, karar vericinin kararını etkileyebilecek konuyla alakalı fazla miktarda bilginin bulunduğunu fakat insan beyninin bu bilgilerin hepsini bilebilmesinin ya da işleyebilmesinin mümkün olmadığını ifade etmektedir<sup>34</sup>. Sınırlandırılmış akılcılık kavramına tezat olarak klinik karar vermede hastanın hekimden ya da hekimin kendinden beklentisi, yüksek kalitede kararların alınmış olmasıdır<sup>34</sup>. Bu yüksek kalitede karar alma 'ideal'inde yer alan bilimsel bilginin miktarını somutlaştıran bir çalışmada, "24 saatlik çalışma süresinde toplam 18 hasta için 44 olası tanı üzerinden karar verecek olan bir hekimin belirlenmiş kaynaklardan yapması gereken okuma 3679 sayfadan, 122 saat (her sayfayı iki dakikada okuyacağı varsayıldığında)" olarak hesaplanmıştır<sup>35</sup>. Ayrıca, yüksek kalitede karar alınmasında bu geniş bilgi içeriğinin okunması da yeterli olmamakta, bu bilgi içeriğinin yıllar süren eğitim ve deneyimle birleştirilmesi ve iyi kontrol edilmiş bir süreçte değerlendirilmesi de beklenmektedir<sup>34</sup>. Yapılan birçok çalışma ise bu beklentinin aksine Herbert Simon'ın tanımına paralellik göstermekte ve insanların büyük miktarda bilgiyi budama eğiliminde olduğunu ortaya koymaktadır<sup>34</sup>.

Klinik karar verme sürecinin işleyişini anlamaya yönelik olarak, öncelikle tanısal karar verme, sonrasında ise terapötik karar verme süreçlerinin irdelenmesi yerinde olacaktır.

Tanısal karar verme; dikkatli gözlem yapma, hastanın öyküsünü alma, uygun fizik muayeneyi yapma, problemin nedenini aydınlatmaya yönelik ilave testler yapma ve sonrasında hastaya ait veriler ile olası hipotezler arasında ilişki kurarak bu hipotezleri kabul etme ya da reddetme gibi süreçleri içeren tanısal akıl yürütme

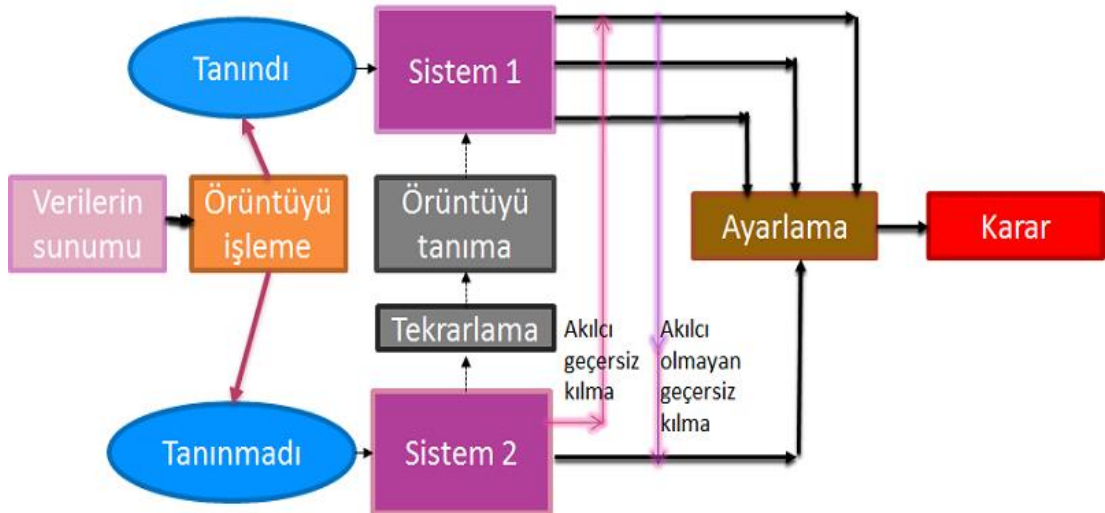
---

<sup>§§</sup> Herbert A. Simon'a Nobel Ödülü kazandıran katkısı "*for his pioneering research into the decision-making process within economic organizations*" olarak ifade edilmiştir<sup>33</sup>.

<sup>\*\*\*</sup> Daniel Kahneman'a Nobel Ödülü kazandıran katkısı "*for having integrated insights from psychological research into economic science, especially concerning human judgment and decision-making under uncertainty*" olarak ifade edilmiştir<sup>33</sup>.

eyleminin sonucudur<sup>30</sup>. Tanısal akıl yürütmeyi açıklamak için “ikili işlem teorisi (*dual process theory*)” kullanılmaktadır<sup>36</sup>.

İkili işlem teorisi, insanın bilgiyi işleme sürecini ikiye ayırmaktadır: Sistem 1 ve Sistem 2 (Şekil 2.6). Sistem 1, sezgisel (*intuitive*) ya da çözümleyici olmayan (*non-analytical*, analitik olmayan) yaklaşımı, Sistem 2 ise çözümleyici (analitik) yaklaşımı ifade etmektedir<sup>30,37</sup>. Böylece Sistem 1 ile hızlı, basit ve çaba gerektirmeyen bir süreç işlemekte iken Sistem 2’de ulaşılabilen bütün bilgilerin değerlendirilmesini içeren ve bu yönüyle dikkat, emek ve zaman gerektiren bir süreç söz konusu olmaktadır<sup>36,37</sup>. Sistem 1’in oluşumunda; alınan eğitim, yazılmış özet bilgiler, diğer meslektaşların izlenmesi ve bu meslektaşlar ile yapılan bilgi alışverişi gibi öğelerin kişisel deneyimler ile birleşimi ön plandadır<sup>38</sup>. Bununla birlikte hastaya ait etmenler (görünüşü, tavırları vb.), hastalığa ait etmenler (şiddeti, ciddiyeti vb.), çevresel etmenler (iş yükü, hastanın istekleri, dikkat dağıtıcılar vb.) gibi birçok unsurun etkisi altında da kalabilmektedir. Sistem 1’de akıl haritaları ve örüntüler, kısa yollar, genel kabul görmüş kurallar (*rules of thumb*) etkili olmaktadır<sup>34,36</sup>.



Şekil 2.6. İkili işlem teorisinin şematik gösterimi-Croskerry P, 2009'dan uyarlanmıştır<sup>36</sup>.

Örüntüyü tanıma (*pattern recognition*), daha önceden karşılaşılan bir durumu/olguyu, yeni durum/olgu ile karşılaştırıp benzerlikleri tanımadır. Sistem 2, örüntünün tanınmadığı durumlarda mevcut verilerle çözümleyici bir yaklaşım gerektiren süreci oluşturmaktadır. Sistem 2'nin işlerliği sonucunda, aynı ya da benzer durumlarla tekrar tekrar karşılaşıldığında zihinde bu durumlar için belli örüntüler oluşmaya başlayacak ve Sistem 2'de çözümlenen olayın Sistem 1'e kayması söz konusu olacaktır. Böylece Sistem 1'in oluşmasında, Şekil 2.6'da da görüldüğü gibi deneyim ve tekrar etkili olmaktadır<sup>39</sup>.

Karşılaşılan olgularda örüntünün tanınma durumuna göre Sistem 1'in ya da Sistem 2'nin tetiklenmesi söz konusu olmaktadır. Bununla birlikte sürecin her zaman ilk tetiklenen sistem üzerinden devam etmemesi de olasıdır. Sistem 1'i tetikleyen bir olguda, sonuç aşamasına ulaşılacağı sırada Sistem 2'ye çevrimin gerçekleşmesi sonucunda karar verme süreci bu sistem üzerinden devam edebilir. Sistem 2'nin Sistem 1'e baskın geldiği bu durum, akılcı geçersiz kılma (*rational override*) olarak ifade edilir. Aynı şekilde, örüntünün tanınmaması sonucu Sistem 2 ile başlayan karar verme süreci Sistem 1'e geçiş yapabilir ve süreç Sistem 1 üzerinden ilerler. Sistem 1'in Sistem 2'ye baskın geldiği bu durum ise akılcı olmayan geçersiz kılma (*dysrational override*) olarak adlandırılmaktadır<sup>36,37</sup>. Ayarlama noktası (*calibration*) ise Şekil 2.6'da görüldüğü gibi çoğunlukla Sistem 1 için geçerli olan, karar verme aşamasına gelen süreçte son karar verilmeden önce gerçekleşen durup düşünme-kararı kontrol etme adımdır. Bu adımda, eğer verilen olası karar mantıklı bulunursa 'karar verme' eylemi gerçekleşir<sup>34</sup>.

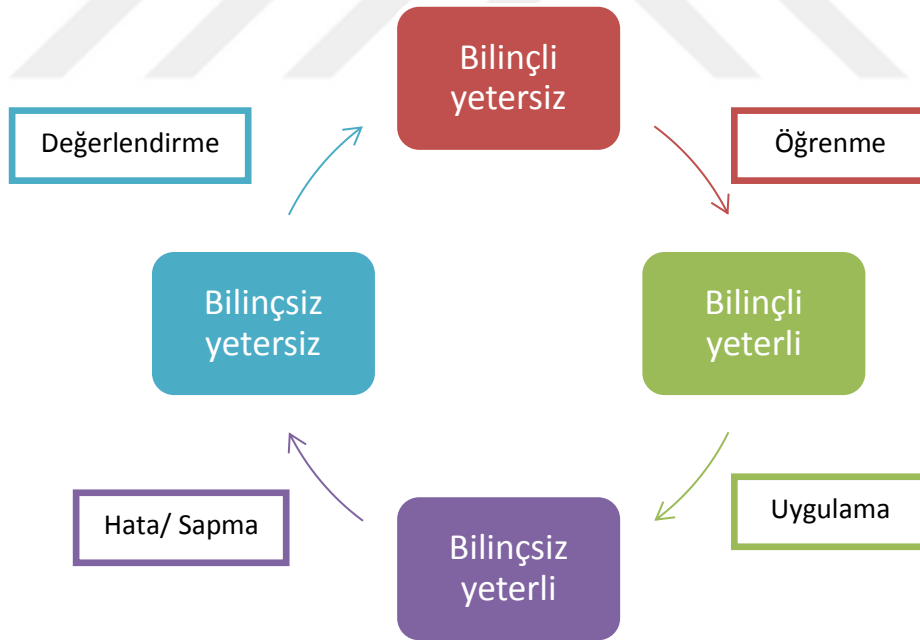
Sistem 1'in sezgisel olması ve çözümleyici süreci içermemesi nedeniyle Sistem 1'i kötü ya da çözümleyici süreci içeren Sistem 2'yi iyi olarak nitelendirmek mümkün değildir. Ne Sistem 1 ne de Sistem 2 iyi ya da kötü olarak sınıflandırılabilir. Sistem 1, hayat kurtarıcı kararların verilebilmesini sağlayan sistem olarak elzemdir<sup>34</sup>. Çözümleyici süreç olan Sistem 2 ise yeterli miktarda kullanıldığında olumlu iken aşırı kullanıldığında karar verme sürecini açmaza sokarak karar alınmasını



engelleyebilmektedir<sup>37</sup>. Bu nedenle bu iki sistem arasında iyi ayarlanmış bir dengenin sağlanması önemlidir<sup>34</sup>.

Sistem 1 ve Sistem 2 üzerine yapılan çalışmalar, insanların olası olan her durumda Sistem 1'i kullanmaya eğilimli olduklarını, Sistem 1'i kullanabilecekleri her durumda Sistem 2'yi tercih etmekten kaçındıklarını ve böylece enerjiyi idareli kullanmayı tercih ettiklerini göstermektedir<sup>34,37</sup>. Deneyimli hekimler, örüntülerini oluşturmuş oldukları için çoğunlukla Sistem 1'i kullanmaktadır. Yeni mezun hekimler ve tıp öğrencileri ise daha çok Sistem 2'yi kullanmakta, deneyim kazandıkça örüntülerini oluşturmakta ve Sistem 2'yi daha az kullanır hale gelmektedir<sup>34</sup>.

İkili işlem teorisinde deneyim kazandıkça Sistem 2 kullanımının azalması sürecini daha iyi anlayabilmek için "yetkinliğin dört aşaması" olarak bilinen model incelenebilir<sup>34</sup>.



**Şekil 2.7.** Yetkinliğin dört aşaması-Bate L, 2012'den uyarlanmıştır<sup>34</sup>.

Yetkinliğin dört aşaması, Şekil 2.7<sup>+++</sup>'de yer aldığı gibi bilinçli yetersiz (*consciously incompetent*), bilinçli yeterli (*consciously competent*), bilinçsiz yeterli (*unconsciously competent*) ve bilinçsiz yetersiz (*unconsciously incompetent*) olarak belirlenmiştir. Bu model yetkinlik gerektiren herhangi bir alana (AİK'teki doğru reçeteleme becerisi gibi) uygulanabilir olması yönüyle önemlidir<sup>40</sup>.

Bate ve arkadaşları, yetkinliğin dört aşaması ile ikili işlem teorisini harmanlayan bir yaklaşım ile deneyimin gelişme aşamalarını irdelemiştir<sup>34</sup>. Yetkinliğin dört aşamasında, yeni bir beceriyi öğrenme döneminde verilen görev ne olursa olsun, o kişi o işi daha önce hiç yapmadığı için bu dönemde kişi bilinçli yetersizdir<sup>+++</sup>. Amaca yönelik ve bilinçli öğrenmenin gerçekleşebilmesi için Sistem 2 sürecinin işlemesi ve görev hakkında bilgi ve becerinin kazanılması gerekir. Öğrenme süreci başladığında kişi halen Sistem 2'yi kullanmasına rağmen bilinçli yeterli hale gelir<sup>34</sup>.

Kişi öğrenmiş olduğu/ yetkin olduğu görevi ile ilgili uygulama yaptıkça otomatikleşir. Kişi bu dönemde bilinçsiz yeterlidir. Otomatikleşme gerçekleştiği için Sistem 1 süreci işlemektedir. Uygulama yaparak tekrarı artırmak burada Sistem 2'den Sistem 1'e geçişi sağlamaktadır<sup>34,41</sup>.

Kişi sürekli Sistem 1'de kaldığı zaman hatalar meydana gelebilmekte ve bu da kişiyi bilinçsiz yetersiz hale getirmektedir (Hata örneği: yanlış hatırlama). Eğer kişi çaba gerektiren, bilincin yer aldığı Sistem 2 değerlendirmeyi aktif hale getirir ise hatasının farkına vararak tekrardan bilinçli yetersiz hale gelmekte, Sistem 2'yi kullanarak Sistem 1'i kontrol etmek suretiyle eylemini doğrulayabilmekte ve böylece bilinçli yeterli hale gelebilmektedir<sup>34</sup>.

Hataların en çok Sistem 1'de meydana geldiği bilinmektedir. Bu nedenle tamamen Sistem 1'i kullanmak uygun değildir. Zaman zaman akılcı geçersiz kılma gibi Sistem 1'den Sistem 2'ye geçişler yapılarak doğrulamalar yapılması hataları azaltacaktır<sup>34</sup>.

---

<sup>+++</sup> Şekil bir önceki sayfada yer almaktadır.

<sup>+++</sup> Kişi karşısına çıkan yeni bir konu hakkında bilinçli yetersiz değil bilinçsiz yetersiz durumda da olabilmektedir. Bu aşamada kişi ne o konuyu bilmektedir ne de o konu ile ilgili eksiğinin farkındadır. Bu nedenle kişinin öğrenme ile ilgili bir çabası da bulunmamaktadır. Kişiyi konu ile ilgili bilgi verilerek eksikliğini farkına varması sağlanır ise kişi bilinçli yetersiz düzeye erişebilir<sup>41</sup>.

Sistem 1 ve Sistem 2 ile yetkinliğin dört aşamasının irdelenmesinin ardından yani klinik karar verme sürecinin tanısal akıl yürütme ve karar verme aşaması tamamlandıktan sonra terapötik akıl yürütme ve bu süreçte etkili olan unsurların incelenmesi, sürecin yönetiminde akılcılığın sağlanmasına katkı sağlayabilmesi bakımından önemlidir.

Terapötik akıl yürütme ve karar vermenin nasıl gerçekleştiği ile ilgili olarak (Şekil 2.8)<sup>§§§</sup>, tanısal karar vermede rol oynayan örüntülerde olduğu gibi burada da hastalık senaryolarına uygun olası tedavi seçeneklerinin zihinde belirmesi durumu söz konusudur. Alanyazında “evoked set<sup>\*\*\*\*</sup>” olarak da ifade edilen, olası tüm seçeneklerin yer aldığı bu tedavi şemaları ya da tedavi listeleri terapötik akıl yürütme sürecini açıklayan modeldir. Tedavi şemaları, hastalık örüntüleri ile doğrudan ilişkili olup hekimin deneyimleri doğrultusunda oluşmaktadır<sup>30</sup>.

Tedavi şemaları kavramsal olarak ‘akla gelen’ tüm tedavi seçeneklerini içeren küme olmakla birlikte bu kavramın tedavi seçim sürecine uyarlanması, hastalık örüntüsü ile ilişkili ‘mevcut’ tüm tedavi seçeneklerini içeren küme olarak ifade edilmektedir. Buradan yola çıkarak kişilerin zihninde beliren olası tedavi seçenekleri kümesi, bireysel tedavi şemalarını oluşturmaktadır<sup>42</sup>.

Bireysel tedavi şemalarının oluşumunda; tıp öğrencilerinin gördüğü klinik ve farmakoloji dersleri, hekimlerin katıldığı kurslar, alanyazın bilgisi, deneyim ve ilaç endüstrisinin tanıtımları etkili rol oynamaktadır. Bireysel tedavi şemaları, hastalık örüntüsü ile ilişkili olarak iki ile beş arasında seçenek sunmaktadır. Eğer ki hastalıkla ilişkili tedavi kümesi bir tek ilaç ya da tedavi seçeneği içeriyor ise Şekil 2.8’de yer alan tedavi seçimi basamağı ortadan kalkmaktadır. Bireysel tedavi şemasının tek bir seçeneğe sahip olması ya da hiç olmaması ise hekimin o hastalık örüntüsü ile ilişkilendirebilmesine olanak tanıyan bilgi birikimine sahip olmaması ya da daha önce karşılaşmadığı bir durum olması nedeniyle tedavi şemasının tam olarak oluşturulamaması nedeniyle de gerçekleşebilmektedir<sup>43</sup>.

---

<sup>§§§</sup> Şekil bir sonraki sayfada yer almaktadır.

<sup>\*\*\*\*</sup> Evoked set, “uyarılmış set” gibi doğrudan bir çeviriye sahip olup burada anlaşılabilmesi için tedavi şemaları olarak ifade edilecektir.



**Şekil 2.8.** *Terapötik karar verme süreci 1-Denig P, 1992'den uyarlanmıştır*<sup>42</sup>.



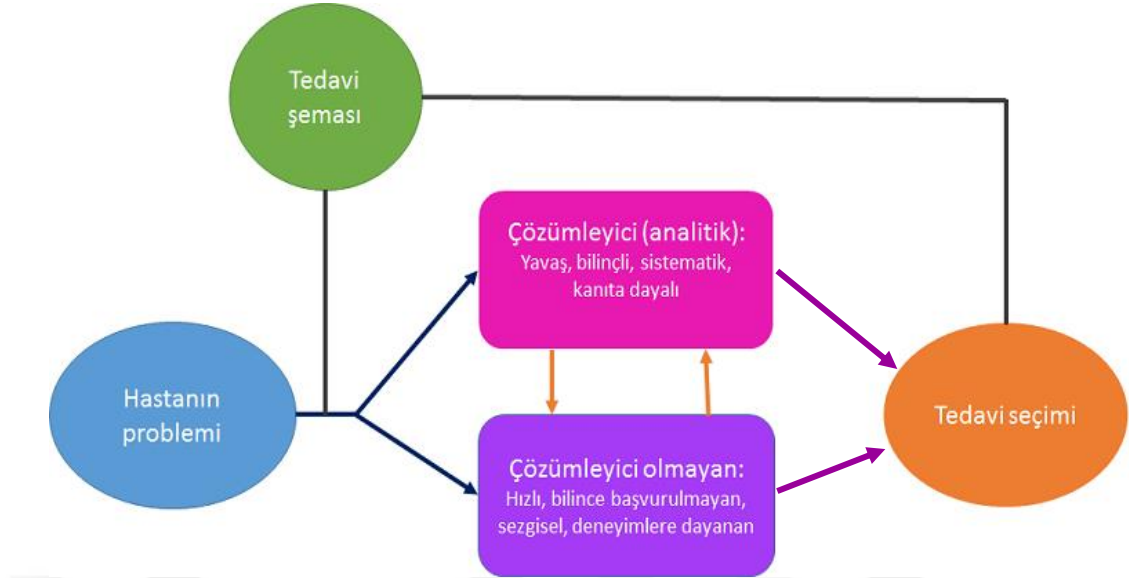
**Şekil 2.9.** *Terapötik karar verme süreci 2-Denig P, 1992'den uyarlanmıştır*<sup>42</sup>.

Tanı koyulmasını takiben hekimin zihninde tedavi şeması belirdikten sonra, hasta özelinde bu kümeden hangi ilacın nasıl seçileceği sorusu gündeme gelir. Bu seçim de tanısız karar vermede olduğu gibi iki yoldan gerçekleşebilir (Şekil 2.9): Aktif problem çözme ve alışlagelmiş (habitüel) /rutin (yani otomasyon)<sup>43</sup>.

Aktif problem çözmeye, tedaviden beklenen çıktılar, çeşitli tedavi seçenekleri için lehte ve aleyhte olarak ağırlıklandırılarak değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme yapılırken hekimin öncelikle 'ölçüt'lerini belirlemesi ve bu ölçütler içinde o tıbbi durum için hekime göre en önemli ölçütün ortaya konulması gerekmektedir. Sonrasında ise hekim, tedavinin etkililiğini ve muhtemel yan etkileri değerlendirip olası her tedavi seçeneği için tedavi şemasına bakarak beklenen çıktılarının uygun olup olmadığını öngörmeye çalışmaktadır<sup>42,43</sup>.

Tedavi seçenekleri arasında seçim yaparken, önceliklendirme yöntemi kullanılmaktadır. Burada karar verici rolünde olan hekim, en önemli ölçütünü belirlemekte (kendine göre en önemli) ve belirlediği bu ölçüte yönelik en iyi sonucu/çıktıyı verebilecek tedaviyi seçmektedir. Hekimden hekime ve problemden probleme ölçütler ve tedaviden beklenen çıktılar değişebilmektedir. Aktif problem çözenin iyi bir kararla sonuçlanabilmesinin, ölçütlerin doğru belirlenmesi ve önem sıralamasının doğru yapılmasına ve tedaviden beklenen çıktılarının doğru belirlenmesine ve ölçütler ile doğru ilişkilendirilmesine bağlı olduğu unutulmamalıdır<sup>42</sup>.

Tedavi seçimi yapılırken kullanılan diğer yol alışıl gelmiş yol olarak karşımıza çıkmaktadır. Hekim sıklıkla karşılaştığı bir olguda, tanısal karar vermede olduğu gibi, aktif problem çözmeyi tercih etmemektedir. Hekimin kullandığı bu yol iki şekilde oluşabilir. İlki, akılcı sürecin işlemesi sonucunda gerekçelere dayandırılarak oluşturulmuştur. İkincisinde ise hekim, genel kabul görmüş kuralları (*rules of thumbs*) sorgusuz sualsiz kabul ederek yani belli bir gerekçesi olmaksızın akılcı düşünme sürecini işletmeden bu rutini benimsemiştir<sup>43</sup>.



**Şekil 2.10.** Terapötik karar verme sürecinin varsayımsal modeli-Richir M, 2008'den uyarlanmıştır<sup>16</sup>.

Tanısal karar verme ve terapötik karar verme süreçlerinin benzerliğine dayanarak, varsayımsal bir terapötik karar verme modeli oluşturulmuştur (Şekil 2.10). Varsayımsal olan bu modele göre, hastaya tanı konulmasının ardından, tanıyla ilgili hekimin hafızasından bir ya da daha fazla tedavi şeması çağrılmaktadır. Doğru tedavinin saptanması için çözümleyici olan ya da çözümleyici olmayan (analitik süreç ya da analitik olmayan süreç)<sup>\*\*\*\*</sup>, bazen de her ikisi birden devreye girmektedir. Zihinde beliren tedavi şemaları, hekimlerin deneyimleri ile oluşması yönüyle sezgisel süreci betimlemektedir. Tedavi şemalarında belirli hastalar için yapılan değişimlerin (ilacın dozunu, veriliş yolunu değiştirme gibi) yanı sıra bireysel tedavi şemalarının olmadığı ya da yetersiz kaldığı durumlarda ise çözümleyici sürecin ön planda olduğu süreç başlamaktadır<sup>30</sup>. Ayrıca seçilmiş tedavi ve bu tedavinin yapacağı katkılarla mevcut olan tedavi şemaları değiştirilebilmekte veya yeni tedavi şemaları oluşturulabilmektedir<sup>30</sup>.

<sup>\*\*\*\*</sup> Terapötik karar verme süreci, tanısal karar verme sürecine benzemektedir. Bununla birlikte alanyazında hakkında daha az çalışma olması ve daha az anlaşılmiş bir süreç olması nedeniyle terapötik karar verme sürecinde Sistem 1 ve Sistem 2'den söz edilmemektedir<sup>16</sup>.

Klinik karar verme sürecinin anlaşılması ile AİK ilkelerinin bu bilgiler doğrultusunda incelenmesi, AİK'in daha iyi anlaşılacak hekimlik uygulamaları içerisine yerleştirilmesini kolaylaştırabilmektedir. Klinik karar verme sürecinin incelenmesi, özellikle "transfer effect"<sup>44</sup> olarak bilinen, öğrenilenlerin uygulamaya geçirilebilmesine yardımcı olabilmesi bakımından önemlidir. AİK eğitimleri sonrasında öğrenilenlerin uygulamaya geçirilememesi ile ilgili olarak, insanların bilgiyi budama yönünün göz ardı edilmesi suçlanabilir. Bu aşamada AİK'de de yüksek kalitede karar alınmasının gerekliliği<sup>6</sup>, insan doğası ile çelişmekte ve AİK'in hekimlik uygulamalarına yerleştirilebilmesini zorlaştırabilen bir etmen olma ihtimalini artırmaktadır.

Klinik karar verme sürecinin incelenmesinin ardından AİK adımları bu yeni bakış açısıyla değerlendirilir ise; AİK'te yer alan adımlar (Şekil 2.3), "hastanın probleminin tanımlanması"<sup>6</sup> ile başlamakta olup tanısal karar verme sürecini de içine almaktadır. Bununla birlikte tanısal karar verme sürecinin son adımı olan tanı kısmını içermekte, doğası itibari ile semptomdan tanıya değil tanıdan tedaviye olan süreci sistematik olarak ele almaktadır. AİK'in ilk adımı tanısal karar vermeyi içermekte olup ikinci adım tanısal karar vermeden terapötik karar vermeye geçiş adımı olarak değerlendirilebilir. Bu yönüyle iki karar verme sürecini birbirine bağlaması ile eşsiz, sürecin akılcılığını sağlaması yönüyle de önemlidir. AİK üçüncü adım terapötik karar verme sürecinin tümünü içeren adım olup dördüncü adım reçete yazma becerisi ve ilişkili diğer becerileri içeren adım olup beşinci adım yine dördüncü adım ile kısmen bağlantılı ve temel olarak iletişim becerilerinin ön planda olduğu adımdır<sup>45</sup>. AİK altıncı adım ise hastanın tedaviye cevabına göre klinik karar verme sürecini tekrar başlatabildiği gibi diğer becerilerin kullanılmasını da gerektirebilmektedir.

Akılcı ilaç kullanımında yer alan K tedavi ya da ilaç listelerinin oluşturulması, terapötik karar verme sürecinin tümünü içeren adım olmasının yanı sıra bu yöntemin farklılık gösteren yönünü de oluşturmaktadır. AİK ilkeleri ile ilgili olarak yapılan araştırmalar, genellikle verilen eğitim ve anket veya uygulama yoluyla AİK ilkelerinin öğrenilip öğrenilememesi yani eğitimin etkililiği üzerine odaklanmıştır. AİK

ilkelerinin etkili olup olmadığı konusu ise geri plana itilmiştir<sup>24-28</sup>. Sınırlı ilaç listeleri üzerinden reçete yazma<sup>20</sup> ya da ölçütlerin kapsamlı oluşu gibi dolaylı çıktılar üzerinden AİK'in etkili olduğu varsayılmıştır. K ilaç listesi hazırlamanın etkililiği ile ilgili olarak, AİK ilkelerinin öğretilmesi aşamasında K ilaç listesi oluşturmanın etkililiğini de ortaya koymak için kuramsal olarak K ilaç listesi kavramının öğretilmesinin ardından öğrenciler iki gruba ayrılarak grubun biri sık görülen hastalıklar için K ilaç listesi hazırlamak ile görevlendirilmiştir. K ilaç listesini hazırlayan öğrenciler yalnızca kuramsal olarak K ilaç listesi kavramını bilen öğrencilerle karşılaştırıldığında, K ilaç listesi hazırlayan grupta hastaların tedavi maliyetlerinin daha düşük olduğu ve hekimlerin reçete yazma konusunda kendilerine olan güvenin arttığı ortaya konmuştur. K ilaç listesi hazırlayan grup ayrıca temel ilaç listesi kavramını daha iyi anlayabilmiştir<sup>46</sup>. K ilaç listesi hazırlamak ile ilgili olarak eğitimlerdeki tecrübelerin gözden geçirildiği bir makalede, K ilacı seçmenin ön planda yapılan etkinlik olması nedeniyle ilacın hastaya uygunluğu, ilacın dozlamı ve tedavi süresi gibi bilgilerin yanı sıra ikinci seçenek ilacın seçimi gibi bölümlerin yeterince vurgulanmadığı ya da eğitimler esnasında zaman kısıtlılığı nedeniyle arka plana itildiğinden bahsedilmiştir. Öğrencilerden alınan geri bildirimler ise birçok ilaç firmasına ait müstahzarlar içerisinde ilaç maliyeti hesabı yapmanın zorluğu ve K ilacın hastaya mı hastalığa mı göre yapılması gerektiğini anlamadıkları yönünde olmuştur<sup>47</sup>. K ilaç listesi hazırlama sonrasında öğrencilerden geri bildirim alınan bir başka çalışma, geniş kapsamlı geri bildirimleri ve öğrencilerin özellikle K ilaç listesi hazırlama eğitiminde yaşanan eksikliklere ve olumsuz yönlerine dair verdikleri ipuçları (içeriğin azaltılması, daha az stresli hale getirilmesi, basitleştirilmesi, daha fazla açıklama yapılması gerekliliği) sayesinde etkili müdahalelerin yapılabilmesini sağlaması açısından önemlidir<sup>48</sup>.

İlaç seçimi yapabilmeyi kolaylaştıran ve akılcılığını sağlayan sistematik yaklaşım sağlaması yönüyle AİK iyi bir model sunmaktadır. Bununla birlikte AİK altı adım modeli, alanındaki tek yöntem değildir. Alanyazında STEPS, sekiz adımlı yaklaşım ve matris modeller ön plana çıkan yöntemler olup bu gibi yöntemlerin türevlerine rastlamak da mümkündür.



STEPS, İngilizce (*Safety-Tolerability-Effectiveness-Price-Simplicity*) akronimi ile tanınan ve ilaç seçiminde göz önüne alınması gereken ölçütleri güvenilirlik-tolere edilebilirlik-etkililik-maliyet-basitlik olarak altı ana başlıkta toplayan bir yaklaşımdır. Reçete edilecek ilaçların seçimi, ilaç listelerinin oluşturulması ve yeni ilaçların değerlendirilmesi gibi alanlarda sıklıkla kullanılması yönüyle dikkate değerdir<sup>49,50</sup>.

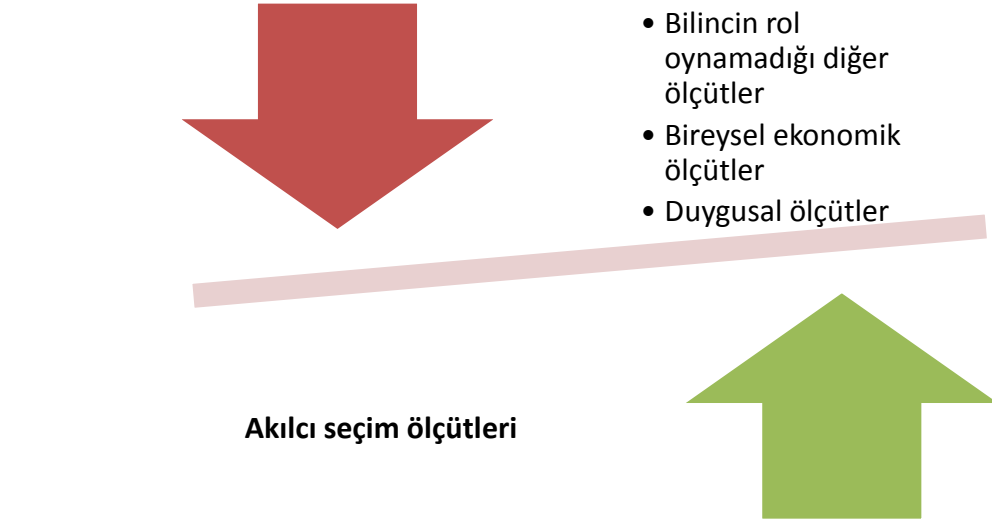
STEPS akroniminde yer alan ölçütler incelendiğinde, güvenilirlik ölçütü içerisinde ilaçların yan etki profili; tolere edilebilirlik ölçütü içerisinde ilacın hastanın yaşam kalitesini etkileyerek hastanın uyuncunu bozan durumlar; etkililik içerisinde verilecek ilacın istenilen sonlanım noktalarına ulaştırıp ulaştıramaması ve hastada kullanılması durumunda ilaçtan beklentileri karşılayıp karşılayamaması; maliyet ile ilacın hastaya ve sağlık hizmetlerine getirdiği ekonomik yük; basitlik ölçütü ile ise hastanın uyuncunu artırmaya yönelik olarak en basit tedavi rejimi olup olmaması değerlendirilmektedir<sup>49,50</sup>. STEPS, standart bir yaklaşım sunan ve kolaylıkla hatırlanabilmesi bakımından kullanışlı olmakla birlikte değerlendirme ölçütleri bakımından eksiklikler içerdiği yönünde görüşler bulunan bir yaklaşımdır. Bu nedenle STEPS'e ek adımlar eklenmesinin önerilmesi ya da bazı adımların değiştirilebilmesi söz konusu olup geliştirilmesi gereken bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>50,51</sup>.

İlaç seçim ölçütleri sunan bir diğer model olan sekiz adımlı yaklaşım, DSÖ'nün altı adım modeline "ilaç maliyetinin göz önüne alınması" ve "reçeteleme hatalarının engellenmesi için bilgisayar ve diğer araçların kullanılması" adımlarının eklenmesini önermektedir<sup>52</sup>. Bu yönüyle sekiz adımlı yaklaşım, kendi başına yeni bir yaklaşım sunmaktan ziyade var olan yaklaşımın eksik olan kısımlarını tamamlamaya yönelik olarak hazırlanmıştır. AİK'in altı adımı içerisinde maliyet, ana adım olmamakla birlikte Şekil 2.5'te görüldüğü gibi alt bir ölçüt olarak yer almaktadır<sup>6</sup>. Sekiz adımlı yaklaşımda maliyetin ana adım olarak yer alması, özellikle kronik hastalığı olan bireylerin en az üçte birinin uyuncunu etkileyen bir unsur olarak hekimlerin göz ardı ettikleri ya da yeterince önem vermedikleri bir ölçüt olması nedeniyle ön plana çıkartılması gerekliliğine dayanmaktadır<sup>52,53</sup>. Reçeteleme hatalarının önlenmesine

yönelik araçların kullanımı ise nesnel ve kanıta dayalı kaynakların kullanımının sağlanması ile hekimlerin bilgilerinin güncellenmesine yönelik bir öneridir. Kullanılması önerilen araçlar, tedavi rehberleri ve İlaç Bilgi Sistemleri olarak belirlenmiştir<sup>52</sup>.

İlaç seçiminde kullanılabilen bir başka seçenek olarak matris modeller bulunmaktadır. Matris (*matrix*), kelime olarak “ana rahmi” anlamına sahip olup matris model ifadesi ile bu kelimenin mecazi (*metaphoric*) kullanımı söz konusudur<sup>54,55</sup>. Matris ile ifade edilmek istenen, karar vermeyi tekrarlanabilir ve saydam hale getirmek ve karmaşık ve belirsiz durumlarda rehberlik sunmaktır<sup>55</sup>. Karar vermede matrislerden yararlanma (karar matrisi tekniğini kullanma), basit olması ve kolay kullanılabilmesinin yanı sıra karar verme sürecini akılcı ve saydam hale getirilmesini sağlamaktadır. Bu yönüyle matris modellerin temel aldığı yöntemi oluşturmada, ayrıca bu modellerin ortaya çıkış nedenini de açıklamaktadır<sup>56,57</sup>. Matris modellerde ilaç seçiminde rol oynayan ölçütlerin önemi ve sürecin saydamlığı vurgulamaktadır. Bu nedenle öncelikle ilaç seçimini etkileyen olası ölçütler incelenmekte, sonrasında ise bu farkındalığın üzerine matris modeller inşa edilerek modellerin akılcılığı savunulmaktadır<sup>58</sup>.

İlaç seçimi yapma aşamasında yer alan etmenler, esasında herhangi bir karar verme sürecinde yer alanlardakinden farklı değildir. İlaç seçimi yapmak amacıyla karar vermek, akılcı seçim ölçütlerinin yanı sıra duygusal, bireysel ekonomik ve hatta bilincin rol oynamadığı ölçütlerin de yer aldığı karmaşık bir süreçtir<sup>56</sup>.



**Şekil 2.11.** Karar verme sürecinde etkili olan ölçütler<sup>58</sup>.

İlaç seçimini etkileyen ölçütler içerisinde duygusal, bireysel ekonomik ve bilincin rol oynamadığı ölçütler, akılcı seçim ölçütleri içerisinde yer almamaktadır (Şekil 2.11). Duygusal ölçütler, kişisel deneyimlerin ön planda olduğu ve bu deneyimler sonucunda sabit bir fikrin oluşması ile sonuçlanması olası ölçütler olarak da algılanabilir. Deneyimler sonucu belirli fikirlerin oluşması olumlu gibi gözükse de, deneyimin ne hakkında ve nasıl oluştuğunun akılcılığı belirleyen temel unsur olması ve oluşan fikrin değiştirilmesinin zorluğu nedeniyle akılcı bir ölçüt olarak ele alınması mümkün olmamaktadır. Duygusal ölçütler içerisinde sanayi temsilcileri ile yaşanan olumlu ya da olumsuz deneyimler, ilaç ile ilgili yaşanan olumsuz deneyimler ve kültürel farklılıklar<sup>\*\*\*\*</sup> sayılabilir. Bireysel ekonomik ölçütler, özellikle reçete yazma sürecinde ödüllendirilmenin bulunurluğu, diğer bir ifadeyle kişinin bireysel bir kazancının söz konusu olması durumunda nesnel davranmasının beklenmediği bir ölçüt olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilincin rol oynamadığı ölçütler, akılda oluşan

<sup>\*\*\*\*</sup> Kültürel farklılıkları açıklamak için kan basıncı düşük olan bir hasta üzerinde hekimlerin yaklaşım farklılığı örnek gösterilebilir. Alman bir hekim kan basıncı düşük olan hastaya ilaç reçete etmeyi tercih ederken, İngiliz bir hekim egzersiz yapmasını ve tuz tüketimini artırmasını önerebilir. Amerikan bir hekim ise sigorta şirketini arayarak hastanın kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olduğunu, bu nedenle sigorta primlerinde indirim yapılmasını talep edebilir. Bu örnek kültürel farklılıkların net olarak ortaya konduğu güzel bir örnektir. Bu durum seçilen ilaçlar üzerine de etkili olmaktadır<sup>58</sup>.

“tedavi şemaları-evoked set” ile ilişkilendirilen ölçütlerdir<sup>58,59</sup>. Tedavi şemalarının oluşumunda hekimlerin katıldığı kursların, alanyazın bilgisinin, deneyimin, hekimin aldığı eğitimin ve ilaç endüstrisinin tanıtımlarının etkili rol oynaması ve bu şemaların bilinçli olarak oluşturulmaması nedeniyle dış etkilere açık olması, bu ölçütün akılcı seçim ölçütleri içerisinde dahil edilmemesinin nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>43</sup>. Tedavi şemalarının etkiye açık olması, ilaç firmalarının sıklıkla kullandığı bir pazarlama stratejisi olarak ön plana çıkmaktadır. Firmaların hekimlere hediye olarak verdikleri not defteri, kalem vb. malzemelerin yanı sıra hekimlere gönderdikleri bilgilendirme içerikli mesajlara ya da e-postalara pazarlamak istedikleri ürünleri görünür olarak koymaları gibi “tedavi şemalarına etki etme” taktiği olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>58</sup>.

Herhangi bir karar verme sürecinin akılcılığından bahsedebilmek için bu süreçte rol oynayan ölçütlerin irdelenmesi ve akılcı kararların ancak akılcı seçim ölçütleri var ise gerçekleşebileceği unutulmamalıdır. Görüş birliğine varılması gereken nokta, ilaç seçimi gibi karmaşık ve diğer insanların etkilendiği karar verme süreçlerinde akılcı seçim ölçütleri haricindeki diğer faktörlerin dışlanması gerektiğidir.

Alanyazında ilaç seçim araçları olarak karşımıza çıkan üç farklı matris model çıkmaktadır: SOJA (*The System of Objectified Judgement Analysis / Tarafsızlaştırılmış Yargı Analizi Sistemi*), InforMatrix ve STEPS\* (*Safe Therapeutic Economic Pharmaceutical Selection / Güvenli Terapötik Ekonomik İlaç Seçimi*)<sup>57,58,60</sup>. Bu matris modellerden SOJA ve InforMatrix, ortaya çıkışı bakımından 90lı yıllara dayanması ve Hollanda’da geliştirilmesi bakımından AİK ile paralellik göstermektedir<sup>57</sup>. STEPS\* ise Kuzey İrlanda’da geliştirilmiş ve ortaya çıkışı 2000li yıllara dayanan, SOJA ve InforMatrix’ten geliştirilmiş bir matris modeldir<sup>60</sup>.

Matris modeller, AİK ile benzer fikirlerin ürünü olarak ortaya çıkan, ilaç seçiminde akılcılığın sağlanamaması ve kanıta dayalı tıp ilkelerinin ilaç seçimlerine yansımaması nedeniyle gereksinime yönelik olarak geliştirilmiştir. Klinik rehberlerde yer alan önerilerin hayata geçirilememesi, rehberlerin hazırlanma aşamasında alanında yetkin kişilerin saydamlığının her zaman sağlanamaması ve bu nedenle rehberlerin

eleştirilmesi gibi nedenler, matris modellerin karar verme aşamasında akılcılığı ve saydamlığı ön plana çıkarması ile aşılabilecek problemler olarak görülmüştür<sup>56</sup>.

Matris modeller içerisinde, alanyazında en çok yayını bulunan ve bu nedenle en iyi anlaşılana SOJA'dır. SOJA, formüller hazırlamak amacıyla ilaç seçimi yapmayı kolaylaştırmak için hazırlanmış olup AİK ilkelerine benzer ilaç seçim ölçütleri içermesi ve birinci basamak sağlık hizmetleri için geliştirilmiş olması yönüyle de önemlidir. SOJA'da ilaç seçimi, endikasyondan ziyade ilaç ağırlıklıdır. İlacı değerlendirmeye yönelik ölçütler Şekil 2.12'de yer almaktadır. Bu ölçütlerin değerlendirilmesi, alanında uzman davetli katılımcıların en az 6 ay süren alanyazın taraması sonrasında yapılan panelde oylama ile yapılmaktadır. Değerlendirme, ölçütlerin varsayımsal bir 'ideal' ilaç üzerinden görelî ağırlıklandırması kullanılarak yapılmaktadır. Panelde uzmanların yaptıkları değerlendirmelerin geri bildirim olarak verilmesi ile karar verme sürecinin saydamlığı da sağlanmakta ve alanında uzman kişilerin ortak kararı sonucunda ilaçlara ait ölçüt ağırlıklandırması belirlenmektedir. Bir sonraki aşamada SOJA'da ilaç seçimi, etkileşimli (interaktif) bir program aracılığıyla kullanıcıların bu belirlenmiş ölçütler üzerinden kendi puanlamalarını yapmaları ile gerçekleşmektedir (örneğin programda etkililik ölçütü 15 puan olarak belirlenmiş ise kullanıcı bir ilacı bu ölçüt üzerinden 15 puan ve altı olacak şekilde puanlandırabilir.)<sup>58,59,61</sup>. Kullanıcı her bir ölçüte ait alanyazın bilgisine de bu programda içerisinde ulaşabilmektedir<sup>56</sup>.



**Şekil 2.12.** SOJA’da ilaç seçim ölçütleri<sup>59</sup>.

Matris modellerden InforMatrix, belirli bir endikasyonda ilk seçenek ilaç ya da ilaçları akılcı bir yolla seçebilmeyi sağlama amacıyla kullanılmaktadır. InforMatrix’te ilaç seçiminde kullanılan ölçütler altı ana başlıkta toplanmış olup etkililik, güvenilirlik, maliyet, kullanım kolaylığı, tolerans ve uygulanabilirlik olarak belirlenmiştir. Bu altı ana ölçüte ait alt başlıklar alanında yetkin kişilerce belirlenmiş olup SOJA’dan farklı olarak alt ölçüt belirlenmesi ve alanyazın taraması ile elde edilen bilgilerle üzerinde uzlaşılan bir belge hazırlanması gibi bir yıllık bir süreçte tamamlanmaktadır. Bu süreçte alanında yetkin kişilerin belge üzerinde fikir alışverişi ve görüş bildirmeleri ile hem uzlaşma hem de sürecin saydamlığı sağlanmaktadır. SOJA’daki gibi etkileşimli bir programı da bulunan InforMatrix, boş bir matrisin kullanıcı tarafından doldurulması ile yapılmaktadır. Kullanıcı, ilgili alanyazın bilgisi belgesinden faydalanarak öncelikle ölçütlerin ağırlıklandırmasını yapmakta sonrasında ise ilaca göre bu ölçütleri puanlamaktadır<sup>57</sup>. SOJA’dan farklı olarak ölçütlerin ağırlıklandırılmasının belirlenmemiş olması, kullanıcıyı ilaç seçimi sürecine daha fazla dahil etmekte ve zaman alıcı olmasına neden olmaktadır<sup>57,61</sup>.

SOJA, birinci basamak sağlık hizmetlerine uygulanabilir oluşu, ilaç seçim sürecinin daha hızlı yapılabilmesine olanak tanınması ve formüller oluşturmak için daha kullanışlı olması yönüyle ön plana çıkarken; InforMatrix, sürecin ilaç değil hastalık

odaklı ilerlemesi, kullanıcıların ilaç seçim sürecinin büyük kısmında karar verici olması nedeniyle daha yetkin kişilerce kullanıma uygun olması ve daha zaman alıcı bir uygulama olması yönüyle ön plana çıkmaktadır<sup>61,62</sup>.

STEPS\* ise SOJA ve InforMatrix modellerinin birleşiminden oluşmuş ve alanyazında en az bilinen matris model olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik değerlendirme, risk değerlendirmesi, bütçe etki analizi ve son edinim (nihai tedarik) seçimi olmak üzere dört aşamada ilaçların değerlendirilmesi sürecini içeren STEPS\*, klinik değerlendirme aşamasında SOJA'ya benzer bir süreci işletmekte fakat bu süreç alanında yetkin kişiler olarak ilaç sanayi temsilcilerini ve pratisyen hekimleri de dahil etmektedir. Risk değerlendirmesi aşamasında ilacın hasta tarafından kullanılması aşamasında güvenliliğini etkileyen unsurları incelemesi yönüyle farklılık göstermekte olup bütçe etki analizi aşamasında ilacın maliyeti irdelenmekte ve sağlık harcamalarına getireceği yük hesaplanmaktadır. Bu üç aşamayı geçerek son edinim seçimi aşamasına gelebilen ilaçlar, terapötik sınıfının özelliklerini yansıtıp yansıtmamasına göre son bir değerlendirilmeden geçmektedir<sup>60,63</sup>.

Matris modeller, alanyazın taramasını temel alan bir yaklaşımla ilaç değerlendirme sürecini başlatması ve ilaca ait yayın bulunma durumunu da ölçüt olarak ele alabilmesi yönüyle kanıta dayalı; ilaç seçiminde yer alan ölçütlerin, ilgili alanyazın bilgisinin ve etkileşimli program içerisinde ilacın değerlendirilmesine ait tartışmaları da kullanıcıya açık hale getirilmesi yönüyle saydamlığı; etkileşimli program aracılığıyla kullanıcıların bu modelleri kullanabilmesi ile uygulanabilir modeller olma özelliklerini taşımaktadır<sup>55,56</sup>.

Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri ve alanyazında yer alan türevleri, temel olarak ilaç seçim sürecinin doğru ve daha kolay yapılabilmesini amaçlamaktadır. Bu tür yöntemlerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması gibi bir uğraş alanı mevcut olmakla birlikte, ilaç seçim sürecinin sonucu olan reçete yazma ve bu davranışın incelenmesi ile geriye dönük müdahaleler yararlı olabilmektedir. Tümevarımsal ilerleyen süreci tündengelim ile incelemek de yapılacak müdahalelerin akılcılığını sağlayabilmesi bakımından önemlidir.

Reçete yazma; bilgilerin toplanması, değerlendirilmesi ve karar verilmesi eylemlerinin sonucu olarak, hekimin eczacıya yazdığı resmi bir istem belgesidir. İlaç endüstrisinin gelişmesi ve bilgi birikiminin artması nedeniyle her geçen gün artan ilaç sayısı, yaşam süresinin uzaması nedeniyle yaşlı popülasyondaki artış ve böylece zarar görmesi muhtemel hasta popülasyonunun artışı, reçeteleme hatalarından kaynaklanan davaların artışı gibi pek çok etmen reçete yazma sürecini hekim açısından daha da zorlu kılmaktadır<sup>45</sup>. Reçeteleme hataları, bu etmenler içerisinde önlenemez olmaları yönüyle ön plana çıkmaktadır. Reçeteleme hatalarına ilişkin yapılan bir çalışmada, incelenen reçetelerin %11'inde hata tespit edilmiştir. Yapılan bu hataların yoğunlaştığı noktanın ise ilaç dozunda yapılan hata olduğu görülmüştür<sup>64</sup>. Bir başka çalışmada ise hataların kapsamı daha geniş olarak yer almış ve yazılan reçetelerin %31'inde doz, %30'unda tedavi süresi, %20'sinde dozaj şekli, %13'ünde ise doz sıklığı konusunda hatalar olduğu görülmüştür<sup>65</sup>.

Reçeteleme hatalarına neden olan durumlar incelendiğinde ise çalışma ortamı, hekimin yer aldığı ekip, hekimin rutin görevleri ve iş yükü, hastaya bağlı nedenler ve bireysel nedenler ön plana çıkmaktadır<sup>66,67</sup>. Bireysel nedenler içerisinde ilacın dozunu bilmeme, ilacı ya da ilaç dozunu hastaya göre değiştirmeme, reçete edilen ilacın ilk defa reçeteye yazılıyor olması gibi bilgi ve deneyim eksiklikleri dikkati çekmektedir<sup>66</sup>. Bireysel nedenlerle yapılan reçeteleme hataları derlendiğinde, önlenemez hataların genel olarak ilaç ile ilgili bilgi eksikliği ve yeterli düzeyde reçete yazma alıştırmalarının yapılmamış olması ön plana çıkan unsurlar olmaktadır<sup>68,69</sup>. Yeni mezun hekimlerin %42'sinin kendini reçeteleme konusunda yeterli hissetmemesi de dikkat çeken bir diğer husustur<sup>70</sup>. Reçeteleme hatalarının tespit edildiği bir çalışmada bu hataların %8-10'unun yeni mezun doktorlar tarafından yapıldığı bulunmuştur<sup>71</sup>. Bu aşamada, hekimlerin kıdemlerine yani hekimlik pratiğini uygulama süreleri dikkate alınarak reçete yazma aşamasında dikkat ettikleri hususların karşılaştırıldığı bir çalışmada, hekimlerin kıdemli olma durumlarına göre reçete yazarken dikkat ettikleri ölçütlerin karmaşıklığının ve sayısının arttığı görülmüştür<sup>72</sup>. Bu durumda reçeteleme hatalarını azaltmaya yönelik girişimler için tıp eğitimi içerisindeki müdahaleler öncelik kazanmaktadır.



Tıp öğrencilerinin reçete yazma ile ilgili eksikliklerinin belirlenmesi müdahale için önemli bir aşamadır. Yapılan bir çalışmada öğrencilerin düşük yetkinlik gösterdiği alanlar, %80 oranında verilen endikasyon için doğru ilacı seçilmesinde, >%65 oranında ise tedavi süresi, ilaç formülasyonu, verilmesi gereken toplam ilaç miktarının hesaplanması ve ilaç dozuna karar verme olarak ön plana çıkmıştır<sup>73</sup>. Bu duruma yol açan nedenler ve yapılması gerekenler düşünüldüğünde, özellikle öğrenilen farmakoloji bilgisinin uygulamaya geçirilememesi yani “transfer effect” temel bir problem olarak tanımlanmış, çözüm önerisi olarak AİK ilkeleri ve K ilaç listeleri ile bireysel formüller hazırlanmasının reçeteleme davranışı üzerine olumlu etkileri olacağı öngörüsü önem kazanmıştır<sup>73</sup>. Son sınıf tıp öğrencilerinin farmakoloji alanında uygulama eğitimlerinin daha fazla olmalarını istemelerinin<sup>74</sup> yanı sıra eğitimleri süresince reçeteleme davranışı üzerinde etkili olabilecek ilaçların klinikte kullanımlarına yönelik dersler ile reçete yazma alıştırmaları gibi derslerin müfredatta yeterince yer almadığını ifade ettiklerine rastlanmıştır<sup>75</sup>. Öğrencilerin ilaçlar hakkında bilgi edindikleri kaynaklar incelendiğinde, sıklıkla kendi kaynak kitapları, kütüphane kaynakları ve İngiliz Ulusal Formülleri (*British National Formulary-BNF*) gibi basılı kaynaklara başvurdukları, internet sitesi tabanlı kaynakları<sup>§§§§</sup> ise nadiren tercih ettikleri görülmüştür<sup>75</sup>. Reçetelerde en sık yapılan hata olarak ön plana çıkan ilaç dozunda yapılan hata ile ilgili olarak tıp eğitimine yönelik anketi cevaplayan hekimlerin %87’si ilaç dozu hesaplama ile ilgili bir dersi 1-5 kere yaptıklarını, %9’u hiç yapmadıklarını ve yalnızca %4’ü 6-10 kere yaptığına dair bilgi vermiştir<sup>75</sup>. Yapılan değerlendirmeler reçetelerdeki hataları azaltmak için çözüm önerileri veriyor<sup>76</sup> olsa da reçete yazma gibi karmaşık bir eylemin tümünü ele alan müdahalelere yer verilmemesi, genelde reçete yazmaya kadar giden sürecin parçalar halinde ele alınması nedeniyle etkili müdahaleler yapılamamasını açıklayabilmektedir<sup>77</sup>. Bu aşamada DSÖ’nün Reçete Yazma Rehberi ve bu rehberin sunduğu altı adım modeli, sürecin tümünü ele alan yaklaşımı ile alanında etkili bir sistematik olarak önem kazanmaktadır<sup>78</sup>.

---

§§§§ Bu kaynaklar içerisinde Pubmed gibi alanyazın taramasının yapıldığı veri tabanlarının yanı sıra Google gibi arama motorları ya da ders notları, BNF de bulunmaktadır<sup>75</sup>.

Reçete yazma konusunda ya da daha genel kapsamıyla hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini AİK ilkeleri doğrultusunda ele almak ve AİK ilkelerinin yerleştirilmesine yönelik alıştırmalar yapılması aşamasında sık karşılaşılan hastalıklar üzerinden uygulamalar yapılması ve bireysel formüller hazırlanması önerilmektedir<sup>6</sup>. Sık görülen hastalıkların hangileri olduğuna ilişkin genel bir liste bulunmamaktadır. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik olarak alanyazında çeşitli çekirdek müfredat önerileri ve hastalık listeleri yer almakta<sup>45</sup> olup ülkemizde bu alanda Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (Ulusal ÇEP) yol gösterici olmaktadır<sup>79</sup>.

Ulusal ÇEP, tıp fakültesi sayısındaki hızlı artış ve her fakültenin olanaklarının ve eğitim anlayışının farklı olabilmesi, bu nedenle tıp eğitiminde ülke genelinde standart bir eğitim verilmesinin zorlaşması sorununa çözüm üretmek amacıyla oluşturulmuş bir çerçeve programıdır<sup>79</sup>. Ulusal ÇEP'in oluşumuna kaynaklık eden ve 1980li yıllara dayanan bu sorun, konuyla ilgili ilk somut adımın 2001 yılında Tıp-Sağlık Bilimleri Eğitim Konseyi tarafından özel bir komisyon kurulmasını ve ardından 2002 yılında ilk Ulusal ÇEP'in hazırlanarak 2003-2004 eğitim-öğretim yılında uygulamaya konulması ile çözülmüştür<sup>\*\*\*\*79</sup>.

Ulusal ÇEP, ana amacı "tıp fakülteleri başta olmak üzere tıp eğitimi ile ilgili tüm kurum ve kuruluşlara, mezuniyet öncesi tıp eğitimine yönelik, tıp eğitiminin ana dayanaklarının ve esaslarının ulusal ölçekte belirlendiği genel bir çerçeve sunulması; bununla, ülkemizdeki mezuniyet öncesine yönelik tüm eğitim uygulamalarında uluslararası tıp eğitimi ilke ve yaklaşımları doğrultusunda belirli bir standardın sağlanması" olan<sup>79</sup> ve tıp fakültelerinin eğitim programlarını hazırlarken göz önüne aldıkları, asgari gereksinimlerin yanı sıra gereksiz bilgi yükünü azaltmayı da hedefleyen bir programdır.

Ulusal ÇEP, mezuniyet öncesi tıp eğitimini dört ana bileşene ayırarak incelemektedir<sup>79</sup>: Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminin Amacı ve Ulusal Yeterlikler Çerçevesi, Semptomlar ve Durumlar Listesi, Çekirdek Hastalıklar / Klinik Problemler Listesi ve Temel Hekimlik Uygulamaları Listesi. Bu bileşenler içerisinde yer alan

---

\*\*\*\* Güncel Ulusal ÇEP 2014 yılına aittir<sup>79</sup>.

“Çekirdek Hastalıklar / Klinik Problemler Listesi” içerisinde “Tanı koyabilmeli, Tedavi edebilmeli” olarak yetkinlik düzeyi belirlenmiş ve kısaca TT olarak ifade edilen hastalıklar, birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan ya da çalışacak olan hekimler için tedavisinden sorumlu olunan hastalıkları belirlemektedir<sup>79</sup>.

Bu tez çalışması kapsamında, AİK ilkelerinin yaygınlaştırılmasını ve yerleştirilmesini sağlamak üzere, bireysel formüller oluşturmayı teşvik eden ve kolaylaştıran bir kitap hazırlanması amaçlanmıştır. Bu kitap, hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini yönetmede yeterli deneyime sahip olmayan ve hata yapmaya en elverişli hekim gruplarına yönelik olarak birinci basamak sağlık hizmetleri için hazırlanmıştır. Böylece kitabın olası kullanıcı kitlesinin artırılması ve kitabın reçetelere yansıyan hataların azaltılmasına yardımcı olması sağlanacaktır. Kitap, bireysel formüller hazırlanmasına hem rehberlik hem de kaynaklık etmesi için sunuş biçimi olarak bir çalışma kitabı (*study guide*) olarak tasarlanmıştır. Çalışma kitabı şekline uygun olarak bilgi içeriğinin az ve seçilmiş olması ile belirli alanları vurgulayıcı özellikte olması<sup>80</sup>, karar verme sürecinde yer alan sınırlandırılmış akılcılık ile bağdaşması<sup>34</sup> ile kullanıcı dostu bir sunuş biçimi oluşturması hedeflenmiştir. Yine çalışma kitabının kişilere belirli başlangıç noktaları sağlayarak deneyim geliştirmesine olanak sağlaması ve kişilerin bağımsız öğrenebilmesini destekleyen yönlendirmeler içermesi<sup>80</sup>, kişilerin AİK ilkelerini uygulayarak bireysel formüller hazırlayabilecekleri boş alanlar içermesi ve belirli alanlarda kullanıcıları araştırmaya yönlendirmesi açısından Reçete Yazma Rehberi<sup>6</sup> için iyi bir uygulama alanı olabilmektedir. Kitabın kullanıcı kitlesi göz önüne alındığında, tıp öğrencileri en önemli müdahale grubunu oluşturmaktadır. Tıp öğrencilerinin henüz tedavi şemaları oluşmamış hekim adayları olduğu göz önüne alındığında, bu tedavi şemalarının olabildiğince akılcı unsurların etkisi altında oluşması ve akılcı olmayan diğer etmenler ile karşılaşmadan bu şemaların oluşturulmasını sağlamak amaçlanmıştır. Ayrıca böyle bir çalışma kitabı ile tıp öğrencisinin hasta ile karşılaşmadan önce sürecin benzetimi (simülasyonu) yoluyla sürecin deneyimlenmesi, hekimlik pratiğinde gerçek hastalar ile karşılaşmadan önce duruma hazırlıklı olmalarını sağlaması yönüyle de önemlidir. Böylece yeni mezun hekimler, daha önceden deneyimledikleri bir durum ile karşılaştıklarında daha az

kaygılı ve daha akılcı davranabilecekleri gibi bu çalışma kitabına başvurarak daha önceden vardıkları kararlar üzerinden değerlendirme yaparak hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini daha hızlı, kontrollü ve güvenli yapabilmeleri sağlanmış olacaktır. Kitabın diğer kullanıcı kitlesi olarak birinci basamakta çalışmakta olan hekimler için ise temel amaç AİK konusunda ve kitap içeriğinde yer alan hastalıklar konusunda farkındalık oluşturmaktır. Bu çalışma kitabı ile birinci basamakta çalışan hekimlerin bilgilerini gözden geçirme ihtiyacı duymaları ve kitap içerisinde yer alan bilgiler sayesinde bilgilerini yenileme fırsatı bulmaları sağlanabilecektir. Bilgiye erişimde çevrimiçi kaynakların ön planda olması ve kitabın bu kaynaklara kıyasla pasif bir araç olarak kalması nedeniyle kullanımının az olacağı öngörüsü bulunmakla birlikte yapılan çalışmalar özellikle öğrencilerin basılı kaynak kullanımını tercih ettiğini ortaya koymuştur<sup>75</sup>. Böylece basılı kaynak gereksiniminin ve kullanımının halen güncelliğini koruduğu anlaşılmaktadır.

Tez çalışması olarak hazırlanan bu çalışma kitabı, hastanın tanıdan tedavisine kadar olan karmaşık süreci ele alması, mevcut bir sorun olan AİK ilkelerinin yerleştirilmesini ve yaygınlaştırılmasını sağlaması ve bireysel formüller oluşturulmasını kolaylaştıran ve teşvik eden basılı bir kaynak olarak alanında bir ilki gerçekleştirmektedir. Bilgiye ulaşmak kadar bilgiyi kullanışlı hale getirmenin önemli ve zor olduğu günümüz şartlarında bu çalışma kitabının hekim dostu bir çözüm olacağı öngörülmektedir.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Yöntem

#### 3.1.1. Ulusal Çekirdek Eğitim Programının İncelenmesi ve Endikasyonların Seçimi

Bu tez çalışması ile hazırlanan çalışma kitabında yer alacak içeriğin belirlenmesi için öncelikle Ulusal ÇEP'in incelenmesine karar verilmiştir. Ulusal ÇEP, tıp fakültelerinin kullanımına hazır olarak sunulan bir eğitim programından ziyade tıp eğitim programları hazırlanırken göz önüne alınması gereken bir çerçeve programdır<sup>79</sup>. Ulusal ÇEP, mezuniyet öncesi tıp eğitimi dört ana bileşene ayırarak incelemektedir: Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminin Amacı ve Ulusal Yeterlikler Çerçevesi, Semptomlar ve Durumlar Listesi, Çekirdek Hastalıklar/ Klinik Problemler Listesi ve Temel Hekimlik Uygulamaları Listesi<sup>79</sup>.

Çalışma kitabında yer alacak endikasyonların belirlenmesi için Ulusal ÇEP'te yer alan "Çekirdek hastalıklar/ Klinik Problemler" listesi incelenmiştir<sup>79</sup>. Bu listede yer alan hastalıklar ve problemler için belirli yetkinlik düzeyleri tanımlanmış olup birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında tedavisinden sorumlu olunan hastalıkların ve problemlerin neler olduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla yetkinlik düzeyi TT yani "Tanı koyabilmeli, tedavi edebilmeli" olarak ifade edilen hastalıklar ve klinik problemler Tablo 3.1'de ayrıştırılmıştır.

**Tablo 3.1.** Ulusal ÇEP'te TT yetkinlik düzeyi olarak tanımlanmış çekirdek hastalıklar/ klinik problemler<sup>79</sup>. Her bir endikasyonun önünde yer alan sayı, “Çekirdek Hastalıklar/Klinik Problemler” listesindeki sıralamasını göstermektedir.

TT Yetkinlik Düzeyi Gerektiren Çekirdek Hastalıklar ve Klinik Problemler		
9. Akne Vulgaris	103. Febril Konvülsiyon	238. Osteoartrit
20. Allerjik Rinit	108. Gastroenteritler	241. Otitis Eksterna
24. Anal Fissür	111. Gastrointestinal Sistem Parazitozları	242. Otitis Media
36. Astım	112. Gastro-Özefageal Reflü	252. Peptik Hastalık (Ülser)
39. Bası Yaraları	118. Gerilim Tipi Başağrısı	260. Pnömoniler
41. Bebek Bezi Dermatiti	122. Guatr	268. Premenstrüel Sendrom
44. Benign Paroksizmal Vertigo	129. Hemoroid	274. Raşitizm, Nutrisyonel
49. Boğmaca	135. Hiperemesis Gravidarum	280. Salmonella Enfeksiyonları
56. Bruselloz	143. Hipotiroidizm	299. Şistozomiyazis
58. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar	146. İlaç Yan Etkileri	302. Taşıt Tutması
64. Dehidratasyon	149. İnfluenza	303. Tenosinovitler
66. Demir Eksikliği Anemisi	159. K Vitamini Yetersizliği	315. Tüberküloz
67. Depresyon	160. Kabakulak	319. Üriner Sistem Enfeksiyonları
69. Deri Ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları, Apseleri	190. Konjenital Hipotiroidizm	321. Ürtiker Ve Anjioödem
72. Derinin Paraziter Hastalıkları	192. Konjonktivit	323. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları
76. Difteri	200. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	332. Yanmalar
83. Diabetes Mellitus	211. Malnutrisyon	339. Yenidoğanda Konjonktivit
92. Döküntülü Hastalıklar	212. Megaloblastik Anemi	
101. Esansiyel Hipertansiyon	223. Moniliazis	

Tablo 3.1’de yer verildiği gibi TT yetkinlik düzeyi gerektiren 55 adet endikasyon bulunmaktadır. Çalışma kitabı içerisinde bu endikasyonlardan tümüne yer vermek yerine ortak noktaları olan belirli bir alana yoğunlaşmanın daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle antibakteriyel direnç gelişiminin halk sağlığı açısından önemli olması ve AOİK’in sıklıkla karşılaşıldığı bir alan olması<sup>81</sup>, ayrıca Türkiye Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde yer alan Akılcı İlaç Kullanımı Birimi’nin “akılcı antibiyotik kullanımı”nı öncelikli alan seçmesi<sup>82</sup> de göz önünde bulundurularak kitap için enfeksiyon hastalıkları öncelikli alan olarak seçilmiştir.

**Tablo 3.2.** *Çalışma kitabında yer verilen endikasyonlar ve alt başlıkları.* Çalışma kitabında yer verilen genel başlıklar, farmakolojik tedavi seçenekleri içerisinde doğrudan enfeksiyon hastalıkları içerisine giren ve Ulusal ÇEP’te yer alan “Çekirdek Hastalıklar/Klinik Problemler” listesinden ayrıştırılmıştır. Enfeksiyon hastalıkları için birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınması uygun bulunan sınırlandırılmış endikasyonlar belirlenmiş, ayrıca ateş ve ağrı gibi enfeksiyon hastalıkları ile sıklıkla bir arada bulunabilen iki yakınmaya/ bulguya da yer verilmiştir<sup>++++</sup>.

---

<sup>++++</sup> Tablo diğer sayfada yer almaktadır.

Kitapta Yer Verilecek Genel Başlıklar	Kitapta Ele Alınacak Sınırlanmış Endikasyonlar
Ağrı	1. Akut Nosiseptif Ağrı
Ateş	2. Ateş
Boğmaca	3. Boğmaca
Bruselloz	4. Komplike Olmayan Akut Bruselloz
Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar	5. Üretral Akıntı Sendromları 6. Vajinal Akıntı Sendromları 7. Genital Ülser Sendromları
Deri Ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları, Apseleri	8. İmpetigo 9. Folikülit-Fronkül-Karbonkül
Derinin Paraziter Hastalıkları	10. Pedikülozis 11. Scabies 12. Kutanöz Larva Migrans
Difteri	13. Solunum Yolu Difterisi
Döküntülü Hastalıklar	14. Kızıl Ateşi
Gastroenteritler	15. Akut Enfeksiyöz Gastroenterit
Gastrointestinal Sistem Parazitoları	16. Amebiyazis 17. Giardiyazis
İnfluenza	18. İnfluenza
Kabakulak	<i>Kapsam Dışı Bırakılmıştır.</i>
Konjonktivit	19. Akut Bakteriyel Konjonktivit
Moniliazis	20. Moniliazis
Otitis Eksterna	21. Akut Bakteriyel Otitis Eksterna
Otitis Media	22. Akut Otitis Media
Pnömoniler	23. Toplum Kaynaklı Tipik Pnömoni
Salmonella Enfeksiyonları	24. Enterik Ateş
Şistozomiyazis	25. Şistozomiyazis
Tüberküloz	<i>Kapsam Dışı Bırakılmıştır.</i>
Üriner Sistem Enfeksiyonları	26. Komplike Olmayan Akut Bakteriyel Sistit 27. Komplike Olmayan Akut Bakteriyel Piyelonefrit
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	28. Tonsillofarenjit 29. Rinosinüzit 30. Soğuk Algınlığı
Yenidoğanda Konjonktivit	31. Yenidoğanda Konjonktivit

Tablo 3.2’de yer alan TT endikasyonlar içerisinde birden fazla hastalık ve klinik durumu içeren geniş kapsamlı endikasyonların alt başlıklara ayrılması ve bu alt başlıklar üzerinden AİK çalışmasının yapılmasına karar verilmiştir. Bu başlıklara



ayrılma gerekçelerine kitap içerisinde her bir endikasyon içerisinde yer verilmekle birlikte genel olarak antimikrobiyal ilaç kullanımı gereken enfeksiyonlar önceliklendirilmiştir. Antimikrobiyal ilaç kullanımı gereken enfeksiyonların birden fazla olduğu geniş kapsamlı endikasyonlar içerisinde ise karşılaşılması ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde tedavi edilmesi olası enfeksiyonlara yer verilmeye çalışılmıştır.

Ulusal ÇEP'te TT endikasyon listesinde yer alan "kabakulak" ve "tüberküloz" kapsam dışı bırakılmıştır. Tüberküloz, önemli bir halk sağlığı sorunu olan ve direnç sorununun ön planda olduğu bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>83</sup>. Türk Toraks Derneği'nin birinci basamak sağlık kurumlarının tüberküloz konusundaki deneyim azlığına ve "tanıdaki sorunları çözmede, tedaviye uyumsuzlukla uğraşmada, temaslı muayenesi ve koruyucu tedavileri yapmada, kayıt ve raporlamada yetersiz kalmaktadırlar." şeklinde görüş bildirerek enfeksiyonun yönetiminin Verem Savaş Dispanserleri'nde sürdürülmesi önerisi nedeniyle<sup>84</sup> tüberkülozun kitap içerisine dahil edilmemesine karar verilmiştir. Kabakulakta ise antimikrobiyal ilaç tedavisi olmaması ve tanı koyulmasının ardından ağrıya yönelik semptomatik tedavi ve destek tedavisi ile iyileşmenin sağlanması nedeniyle (kitap içerisinde geniş kapsamlı TT endikasyonlarda da aynı özellikteki enfeksiyonların dahil edilmediği gibi) kitap içerisine dahil edilmemiştir.

### **3.1.2. Çalışma Kitabının Sunuş Biçiminin Oluşturulması**

Çalışma kitabının sunuş biçiminin oluşturulması aşamasında öncelikle AİK basamakları üzerine bir temel oturtulmuştur. AİK'e ait altı adım, hekimlerin bireysel formülere sahip olduğu varsayımı üzerinden hareketle hastaya uygun ilacın seçilmesini temel alması bakımından AİK sürecinin bir adım ilerisinden başlamaktadır. Bireysel formüller hazırlanması ise ayrı bir basamaklandırma sisteminde ayrıca ele alınmıştır<sup>6</sup>. Burada hem AİK ilkelerinin seçilmiş endikasyonlar

üzerinde uygulanması hem de tanımlanmış her bir endikasyon grubu için bireysel formüller hazırlamayı teşvik eden bir çalışma kitabı oluşturmak amacıyla, bireysel formüller hazırlama aşamasını da içeren tek bir basamaklı sistem oluşturulması için AİK altı adım modeli Şekil 3.1'deki gibi değiştirilmiştir.

Çalışma kitabının kullanıcı dostu olması ve okunmasını ve kullanılmasını kolaylaştırmak için görsel içerik zengin olarak hazırlanmıştır. Gerekli yerlerde renklendirmeler ve uygun olan her alanda, bilgi kutucuğu ya da içeriğin tablo halinde sunulması yoluna gidilerek düz yazı içeriğinin kısa tutulması sağlanmıştır.





**Şekil 3.1.** Akılcı ilaç kullanım basamaklarının bireysel formüller oluşturmayı içerecek şekilde değiştirilmesi.

Terapötik hedefin belirlendiği AİK ikinci adım içerisinde, yapılması olası tedavi şekilleri ve o endikasyonda hedeflenen farmakolojik tedavi yaklaşımının belirlendiği tablo yer almaktadır (Tablo 3.3).

**Tablo 3.3.** *Tedavi şekli-hedeflenen yaklaşım tablosu-1.*

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	

Bireysel formüller hazırlama aşamasında K tedavisi/ ilacı seçiminde kullanılmak üzere önerilen dört ana ölçüt (etkililik, güvenilirlik, uygunluk, maliyet) bulunmaktadır<sup>6</sup>. Bu dört ana ölçütün değerlendirilmesini kolaylaştırmak için matris modellerin de temel aldığı karar matrislerinden yararlanılmasına karar verilmiştir. Karar matrisi ile ilaçların ve ilaç seçiminde kullanılacak ölçütlerin tek bir tabloda birleştirildiği, böylece hangi ilacın hangi ölçüt açısından daha yüksek ya da daha düşük puan aldığı açıkça görülebildiği tablolar oluşturulmuştur (Tablo 3.4). Matris modellerde olduğu gibi ölçütlerin ve ilaçların yer aldığı, puanlamaların yapıldığı matrisler oluşturulmuştur. Karar matrisi tekniğinin, matris modeller haricinde AİK'te ilaç seçimini kolaylaştırmak için uygulandığına alanyazında da rastlanmış<sup>85</sup> olup burada farklı olarak, matris modellerde yer alan ölçütler incelenerek, dört ana ölçütün değerlendirilmesini kolaylaştırmak ve ilaç seçim sürecinde sorgulamayı teşvik etmek için dört ana ölçüte ait alt ölçütler belirlenmesi söz konusu olmuştur. Endikasyon özelinde farklılık gösterebilen bu alt ölçütler, yine endikasyon özelinde kullanılacak ilaç sayısının artması nedeniyle değerlendirmeyi zorlaştırmakta olup bu değerlendirmeyi kolaylaştırmak için dört ana ölçütün kendine ait ayrı tabloları hazırlanmıştır (Tablo 3.5).

**Tablo 3.4.** İlaç seçiminde karar matrisinin oluşturulması. Ölçütler örnek olarak yüzdelik oran üzerinden gösterilmiştir.

Ölçütler	Puan, (%)	A ilacı	B ilacı	C ilacı	D ilacı	E ilacı	F ilacı
<b>Etkililik</b>	(% Z)						
<b>Güvenlilik</b>	(% Y)						
<b>Uygunluk</b>	(% V)						
<b>Maliyet</b>	(% T)						
<b>TOPLAM</b>	(% 100)						

**Tablo 3.5.** Dört ana ölçütün ayrı olarak değerlendirildiği tablolardan biri-Etkililik değerlendirme tablosu. Burada yer alan “Puan, %” sütununda alt ölçütlerin ağırlıklandırması yapılmaktadır.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan, %	A ilacı	B ilacı	C ilacı	D ilacı	E ilacı	F ilacı
Alt ölçüt 1							
Alt ölçüt 2							
Alt ölçüt 3							
<i>(Kullanıcı için ayrılan bölüm)</i>							
<i>(Kullanıcı için ayrılan bölüm)</i>							
<b>TOPLAM</b>							

Dört ana ölçütün ayrı tablolar halinde yer aldığı endikasyonlarda, bu dört ana ölçütün ağırlıklandırılmasının yer aldığı temel ağırlıklandırma tablosu (Tablo 3.6) ile K ilaç listesinin sıralandığı tabloya (Tablo 3.7) yer verilmiştir.

**Tablo 3.6.** Dört ana ölçütün ağırlıklandırma tablosu. Bu tablo, dört ana ölçütün Tablo 3.5’teki gibi ayrı olarak değerlendirildiği endikasyonlarda bulunmaktadır.

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

**Tablo 3.7.** K ilaç listesi-1. Bu listede K ilaç sıralamasının daha net görülebilmesi ve tablonun daha kolay doldurabilmesi için ilaçlar satıra, ölçütler ise sütuna alınmıştır.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilaç sıralaması
A ilacı						
B ilacı						
C ilacı						
D ilacı						
E ilacı						
F ilacı						

Çalışma kitabında ayrıca, kullanıcının dikkatini belirli alanlara yöneltmek için “Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” başlıklı kutucuklar oluşturularak,

endikasyona ait ve ilaç önceliklendirmede önemli olan temel bilgilere yer verilmiştir (Şekil 3.2).

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

**Şekil 3.2.** “Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-1.

Çalışma kitabının ilgili bölümlerinde ayrıca Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) bilgilerinin yer aldığı bilgi kutucukları ile içerikte yer verilen içeriğe ait bilgi kutucukları ve tablolar oluşturulmuştur.

Çalışma kitabı içerisinde AİK 6.adıma geçmeden önce, AİK adımlarında atlanmaması gereken hususların bulunduğu bir kontrol listesi, kitabın “Ekler” bölümünde yer almaktadır (Tablo 3.8).

**Tablo 3.8.** Akılcı ilaç kullanımı için kontrol listesi.

KONTROL LİSTESİ		+	-
Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri göz önüne alındı mı?			
Farmakolojik tedavi seçildi ise: Hastaya göre K ilacını değerlendirme aşamasında,	a) Kontrendike olmadığından emin olundu mu?		
	b) Hastanın komorbiditesi ya da özel durumları (gebelik, emzirme dönemi, geriatrik hasta gibi) gözden geçirildi mi?		
	c) İlaç-besin etkileşimleri sorgulanıp gözden geçirildi mi?		
	d) Hastaya uygunluğundan emin olundu mu?		
İlaç seçimi yapıldı ise:	a) Uygulama yolu ve formu doğru seçildi mi?		
	b) Dozu (gerekli ise) hastaya göre bireyselleştirildi mi?		
	c) Tedavi süresi yeterli mi?		
Reçetenin yazımı			
a) Dr. Adı , adresi ve diploma numarası			
b) Tarih			
c) Hasta adı, adresi ve yaşı			
d) İlacın adı, farmasötik formu ve farmasötik formda bulunan ilaç miktarı			
e) Toplam ilaç miktarı			
f) Günlük kullanım dozu ve şekli			
g) İmza			
Hasta bilgilendirildi mi?			
a) Hastalıkla ilgili olarak bilgilendirme (Hastalığın doğal seyri, akut bir hastalık ise ortalama olarak toplam kaç gün sürebileceği, kronik bir hastalık ise bunun bildirilmesi, hastalığın seyri esnasında karşılaşılabileceği sorunların bildirilmesi)			
b) İlaç etkisi açısından (ne, ne zaman, ne kadar süreyle)			
c) Yan etkiler açısından (ne, ne zaman, ne kadar süreyle, ne yapılması gerektiği)			
d) Reçete içeriği ile ilgili uygulama bilgileri açısından (uygulama yolu ve formu, dozu, doz aralığı, ne süreyle kullanacağı, varsa önemli noktalar)			
e) Uyarılar açısından (maksimum doz, olası etkileşimler, beklenmeyen ters etkiler, tedaviyi sonlandırma/sonlandırmama)			
f) Bir sonraki randevu (zamanı, hangi durumlarda olağan randevudan önce gelmesi gerektiği)			
g) İlaç kullanımıyla ilgili açıklamalarını hastanın anladığından emin olundu mu?			
h) Açıklamalar hastaya tekrarlatıldı mı?			



### 3.1.3. Bilgilerin Toplanması

Kitap içeriğini oluşturacak bilgilerin elde edilmesi aşamasında öncelikle çalışmanın iskeletini oluşturmayı kolaylaştıracak temel kaynağın/ kaynakların belirlenmesi yapılmıştır. Klinik rehberler (tanı ve tedavi rehberleri), bilimsel kanıtlara dayandırılan ve alanında yetkin kişilerin uzlaşıları ile oluşturulması bakımından AİK için temel başvuru araçlarından biri olma yönüyle ön plana çıkmıştır<sup>6</sup>. Klinik rehberler, kitap içeriğinin oluşturulması aşamasında ilk başvuru kaynaklarımızı oluşturmuştur. Bu amaçla öncelikle Tablo 3.2’de yer verilen endikasyonlara ait klinik rehberlerin eldesi sağlanmaya çalışılmıştır. Bu amaçla, özellikle sıklıkla izlenen rehberlerin de ön planda yer alacağı düşüncesiyle arama motoruna “ilgili endikasyonun adı” ve “rehber, rehberler” kelimeleri önce İngilizce sonrasında Türkçe olarak yazılarak arama yapılmıştır<sup>\*\*\*\*</sup>. Bu arama sürecinde enfeksiyon hastalıkları alanında başta olmak üzere Tablo 3.2’de yer alan endikasyonlara ait klinik rehberleri yayımlayan dernek ve kurumlar da ön plana çıkmaya başlamıştır. Ulusal ve uluslararası düzeyde ilgili endikasyonda izlenen klinik rehberlerin hangileri olduğuna ilişkin bilgiye, ileride bahsedilecek olan diğer kaynakların da katkısı olmuştur. Böylece bilgi toplanması süreci, kitap içeriğinin hazırlanması aşamasında dinamik olarak devam etmiştir. Klinik rehberlerin eldesi aşamasında ayrıca arama motorunda doğrudan ulaşılamayan ulusal kaynakların gözden geçirilmesi amacıyla ilgili endikasyonun yer aldığı tıp dalına ait ulusal ve uluslararası dernek (uzmanlık dernekleri) ve kurumların (enfeksiyon kontrol merkezi gibi) internet siteleri gözden geçirilmiştir. Burada internet sitesine göre değişmekle birlikte genellikle “eğitim” ya da “dökümanlar” başlığı altında yer alan bölümlerde bu belgelere erişilebilmiştir. Bu belgeler Tablo 3.2’de bulunan endikasyonlardan yalnızca bir kaçı için kaynak eldesi sağlanmıştır.

---

\*\*\*\*Klinik rehberlerin eldesi için öncelikle rehber (*guideline*) veri tabanlarının varlığı araştırılmıştır. Ulaşılan rehber veri tabanları incelendiğinde, erişim kısıtlılığı ve içeriğin yetersiz olabilmesi gibi nedenlerle rehber veri tabanlarının etkili olarak kullanılamayacağı anlaşılmış ve bu veri tabanlarının kaynak olarak kullanımı tercih edilmemiştir.

Bilgi toplanması amacıyla klinik rehberlerden sonra kullanılan ikinci temel kaynak “UpToDate” veri tabanı olmuştur<sup>86</sup>. UpToDate veri tabanı, “klinik karar destek kaynağı (*clinical decision support resource*)<sup>86</sup>” olarak ifade edilen, alanında yetkin kişilerce konu ile ilgili klinik rehberlerin ve alanyazının derlenmesi ile oluşturulan ve güncelliğini koruyan bir içeriğe sahip olması nedeniyle de kitap içeriğinin hazırlanması aşamasında her endikasyon için kullanılan temel kaynak olmuştur. Klinik rehber ve alanyazın içeriğini biraraya getirmesi ve daha genel bir bakış açısı sunması nedeniyle bu kaynak, kitap içeriğinde yer verilen kısıtlı bilginin kontrolünde kullanılmıştır.

Çalışma kitabının enfeksiyon hastalıklarına yönelik olması nedeniyle enfeksiyon hastalıkları ve farmakoloji kaynak kitapları da kitap içeriğinin oluşturulmasında kullanılmıştır. Endikasyon ile ilgili ek bilgilerin gerektiği durumlar ile klinik rehberlerde yer alan bilgiler arasında uzlaşının sağlanamadığı konularda kaynak kitaplara başvurulmuştur.

Klinik rehberler, UpToDate veri tabanı ve kaynak kitaplarda yer alan bilgilere kaynaklık eden çalışmalar (genellikle klinik çalışmalar), sıklıkla doğrudan çalışmanın yer aldığı makaleler (araştırma makaleleri) incelenerek kitap içeriğine dahil edilmiştir. Gerekli görüldüğü durumlarda (bahsi geçen kaynakların cevabı aranan soruları cevaplamakta yetersiz kaldığı durumlarda) ise arama motoruna “ilgili endikasyonun adı” ve “tedavi” kelimeleri İngilizce olarak yazılmak suretiyle doğrudan alanyazın araması da yapılmıştır.

Bireysel formüller hazırlanmasına kaynaklık ve rehberlik edecek bir çalışma kitabı içeriği oluşturulması planlandığı için DSÖ’nün erişkinler ve çocuklar için ayrı olarak hazırlanmış olan güncel Temel İlaç Listesi (2017), kullanılan kaynaklardan bir diğeri olmuştur<sup>87,88</sup>.

İlaca ait bilgiler (özellikle maliyet) ve ilgili SUT kurallarına erişimde ise Rx MediaPharma 18.0 versiyonu kullanılmıştır<sup>2</sup>.

Geriatrik ve pediatrik hasta grupları için, BNF'ye dayanarak hazırlanan öneri-uyarı tablolarından yararlanılmıştır. Geriatrik grup için Beers, START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) ve STOPP (*Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*) ile pediatrik hasta grubu için hazırlanan POPI (*Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions*) olarak adlandırılan tablolar, uyarı ya da önerinin bulunduğu endikasyonlarda kullanılmıştır<sup>89-91</sup>.

#### **3.1.4. Bilgilerin Seçimi ve Derlenmesi**

Kitap içeriğine dahil edilen bilgilerin seçimi aşamasında öncelikli olarak kitap içeriğinde yer alan herhangi bir konuya ya da soruya cevap niteliği taşıyıp taşımadığı sorgulanmıştır. Bunun haricinde kitap içeriğine doğrudan değil ama dolaylı olarak etki eden unsurların (örneğin tedavi edilecek hastaların seçimini doğrudan ilgilendirmesi nedeniyle tanıya ait bazı bilgilere yer verilmesi gibi) da kitap içeriğinde yer alması sağlanmıştır. Yine kitap içeriği ile ilişkisi az olup yanlış bilinmesi olasılığı nedeniyle alanyazında vurgusu yapılan bilgilerin de içeriğe dahil edilmesi söz konusu olmuştur.

Kitap içeriğini oluşturmak için temel bilgi kaynakları olarak kullanılan klinik rehberler, kaynak kitaplar, ilgili alanyazın bilgisi ve UpToDate derlemesi, alanında yetkin olan ve genellikle farklı kişi ve topluluklarca oluşturulmuş kaynaklardır. Bu bilgi kaynakları içerisinde yer alan bilgilerin aynı türden (örneğin klinik rehberler arasında) kaynaklar içerisinde dahi belirli konularda uzlaşmaması ya da çelişmesi nedeniyle hangi bilgilerin kitap içeriğine dahil edileceği hususunda belirsizlik durumlarında birkaç farklı yaklaşım ile sorun çözülmeye çalışılmıştır. Öncelikle, bilgiye kaynaklık eden veri kaynağına (araştırma ya da derleme makalesi) gidilmiş ve bu kaynak içerisinde çözümlenmeye çalışılmıştır. Bir diğer yaklaşım olarak ise çelişen bilgilerin yer aldığı konularda genel çıkarımın hangi yönde olduğu dikkate alınarak kitap içeriğinde daha genel ifadeler kullanılmaya çalışılmıştır. Eğer üzerinde

uzlaşlamayan ya da çelişen bilgiler kitap içeriği için elzem bir unsuru oluşturmuyor ise kitap içeriğine dahil edilmemesine karar verilmiştir.

AİK adımları içerisinde hastanın probleminin tanımlanması, enfeksiyonun sınıflandırılması ve hangi probleme yer verildiğinin açıklanması, ilaç seçiminin hangi endikasyon özelinde yapılacağını belirlemek için verilmiştir. Ayrıca AİK ikinci adım olan terapötik hedeflerin belirlenmesi de yine özellikle öğrencilerin karar vermekte zorlandıkları bir soru olması nedeniyle<sup>47</sup>, kitap içerisinde belirlenmiş halde yer almıştır.

Reçeteleme hatalarının yapıldığı alanlar ve K ilaç listesi hazırlama eğitimlerinde öğrencilerin verdikleri geri bildirimlerin yer aldığı makaleler incelenerek kitap sunuş biçimine ve içeriğe eklenmesi gerekli görülen aşağıdaki hususlar ortaya konulmuştur<sup>47,48,64,65</sup>:

- İlaç-dozlam tablolarına yer verilmesi
- İlaç-fiyat listesine yer verilmesi
- İçeriğin olabildiğince kısa tutularak kullanıma yönelik bilgi verilmesi, gereksiz bilgi içermemesine dikkat edilmesi
- İlaç listelerinin budanması ve rehberlerin kesişim kümelerini içermesinin sağlanması
- AİK dördüncü adımda yer alan “hastaya göre K tedavisinin/ ilacının uygunluğun değerlendirilmesi” bölümünde genel bilgilere yer verilmesi
- İlgili bölümde tedavi sürelerine yer verilmesi
- Yalnızca K ilacının değil, K ilaç listesinin tümünün hazırlanmasını sağlayacak bir sunuş ve içerik hazırlanması.

Çalışma kitabına eklenmek üzere, ilgili alanyazında yer alan hususlar ortaya konmuş ve içerikte yer alması sağlanmıştır.

## 4. BULGULAR

Tez çalışması olarak hazırlanan kitapta yer alan çözümlü örneğin yapıldığı “Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar-Genital Ülser Sendromları” ve iki “semptomatik” AİK çalışması olan “Ateş Çalışması” ve “Ağrı Çalışması” tezin bu kısmında yer alacaktır. Hazırlanan kitabın tamamı (burada yer alan bölümlere kitap içerisinde tekrar yer verilmemiştir.) ise “Ekler” bölümünde ayrı (iki kitapçık halinde fiziksel ek) olarak bulunacaktır.

### 4.1. Çözümlü Örnek

Çözümlü örnek “Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar-Genital Ülser Sendromları” üzerinde yapılmıştır. Çözümlü örnek içerisinde hem açıklama kutucukları ile kitapta yer alan içerik tanıtılmış hem de örneğin çözümüne ve örnekte kullanılan dış kaynaklara (başvurulan kitaplar gibi) dair kısa bilgiler verilmiştir. Çözümlü örnek, sayfaların ekran görüntüsü alınarak burada “resim” olarak paylaşılacaktır. Çözümlü örneğe ait kaynaklar ise “örnek” olduğu için tezin kaynak listesinde yer almamaktadır (aynı örneğin çözümlü olmayan şekli de bulunduğu için kaynak listesine yer aldığı endikasyon başlığında yer verilmiştir.).

## CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) denildiğinde, cinsel aktivite aracılığıyla kazanılmış ve yine aynı yolla diğer kişilere aktarılabilen enfeksiyon ya da klinik sendromlar anlaşılmalıdır.

Bu alanda endikasyon ile ilgili kısa bir tanımlama yapılmaktadır.

**Hastalığın sınıflandırılması:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, etkene ya da etkenin oluşturduğu özel klinik tabloya göre sınıflandırılabilirler. Tanı ve tedavi kolaylığı\* açısından ise klinik özelliklerine göre sendromlara ayırmak suretiyle sınıflandırılmaktadır. Sendromik yaklaşımla amaçlanan, kolayca farkedilebilen ve tutarlılık gösteren semptom gruplarının yani sendromların tanımlanması ve böylece hastaların büyük çoğunluğunu ve/veya en ciddi enfeksiyonları içeren grupların tedavisinin sağlanmasıdır<sup>1</sup>. Bu sınıflandırma; akıntılı sendromlar, genital ülser sendromu, pelvik iltihabi hastalık (PİH) ve dermatolojik sendromlar olarak yapılabilmektedir<sup>2,3</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün CYBH rehberini temel alırsak bu sendromlar<sup>4</sup>:

- Üretral akıntı sendromları
- Vajinal akıntı sendromları
- Genital ülser sendromları
- Karnın alt bölgesinde ağrı ile karakterize sendromlar (PİH)

Hastalığın sınıflandırılması, özellikle AİK uygulamasında ele alınacak kapsamın belirlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle bu alanda da kısaca bilgi verilmektedir.

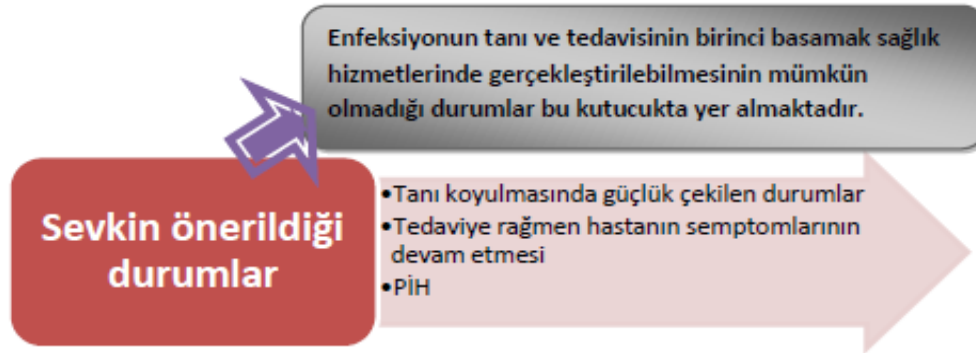
Cinsel yolla bulaşan hastalıklara sendromik yaklaşım, birinci basamak sağlık hizmetlerinde kolayca uygulanabilir niteliktedir. CYBH'de doğru tanı koymak, semptomların çeşitliliği nedeniyle zorlu bir süreçtir. Doğru ve tam bir tanı koymak için laboratuvar testleri gerekmektedir. Bu da hem tanıda gecikmeye yol açmakta

\* CYBH'nin etyolojisini ortaya koymak; zaman ve kaynak kısıtlılığı, maliyetin artışı ve tedaviye ulaşma oranını azaltması gibi nedenlerle DSÖ'nün ilgili rehberinde desteklenen bir yaklaşım değildir<sup>1</sup>.

**Resim 4.1.** Çözümlü örnek bölüm-1.

hem de maliyeti artırmaktadır. AİK açısından bakıldığında CYBH’de sendromik yaklaşım, tanıda gecikmeyi önlemesi ve maliyet etkin olması açısından uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca tedaviyi standardize etmesi ve böylece antimikrobiyal direnç gelişimini geciktirmesi açısından da yararlı olmaktadır. Her ne kadar vajinal akıntı ve genital ülser olgularında sendromik yaklaşımın öngörü değeri düşük olsa da, genel başarı yönünden olumsuzluk bulunmamaktadır. CYBH’nin etkili ve güvenli tedavisi için sendromik yaklaşım önerilmektedir<sup>4,5</sup>.

**Kapsam:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar Ulusal ÇEP’te TT ve K grubu içerisinde yer almakta<sup>6</sup> olup birden fazla ve birbirinden farklı klinik durumlara yol açabilen enfeksiyonları içermektedir. Burada CYBH, sendromik yaklaşım ve DSÖ’nün rehberindeki sendromlar üzerinden ele alınacaktır. Bu sendromik yaklaşım içerisinde yenidoğan konjonktiviti, ayrı bir endikasyon olarak ele alınacağı için burada kapsam dışı bırakılacaktır. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam “üretal akıntı sendromları”, “vajinal akıntı sendromları” ve “genital ülser sendromları” olarak belirlenmiştir.



Cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde klamidya, gonore ve sifiliz, bildirim zorunlu hastalıklar arasındadır<sup>7</sup>. CYBH içinde sendromik yaklaşım içerisinde yer almayan fakat hem CYBH geçişini kolaylaştıran hem de bu sendromlara eklenerek (koenfeksiyon) enfeksiyonların tedavisini güçleştirebilen ve tedavi başarısızlığına neden olabilen HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) enfeksiyonu açısından dikkatli

<sup>†</sup> Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

**Resim 4.2. Çözümlü örnek bölüm-2.**

olunmalıdır. CYBH rehberlerinde de bu nedenle HIV ile enfekte hastalar için her başlık altında ayrı bölümler bulunmaktadır<sup>3,8</sup>. Burada HIV enfeksiyonunun birinci basamak sağlık hizmetleri içerisine ne oranda dahil edilebilir olduğu belli olmadığı için HIV için ayrı başlıklara yer verilmemiştir, yalnızca, özel bir durum olarak gebeliğe yer verilmeye çalışılmıştır. Yine gebelik için de durum netlik kazanmamakta, gebe hastaları birinci basamakta CYBH açısından değerlendirmek daha da zor olmaktadır, bu nedenle gebe hastaların en azından bir kısmının sevki daha akılcı bir yaklaşım olarak gözükmektedir.



Endikasyonlar Ulusal ÇEP'te yer aldığı haliyle geniş bir kapsama sahip olabilmektedir. Geniş kapsamlı endikasyonlarda, çalışması yapılacak AİK uygulamasının hangisi olacağı, nedenleriyle birlikte burada açıklanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, CYBH tedavisinde kullanılacak ilaçlar için seçim ölçütleri belirlemiştir. Bu ölçütler<sup>1</sup>:



Resim 4.3. Çözümlü örnek bölüm-3.



Dünya Sağlık Örgütü'nün CYBH için ilaç seçim ölçütleri vermesinin nedeni, bu hastalıkların tedavisinde iki katmanlı yaklaşım benimsenmesine yönelik önerilerin bulunmasıdır. İki katmanlı yaklaşım ile kastedilen; imkanları kısıtlı olan (genellikle alandaki-periferdeki) sağlık kurumlarında daha az etkili ilaçlar ile tedavinin yapılması, daha etkili ve muhtemelen de daha pahalı olması beklenen ilaçlar ile tedavinin ise merkezde bulunan, geniş imkanlara sahip sevk edilen sağlık kurumlarında yapılmasıdır<sup>1</sup>. Öte yandan bu iki katmanlı yaklaşım AİK ilkeleri ile bağdaşması söz konusu değildir. DSÖ de CYBH rehberinde bu durumu ele almış ve tedavide başarısızlık oranının, komplikasyonların ve sevklerin artacağını, bununla birlikte sağlık kurumlarına olan güvenin azalacağını öngörmüştür<sup>1</sup> ve CYBH tedavisinde verilecek ilaçların belirli ölçütleri karşılanması gerektiğine karar vermiştir.

Ölçütler incelenecek olursa, örneğin tedavi etkililiğinin >%95 olarak belirlenmesinin nedeni, bu hastalıkların bulaşıcı olması (ve kişilerin hastalığını saklaması) nedeniyle toplum geneline yayılımını engellemektir. Yine mümkünse tek doz ve oral tedavilerin önerilmesi, hastanın uyuncunu artırma amacını taşımaktadır<sup>9</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü'nün CYBH için önerdiği ölçütler, AİK çalışmamız içerisinde E-G-U-M içerisinde alt ölçütler olarak yerleştirilecektir (Bu alt ölçütler, "\*" işareti ile konularak vurgulanma amacıyla ayrıca yazılacaktır. Alt ölçütlerin çakışması söz konusu olabilir.).



AİK uygulaması içerisinde, tedavi seçimini etkileyen bilgilere yer verilmesine özen gösterilmiştir. Burada da DSÖ'nün CYBH tedavisinde belirlediği ölçütlere yer verilmiş ve ilgili tablolarda bu ölçütler "\*" yazılarak vurgulanmıştır.

Kitap içerisinde genel olarak etkililik-güvenlilik-uygunluk-maliyet ölçütlerinin daha ayrıntılı değerlendirilebilmesini sağlamak amacıyla diğer alt ölçütlere de yer vermeye çalışılmıştır. İlaç değerlendirilmesinde kullanılan ana ölçütler ve alt ölçütler, her ne kadar ilaçların kıyaslanması için belirleyici olması için bulunmakta olsa da her zaman istenilen etkiyi gösteremeyebilmektedir. Burada ayrıca, DSÖ'nün alt ölçütleri ile diğer alt ölçütler çakışabilmektedir. İlgili ölçütlerin etki gücünün artırılması amacıyla bu endikasyonda bu çakışmalara izin verilmiştir.

**Resim 4.4.** Çözümlü örnek bölüm-4.

## **GENİTAL ÜLSER SENDROMLARI AİK ÇALIŞMASI**

AİK uygulaması yapılacak endikasyon

Genital ülser, her ne kadar CYBH'nin içerisinde değerlendiriliyor olsa da genital ülserin enfeksiyöz olmayan nedenler kadar enfeksiyöz olan fakat CYBH'ye neden olmayan nedenlerle de meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Endikasyona ait kısa bilgilendirme yazısı

Enfeksiyöz olmayan genital ülser nedenleri travma, ilaca bağlı reaksiyonlar ve çeşitli hastalıkların bir parçası (Behçet hastalığı, neoplastik durumlar, Crohn hastalığı gibi) olarak meydana gelebilir. Enfeksiyöz olan fakat CYBH olmayan durumlar içerisinde ise tüberküloz, amebiyazis, leishmaniyazis ve Lipschütz ülser olarak da bilinen vulvada görülen akut genital ülser sayılabilir<sup>10</sup>.

Cinsel yolla bulaşan hastalık kapsamında genital ülser sendromları; genital herpes, granüloma inguinale (donovanozis), lenfo-granüloma venerum (LGV), sifiliz ve şankroid olarak sıralanabilir. Bunlar içerisinde genital herpes, sifiliz ve şankroid en yaygın görülenleri olarak bilinmektedir<sup>11</sup>. Genital ülser sendromlarında her ne kadar bu üç hastalık ön plana çıksa da bu kapsamda hangi hastalıkların tedavi edileceği aşamasında epidemiyolojik verilere de başvurulması gerekmektedir<sup>3</sup>. DSÖ'nün genital ülser sendromları için önerdiği temel yaklaşım ise sifiliz+şankroid tedavisidir. Donovanozis ve LGV epidemiyolojik verilere dayanarak tedaviye eklenmektedir<sup>3</sup>. Genital herpes, sık görülebilmekte ve veziküler görünümü ile ayırt edilebilmektedir. Burada da genital herpes, sifiliz ve şankroid ele alınacaktır.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• *GENİTAL ÜLSER SENDROMLARI*

AİK ilkeleri doğrultusunda, AİK adımları ile uygulamaya yön verilmektedir. AİK adımları ve altında o adımın ne olduğu, her bir adımda yer almaktadır.

**Resim 4.5.** Çözümlü örnek bölüm-5.

Genital ülser sendromlarında etkenler: Genital herpesste etken Herpes Simpleks Virüs (HSV) 2 ve son yıllarda artan görülme sıklığı ile HSV 1'dir. Granüloma inguinalede etken Klebsiella granulomatis, LGV'de Chlamydia trachomatis, sifilizde Treponema pallidum ve şankroidde Haemophilus ducreyi'dir<sup>12</sup>.

Her bir endikasyonda, enfeksiyon etkenlerinin neler olabileceği belirtilmektedir. Böylece tedavide hangi etkenlerin hedef alınacağı ya da alınmayacağı açıklığa kavuşturulabilmektedir.

## AİK 2.ADIM: Terapötik hedefin belirlenmesi

- *ETKENİN ERADİKASYONU/  
MORBİDİTEYİ AZALTMAK\**

\*Herpes virüsler vücutta latent olarak kalmaktadır, eradikasyonu söz konusu değildir. Bu nedenle burada terapötik hedef morbiditeyi azaltmak olacaktır.

Terapötik hedefin belirlenmesi, AİK 3.adımda yer alan ilaç listelerini doğrudan etkilemesi yönüyle önemlidir. Ayrıca, terapötik hedefin belirlenmesi aşamasında zaman zaman belirsizlikler yaşanabilmektedir. Bu nedenle belirlenen terapötik hedefe ilişkin kısa bir bilgilendirme yapılmaktadır.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Genital ülser sendromlarında tedavi ampirik olarak yapılmaktadır. Her ne kadar mikrobiyolojik testler ile etkenin ortaya konulması istenilse de bu, her durumda mümkün olamamaktadır. Bununla birlikte yapılan tanısal testlere rağmen etkenin tanımlanması aşamasında başarı oranı %60 düzeylerinde kalmaktadır<sup>11</sup>. Terapötik hedef genel olarak etkenin eradikasyonunu amaçladığı için tedavi radikaldir. Fakat, HSV'nin eradike edilememesi durumu söz konusudur, burada tedavi radikal tedavi değildir.

Bu alanda, yapılması planlanan tedavinin şeklinin ne olduğu belirlenmekte ve bununla ilgili kısa bir açıklama yer almaktadır.

Resim 4.6. Çözümlü örnek bölüm-6.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.



Burada mevcut tedavilerin değerlendirilmesi olan AİK 3.adıma geçilmektedir. Genellikle farmakolojik tedavinin yer aldığı bu kitapta, bu alanda ilaçların etkililik-güvenlilik-uygunluk-maliyet ana ölçütleri üzerinden görece olarak önceliklendirilmesi ile K ilaç listeleri oluşturulmaktadır.

Genital ülser sendromlarında tedavi, sifiliz ve şankroid'e yönelik yapılmaktadır. Hastada veziküler görünüm mevcut ya da HSV 2 prevalansının yüksek olduğu bilinen bir bölge ise tedaviye HSV tedavisi de eklenmektedir. Bunların dışında yine granüloma inguinale ve/veya LGV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde hastanın tedavisinde bu etkenlere yönelik ilaçların eklenmesi söz konusudur<sup>3</sup>.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Genital ülser sendromlarında tedavi sifiliz ve şankroide yönelik yapılmalıdır. Hastada veziküler görünümde lezyon varlığında genital herpes varlığı dikkate alınmalı, tedaviye HSV tedavisi eklenmelidir. Yine endemik bölgelerde HSV, LGV ve granüloma inguinale tedavisi de ampirik tedaviye eklenebilir.



Bu kutucukta AİK açısından dikkat çekilen bilgilere yer verilmektedir. Burada birden fazla etkenin ön planda olması nedeniyle hangi etkenlere yönelik tedavi yapılması gerektiği (antimikrobiyal tedavinin etki spektrumu) vurgulanmıştır.

Resim 4.7. Çözümlü örnek bölüm-7.

**Genital herpes için E-G-U-M Puanlama:**

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					
10	3	2	2	3	10

**Sifiliz için E-G-U-M Puanlama:**

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					
%100	%30	%20	%30	%20	%100

**Şankroid için E-G-U-M Puanlama:**

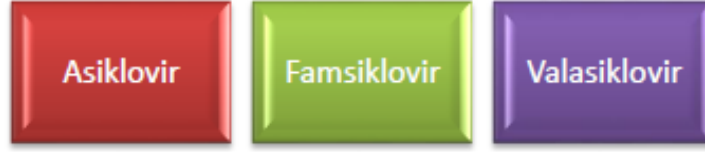
Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					
5	1.5	1	1.5	1	5

Burada genital ülser sendromu için ilaç seçimi yapılacaktır. Çözümlü halde verilecek olan bu endikasyon örneğinde ana ölçütlerin puanlaması, örnek olması açısından genital herpes için 10 üzerinden, sifiliz için yüzde (%) olarak, şankroid için ise 5 üzerinden yapılmıştır. Kullanıcı bu alanda örneği verilen puanlamaları kullanılabileceği gibi 20 üzerinden puanlama ya da "+" işareti koyarak (+++, + gibi) puanlama yapmak gibi kendisine daha kolay gelen ya da alışık olduğu puanlama sistemini seçebilme özgürlüğüne sahiptir.

Her bir enfeksiyon için burada kararı verilen ana ölçüt puanlamaları, ilgili tablo ya da tablolara gelindiğinde bu sayfaya tekrar dönülerek ilgili tabloya aktarılmıştır.

**Resim 4.8.** Çözümlü örnek bölüm-8.

#### Genital herpes kullanılabilir ilaçlar:



Genital herpes tedavisinde terapötik hedef, herpes virüslerin vücuttan eradike edilememesi nedeniyle morbiditeyi azaltmak olacaktır. Tedavi ile sağlanabilecek fayda ise semptomların daha kısa sürede kaybolması olarak belirtilebilir<sup>13</sup>

Burada, genital herpes tedavisinde kullanılabilir ilaçlara yer verilmektedir.

Genital herpes enfeksiyonlarına bakıldığında bazı tanımların bilinmesinde fayda vardır<sup>8,14</sup>:

- Birincil (primer) enfeksiyon, daha önce HSV ile karşılaşmamış hastalarda gelişen enfeksiyondur. Tedavi edilmediğinde takdirde semptomlar bir aya kadar gerileme gösterir.
- Birincil olmayan (yerleşik HSV 2 enfeksiyonu) ise HSV 1 bağışıklığı (immünitesi) olan hastalarda gelişen enfeksiyonu ifade etmektedir. Bu enfeksiyonda semptomlar, birincil enfeksiyona kıyasla daha hafif olma eğilimindedir.
- Tekrarlayan semptomatik enfeksiyon, bahsedildiği gibi HSV'nin eradike edilemeyen bir diğer ifadeyle vücutta latent kalan bir virüs olması nedeniyle meydana gelmektedir. Tekrarlayan semptomatik enfeksiyon, HSV 1 'den ziyade HSV 2 ile daha sık görülmektedir.

**Resim 4.9.** Çözümlü örnek bölüm-9.

KARŞILAŞTIRMA				
	Puan %	Asiklovir	Famsiklovir	Valasiklovir
<b>ETKİLİLİK</b> HSV 1 ve HSV 2 üzerine etkililik (viral replikasyonu önleme) Direnç durumu (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)	3	3	3	3
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu, *toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olması gibi)	2	2	2	2
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar,*gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması,*oral kullanılabilmesi, *tek doz olması gibi)	2	2	2	2
<b>MALİYET</b>	3	3	0	1
<b>TOPLAM</b>	10	9	7	8

Bu alanda AİK ana ölçütlerin göreceli ağırlıklandırmaları tek bir tablo üzerinde yapılmıştır. Bu tablo doldurulurken aşağıda yer alan bilgi bölümü, ilaç-fiyat tablosu ve ilaç-dozlama tablosunun yanı sıra dış kaynaklara da başvurulmuştur. Tedavi maliyeti hesabı (farklı puanlama alması nedeniyle öncelikle bu puanlama incelenmiştir, normalde maliyet ölçütü en son değerlendirilir.):

- Asiklovir için dozlam 400 mg, 8 saatte bir=günde 3 defa, 7 gün olan dozlam hesaplama kolaylığı bakımından tercih edilmiştir. Ülkemizde 400 mg'lik tablet formu bulunmakta olup günde 3 defa bu tableti 7 gün kullanacak olması  $3 \times 7 = 21$  tabletlik bir müstahzara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. İlacın 400 mg'lik 25 tablet ilaç müstahzarı bulunmakta olup burada toplam tedavi maliyeti 25,22 TL olmaktadır.
- Famsiklovir için dozlam 250 mg, 8 saatte bir=günde 3 defa, 7 gündür. Ülkemizde yurt dışı ilaç (YDİ) olan 250 mg'lik 21 tabletlik müstahzarı bulunmakta olup toplam tedavi ( $3 \times 7 = 21$ ) için yeterlidir, toplam tedavi maliyeti 118,26 TL'dir.
- Valasiklovir için dozlam 1 g, 12 saatte bir=günde 2 defa, 7 gün olup 1000 mg'lik 21 tablet olan müstahzarı 68,89 TL, toplam tedavi maliyetidir.

Resim 4.10. Çözümlü örnek bölüm-10.

Herpes tedavisinde kullanılan antiviraller arasında etkililik açısından fark bulunmama ile birlikte asiklovirin oral biyoyararlanımı diğer iki ilaca kıyasla daha düşük olabilmektedir<sup>13</sup>.

Asiklovirin famsiklovir ve valasiklovir ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, asiklovir-famsiklovir ve asiklovir-valasiklovir arasında doz aralığı dışında incelenen etmenler (lezyonların iyileşme süresi, viral bulaşma süresi, semptomların ortadan kalkma süresi, ağrı süresi gibi) açısından anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur<sup>14</sup>.

Antiviral direnci konusunda, asiklovire karşı gelişen direnç bildirilmiştir. Asiklovire direnç gelişmesi durumunda famsiklovire ve valasiklovire de direnç (çapraz direnç) gelişimi beklenmelidir. Bununla birlikte direnç nedeniyle tedavide olumsuzluk genel itibarıyla yaşanmamıştır<sup>14</sup>. Bu aşamada direnç konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Direnç ile ilgili veriler arttıkça ilaç seçimlerinin değişebileceği unutulmamalıdır. Gebelikte genital herpesin tedavisi ile ilgili olarak DSÖ rehberinde asiklovirin birincil enfeksiyondaki dozlamında kullanımı önerilmektedir<sup>3</sup>.

Bu alanda yer alan bilgiler incelendiğinde, ilaçlar arasında klinik etkiler bakımından anlamlı fark olmadığı anlaşılmaktadır. Yalnızca asiklovir için direnç bildirilmekte, bu da çapraz direnç nedeniyle diğer ilaçlar için de geçerli olabilmektedir. Asiklovirde dirence bağlı klinik etkililikte farklılık bulunmadığı için tüm ilaçlar etkililik ana ölçütünde aynı puanı almıştır. Güvenlilik ve uygunluk ana ölçütlerinin değerlendirmesinde kullanılan dış kaynaklar:

1. RxMedia Pharma
2. Tedavinin Farmakolojik Temeli- Goodman ve Gilman isimli farmakolojik kaynak kitabı, Sayfa:1116 (13. Baskı, İngilizce)

Güvenlilik ve uygunluk açısından, bir ilaca daha düşük puan vermeyi gerektirecek düzeyde bir farklılık olmadığına karar verilmiştir. Antiviral ilaç kullanım sıklığının düşük olması, elde edilen bilgi içeriğini de değiştirmektedir. Bu nedenle en sık kullanılan ilaca ait yan etki ve kontrendikasyon gibi bilgilerin kaynaklarda daha geniş yer alması yanlış yorumlamaya yol açmamalıdır.

**Resim 4.11.** Çözümlü örnek bölüm-11.



### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>15</sup>:

İlaçlar	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
Asiklovir 22.05.2018	800 mg (25 tab): 50,31 TL 800 mg (20 tab): 38,65 TL 400 mg (25 tab): 25,22 TL 200 mg (25 tab): 10,75-16,53 TL	400 mg/5 ml (100 ml): 30,56 TL (YDi) 200 mg/5 ml (100 ml): 15,37 TL
Famsiklovir 22.05.2018	250 mg (21 tab): 118,26 TL (Yurt dışı ilaç-YDi)	YOK
Valasiklovir 22.05.2018	1000 mg (21 tab): 68,89 TL 500 mg (42 tab): 68,50 TL 500 mg (10 tab): 16,65-16,78 TL	YOK

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Famsiklovir ve valasiklovirin oral preparatları ayaktan tedavide yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir. Pratisyen hekimler, uzman hekim raporu mevcudiyetinde bu ilaçları reçete edebilir, bu durumda da geri ödemeye tabidir. asiklovirin oral preparatları için herhangi bir kısıtlama yoktur.

15

### GENİTAL HERPES İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
Asiklovir	200 mg oral, 5 saatte bir, yedi gün <u>VEYA</u> 400 mg oral, 8 saatte bir, yedi gün (rekürren/tekrarlayan enfeksiyonda aynı protokol beş gün olarak değişir.)
Famsiklovir	250 mg oral, 8 saatte bir, yedi gün (rekürren/tekrarlayan enfeksiyonda protokol 125 mg oral, 8 saatte bir, beş gün olarak değişir.)
Valasiklovir	1 g oral, 12 saatte bir, yedi gün (rekürren/tekrarlayan enfeksiyonda protokol 500 mg oral, 12 saatte bir, beş gün olarak değişir.)

### K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilaç sıralaması
Asiklovir	3	2	2	3	10	K1
Famsiklovir	3	2	2	0	7	K3
Valasiklovir	3	2	2	1	9	K2

Resim 4.12. Çözümlü örnek bölüm-12.

### Sifilizde kullanılabilecek ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Treponema pallidum üzerine etkililik	%15	%15	%5	%5	-
*Direnç durumu, kullanılması planlanan ilaca karşı direnç gelişiminin olası olmaması veya gecikmiş direnç gelişiminin söz konusu olması (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)	%15	%15	%5	%5	-
<b>TOPLAM</b>	<b>%30</b>	<b>%30</b>	<b>%10</b>	<b>%10</b>	<b>-</b>

Benzatin penisilin, sifilizin her evresinde kullanılabilen bir ilaç olmasının yanı sıra mikroorganizmanın yavaş büyüme oranı nedeniyle etkili bir öldürme aktivitesi için gereken uzun süreli antimikrobiyal derişimi sağlayabilmesi ve sifiliz için 50 yıldır kullanılması ve yeterli klinik deneyim olması nedenleri ile sifiliz tedavisi için avantajlıdır<sup>16</sup>. Diğer ilaçlar ile ilgili olarak bilgiler yeterli değildir<sup>8</sup>.

Etkililik ana ölçütünün değerlendirilmesi için burada kısa bir açıklama bulunmaktadır. Bu açıklamadan çıkan sonuç, benzatin penisilin sifiliz tedavisinde etkililiği bilinen bir ilaç olduğudur. Genital ülser sendromlarında, görülme ihtimali yüksek olan enfeksiyonlara yönelik ampirik tedavi yapıldığı için tedavide etkililiğin %95 ve üzeri olması beklenmektedir. Bu nedenle etkililiği konusunda yeterli veri bulunmayan ilaçlara burada daha düşük puan verilmiş, etkililik riske atılmamıştır. Direnç konusunda, benzatin penisilin ve diğer ilaçlar için burada herhangi bir uyarı bulunmamaktadır. Diğer ilaçlar ile ilgili verilerin az olması nedeniyle bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin olmadığı ya da kullanılmaları durumunda direnç gelişimine yol açmayacağı gibi bir varsayımda bulunulmamalıdır (bu alt ölçüte de diğer ilaçlarda düşük puan verilmiştir). Burada ayrıca doksisiklinin de listede bulunması nedeniyle tetrasiklin liste dışı bırakılmış ve puanlama yapılmamıştır, kullanıcı da böyle bir özgürlüğe sahiptir.

Resim 4.13. Çözümlü örnek bölüm-13.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler	%5	%4	%3	%2	-
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki	%5	%4	%3	%3	-
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı	%5	%5	%2	%2	-
*Toksisitinin kabul edilebilir düzeyde olması	%2.5	%2.5	%1	%2	-
Alerji durumu	%2.5	%1	%2.5	%2.5	-
<b>TOPLAM</b>	<b>%20</b>	<b>%16.5</b>	<b>%11.5</b>	<b>%11.5</b>	<b>-</b>

Alerji açısından, benzatin penisilin G kullanımında dikkatli olunmalıdır (gerekirse hasta desensitize edilmelidir). Penisilin alerjisi olan kişiler için alternatif ilaçlar da listede yer almaktadır<sup>8</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Her popülasyonda kullanılabilir olması (*gebe, emziren)	%6	%6	%1	%5	-
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu	%6	%6	%4	%2	-
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı	%2	%2	%1	%0	-
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği) *Oral kullanılabilmesi	%2	%1	%1	%1	-
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi *Tek doz olması	%10	%10	%3	%1	-
Kontrendike olduğu durumlar *Gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması	%4	%4	%1	%2	-
<b>TOPLAM</b>	<b>%30</b>	<b>%29</b>	<b>%11</b>	<b>%11</b>	

Resim 4.14. Çözümlü örnek bölüm-14.

Gebe, emziren ve <16 yaş bireylerde benzatin penisilin ve eritromisin kullanımı önerilmektedir. Tetrasiklin ve doksisisiklin gebelikte kontrendikedir<sup>3</sup>.

İlaç-Dozlam Tablosu incelendiğinde tedavinin benzatin penisilin haricinde tedavilerin iki hafta süreli olduğu görülecektir.

Güvenlilik ve uygunluk ölçütünün değerlendirilmesinde kullanılan dış kaynaklar:

1. RxMedia Pharma
2. Türkiye İlaç Kılavuzu (TİK) TİK-6 (2011).
3. Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı (2. Baskı, Türkçe)

Değerlendirmeden örnekler:

B.penisilin G için; ciddi hayatı tehdit eden yan etki toksik epidermal nekroliz, ilaç kesilmesini gerektiren yan etki psödomembranöz enterokolit, ilaç kesilmesini gerektirmeyen yan etki olarak ise dilde renklenme gösterilebilir. Doksisisiklin, karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Eritromisin, sitokrom p450 enzimi ile etkileşmektedir, bu nedenle ilaç etkileşimine neden olabilir.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Toplam tedavi maliyeti	%20	%20	%13	%11	-
<b>TOPLAM</b>	<b>%20</b>	<b>%20</b>	<b>%13</b>	<b>%11</b>	<b>-</b>

Maliyet ölçütünün değerlendirilmesinde ilaç-fiyat tablosu ve ilaç-dozlam tablosu kullanılmıştır.

- B.penisilin G için dozlam, 2.4 milyon ünite, tek dozdur. Ülkemizde bulunan müstahzarı 11, 12 TL'dir.
- Doksisisiklin için dozlam 100 mg, 12 saatte bir= günde 2 defa, 14 gündür. Ülkemizde bulunan 100 mg'lik müstahzar 14 kapsüldür, bu nedenle iki kutu ilaca ihtiyaç vardır. İlacın kutu fiyatı (alt sınır) yaklaşık 7 TL olup toplam tedavi maliyeti 14 TL olmaktadır.
- Eritromisin için dozlam 500 mg, 6 saatte bir= günde 4 defa, 15 gündür. Ülkemizde bulunan 500 mg'lik müstahzarı 20 tablet içermektedir. Toplam tedavi için 4\*15= 60 tablet ilaç gerekmekte olup 3 kutu ilaç fiyatı yaklaşık 15 TL'dir.

Parenteral tedavi için tedavi maliyeti, yalnızca ilacın maliyeti ile sınırlı değildir. Parenteral tedavide maliyet hesaplanırken dolaylı maliyet (örneğin enjektör maliyeti) de göz önüne alınmalıdır. Bu çalışma içerisinde yalnızca ilaç maliyetlerinin hesaplandığı unutulmamalıdır.

Resim 4.15. Çözümlü örnek bölüm-15.

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>15</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)- (TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)- (TL)
Benzatin penisilin G 01.03.2018		2.4 milyon IU mg (1 flakon): 11,12 TL 1.2 milyon IU mg (1 flakon): 11,12 TL
Doksisiklin 06.06.2018	100 mg (14 caps): 6,97-7,81 TL	
Eritromisin 29.03.2018	500 mg (20 tab): 5,10 TL (YDi)	
Tetrasiklin 23.05.2018	500 mg (16 caps): 7,07-7,48 TL 250 mg (16 caps): 4,59 TL	

İlaç-fiyat tablosunun oluşturulmasında RxMedia Pharma programı kullanılmıştır. Her bir ilacın altında yer alan tarih, ilaca ait fiyat bilgisinin alındığı tarihi ifade etmektedir. Bu bilgilerin değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle kişilerin güncel ilaç bilgisini takip etmeleri için İlaç Bilgi Sistemi programı kullanmaları önerilmektedir. Burada ilaç-fiyat tablosunun verilme nedeni, maliyet hesabının yapılmasını kolaylaştırmaktadır. İlaça ait fiyat bilgisi ve ilacın ülkemizde bulunma durumu gibi bilgilerin değişimi hızının yüksek olduğu bilinmelidir.

### SİFİLİZ İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
Benzatin penisilin	• 2.4 milyon ünite i.m. enjeksiyon, tek doz
Doksisiklin	• 100 mg oral, 12 saatte bir, 14 gün
Eritromisin	• 500 mg oral, 6 saatte bir, 15 gün
Tetrasiklin	• 500 mg oral, 6 saatte bir, 14 gün

### K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K İlaç sıralaması
Benzatin penisilin	%30	%16.5	%29	%20	%95.5	K1
Doksisiklin	%10	%11.5	%11	%13	%45.5	K2
Eritromisin	%10	%11.5	%11	%11	%43.5	K3
Tetrasiklin	-	-	-	-	-	-

Etkililik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet tablolarında her bir ilaç için hesaplanan toplam puan bu tabloya aktarılmıştır.

Resim 4.16. Çözümlü örnek bölüm-16.

Şankroidde kullanılabilecek ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
H.duceyi üzerine etkililik	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
*Direnç durumu, kullanılması planlanan ilaca karşı direnç gelişiminin olası olmaması veya gecikmiş direnç gelişiminin söz konusu olması (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)	1	1	0.1	1	0.1
<b>TOPLAM</b>	<b>1.5</b>	<b>1.5</b>	<b>0.6</b>	<b>1.5</b>	<b>0.6</b>

Listede yer alan tüm antibakteriyeller için kür oranları >%90'dır<sup>17</sup>. Eritromisin ve siprofloksasin için direnç vakaları bildirilmiştir<sup>18</sup>.

GÜVENLİLİK	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
Burada en yüksek kalitede değerlendirme yapmak yerine ilaca ait belirgin yan etkilerin genel bir değerlendirmesini yapmak iyi bir başlangıç olabilir.					
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
*Toksisitinin kabul edilebilir düzeyde olması	0.2	0.1	0.1	0.2	0
Alerji durumu	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
<b>TOPLAM</b>	<b>1</b>	<b>0.6</b>	<b>0.6</b>	<b>0.8</b>	<b>0.5</b>

İlaçlara ait yan etkilerin değerlendirilmesi, kullanıcıların zorlandıkları bölümlerdir.

Kişinin yetkinliği arttıkça, ilaca ait yan etkilerin daha kapsamlı (tabloda yer alan alt ölçütlere göre) değerlendirilmesi kolaylaşacaktır.

Resim 4.17. Çözümlü örnek bölüm-17.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
Her popülasyonda kullanılabilir olması (*gebe, emziren)	0.3	0.3	0.3	0.3	0
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu	0.2	0	0	0.1	0.2
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı	0.1	0.1	0	0.1	0
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği) *Oral kullanılabilmesi	0.3	0.3	0.2	0.1	0.3
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi *Tek doz olması	0.4	0.4	0	0.4	0.1
Kontrendike olduğu durumlar *Gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
<b>TOPLAM</b>	<b>1.5</b>	<b>1.3</b>	<b>0.7</b>	<b>1.2</b>	<b>0.7</b>

Gebelerde siprofloksasin kullanılmamaktadır. Azitromisin ve seftriakson uygun seçenekler olup eritromisinin de gebelerde kullanımı mümkündür<sup>17</sup>.

Hastanın uyuncu dikkate alındığında antibakteriyel ilaçlar arasındaki farklar belirginleşmektedir.

İlaça ait bilgilerin uygunluk kapsamında değerlendirilmesi, özellikle AİK 4.adımda ilacın hastaya uygunluğunun değerlendirilmesi için de gereklidir. Yine güvenlik ölçütü de kısmen AİK 4.adımda hasta özelinde tekrar değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle bu iki ana ölçütün değerlendirilmesi aşamasında hekimin yetkinlik kazanması ve kendisinin bilgiye ulaşabilmesi önemlidir.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
Toplam tedavi maliyeti	1	0.7	0.8	1	0.9
<b>TOPLAM</b>	<b>1</b>	<b>0.7</b>	<b>0.8</b>	<b>1</b>	<b>0.9</b>

Resim 4.18. Çözümlü örnek bölüm-18.

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>13</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
Azیتromisin 01.03.2018	500 mg (3 tab): 13-14 TL 500 mg (2 tab): 10,68 TL 250 mg (6 tab): 13,67 TL	200 mg/5 ml (30 ml): 15,19 TL 200 mg/5 ml (15 ml): 7-8 TL	
Eritromisin 29.03.2018	500 mg (20 tab): 5,10 TL (YDi)	YOK	
Seftriakson 10.06.2018	YOK	YOK	2 g (1 flakon): 21,78-26,46 TL 1 g (3 flakon): 31,03-32,67 TL 1 g (1 flakon): 11,77-14,02 TL 0.5 g (3 flakon): 28,82-30,44 TL 0.5 g (1 flakon): 7,78-14,02 TL
Siprofloksasin 23.03.2018	750 mg (14 tab): 14,70-19,51 TL 750 mg (10 tab): 25,60 TL 500 mg (14 tab): 11,33-25,11 TL 500 mg (10 tab): 9,03-17,92 TL 250 mg (14 tab): 8,19 TL	YOK	

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

Kurumsal düzeyde ilaç-fiyat bilgisi Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ilaç-fiyat tabloları olarak yayımlanmaktadır. Bu tablolara ulaşarak ilaç-fiyat bilgisi elde edilebilir. İlaç-fiyat bilgisine ulaşmada en kolay yol ise eczanelerin de kullandığı İlaç Bilgi Sistemleri'ne başvurmaktır. Bu sistemler de kurumsal bilgiyi programlarına işleyerek güncel ilaç-fiyat bilgisi sağlamaktadır.

### K İlaç Listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilaç sıralaması
Azیتromisin	1.5	0.6	1.3	0.7	4.1	K2
Eritromisin	0.6	0.6	0.7	0.8	2.7	K3-4
Seftriakson	1.5	0.8	1.2	1	4.5	K1
Siprofloksasin	0.6	0.5	0.7	0.9	2.7	K3-4

Resim 4.19. Çözümlü örnek bölüm-19.



### ŞANKROİD İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
Azitromisin	• 1 g oral tek doz
Eritromisin	• 500 mg oral, 6 saatte bir yedi gün
Seftriakson	• 250 mg i.m. tek doz
Siprofloksasin	• 500 mg oral, 12 saatte bir üç gün

İlaç-dozlam bilgisine ulaşılabilecek dış kaynaklar:

- Katzung Temel ve Klinik Farmakoloji isimli farmakoloji kaynak kitabı (12. Baskı, Türkçe)
- Tedavinin Farmakolojik Temeli- Goodman ve Gilman isimli farmakolojik kaynak kitabı (13. Baskı, İngilizce)
- Oğuz Kayaalp - Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2 isimli farmakoloji kaynak kitabı (13. Baskı, Türkçe, bu baskı kitaba ait son baskıdır.)
- Türkiye İlaç Kılavuzu, TİK 6 (2011). Bu kılavuz BNF'den çeviri yoluyla hazırlanmakta olup bilinen son baskısı 2011-2012 yılına ait TİK-6'dır.

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Genital HSV enfeksiyonunda, tedavinin veziküllerin görülmeye başlamasından sonraki ilk üç gün içinde verilmesinin enfeksiyonun süresini ve şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir<sup>14</sup>.

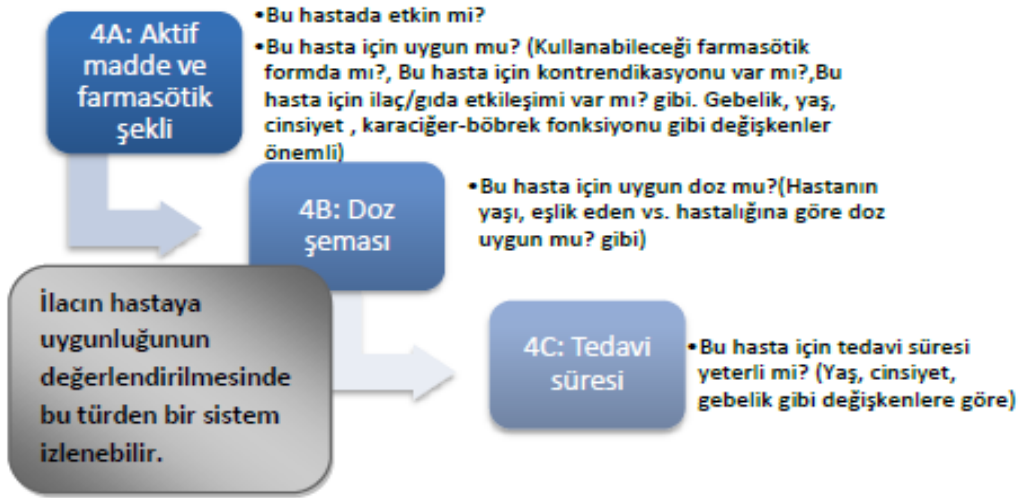
Gebelerde tekrarlayan genital herpes tedavisine gebeliğin 36.haftasında başlanması önerilmektedir<sup>8</sup>.

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Sifiliz ve şankroidde cinsel partner tedavisi yapılmalıdır.

Burada sifiliz + şankroid için tedavi yapılacağı için aynı ilacın ve aynı ilaç grubunda bulunan iki ilacın aynı kombinasyon içerisinde yer almamasına dikkat edilmelidir.

Resim 4.20. Çözümlü örnek bölüm-20.



Hastaya uygunluğun değerlendirilmesinde kullanılabilecek alanyazın bilgisi ile dolaylı da olsa kullanıcıların hastaya uygunluk açısından dikkat etmeleri gereken hususlar konusunda fikir sahibi olmaları, kısmen sağlanmaya çalışılmıştır. Özellikle ilaç seçiminde bir ölçüt olarak “uygunluk” değerlendirmesi yapılırken kullanıcının dış kaynaklara başvurması sağlanmaya çalışılarak hastanın AİK 4.adımdaki ilacın hastaya uygunluğu alanında kullanılabileceği bilgilere ulaşması istenmiştir. Bu adım sonunda hastaya verilecek ilaç ve ilaç dozu gibi hasta merkezli ilaç seçimi yapıldıktan sonra reçete yazımına ve AİK 5.adımda yer alan hastayı ilaç hakkında bilgilendirme bölümüne geçilmektedir.

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

• *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

Şankroidde ve sifilizde hastanın cinsel partnerinin de tedavi edilmesi gerekir. Şankroidde, semptomların başladığı günden 10 gün geriye giderek; sifilizde ise son üç aydaki cinsel partnerlerinin tedavisi önerilir<sup>8,18</sup>.

CYBHlerde cinsel perhiz, bulaşı azaltmak ve yeniden enfeksiyonu önlemek amacıyla önerilir<sup>8</sup>. Şankroidde cinsel perhizin süresi net olmamakla beraber en azından ülserin iyileşmesine kadar beklenmesi önerilmektedir<sup>17</sup>.

**Resim 4.21.** Çözümlü örnek bölüm-21.

KONTROL LİSTESİ		+	-
Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri göz önüne alındı mı?			
Farmakolojik tedavi seçildi ise: Hastaya göre K ilacını değerlendirme aşamasında,	a) Kontrendike olmadığından emin olundu mu?		
	b) Hastanın komorbiditesi ya da özel durumları (gebelik, emzirme dönemi, geriatrik hasta gibi) gözden geçirildi mi?		
	c) İlaç-besin etkileşimleri sorgulanıp gözden geçirildi mi?		
	d) Hastaya uygunluğundan emin olundu mu?		
İlaç seçimi yapıldı ise:	a) Uygulama yolu ve formu doğru seçildi mi?		
	b) Dozu (gerekli ise) hastaya göre bireyselleştirildi mi?		
	c) Tedavi süresi yeterli mi?		
Reçetenin yazımı			
a) Dr. Adı , adresi ve diploma numarası			
b) Tarih			
c) Hasta adı, adresi ve yaşı			
d) İlacın adı, farmasötik formu ve farmasötik formda bulunan ilaç miktarı			
e) Toplam ilaç miktarı			
f) Günlük kullanım dozu ve şekli			
g) İmza			
Hasta bilgilendirildi mi?			
a) Hastalıkla ilgili olarak bilgilendirme (Hastalığın doğal seyri, akut bir hastalık ise ortalama olarak toplam kaç gün sürebileceği, kronik bir hastalık ise bunun bildirilmesi, hastalığın seyri esnasında karşılaşılabileceği sorunların bildirilmesi)			
b) İlaç etkisi açısından (ne, ne zaman, ne kadar süreyle)			
c) Yan etkiler açısından (ne, ne zaman, ne kadar süreyle, ne yapılması gerektiği)			
d) Reçete içeriği ile ilgili uygulama bilgileri açısından (uygulama yolu ve formu, dozu, doz aralığı, ne süreyle kullanacağı, varsa önemli noktalar)			
e) Uyarılar açısından (maksimum doz, olası etkileşimler, beklenmeyen ters etkiler, tedaviyi sonlandırma/sonlandırmama)			
f) Bir sonraki randevu (zamanı, hangi durumlarda olağan randevudan önce gelmesi gerektiği)			
g) İlaç kullanımıyla ilgili açıklamalarını hastanın anladığından emin olundu mu?			
h) Açıklamalar hastaya tekrarlatıldı mı?			

AİK 6.adıma kalan yapılan eylemlerin kontrol edilebildiği böyle bir liste kullanılabilir.

Resim 4.22. Çözümlü örnek bölüm-22.

## AİK 6.ADİM: Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Genital HSV enfeksiyonunda bahsedildiği gibi semptomatik olunan sürenin kısılması ve lezyonların iyileşmesi tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir<sup>14</sup>. Bununla birlikte latent kalması nedeniyle enfeksiyonun tekrarı mümkündür, bu nedenle enfeksiyonun tekrarı tedavinin yetersizliği ya da başarısızlığı olarak yorumlanmamalıdır.

Sifilizde tedavinin değerlendirilmesi aşamasında hastada semptomatik iyileşme beklenir. Hastanın tedaviye rağmen semptomatik kalması tedavi başarısızlığı, yeniden semptomatik hale gelmesi ise enfeksiyonun tekrarlanması şeklinde yorumlanabilir.

Sifilizde tedavinin değerlendirilmesinde bir diğer yöntem serolojik testler (treponemal olmayan testler) ile titrasyon kontrolüdür. Bu takibin yapılabilmesi için tedavi öncesi değerler bilinmelidir. Tedavi sonrası iki haftadan uzun bir süre bu titrasyon değerlerinde düşme gözlenmemesi yine tedavi başarısızlığı ya da yeniden enfeksiyon olarak değerlendirilir. Tedavi değerlendirilmesinde uzun dönemli bir aşama olarak tedaviden altı ay-bir sene sonra serolojik testlerin tekrarı önerilmektedir. Bu testlerde titrenin dört katı kadar bir düşme beklenir, bu düşmenin olmaması tedavinin yetersiz yapıldığı anlamına gelir. Fakat bu aşamada hastaların büyük kısmında titre düşüşünün istenilen miktarda olmaması da bu değerlendirmeyi zorlaştıran etmenlerdendir. Yine tedavinin serolojik değerlendirmesi yapılırken hastanın tedaviye yavaş cevap veriyor olması, hastanın verilen tedaviye uyuncunun tam olmaması, HIV pozitif hastaların mevcudiyeti ve santral sinir sistemi tutulumu gibi olasılıklar da göz önüne alınmalıdır<sup>8,16</sup>.

**Resim 4.23.** Çözümlü örnek bölüm-23.

Şankroid tedavisi alan hastalar, tedaviye başladıktan üç-yedi gün sonra yeniden muayene edilmelidir. Tedavinin başarısı ülserlerin iyileşmeye başlaması ile değerlendirilir ve bu da tedavinin üçüncü gününde başlar yedinci gününde daha belirgin hale gelir<sup>18</sup>.

Şankroid tedavisinde başarısızlık durumunda öncelikle hastanın tedaviye uyuncu sorgulanmalı, sonrasında ise tanının doğruluğu araştırılmalıdır. Uyuncu tam olan ve tanısı şankroid olarak doğrulanan hastada tedavi ile yarar sağlanamaması durumunda, altta yatan başka hastalıklar ve antimikrobiyal direnci göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanın bir başka CYBH ile enfekte olması ya da HIV enfeksiyonu da tedavide başarısızlığın nedeni olabilir, akılda tutulmalıdır<sup>18</sup>.

AİK 6.adım, hangi durumlarda tedavinin değiştirilmesi, sonlandırılması gibi kararların verilmesi gerektiğine ilişkin alanyazın bilgisini içermektedir. Bu alanın sonunda yer alan 'kaynaklar' bölümünde ise ilgili AİK çalışması içerisinde yer alan kaynaklar, kullanıcının erişebilmesi amacıyla yer almaktadır.



**KAYNAKLAR**

**Resim 4.24.** Çözümlü örnek bölüm-24.

## 4.2. Ateş Çalışması

Ateş, endojen ve eksojen pirojenlere organizmanın verdiği fizyolojik yanıt olup hipotalamik "ayar noktası<sup>§§§§§</sup>"nın daha yüksek bir değere sabitlenmesi sonucu organizmanın yeni "normal" değerine ulaşmaya çalışması ve böylece vücut sıcaklığının yükselmesidir<sup>92,93\*\*\*\*\*</sup>.

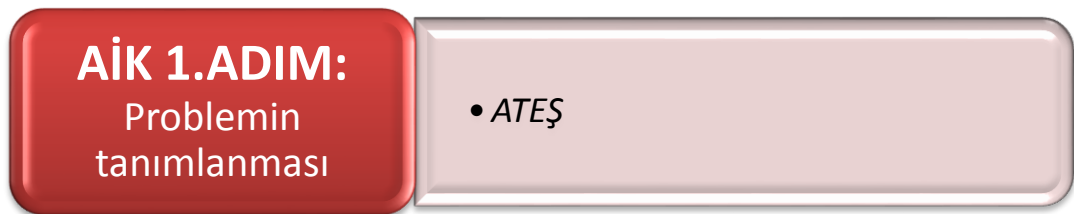
<sup>§§§§§</sup> Hipotalamustaki preoptik vücut sıcaklığı ayar noktası, ateşin gelişim mekanizması açıklamaya yönelik yaygın kabul gören teorilerden biridir.

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Hipertermi, organizmanın homeostazisi sağlamakta başarısız olması nedeniyle kontrolsüz ısı üretimi-yetersiz ısı kaybı ile sonuçlanan bir durumdur, ateş ile karıştırılmamalıdır<sup>93</sup>.

Ateş bir yakınma olarak, özellikle pediatrik hasta grubunda hekime başvuruların 1/3'ünü oluşturur, bu nedenle klinik bir ateş tanımının yapılması ve hangi durumlarda tıbbi tedavi uygulanması gerektiğinin belirlenmesi önemlidir<sup>92</sup>. Nitekim pediatrik hasta grubunda yapılan kesitsel bir çalışma, ailelerin %66'sının çocuklarında ateş olmadığı durumlar ile tıbbi tedavi gerektirmeyen düşük ateş (subfebril,  $\leq 38^{\circ}\text{C}$ ) durumlarında dahi çocuklarına tıbbi tedavi uyguladıklarını göstermiştir<sup>94</sup>.

Klinik olarak ateş tanımı, vücut sıcaklığında gün içi değişimlerin ( $0.5-1^{\circ}\text{C}$ ), çevresel (sıcak hava gibi) ve kişisel (aşırı giyinme, egzersiz gibi) etmenlerin de göz önüne alınması koşuluyla, ölçüm yerine göre normal kabul edilen ortalama sıcaklığın en az  $1^{\circ}\text{C}$  üzerinde olması şeklinde yapılabilir<sup>95-97</sup>. Ölçüm yerine göre; ağızdan  $37.8^{\circ}\text{C}$ , koltuk altından (ya da kulaktan)  $37.2^{\circ}\text{C}$ , rektumdan ise  $38^{\circ}\text{C}$  üzeri vücut sıcaklığı, kaynakların birçoğunda ateş olarak kabul edilmektedir<sup>95</sup>.

Ateş, temel olarak enfeksiyon hastalıklarında sıklıkla görülen bir yakınma olmakla birlikte ateşi yalnızca enfeksiyon hastalıkları ile özdeşleştirmek doğru değildir. Özellikle tıbbi bir problem olarak "nedeni bilinmeyen ateş" tanısının olabileceği unutulmamalıdır. Bu çalışmada ateş kapsamı, enfeksiyon hastalıklarına bağlı bir yakınma olarak ele alınacaktır. Öte yandan, ateş yönetimi ile ilgili olarak, antipiretik seçimi ve çok sık rastlanması nedeniyle AOİK'e sebep olan etkenler de kapsam içinde tartışılacaktır.



**Şekil 4.1.** Akılcı ilaç kullanımı 1.adım-1.

Ateşi olan hastanın yönetiminde, ateş ile ilgili yaygın ve yanlış bilgiler nedeniyle akılcı olmayan yaklaşımlara sıklıkla rastlanmaktadır. Öncelikle ateşin varlığının doğrudan hastalığın seyrini kötüleştirdiğine dair kanıt olmadığı gibi ateş yüksekliğinin de doğrudan enfeksiyon hastalığının şiddetinin bir göstergesi olmadığı bilinmelidir. Ateşin kalıcı nörolojik hasara neden olduğu düşüncesi de yine ateşle ilgili kanıta dayanmayan genel bilgilerdendir<sup>92</sup>. Bu bilgi özellikle alanyazında "feverphobia" olarak da geçen, yüksek ateşe müdahale edilmediği takdirde kalıcı nörolojik hasara neden olabileceği [özellikle ateşli nöbet (ateşli havale, febril konvülsiyon) gelişimi nedeniyle] endişesi olarak tanımlanan "ateş fobisi" ya da "ateş korkusu"dur<sup>98</sup>. Ateş korkusu, sağlık çalışanları arasında dahi yaygın bir korku olması nedeniyle ateş yönetiminde AOİK'e neden olabilen en önemli durum olarak atfedilmektedir. Oysaki ateşin neden olduğu ateşli nöbet, bilinen aksine nadir olarak görülmektedir<sup>98</sup>.

Ateşin yönetiminde 'ateş ne zaman düşürülmelidir?' sorusunun yanıtı akılcı olarak değerlendirilmelidir. Bazı enfeksiyon hastalıklarında ateş örüntüsü, hastalığın tanısının konmasında doğrudan yol göstericidir. Öte yandan, bazı olgularda hastanın genel durumu ateş örüntüsünün izlenmesine olanak vermeyecek düzeyde olabilmektedir. Morbidite ve mortalite açısından hemen müdahale gerekmiyorsa, bir yakınma ya da bulgu olarak tanı konulmadan ateşe müdahale edilmemelidir<sup>92,96</sup>.



Şekil 4.2. Akılcı ilaç kullanımı 2.adım-1.

Alanyazında ateşe müdahale ile ilgili olarak, özellikle pediatrik hasta grubunda ana hedefin ateşin düşürülmesi değil çocuğun yaşam kalitesinin artırılması olduğu vurgulanmaktadır<sup>99</sup>. Ateşli bir hastalık durumunda çocuğun ateşinin düşürülmesinin çocuğu rahatlatacağı öngörüsü ile böyle bir hedef belirlenmiş olmakla birlikte; ateşi olan çocuklarda antipiretik ilaç verilmesinde çocuğun genel durumu göz ardı edilmekte ya da ateşin farmakolojik olmayan yollarla düşürülmesi durumunda ise çocuğun rahatı yani yaşam kalitesi geri plana itilmektedir<sup>92</sup>. Burada vurgulanan, ateşi olan ama hareketli olan bir çocuğa antipiretik ilaç tedavisinin verilmemesi, ateş nedeniyle bitkin olan çocuğun da tedavi edilerek ateşinin düşürülmesi gerekmele birlikte uygulamada bu kurala uyulmamasıdır. Ayrıca, hastanın yaşam kalitesini artırma amacıyla antipiretik ilaç kullanımı önerilmesine rağmen yaşam kalitesini bozmayan ateş olgularında da antipiretik uygulamasının yapılması da kendi içinde çelişmektedir<sup>100</sup>. Ateşe müdahalede “çocuğun yaşam kalitesini artırmak” gibi bir terapötik hedefe yönelik olarak antipiretik ilaç seçiminin yapılmasının akılcılığı bu nedenlerle tartışılabilir olmaktadır. Bu yüzden burada terapötik hedef ateşin düşürülmesi olarak belirlenmiştir.

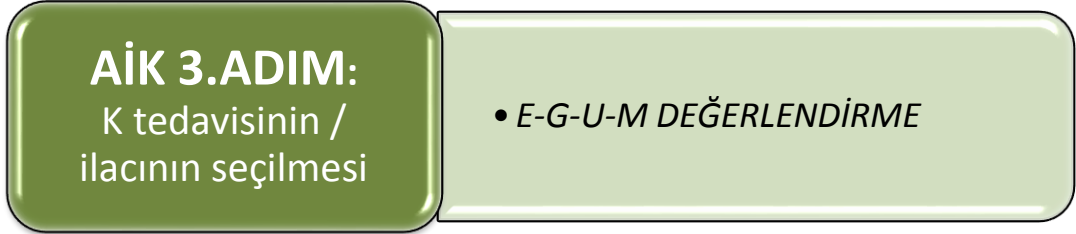
Ateşin düşürülmesi terapötik hedefine yönelik olarak gerek farmakolojik gerekse farmakolojik olmayan yaklaşımlar yararlı olabilmektedir. Farmakolojik olmayan yaklaşımların birçoğu ya farmakolojik tedaviden önce yapılmalı ya da farmakolojik tedavi ile eş zamanlı yapılarak ilaç tedavisinin etkililiğinin artırılması ve/veya antipiretik dozunun/dozlamının azaltılması sağlanmalıdır.

**Tablo 4.1.** *Tedavi şekli-hedeflenen yaklaşım tablosu-2.*

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	+



Ateşin bir hastalık değil bir yakınma ya da bulgudur. Bu nedenle burada yapılacak tedavi de **semptomatik tedavi** olacaktır.



**Şekil 4.3.** Akılcı ilaç kullanımı 3.adım-1. E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

**Tablo 4.2.** E-G-U-M puanlama tablosu-1.

Puan, %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam



**Şekil 4.4.** Antipiretik olarak kullanılabilen ilaç grupları.

Antipiretik olarak kullanılabilen temel ilaç grubu NSAİİ'dir. Kimi kaynaklar NSAİİ ilaçlardan bahsederken gruptan farklı etkileri nedeniyle parasetamolü ayrı

tutmaktadır. Yine aspirini de NSAİi içerisinde değerlendirmeyen kaynaklar mevcuttur\*<sup>96</sup>. Burada bu iki ilaç da NSAİi içerisinde ele alınacaktır.



Şekil 4.5. Antipiretik olarak kullanılabilen grup içi ilaçlar.

Tablo 4.3. E-G-U-M karşılaştırma-K ilacı seçim tablosu.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Aspirin	İbuprofen	Parasetamol
<b>ETKİLİLİK</b> Ateşi ya da vücut sıcaklığını düşürme (°C olarak) Etkinin hızlı başlaması Etkinin uzun sürmesi				
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayati tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)				
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar gibi)				
<b>MALİYET</b>				
<b>TOPLAM</b>				

Antipiretik-ateşli nöbet gelişimi ilişkisine bakıldığında, antipiretik kullanımının ateşli nöbet gelişimini engelleyemediği ortaya konmuştur<sup>101-103</sup>. Bu çıkarımın oluşmasına neden olan çalışmalar incelendiğinde; farklı antipiretik ajanların (diklofenak, ibuprofen, parasetamol) kullanıldığı plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarda, izleyen iki sene içerisinde ateşli nöbet geçiren hasta sayıları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (antipiretik ilaç alan gruptaki hastaların %23'ü, plasebo grubunda hastaların % 25'i ateşli nöbet geçirmiştir.)<sup>102</sup>. Ateşli nöbet gelişimi ile ilişkili bir diğer durum olan aşılama, antipiretiklerin ateşli nöbet gelişimini engelleyip engelleyemediğinin incelenebileceği iyi bir örnektir. Aşılama sonrası profilaktik olarak verilen antipiretik tedavi (parasetamol 15-20 mg/kg, her dört saatte bir) ile ateşi  $\geq 37.9^{\circ}\text{C}$  olunca verilen antipiretik tedavi (parasetamol 15-20 mg/kg) arasında ateşli nöbeti engelleyebilme açısından (profilaktik tedavide %7.5, tedavi grubunda %9.8 ateşli nöbet gelişmiştir.) anlamlı fark bulunamamıştır<sup>104,105</sup>.

Yan etkiler açısından bakıldığında, bu ilaçların trombosit fonksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi aspirinde en güçlü, parasetamolde ise en zayıftır, bu inhibisyon diğer NSAİİlerde de bulunmaktadır<sup>97</sup>.

Astımı olan hastalarda ibuprofen kullanımı astımı tetikleyebilir, bu nedenle kimi kaynaklarda kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Benzer durumun varisella enfeksiyonu için de geçerli olabilmektedir<sup>99</sup>.

Parasetamol ile yapılan prospektif gözlemsel, retrospektif gözlemsel ve olgu-kontrol çalışmaları incelendiğinde, ateşin nedeninin bakteriyel olup olmasının parasetamolün antipiretik etkililiğini değiştirmediği ve uygulanmasını takiben her iki grupta (bakteriyel nedenli olan ve bakteriyel nedenli olmayan) da ilk iki saat içerisinde ateşi  $1^{\circ}\text{C}$ - $1.7^{\circ}\text{C}$  düşürebildiği görülmüştür<sup>106</sup>.

Parasetamol ve ibuprofenin karşılaştırılmasında etkililik açısından üstünlük olmadığı, ateşi düşürme miktarı ( $^{\circ}\text{C}$  olarak) ve etkinin başlama zamanı açısından anlamlı farklılık olmadığı fakat ibuprofenin parasetamole kıyasla daha uzun etki süresine sahip olduğu ortaya konmuştur<sup>92</sup>. Aspirin ile parasetamolün de ateşi düşürme üzerine etkileri arasında fark yoktur<sup>96</sup>.

Pediyatrik hasta grubuna yönelik olan birçok kaynak, çocuklarda yalnızca parasetamol ve ibuprofen kullanımını önermektedir<sup>103</sup>. Aspirinin bu öneri dışında kalmasının nedenlerinden biri şüphesiz ki aspirin-Reye Sendromu ilişkisidir<sup>92</sup>.

**Tablo 4.4.** İlaç-fiyat tablosu-1<sup>2</sup>.

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Aspirin</b> 08.06.2018	500 mg (20 tab): <b>4,70 TL</b> 324 mg (10 tab): <b>7,23 TL (YDi)</b> 300 mg (100 tab): <b>3,32 TL (YDi)</b> 300 mg (30 tab): <b>4,93 TL</b> 300 mg (24 tab): <b>2,41 TL (YDi)</b> 150 mg (30 tab): <b>4,70 TL</b> 100 mg (100 tab): <b>2,70 TL (YDi)</b> 100 mg (30 tab): <b>3,23 TL</b> 100 mg (20 tab): <b>3,48 TL (çocuk aspirini)</b> 81 mg (30 tab): <b>2,58 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>İbuprofen</b> 08.06.2018	800 mg (14 tab): <b>13,71 TL (YDi)</b> 600 mg (20 tab): <b>7,69-10,10 TL</b> 400 mg (100 tab): <b>29,95 TL</b> 400 mg (30 tab): <b>11,61 TL</b> 400 mg (20 tab): <b>5,67-8,00 TL</b> 400 mg (20 caps): <b>3,61 TL</b> 200 mg (20 caps): <b>8,69 TL (YDi)</b>	200 mg/5ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 100 mg/5ml (150 ml): <b>8,69 TL</b> 100 mg/5ml (100 ml): <b>6,32-7,57 TL</b>
<b>Parasetamol</b> 08.06.2018	500 mg (30 tab): <b>4,54 TL</b> 500 mg (24 tab): <b>4,09 TL (YDi)</b> 500 mg (20 tab): <b>1,97-3,38 TL (9,32 TL-YDi)</b> 160 mg (20 tab): <b>1,07 TL</b>	250 mg/5ml (150 ml): <b>13,42 TL</b> 250 mg/5ml (100 ml): <b>4,37 TL</b> 150 mg/5ml (150 ml): <b>6,97 TL</b> 120 mg/5ml (150 ml): <b>4,75-9,84 TL</b> 120 mg/5ml (100 ml): <b>2,06-6,59 TL</b>

**SUT:** Burada antipiretik ilaçlara ait oral tablet, kapsül ile oral solüsyon formülasyonları, kutu içerisindeki miktarları ile birlikte verilmiştir. Fakat bu ilaçların tümü geri ödemeye tabi olmayabilir (örneğin 20 tablet/kutu olan ilaç geri ödemede iken 30 tablet/kutu olan aynı ilaç geri ödemede olmayabilir.)

**Şekil 4.6.** Sağlık Uygulama Tebliği bilgi kutucuğu-1<sup>2</sup>.

Tablo 4.5. K ilaç listesi-2<sup>2</sup>.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Aspirin						
İbuprofen						
Parasetamol						

**POPI:** İki antipiretik ilacı, dönüşümlü kullanım için ilk tercih tedavi olarak reçete etmek **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

Parasetamol dışında bir ilacı ilk tercih tedavi olarak vermek **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İlk tercih tedavi olarak rektal parasetamol uygulanması **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İki NSAİİ kombine olarak kullanımı **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İbuprofenin oral solüsyonunun 10 mg/kg'dan kademeli pipet ile günde üç defadan fazla uygulanması **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

Şekil 4.7. POPI bilgi kutucuğu-1<sup>91</sup>.

**Beers:** Kalp yetmezliği olan hastalarda NSAİİlerin [özellikle COX-2 selektif] kullanımından, sıvı retansiyonunu artırma ve/veya kalp yetmezliğini şiddetlendirme ihtimali nedeniyle **KAÇIN**.

COX selektif olmayan NSAİİlerin kronik kullanımından, başka alternatif olmadığı sürece **KAÇIN**, hasta proton pompa inhibitörü (PPI) ya da mizoprostol gibi mide koruyucu bir ilaç kullanabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda ( $\geq 75$  yaş, oral veya parenteral kortikosteroid, antikoagölan veya antiplatelet ajan kullanan hastalar) gastrointestinal sistem (GIS) kanaması/peptik ülser riskini artırabilir. Mizoprostol ya da PPI kullanımı riski önlemez ama azaltabilir.

NSAİİlerin neden olduğu üst GIS ülseri, masif kanama veya perforasyon, 3-6 aylık kullanımda hastaların %1'inde, 12 aylık kullanımda ise hastaların yaklaşık %2-%4'ünde meydana gelebilir, kullanım süresi arttıkça benzer şekilde görülme sıklığı artarak devam eder.

Gastrik ya da duodenal ülser hikayesi olan hastalarda aspirinin ( $>325$  mg/gün) ve COX-2 selektif olmayan NSAİİlerin kullanımından, varolan ülseri alevlendirebilmesi ve yeni ülser odaklarına neden olabilmesi nedeniyle başka alternatif olmadığı sürece **KAÇIN**, hasta PPI ya da mizoprostol gibi mide koruyucu bir ilaç kullanabilir.

Evre 4 ve evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek hasarını artırabilmesi nedeniyle NSAİİlerin kullanımından **KAÇIN**.

**Şekil 4.8.** Beers bilgi kutucuğu-1<sup>90</sup>.

**STOPP:** Peptik ülser geçmişi olan bir hastada PPI verilmeksizin aspirin kullanımı **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin PPI profilaksisi olmaksızın antiplatelet ajanlarla eş zamanlı verilmesi **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin vitamik K antagonisti, direk trombin inhibitörü ya da Faktör 10a inhibitörleri ile kombinasyonu, GIS kanama riski nedeniyle **UYGUN DEĞİLDİR.**

Aspirinin kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda vitamik K antagonisti, direk trombin inhibitörü ya da Faktör 10a inhibitörleri ile kombinasyonu, aspirinin ek bir faydası olmaması nedeniyle **UYGUN DEĞİLDİR.**

Öngörülen glomerular filtration rate (GFR) < 50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda NSAİİler, böbrek fonksiyonlarında bozulma riski nedeniyle **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin hipertansiyon ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı mevcut hastalıkları şiddetlendirebileceği için **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin PPI profilaksisi olmaksızın kortikosteroidlerle beraber kullanımı peptik ülser riskini artıracığından dolayı **UYGUN DEĞİLDİR.**

Şekil 4.9. STOPP bilgi kutucuğu-1<sup>89</sup>.

#### **AİK 4.ADIM:**

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

Şekil 4.10. Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-1.

Ateşin müdahalesi ile ilgili olarak birçok konuya değinilmiş ve “ateş korkusu” olarak bilinen, özellikle pediatrik yaş grubu hastalar için ortaya çıkan kaygı anlatılmaya ve giderilmeye çalışılmıştır. Ateşin endişeye neden olan bir yakınma olması ve ateşin genellikle uygun olmayan tedaviye (gerekmediği halde ya da gereğinden fazla)

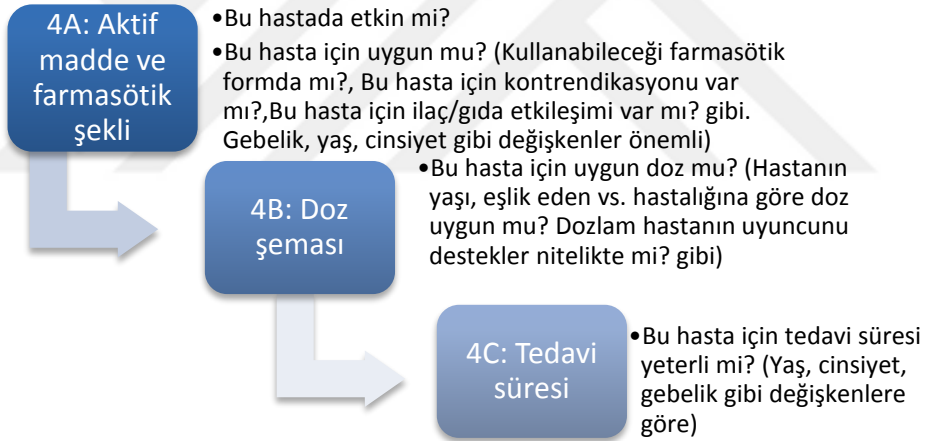
maruz kalması ile ilgili vurgular yapılmaya çalışılmıştır. Bu vurgular yapılırken genel olarak sağlıklı bireyler göz önüne alınmıştır. Sağlıklı bireylerden kastedilen ise komorbiditesi olmayan, yalnızca akut bir olay (burada akut enfeksiyon) nedeniyle bir yakınma olarak ateşi bulunan hastalardır. Bununla birlikte hastaya göre tedavinin bireyselleştirilmesi adımına gelindiğinde, yalnızca sağlıklı bireyler değil altta yatan hastalığı olan bireyler de göz önüne alınarak ateşin metabolik bir yük oluşturduğu ve altta yatan hastalık durumlarında morbiditeyi artırması nedeniyle önemli olabileceği unutulmamalıdır. Ateş nedeniyle oluşan metabolik yükün sorun teşkil edebileceği durumların başında kalp ve akciğer hastalıkları (oksijen tüketimini ve böylece oksijen gereksinimini artırması) gelmekle birlikte genel olarak kronik hastalıkların tümüne sorun olabilmektedir<sup>96,107</sup>. Komorbiditeleri olan hastalarda antipiretik kullanımı, metabolik yükün azaltabilmesi bakımından önemlidir<sup>107</sup>. Fakat antipiretik ilacın düzenli kullanılması gerekmekte, düzenli olarak kullanılmadığı takdirde (yalnızca ateş yükseldiği zamanlar kullanılması durumunda) 'ateşin tekrar yükselmesi-terleme-ateşin düşmesi' döngülerinin oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan her döngüde ise terleme ile sıvı kaybı artarak altta yatan hastalığın şiddetlendirebilmekte, bu durum ayrıca kardiyak yük de oluşturabilmektedir<sup>97</sup>. Komorbiditesi olan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer durum kullanılan antipiretik ilacın yan etkileri nedeniyle altta yatan hastalığı şiddetlendirebilmesidir. Bu nedenle ateş yönetiminde tedavinin yarar-zarar dengesi iyi değerlendirilmelidir<sup>107</sup>.



## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Ateşin düşürülmesi ile ilgili olarak alanyazında belirli bir sınır değeri (°C olarak) verilmemektedir. Ateşe müdahale ile ilgili özellikle pediatrik hasta grubunda "çocuğun huzursuz olması" yani ateşin yaşam kalitesini ne düzeyde bozduğu esas alınarak tedavi verilmektedir. Bir diğer ifadeyle ateşe müdahale kararı hastanın klinik durumu göz önüne alınarak yapılmaktadır.

**Şekil 4.11.** "Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken" bilgi kutucuğu-2<sup>95</sup>.



**Şekil 4.12.** Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-Hastaya uygunluk değerlendirme adımları-1.

Antipiretik tedavinin hastaya göre bireyselleştirilmesi aşamasında, özellikle ilaç dozlamında yapılan hatalar ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar özellikle pediatrik hasta grubunda, ebeveynleri tarafından antipiretik ilaç verilen çocukların yarısından fazlasının ilacı yanlış dozda aldığı ve bu hatanın bir yaş altı çocuklara yapılan uygulamalarda daha fazla olduğunu göstermiştir<sup>108</sup>. Ebeveynlerin antipiretik ilaç dozunu belirlerken göz önüne aldıkları ölçütler araştırıldığında ise vücut ağırlığı

(%44), yaş (%31), ateşin ne kadar yüksek olduğu (%20) ve çocuğun ne kadar hasta olduğu (%4) gibi ölçütler ön plana çıkmıştır. Her ne kadar ebeveynlerin büyük bir bölümü vücut ağırlığının ilaç dozunu belirlemede daha önemli olduğunu düşünse de bu ebeveynlerin de yaklaşık %40'ı yine de ilacı yanlış dozda kullanmıştır<sup>108</sup>. Bu araştırmada dikkat çeken bir başka husus ise antipiretik ilaç dozlamında göz önüne alınan diğer ölçütlerin birçoğunun da yine yanlış dozda ilaç kullanımına yol açtığı olmuştur<sup>108</sup>.

**Tablo 4.6.** *İlaç-dozlam tablosu-1*<sup>92,97,99</sup>.

İlaç	Dozlam
Aspirin	325-1000 mg, dört ya da altı saatte bir, erişkin dozu günde en fazla 4 g'dir.
İbuprofen	5-10 mg/kg, her 6 saatte bir, günde en fazla 40 mg/kg verilebilir. Yaş sınırı 6 aydır.200-800 mg, altı ya da sekiz saatte bir, erişkin dozu günde en fazla 2.4-3.2 g'dir.
Parasetamol	10-15 mg/kg, her 4 saatte bir, günde en fazla 60 mg/kg-90 mg/kg verilebilir. Yaş sınırı 3 aydır.325-1000 mg, dört ya da altı saatte bir, erişkin dozu günde en fazla 4 g'dir.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Aspirin ve diğer NSAİİler, antipiretik ilaçlardır ve normal vücut sıcaklığını düşürmezler. Bu bilgi hem bu ilaçların etki mekanizmalarına hem de bu ilaçları kronik kullanımlarında yapılan gözlemlere dayanmaktadır.

**Şekil 4.13.** “Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-<sup>396</sup>.

Pediatric hasta grubunda ateş yönetiminde, sıkıntılı görünen çocuklarda antipiretik tedaviye devam edilmesi, verilen ilaca rağmen çocukta rahatlama yok ise K ilaç listesinde bulunan bir diğer ilaca geçilmesi gibi öneriler bulunmaktadır. Ayrıca ibuprofen ve parasetamolün dönüşümlü kullanılması (doz aralıklarından<sup>+++++</sup> birinde parasetamol diğerinde ibuprofen gibi sırayla kullanım) da önerilebilmektedir<sup>92,109,110</sup>. Bu öneri henüz ilgili kaynakların tümünde kendine yer bulamamakta olup bu iki ilacın dönüşümlü kullanımının yalnızca çocuğun sıkıntısının devam ettiği ya da doz aralıklarında ateşin yükseldiği durumlarla sınırlandırılmasına dikkat edilmelidir<sup>103</sup>.



**Şekil 4.14.** Akılcı ilaç kullanımı 5.adım-1.

Özellikle pediatrik hastalar için, K ilacı ile ilgili doğrudan değil ama genel olarak, antipiretik ilaç vermek için çocuğun uykusundan uyandırılmasına gerek olmadığı bilinmelidir<sup>92</sup>.

Ateşi olan hastalarda, farmakolojik tedavinin yanı sıra yeterli sıvı desteğinin sağlanması yani hastanın hidrasyonu, basit ama elzem bir destektir. Yapılmadığı zaman ise morbiditeyi artırabilmektedir. Ayrıca dehidratasyonu olan çocuklarda ibuprofen kullanılırken dikkatli olunmalıdır<sup>99</sup>.

<sup>+++++</sup>Parasetamol-ibuprofen dönüşümlü kullanımında doz aralığı ile ilgili genel bir kabul bulunmamakla birlikte ilgili yayınlarda genellikle dört saatte bir kullanıldığı görülmektedir<sup>92,110</sup>.

## AİK 6.ADIM: Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

### Şekil 4.15. Akılcı ilaç kullanımı 6.adım-1.

Ateşin kendisi bir hastalık olmadığı için tedavisi ile ilgili karar da ateşin nedeni olan hastalığa göre değişmektedir. Bu nedenle ilgili hastalığa göre tedavinin devamı ya da sonlandırılması kararı alınmalıdır.

### 4.3. Ağrı Çalışması

Ağrı<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Uluslararası Ağrı Çalışması Derneği (IASP)'ne göre “varolan veya olması muhtemel doku hasarı ile ilişkilendirilen ya da bu tip bir hasar ile tanımlanabilen hoş gitmeyen duyuşsal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmaktadır<sup>111,112</sup>. Harold Merskey'e atfedilen ve IASP tarafından benimsenen bu tanımdan da anlaşıldığı gibi ağrı bireysel bir deneyimdir<sup>111</sup>, bu nedenle hasta için ağrının ne ifade ettiğinin hekim için de anlaşılabilir olması için bunun standardize edilmesi, bir diğer ifadeyle her iki tarafın da anlayabildiği ortak bir paydada buluşulması hekimin hastanın yakınmasını “akılcı<sup>§§§§§§</sup>” olarak giderebilmesi için elzemdir.

\*\*\*\*\* Ağrının bir hastalık değil bir yakınma olması nedeniyle doğrudan “ağrının tanımı” olarak ele alınmıştır.

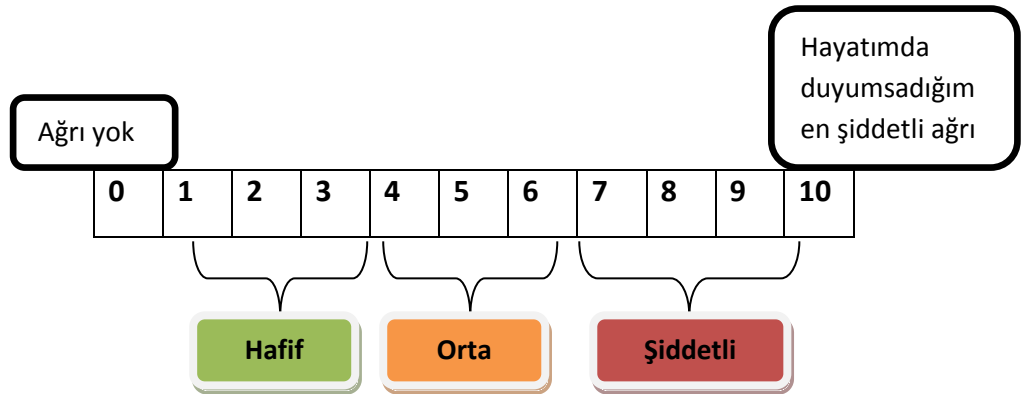
§§§§§§ Hastanın yakınmasının giderilmesinde akılcılık denilince anlaşılması gereken, öncelikle hastanın kişisel bir deneyime dayanan bu yakınmasının anlaşılması yani AİK basamaklarından ilki olan “hastanın probleminin tanımlanması” işleminin tam ve doğru olarak gerçekleştirilmesidir. Bu şekilde hastanın tedavisi yani ağrının giderilmesi AİK ilkelerine bağlı olarak gerçekleştirilebilecektir. Planlanan tedavi farmakolojik tedavi ise hasta, ağrısını geçirebilecek etkililikte bir ilaç alırken aynı zamanda ağrısına uygun olmayan etkililikte bir ilacın olası zararlarından korunmuş olacaktır. Hasta açısından memnuniyet ise bu aşamada “ağrının giderilmesi” olacaktır.

Hastanın ağrı yakınmasının hekim tarafından anlaşılabilmesi ile ilgili olarak, pediatrik hasta grubunda erişkinlerden daha farklı bir yaklaşım sergilenmesi gereken durumlar olabilmekte ve ağrı tanımı düşünülünce ağrıya neden olabilecek etmenlerin kapsamının, erişkinlere kıyasla daha geniş tutulması gerekmektedir. Örneğin, erişkinlerde önemsenmeyebilecek bir enjeksiyon ağrısı pediatrik hasta grubunda dikkate değer bir ağrı nedeni olabilmektedir. Pediatrik grupta ağrıya neden olabilecek etmenlerin çeşitliliği, ağrıya yaklaşımın ve ağrı yönetiminin erişkinlerden farklılaşmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, pediatrik ağrı yönetimini erişkinlerden tümden ayırmak değil ama farklılaşabildiğini kabul etmek ve bu doğrultuda hareket etmek gerekmektedir. Pediatrik hasta grubunda da erişkinlerde olduğu gibi ağrının şiddetinin standart bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir ve bu değerlendirmeyi yapmak erişkinlerden daha zordur.

Ağrının şiddetinin hasta tarafından tanımlanması ve hekim tarafından anlaşılması ile ağrının hekim tarafından fark edilmesi (küçük çocuklar, bilinci kapalı hasta gibi) ve şiddetinin anlaşılmaya çalışılması sorununu çözmeye yönelik olarak ağrı ölçekleri geliştirilmiştir. Bu ölçekler, sözel ifadelerle dayalı olan/ kendi-kendine raporlama ve sözel ifadelerle dayalı olmayan/ davranışsal gözleme dayanan ölçekler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır<sup>113</sup>. Ağrının şiddetini değerlendirmeye yönelik birçok ölçek geliştirilmiş olup bu ölçeklerin birbirine üstünlüğü gibi bir durum söz konusu değildir. Kendi-kendine raporlama yapılan ölçeklerin birbirleriyle olan tutarlılıkları iyi iken davranışsal gözlem ölçekleri ile olan tutarlılıklarının zayıf olduğu bilinmektedir<sup>113,114</sup>. Bu aşamada kendi-kendine raporlama ölçeklerinin bireyin ağrı şiddetini tanımlamada daha tutarlı olduğu ve davranışsal gözlem ölçeklerinin açlık, anksiyete gibi diğer etmenlerden etkilenebilmesi nedeniyle değerlendirmede bu etmenlerin göz önüne alınması ve değerlendirme yapılırken bu etmenlerin varlığının dışlanması gerekmektedir<sup>113,115</sup>.

**Tablo 4.7. FLACC ölçeği (FLACC akronimi) tablosu<sup>116</sup>.**

<b>F</b> (Face,yüz)	<b>0</b>	Yüzde özel bir ifade veya gülümseme yok
	<b>1</b>	Ara sıra yüz buruşturma veya kaç çatma, ilgisizlik, çekingenlik
	<b>2</b>	Sürekli kaşlarını çatma, çenesini-dişlerini sıkma, çenenin titremesi
<b>L</b> (Legs, bacaklar):	<b>0</b>	Normal pozisyonda veya rahat-gevşek
	<b>1</b>	Huzursuz, gergin, rahatsız
	<b>2</b>	Tekmeleme veya bacaklar yukarıda
<b>A</b> (Activity, hareket):	<b>0</b>	Sakince uzanıyor, normal pozisyonda, kolayca hareket edebiliyor
	<b>1</b>	Kıvrınma, öne arkaya dönme, gerilme/gergin
	<b>2</b>	Yay gibi, kaskatı ya da silkinme/sarsılma
<b>C</b> (Cry, ağlama):	<b>0</b>	Ağlama yok (uyanık ya da uykuda)
	<b>1</b>	İnleme veya sızlanma, arada sırada şikayet etme/yakınma
	<b>2</b>	Sürekli ağlama, çığlık atma ya da hıçkırma, sıklıkla şikayet etme/yakınma
<b>C</b> (Consolability, avutulabilirlik):	<b>0</b>	Hoşnut, rahat
	<b>1</b>	Ara sıra dokunmayla, sarılmayla ya da konuşma ile rahatlatma, dikkati dağıtılabılır
	<b>2</b>	Avutmak ya da rahatlatmak zor



**Şekil 4.16. Sayısal derecelendirme ölçeği (Numerical rating scale, NRS)<sup>117</sup>.**



**Şekil 4.17.** Görsel analog ölçeği (Visual analog scale, VAS)<sup>117</sup>. Görsel analog ölçeğinde, kişi ağrı şiddetini bu çizgi üzerinde işaretler.

Ağrının değerlendirilmesine ilişkin olarak pediatrik grup ve erişkin için ayrı ölçekler bulunabilmektedir. Hekim bu ölçekler içerisinde istediği ölçeği kullanabilir. Pediatrik hasta grubunda kullanılmak üzere, her yaş grubunu içeren tek bir ölçek bulunmamaktadır. Bu ölçeklerden NRS ve VAS  $\geq 8$  yaş için kullanılabilir iken 3-12 yaş için FLACC (2 aylıktan başlar) ya da Oucher (<http://www.oucher.org>) gibi görsel içeriğe dayanan ölçekler kullanılabilir<sup>118-120</sup>. Ağrı ile ilgili kullanılacak birçok ölçek bulunmakta olup burada yalnızca birkaçı örnek olarak verilmiştir.

Ağrının değerlendirilmesi ile ilgili olarak, sadece ağrı şiddetini ölçmek için kullanılan ölçekler ile değerlendirme yapmak yeterli değildir, kapsamlı bir ağrı anamnezinin alınması gerekmektedir. Ağrı anamnezinin derinlemesine alınması, hastanın takibi ve tedavinin değerlendirilmesi açısından çok önemlidir. Pediatrik hasta grubunda ayrıca, çocukların hangi yaşta ağrıyı ne ölçüde ifade edebildikleri ya da gösterebildiklerinin bilinmesi de ağrı anamnezinin alınması ve ağrının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Çocukların sözel olarak ağrıyı ifade edebilmeleri iki-dört yaş arasında gerçekleşmekte, bu ağrının derecelendirilebilmesi ise yaşla kademeli olarak artmaktadır. Beş-altı yaşlarındaki bir çocuk, ağrıyı ve derecesini daha ayrıntılı ifade edebilir hale gelmektedir. Bununla birlikte çocuğun ağrıyı ifade etmekten ya da göstermekten çekinmesi, bu hususta dikkat edilmesi gereken bir ayrıntıdır. Ölçeklerin üç yaş altını kapsamakta genellikle yetersiz

kalması<sup>\*\*\*\*\*</sup>, bu hasta grubunda ağrının değerlendirilmesi aşamasında ebeveyn ya da çocukla ilgilenen diğer kişilerin gözlemlerine başvurulmasını ve güvenilmesini gerekli kılmaktadır<sup>118</sup>.

Ağrının sınıflandırmasında, görülme süresine göre akut ya da kronik olarak ikiye ayrılması yapılabilmektedir<sup>+++++</sup>. Akut ağrı bir aydan daha kısa süredir varolan, ani başlangıçlı, kısa sürede sonlanabilir özellikte iken kronik ağrı için süre üç aydan uzun olarak ifade edilmektedir. Fakat genellikle akut ya da kronik ağrı için bu türden bir süre sınırlaması yapılması tercih edilmemektedir<sup>118</sup>. Ağrı ile ilgili yapılabilecek bir diğer sınıflandırma patofizyolojik sınıflandırmadır. Patofizyolojik sınıflandırmaya göre ağrı iki ana gruba ayrılmaktadır: Nosiseptif ve nöropatik<sup>113</sup>.

**Tablo 4.8. Ağrının patofizyolojik sınıflandırması<sup>113,118</sup>.**

Ağrının patofizyolojik sınıflandırması <sup>113,118</sup>	
<b>Nosiseptif ağrı</b>	Doku hasarı ya da inflamasyona yanıt olarak nosiseptif reseptörler (nosiseptör) tarafından algılanan ağrıdır. Bu reseptörler zararlı uyarana duyarlıdır.
• Somatik ağrı	Deri, yumuşak doku, kas ve kemikte bulunan nosiseptörler tarafından algılanan ağrıdır. İyi lokalize edilebilir.
• Visseral ağrı	İç organlarda bulunan nosiseptörler tarafından algılanan ağrıdır. İyi lokalize edilemez.
<b>Nöropatik ağrı</b>	Herhangi bir nedenle duyuşal nöronların uyarılması ya da anormal aktivite gösteren hasarlı nöronlar tarafından meydana getirilen ağrıdır.
<b>Nosiseptif + nöropatik (mixed) ağrı</b>	Her iki ana ağrı tipinin beraber bulunduğu ağrı tipidir. Travma, kanser gibi durumlarda bu tip ağrı görülebilir.

\*\*\*\*\* FLACC ölçeği iki aylık bebeklere uygulanabildiği çalışmalar mevcuttur<sup>116</sup>.

+++++ Ağrının görülme süresine göre sınıflandırma kapsamında epizodik/rekürren ağrı gibi birkaç ağrı daha tanımlanmaktadır. Kafa karışıklığını önlemek adına burada yer verilmemiştir<sup>118</sup>.



Ağrı ile ilgili diğer sınıflandırmalar, bulunduğu bölgeye göre (anatomik) sınıflandırma ve etyolojik sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmalar, tedavi yaklaşımını değiştirmede etkili değildir<sup>118</sup>.

Ağrı, tıp bilimleri açısından bakıldığında birçok bilim dalını ilgilendirmesi (multidisipliner olması) nedeniyle genel bir yakınma olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrıya neden olabilecek sorun ya da sorunların kaynağının çok çeşitli olması, birden çok bilim dalının için içerisine girmesine neden olmakta ve göz önüne alınması gereken ön tanıları çeşitlendirmekte, ayrıca ağrı yönetiminin bilinmesini ve ağrı yönetiminin sağlanmasını hem elzem hem de zorlu kılmaktadır. Erişkinlerde ağrının görülme sıklığı ile ilgili olarak, erişkinlerin %90'ının ayda en az bir kez, %42'sinin ise her gün ağrı yakınmasına sahip olduğu dşnlmektedir<sup>121</sup>. Bu nedenle her hekimin ağrı yönetimini belirli düzeylerde yapabilmesi gereklidir. Burada birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde ağrının yönetimi ele alınmaya çalışılacaktır. İleri araştırma gerektirmesi nedeniyle kronik ağrı kapsam dışı bırakılarak "akut nosiseptif ağrı" başlığı altında birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde yönetilebilecek kısım ele alınacaktır. Akut nosiseptif ağrının genel bir ifade olması nedeniyle kapsamı ile ilgili olarak yapılacak sınırlamalara AİK alışması içerisinde yer verilecektir.

#### **4.3.1. Akut Nosiseptif Ağrı alışması**

Akut ağrı, genel bir ifade olarak birçok etmen nedeniyle oluşabilecek ve sağlık hizmetlerinin tüm basamaklarında hekime en sık başvuru nedenlerinden olan bir yakındır. Bununla birlikte akut ağrı, yalnızca hastanın hekime geliş nedeni olmamakta, hekimin sorgulaması ya da farketmesi gereken bir bulgu olabilmesi yönüyle de önem arz etmektedir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- *AKUT NOSİSEPTİF AĞRI*

**Şekil 4.18.** Akılcı ilaç kullanımı 1.adım-2.

Akut ağrısı olan hastalarda, ağrının olası nedenleri çok iyi değerlendirilmelidir. Öncelikle ağrının nedeni tespit edilmeli, sonrasında ağrının tedavisi gerçekleştirilmelidir. Nedeni ortaya konulmamış bir ağrı, şiddetine bakılmaksızın dikkatli olunması gereken bir durumdur. Fakat ağrının nedenini ortaya koyabilmek, çeşitli nedenlerden dolayı her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durumda, ağrının olası nedeninin hayatı tehdit edebilecek bir durumdan kaynaklanıp kaynaklanmadığının ya da bu türden bir şüphenin olup olmadığının ortaya konması gerekmektedir. Hayatı tehdit edebilecek durumlarla ilişkili ağrı, aciliyet arz etmesi ve tanı konulmadan önce tedavi edildiği takdirde hekimi yanlış yönlendirebilmesi nedeniyle önemlidir. Ağrının değerlendirilmesindeki bir diğer husus ise ağrıyı oluşturan nedenin belki de küratif olan bir başka çözümünün olması ve ağrının bu değerlendirme yapılmaksızın ortadan kaldırılmasının hekimi yanlış yönlendirmesi, böylece altta yatan nedenin ortadan kaldırılamaması, erken müdahalede gecikilmesi ve durumun hasta aleyhinde kötüye gitmesi ile sonuçlanabilmesidir.

Hastanın ağrısının nedenine yönelik değerlendirmenin yapılmasının ardından, ağrının nedeni ortaya konulsa da konulmasa da hastanın ağrısının giderilmesi gerekmektedir<sup>118</sup>. Burada dikkat edilmesi gereken husus, ağrının nedenini ortaya koymaya yönelik herhangi bir değerlendirme yapılmaksızın ağrının giderilmesinin birinci ve yegane öncelik olmayacağıdır. Fakat ağrının nedeninin her zaman ortaya konulamayacağı ve hasta üzerinde değerlendirme yapıldıktan sonra hastayı ağrı içerisinde bırakmanın yanlış olacağı da dikkate alınmalıdır.



**Şekil 4.19.** Akılcı ilaç kullanımı 2.adım-2.

Ağrının giderilmesi terapötik hedef olarak belirlenmiştir. Ancak ağrının giderilemediği durumlarda terapötik hedef, ağrının azaltılması ya da kontrol edilmesi olmaktadır. AİK çalışmasına dahil edilme aşamasında, burada yalnızca farmakolojik analjezi ele alınacak olup ağrının hayatı tehdit eden nedenlerden kaynaklandığı durumlar, ağrının ortadan kaldırılmasının farmakolojik olmayan müdahaleler ile etkili ve başarılı ve hatta küratif (örneğin cerrahi müdahale) bir şekilde çözülebileceği durumlar kapsam dışı bırakılmıştır. Burada yapılması planlanan AİK çalışması, farmakolojik analjezi ya da daha doğru bir ifade ile analjeziklerin akılcı seçimi üzerine kurgulanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün ağrının kontrolüne ilişkin raporlarında analjezik ilaçların doğru kullanımı ve tedavinin etkililiği için ön plana çıkan beş öneri aşağıdaki gibidir<sup>122</sup>:



Şekil 4.20. Dünya Sağlık Örgütü'nün ağrı kontrolü için beş temel önerisi<sup>122</sup>.

Tablo 4.9. Tedavi şekli-hedeflenen yaklaşım tablosu-3.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	+

Ağrı yönetiminde farmakolojik analjezinin sağlanması **semptomatik tedavi** kapsamına girmektedir.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• **E-G-U-M DEĞERLENDİRME**

**Şekil 4.21.** Akılcı ilaç kullanımı 3.adım-2. E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Akut ağrının yönetimi ile ilgili olarak ağrı tedavisinde basamaklı yaklaşım, kullanım kolaylığı bakımından tercih edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısı için geliştirdiği analjezik merdiveni (*analgesic ladder*), ilgili ağrı rehberlerinde ve alanyazında benimsenmiş, kanser ağrısı dışındaki ağrı tiplerine uyarlanmış ve hatta ağrı yönetimi için benzer basamaklı yaklaşımlar da geliştirilmiştir<sup>121,123,124</sup>. Fakat DSÖ'nün ağrı merdiveni, ağrı şiddetine göre bir basamaklandırma yapmaması nedeniyle ağrısı şiddetli olan hastalar için ağrının kontrol altına alınmasını geciktirecek ve gereksiz ilaç kullanımına neden olacak gibi gözükmektedir. Bu nedenle burada DSÖ'nün ağrı merdiveninin geliştirilmesiyle oluşturulan ve ağrı şiddetini içeren bir öneri şeması benimsenmiştir.

AKUT AĞRI		
<b>HAFİF</b> (NRS:1-3/10, VAS:1-5) -NSAİİ -Kodein -Tramadol	<b>ORTA</b> (NRS:4-6/10, VAS:6-7) -NSAİİ -Kodein -Tramadol -Morfin	<b>ŞİDDETLİ</b> (NRS:7-10/10, VAS:8-10) -NSAİİ -Morfin -Sinir blokajı

**Şekil 4.22.** Akut ağrıda şiddete göre sınıflandırma ve uygulanabilecek tedaviler<sup>\*\*\*\*\*121</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü'nün analjezik merdiveninde hafif şiddette ağrı için yalnızca NSAİİ bulunmakta iken burada kodein ve tramadol de yer almaktadır. Şiddetli ağrı tedavisinde ise morfin, NSAİİ gibi farmakolojik tedavilerin yanı sıra sinir blokajı gibi ilaçsız tedaviler de gündeme gelmektedir. Bu nedenle şiddetli ağrının yönetiminde birinci basamak sağlık hizmetleri yetersiz kalmakta, hastanın sevki daha akılcı bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, pediatrik hasta grubunda ağrı yönetimi ile ilgili olarak iki basamaklı sistemi benimsemiştir. Bu sistemde ağrı hafif ve orta-şiddetli olmak üzere iki basamakta değerlendirilmektedir<sup>118</sup>.

Analjeziklerin etkililiği değerlendirilirken, akut ağrının farklı tiplerine (diş ağrısı, baş ağrısı) göre farklı bir değerlendirme yapılmamaktadır. Bunun nedeni ise analjeziklerin farklı ağrı tiplerinde farklı etkililik göstermemesidir<sup>125</sup>. Bu nedenle burada da böyle bir sınıflandırma kullanılmamıştır.

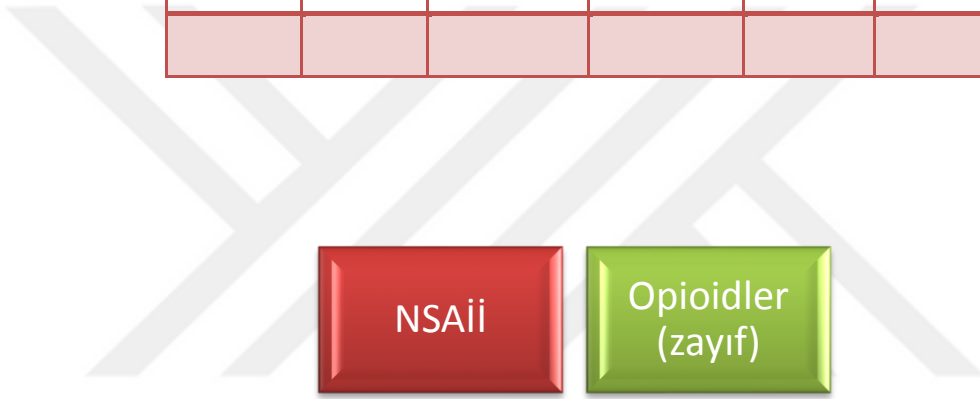
\*\*\*\*\* FLACC için de ağrı şiddeti NRS ile aynı olup 1-3 arası hafif, 4-6 arası orta şiddette ve 7-10 arası şiddetli ağrıyı ifade etmektedir.

#### 4.3.1.1. Hafif Şiddette Ağrının Yönetimi

Hafif şiddette ağrı genel olarak kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) özelliktedir ve nadiren birkaç günün üzerinde seyretmektedir. Hafif şiddette ağrıda öncelikle farmakolojik olmayan yöntemlerle ağrının kontrolü sağlanmaya çalışılmalıdır.

**Tablo 4.10.** E-G-U-M puanlama tablosu-2.

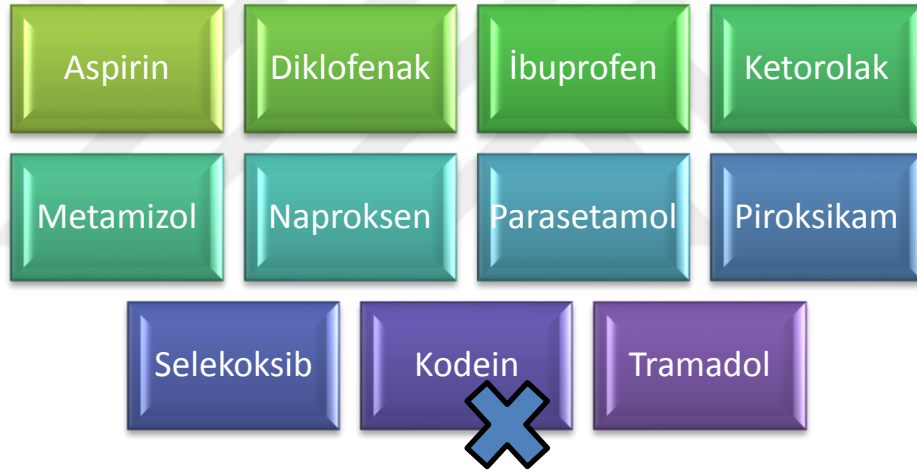
Puan, %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam



**Şekil 4.23** Akut hafif şiddette ağrı tedavisinde kullanılacak ilaç grupları.

**Tablo 4.11.** NSAİİ grupları-örnek ilaçlar tablosu<sup>2,126,127§§§§§§§§</sup>.

Salisilatlar (Aspirin)	Aspirin
Para-aminofenol türevleri (Parasetamol)	Parasetamol
Pirazolon türevleri	Metamizol sodyum (dipiron)
Profenler (Fenilpropionik asit türevleri)	İbuprofen, naproksen, ketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin
Asetik asit türevleri	Diklofenak sodyum, ketorolak, tolmetin, etodolak, indometazin
Fenamik asit türevleri	-
Oksikamlar	Piroteksikam
COX-2 (COX: Siklooksijenaz) inhibitörleri	Selekoksisib



**Şekil 4.24.** Akut hafif şiddette ağrı tedavisinde kullanılabilen grup içi ilaçlar<sup>\*\*\*\*\*</sup>.

Kodeinin ülkemizde yalnızca kombine preparatı bulunmaktadır<sup>2</sup>. Zayıf opioid olarak bilinen kodein, CYP2D6 (CYP: sitokrom) enzimi ile aktif metaboliti olan morfine

§§§§§§§§ Burada, Oxford Lig Tablosu'nda yer alıp ülkemizde de bulunan analjezik ilaçlar, NSAİİ ilaç sınıflamasına göre tabloya konulmuştur. Oxford Lig Tablosu'ndan daha sonra bahsedilecektir. İtalik(eğik) yazılan ilaçlar, Oxford Lig Tablosu'nda bulunmayıp sıklıkla kullanılan analjezik ilaçlar olduğu için tabloya eklenmiştir.

\*\*\*\*\* Yalnızca Oxford Lig Tablosu'nda yer alan analjezikler konulmuştur. Bununla birlikte Oxford Lig Tablosu, hafif şiddette ağrının yönetiminde kullanılmamaktadır. Analjezik ilaç olarak birçok seçenek bulunması nedeniyle, Oxford Lig Tablosu'nda yer alan NSAİİlerin hem orta şiddette ağrı için de kullanılabilen olması hem de bu listede yer alan ilaçların farklı farmasötik formlarda bulunabilmesi nedeniyle bu tablodan yararlanılmıştır<sup>127</sup>.



dönüşür. Bu nedenle ilacın etkililiği, verilen dozdan ziyade vücutta ne oranda aktif metabolitine dönüştüğü ile ilişkilidir. Bu açıdan bakıldığında CYP2D6 ifadesindeki (ekspresyon) değişiklikler kodeininin aktif formunun oluşma miktarının öngörülmesini engellemek suretiyle ilaç etkililiğinin kontrolünü zorlaştırmaktadır<sup>118,128</sup>.

**SUT:** Kodein, yeşil reçeteye yazılan bir ilaç olup yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir. Ülkemizde kodeinin yalnızca kombine preparatı bulunmaktadır.

**Şekil 4.25.** Sağlık Uygulama Tebliği bilgi kutucuğu-2<sup>2</sup>.

**Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:**

Dünya Sağlık Örgütü pediatrik hasta grubunda hafif şiddette ağrının kontrolünde NSAİİlerden yalnızca parasetamol ve ibuprofenin kullanımını önermektedir. Bu öneri < 3 aylık bebekler için yalnız parasetamolü içermektedir. Bildirilen gerekçe ise pediatrik hasta grubunda diğer NSAİİler ile ilgili yeterli kanıt düzeyinin oluşmaması, bu nedenle de etkililiği ve güvenliliği yönünden parasetamol ya da ibuprofene alternatif olamamasıdır.

**Şekil 4.26.** “Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” bilgi kutucuğu-4<sup>95</sup>.

**Tablo 4.12.** Etkililik ölçütü değerlendirme tablosu.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	ibuprofen	Parasetamol	Tramadol					
Hafif şiddette ağrı için yeterli analjezik etki sağlayabilmesi									
Verilen dozda öngörülebilir analjezik etkililik sağlayabilmesi									
<b>TOPLAM</b>									

Tramadol, aynı kodein gibi zayıf opioidlerden olup aktif metabolitine dönüşerek etki göstermektedir. Tramadol, CYP2D6 enzimi ile aktif metaboliti olan O-desmetiltramadole dönüşür. Bu nedenle tramadolün analjezik etkililiği CYP2D6 enzimine bağımlıdır. Bu enzim ifadelerindeki değişiklikler (ekspresyonlarındaki varyasyonlar: yokluğu, zayıf metabolize edici ya da hızlı metabolize edici polimorfizmler gibi)<sup>129</sup> ya da diğer ilaçlarla etkileşim (CYP2D6 inhibitörü olan ilaçlar gibi)<sup>130</sup> gibi nedenler, tramadolün aktif metabolitine dönüşme oranını etkileyerek verilen dozda analjezik etkililiğin öngörülmesini etkilemektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün pediatrik hastalarda ağrı yönetiminde benimsediği iki basamaklı yaklaşımda zayıf opioidlerin yeri bulunmamaktadır. Bunun nedeni ise etkililiği belirlenemeyen zayıf bir opioidi kullanmak yerine orta şiddetteki bir ağrıda güçlü opioidlerden birinin düşük dozda kullanılmasının daha yerinde olacağı yönündedir. Bununla birlikte tramadol veya bir başka alternatif ilacın etkililiği ya da güvenliliği ile ilgili ortaya konabilecek yeni veriler ile iki basamaklı yaklaşımın yeniden gözden geçirilebileceği de bildirilmektedir<sup>118</sup>.

Analjezik etkililiğın öngörülmesi için Oxford Lig Tablosu'ndan yararlanılabilir<sup>127</sup>. Bu tablonun orta-ağır şiddette ağrı olgularını içeren çalışmalarından yararlanılarak hazırlanmış bir tablo olduğu hatırlanmalıdır. Oxford Lig Tablosu orta şiddette ağrının yönetimi kısmında ayrıntılı incelenecektir.

**Tablo 4.13.** Güvenlilik ölçütü değerlendirme tablosu.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	İbuprofen	Parasetamol	Tramadol					
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
<b>TOPLAM</b>									

Ağrı yönetimi ile ilgili olarak yapılabilecek önemli değerlendirmelerden biri de güvenlilik ölçütüdür. Bu aşamada parasetamol, terapötik dozlarda yan etkiler açısından en güvenilir analjezik olarak kabul edilebilir ve bu durum özellikle pediatrik hasta grubu için özellikle önemlidir<sup>113</sup>. Fakat parasetamol kullanımında böbrek ve karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır<sup>118</sup>.

İbuprofen, diğer NSAİİlere kıyasla etkililik bakımından farklı olmamasına karşın görece daha az yan etki profiline sahiptir<sup>113</sup>. İbuprofen ve diğer NSAİİ için böbrek ve karaciğer toksisitesinin yanı sıra kanama riski de göz önünde bulundurulmalıdır<sup>118</sup>.

Aspirin-Reye Sendromu ilişkisi, pediatrik hasta grubu açısından önem teşkil etmesi nedeniyle burada tekrar hatırlanmalıdır<sup>113</sup>. Selekoksisib için yan etki profili de yine özel dikkat gerektirmektedir. Selekoksisibin kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini artırıcı etkileri göz ardı edilmemelidir<sup>128</sup>.

Tramadol ile ilgili olarak, tramadolün noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmek gibi etkileri olduğu için yan etki profili de genişlemekte ve değişebilmektedir. Örneğin tramadolün nöbet eşiğini düşürmesi, NSAİİlerden beklenmeyen bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>128</sup>.

**Tablo 4.14.** Uygunluk ölçütü değerlendirme tablosu.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	İbuprofen	Parasetam	Tramadol					
Her popülasyonda kullanılabilmesi									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmemesi									
İlaç-gıda, ilaç-ilaç etkileşimi varlığı, sıklığı (az olması)									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
<b>TOPLAM</b>									

Pediatric hasta grubunda ağrı yönetimi ile ilgili olarak analjezi için hangi NSAİİlerin kullanılacağına ilişkin olarak kaynaklar farklılık gösterebilmektedir. Hatırlanacağı gibi DSÖ, pediatik hasta grubunda yalnızca parasetamol ve ibuprofenin kullanılmasını (<3 aylık bebeklerde yalnızca parasetamol) önermekte<sup>118</sup>, böylece parasetamol ve ibuprofen, pediatik hasta grubu için üzerinde görüş birliği bulunan NSAİİ ilaçlar olmaktadır. Fakat pediatik hasta grubunda naproksen, diklofenak, ketorolak ve selekoksib gibi NSAİİlerin de kullanımının önerildiğine rastlanmaktadır<sup>131,132</sup>. Bu nedenle pediatik hasta grubunda DSÖ'nün önerisi yönünde mi yoksa alanyazında yer alan yayınlar ve rehberler doğrultusunda mı hareket edileceğine hekim karar vermelidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün analjezik kullanımı ile ilgili önerilerinde mümkünse oral formülasyonların ve yine mümkünse tek doz olacak şekilde tercih edilmesi yer almaktadır<sup>122</sup>. Bu aşamada analjezik ilaçların ülkemizde hangi formülasyonlarda bulunduğu ve dozlamının bilinmesi önemlidir.

Hafif şiddette ağrı için ilaçların monoterapi olarak kullanılmaları yeterlidir.

NSAİİ için hem böbrek hem karaciğere toksisitesi olması bakımından dikkatli olunmalıdır<sup>118</sup>.

Yaş gruplarına özel uyarı tabloları olan POPI-Beers, START ve STOPP burada ortak olarak verilmiştir. Orta şiddette ağrının yönetiminde yer alan ilaçlara ait bilgiler de burada yer almaktadır.

**POPI:** Parasetamol dışında bir ilacı ilk tercih tedavi olarak vermek **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İlk tercih tedavi olarak rektal parasetamol uygulanması **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İki NSAİİ 'nin kombine olarak kullanımı/beraber kullanımı **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İbuprofenin oral solüsyonunun 10 mg/kg'dan kademeli pipet ile günde üç defadan fazla uygulanması **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

Migren atağının opiyatlarla tedavisi **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

İki günden daha uzun süredir morfin ile tedavi edilen hastalara osmotik laksatif verilmemesi **EKSİK TEDAVİ**dir.

Şekil 4.27. POPI bilgi kutucuğu-2<sup>91</sup>.

**Beers:** Kalp yetmezliği olan hastalarda NSAİİlerin (özellikle COX-2 selektif) kullanımından, sıvı retansiyonunu artırma ve/veya kalp yetmezliğini şiddetlendirme ihtimali nedeniyle **KAÇIN**. COX selektif olmayan NSAİİlerin kronik kullanımından alternatif olmadığı sürece **KAÇIN**, hasta PPI ya da mizoprostol gibi mide koruyucu bir ilaç kullanabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda (≥75 yaş, oral veya parenteral kortikosteroid, antikoagülan veya antiplatelet ajan kullanan hastalar) GIS kanaması/peptik ülser riskini artırabilir. Mizoprostol ya da PPI kullanımı riski önlemez ama azaltabilir. NSAİİlerin neden olduğu üst GIS ülseri, masif kanama veya perforasyon, 3-6 aylık kullanımda hastaların %1'inde, 12 aylık kullanımda ise hastaların yaklaşık %2-%4'ünde meydana gelebilir, kullanım süresi arttıkça benzer şekilde görülme sıklığı artarak devam eder. Gastrik ya da duodenal ülser hikayesi olan hastalarda aspirinin (> 325 mg/gün) ve COX-2 selektif olmayan NSAİİlerin kullanımından, varolan ülseri alevlendirebilmesi ve yeni ülser odaklarına neden olabilmesi nedeniyle başka alternatif olmadığı sürece **KAÇIN**, hasta PPI ya da mizoprostol gibi mide koruyucu bir ilaç kullanabilir. Evre 4 ve evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek hasarını artırabilmesi nedeniyle NSAİİlerin kullanımından **KAÇIN**.

Şekil 4.28. Beers bilgi kutucuğu-2<sup>91</sup>.

**START:** Düzenli olarak opioid kullanan hastalarda laksatif başlanması **ÖNERİLİR, GEREKLİDİR.**

Orta şiddette ağrıda, parasetamol, NSAİİler ve zayıf opioidlerin ağrının şiddetine uygun olmadığı ya da etkisiz olduğu durumlarda güçlü opioidlerin verilmesi **ÖNERİLİR, GEREKLİDİR.**

Şekil 4.29. START bilgi kutucuğu<sup>89</sup>.

**STOPP:** Peptik ülser geçmişi olan bir hastada proton pompa inhibitörü (PPI) verilmeksizin aspirin kullanımı **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin PPI profilaksisi olmaksızın antiplatelet ajanlarla eş zamanlı verilmesi **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin vitamin K antagonisti, direk trombin inhibitörü ya da Faktör 10a inhibitörleri ile kombinasyonu, gastrointestinal sistem (GİS) kanama riski nedeniyle **UYGUN DEĞİLDİR.**

Aspirinin kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda vitamin K antagonisti, direk trombin inhibitörü ya da Faktör 10a inhibitörleri ile kombinasyonu, aspirinin ek bir faydası olmaması nedeniyle **UYGUN DEĞİLDİR.**

Öngörülen  $GFR < 50 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  olan hastalarda NSAİİler, böbrek fonksiyonlarında bozulma riski nedeniyle **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin hipertansiyon ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı mevcut hastalıkları şiddetlendirebileceği için **UYGUN DEĞİLDİR.**

NSAİİlerin PPI profilaksisi olmaksızın kortikosteroidlerle beraber kullanımı, peptik ülser riskini artıracağından dolayı **UYGUN DEĞİLDİR.**

COX-2 selektif NSAİİlerin kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde kullanımı, kalp krizi ve inme riskini artıracağından dolayı **UYGUN DEĞİLDİR.**

Hafif şiddette ağrıda güçlü opioidlerin (morfin, oksikodon, fentanil, buprenorfin, diamorfin, metadon, tramadol ( bu listede güçlü opioid olarak yer almaktadır), petidin, pentazosin) ilk tercih ilaç olarak oral ya da transdermal kullanımları **UYGUN DEĞİLDİR.**

Opioidlerin düzenli kullanımında, kabızlık riski nedeniyle laksatiflerle eş zamanlı kullanılmaması **UYGUN DEĞİLDİR.**

Uzun etkili opioidlerin çok şiddetli (nefes kesen) ağrıda kısa etkili opioidler olmaksızın kullanımı, şiddetli ağrının sürekliliğine neden olacağı için **UYGUN DEĞİLDİR.**

Şekil 4.30. STOPP bilgi kutucuğu-2<sup>91</sup>.

**Tablo 4.15.** Maliyet ölçütü değerlendirme tablosu.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	ibuprofen	Parasetamol	Tramadol					
Toplam tedavi maliyeti									
<b>TOPLAM</b>									

Toplam tedavi maliyetini hesaplamak için AİK 4.adımda bulunan İlaç-Dozlam Tablosu'ndan ve "Orta Şiddette Ağrının Yönetimi" bölümünde yer alan İlaç-Fiyat Listesi'nde faydalanabilirsiniz.

**Tablo 4.16.** K ilaç listesi-3.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
İbuprofen						
Parasetamol						
Tramadol						



Enfeksiyon hastalıkları içerisinde karşılaşılabilecek ağrılar genellikle hafif şiddette ağrı olmaktadır. Bu nedenle orta şiddette ağrı yönetimi için genel bilgiler verilecek olup K ilaç listesi oluşturma çalışması yapılmayacaktır. Şiddetli ağrı olguları, daha önce de belirtildiği gibi, birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde yönetimi mümkün gözükmemektedir.

#### 4.3.1.2. Orta Şiddette Ağrının Yönetimi

Orta şiddette ağrı yönetiminde, hafif şiddetteki ağrıdan farklı olarak kullanılabilir ilaç listesine opioidler girmektedir. Hafif şiddette ağrı da ilaç listesine opioidler girmektedir ama bu opioidler, tramadol ve kodein gibi zayıf opioidlerdir. DSÖ, hafif şiddette ağrı için kullanılabilir analjezikler listesinde zayıf opioidlere yer vermemektedir<sup>118,123</sup>.

Orta şiddette ağrı yönetiminde kullanılabilir analjezikler ilaç listesine opioidlerin dahil olması, hekim açısından analjezik seçimi aşamasında işleri karmaşıktır. Bu nedenle, analjeziklerin etkililiklerini karşılaştırmaya yönelik olarak daha önce de bahsi geçen Oxford Analjezik Etkisi Lig Tablosu geliştirilmiştir. Oxford Analjezik Etkisi Lig Tablosu ya da kısaca Oxford Lig Tablosu, orta şiddette ve şiddetli ağrı olgularını ele alan ve hastaların dört-altı saat içerisinde ağrılarında en az %50 rahatlama sağlayan TGS (Tedavi için Gerekli Sayı)<sup>\*\*\*\*\*</sup>'nin hesaplandığı bir tablodur. Bu hesabı yapmak için randomize, çift kör ve tek doz oral olarak kullanılan ilaçların plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar kullanılmıştır<sup>125</sup>.

Ağrının yönetimi ya da doğrudan analjezik seçimi için yapılması planlanan AİK uygulamasında konunun ele alınış biçimi ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Ağrı sınıflaması, doğrudan konunun ele alınış biçimini etkilemektedir. Burada ağrının patogenezinin ve anatomik bölgesinden bağımsız olarak, ağrının şiddetinden yola

---

\*\*\*\*\* TGS, İngilizce karşılığı olan NNT (Numbers Needed to Treat) olarak da alanyazında kullanılmaktadır.

çıkarak AİK uygulaması yapılmaktadır. Böyle bir yol izlenmesinin nedeni ise ağrının patogenezi ya da anatomik bölgesi ne olursa olsun farmakolojik analjezi yapılması söz konusu ise aynı ilaç gruplarının ve ilaçların analjezik olarak kullanılmasıdır. Bu açıdan bakıldığında farmakolojik analjezide önemli olan noktanın ağrının oluş nedeni ya da yerinden ziyade şiddeti olduğu ve farmakolojik analjezinin buna göre şekillendirilmesinin (seçilecek ilaç grubu, doz, dozlam gibi) gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yine bu aşamada ortaya çıkan bir diğer husus ağrının kişiye özgü bir durumu tanımlaması nedeniyle ağrı yönetiminin tamamen kişiye özgü yapılmasının elzem olmasıdır, AİK 4.adım aslında hastaya uygulanacak her türlü tedavinin (farmakolojik olsun olmasın) hastaya göre bireyselleştirmesini esas alması yönüyle önemlidir. Burada farmakolojik olarak ön plana çıkan nokta ise kişiye ait özelliklerin ilacın etkililiğini değiştirebilmesi durumudur ve bu aslında bütün ilaçlar için geçerli, genellenebilir bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı uygulaması kapsamında ağrı yönetimi ile ilgili kaygılar, Oxford Lig Tablosu'nun hazırlanması aşamasında da kendine yer bulan ortak kaygılar olmuştur. Oxford Lig Tablosu'nda diş ağrısı ve ameliyat ağrısı ( ortopedik ve genel cerrahi) gibi akut ağrıya neden olan klinik durumlar kullanılarak analjezik etkililik saptanmaya çalışılmış ve analjeziklerin farklı akut ağrı modellerinde farklı etki göstermediği<sup>\*\*\*\*\*</sup> ancak kişiye özgü klinik durumların analjezik etkililiği değiştirebildiği gösterilmiştir<sup>125,133</sup>.

**Tablo 4.17.** *Oxford Lig Tablosu*<sup>127</sup>.

İlaçlar ve dozları	TGS (NNT)	Güven aralığı
Metamizol 1 g	1.6	1.3-2.2
İbuprofen 600/800 mg	1.7	1.4-2.3
Diklofenak 100 mg	1.8	1.6-2.1
Piroksikam 40 mg	1.9	1.2-4.3
Selekoksib 400 mg	2.1	1.8-2.5
Oksikodon IR 15 mg	2.3	1.5-4.9

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Kaynak gösterilen çalışma, cerrahi sonrası (postoperatif) ağrı için oral yoldan kullanılan aspirinle ilgili bir derlemededir. Bu derlemede varılan sonuç aspirinin etkililiğinin ağrının tipine, kullanılan ağrı ölçeğine ve klinik çalışmaya ait çeşitli parametrelere (örnek büyüklüğü, çalışma tasarımının kalitesi, çalışmanın süresi) göre değişmeyeceği, bu değişkenlerin sonuçları etkilemeyeceği yönündedir.

Aspirin 1.2 g	2.4	1.9-3.2
Metamizol 500 mg	2.4	1.9-3.2
İbuprofen 400 mg	2.5	2.4-2.7
Diklofenak 25mg	2.6	2.2-3.3
Naproksen 400/440 mg	2.7	2.1-4.0
Piroksikam 20 mg	2.7	2.1-3.8
Naproksen 500/550 mg	2.7	2.3-3.3
Diklofenak 50mg	2.7	2.4-3.1
İbuprofen 200 mg	2.7	2.5-2.9
Tramadol 150 mg	2.9	2.4-3.6
Morfin 10 mg (i.m.)	2.9	2.4-3.6
Naproksen 200/220 mg	3.4	2.4-5.8
Parasetamol 500 mg	3.5	2.2-13.3
Selekoksib 200 mg	3.5	2.9-4.4
Parasetamol 1.5 g	3.7	2.3-9.5
İbuprofen 100 mg	3.7	2.9-4.9
Parasetamol 1 g	3.8	3.4-4.4
Aspirin 600/650 mg	4.4	4.0-4.9
Parasetamol 600/650 mg	4.6	3.9-5.5
İbuprofen 50 mg	4.7	3.3-8.0
Tramadol 100 mg	4.8	3.8-6.1
Tramadol 75 mg	5.3	3.9-8.2
Tramadol 50 mg	8.3	6.0-13.0

Oxford Lig Tablosu'nun okunması ile ilgili olarak TGS kavramının anlaşılması gerekmektedir. TGS, belirli grupları kıyaslayabilmek için kullanılan ve istenilen ya da araştırılan etkinin gözlenebilmesi için kaç hastanın tedavi edilmesinin gerekli olduğunu gösteren sayıdır<sup>134</sup>. Oxford Lig Tablosu'nda TGS hesabı, orta ya da şiddetli ağrısı olan hastaların yer aldığı randomize, çift kör, tek-doza analjezik uygulamalarının plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalardan elde edilen veriler ile yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmada orta ya da şiddetli ağrısı olan hastaların dört-altı saat boyunca ağrılarının en az %50 oranında azalması esas alınmıştır<sup>125</sup>. TGS'nin sayısal değeri küçüldükçe klinik etkililik artmaktadır. TGS'nin sayısal olarak artması, bir diğer ilaca ya da plaseboya göre daha fazla sayıda hastanın tedavi edilmesi ile aynı sonuca ya da klinik çıktıya ulaşılması anlamına gelmektedir. Böylece daha düşük, 1'e yakın TGS değerleri o ilaç için üstünlük olarak yorumlanırken TGS değerinin büyümesi,

TGS'nin değerine göre o ilacın karşılaştırılan gruba göre üstün olmadığına ya da anlamlı farkın oluşmadığına işaret etmektedir<sup>134</sup>. Oxford Lig Tablosu'nda ilaç karşılaştırmalarının plaseboya göre yapıldığı göz önüne alındığında yüksek TGS değerleri plaseboya göre sağlanan üstünlüğün az olduğunu göstermektedir.

Oxford Lig Tablosu'nun okunması ile ilgili bir diğer dikkat edilmesi gereken husus da güven aralıklarıdır. Güven aralıkları bu tabloda alt ve üst sınırlar ile verilmiştir. Güven aralığının genişlemesi örneklem içerisindeki değişkenliğin fazla olduğunu göstermektedir<sup>135</sup>.

**SUT:** Morfin, kırmızı reçeteye yazılan bir ilaç olup yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir.

Fentanil, kırmızı reçeteye tabi olup aynı zamanda YDİ listesindedir. Fentanilin lkemizde bulunan hiçbir formu ayaktan raporsuz olarak geri ödemeye tabi değildir.

Oksikodon, kırmızı reçeteye tabi olup aynı zamanda YDİ listesindedir. Tüm hekimler tarafından reçete edildiğinde ayaktan raporsuz olarak geri ödemeye tabidir.

Tramadol, yeşil reçeteye yazılan bir ilaç olup geri ödemesi aşamasında herhangi bir özel durum-uyarı söz konusu değildir.

Aspirin, ibuprofen ve parasetamole ait oral tablet, kapsül ile oral solüsyon formülasyonları, kutu içerisindeki miktarları ile birlikte verilmiştir. Fakat geri ödemeye tümü tabi olmayabilir (rneğin 20 tablet/kutu olan ilaç geri ödemede iken 30 tablet/kutu olan aynı ilaç geri ödemede olmayabilir.)

**şekil 4.31.** Sağlık Uygulama Tebliği bilgi kutucuğu-3<sup>2</sup>.

**Tablo 4.18.** İlaç-fiyat tablosu-2<sup>2</sup>.

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)- (TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Parenteral formu (flakon, ampul/kutu)- (TL)
<b>Aspirin</b> <b>08.06.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>4,70 TL</b> 324 mg (10 tab): <b>7,23 TL (YDİ)</b> 300 mg (100 tab): <b>3,32 TL (YDİ)</b> 300 mg (30 tab): <b>4,93 TL</b>	YOK	

	300 mg (24 tab): <b>2,41 TL (YDi)</b> 150 mg (30 tab): <b>4,70 TL</b> 100 mg (100 tab): <b>2,70 TL (YDi)</b> 100 mg (30 tab): <b>3,23 TL</b> 100 mg (20 tab): <b>3,48 TL</b> 81 mg (30 tab): <b>2,58 TL</b>		
<b>İbuprofen</b> <b>08.06.2018</b>	800 mg (14 tab): <b>13,71 TL (YDi)</b> 600 mg (20 tab): <b>7,69-10,10 TL</b> 400 mg (100 tab): <b>29,95 TL</b> 400 mg (30 tab): <b>11,61 TL</b> 400 mg (20 tab): <b>5,67-8,00 TL</b> 400 mg (20 caps): <b>3,61 TL</b> 200 mg (20 caps): <b>8,69 TL (YDi)</b>	200 mg/5ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 100 mg/5ml (150 ml): <b>8,69 TL</b> 100 mg/5ml (100 ml): <b>6,32-7,57 TL</b>	
<b>Parasetamol</b> <b>08.06.2018</b>	500 mg (30 tab): <b>4,54 TL</b> 500 mg (24 tab): <b>4,09 TL (YDi)</b> 500 mg (20 tab): <b>1,97-3,38 TL (9,32 TL-YDi)</b> 160 mg (20 tab): <b>1,07 TL</b>	250 mg/5ml (150 ml): <b>13,42 TL</b> 250 mg/5ml (100 ml): <b>4,37 TL</b>  150 mg/5ml (150 ml): <b>6,97 TL</b> 120 mg/5ml (150 ml): <b>4,75-9,84 TL</b> 120 mg/5ml (100 ml): <b>2,06-6,59 TL</b>	
<b>Fentanil</b> <b>29.06.2018</b>	800 µg (10 tab), 400 µg (10 tab), 200 µg (10 tab), 100 µg (10 tab): <b>175,21 TL (YDi)</b>	<b>YOK</b>	0.5 mg/10 ml (10 ampul): <b>37,61 TL (YDi)</b> 0.5 mg/10 ml (1 ampul): <b>6,09 TL</b> 0.1 mg/2 ml (10 ampul): <b>8,86-7,95 TL (YDi-yerli)</b>
<b>Morfin</b> <b>29.06.2018</b>	100 mg (20 tab): <b>50,39 TL</b> 60 mg (20 tab): <b>30,28 TL</b> 30 mg (30 tab): <b>26,10 TL</b> 30 mg (20 tab): <b>15,19 TL</b> 15 mg (30 tab): <b>17,29 TL</b> 15mg (20 tab): <b>9,81 TL</b>	<b>YOK</b>	20 mg/ml (5 ampul): <b>5,03 TL</b> 10 mg/ml (10 ampul): <b>7,38-7,41 TL</b>
<b>Oksikodon</b> <b>29.06.2018</b>	20 mg (56 caps): <b>155,61 TL (YDi)</b> 10 mg (56 caps): <b>78,76 TL (YDi)</b> 5 mg (56 caps): <b>39,47 TL (YDi)</b> 5 mg (28 caps): <b>19,80 TL (YDi)</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>
<b>Tramadol</b> <b>29.06.2018</b>	100 mg (30 tab): <b>19,08 TL</b> 50 mg (20 caps): <b>14,02 TL</b>	100 mg/ml (10 ml şişe) (damla): <b>14,02 TL</b>	100 mg/2 ml (5 ampul): <b>6,48-14,02 TL</b>

**Tablo 4.19.** Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi-Erişkin ve çocuk Mart 2017<sup>136</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>136</sup>	
Erişkin	Çocuk
Aspirin	İbuprofen (> 3 aylık)
İbuprofen	Morfin (alternatifleri hidromorfon ve oksikodon)
Parasetamol	
Kodein	
Fentanil (kanser ağrısı için kullanımı önerilir.)	
Morfin (alternatifleri hidromorfon ve oksikodon)	

#### **AİK 4.ADIM:**

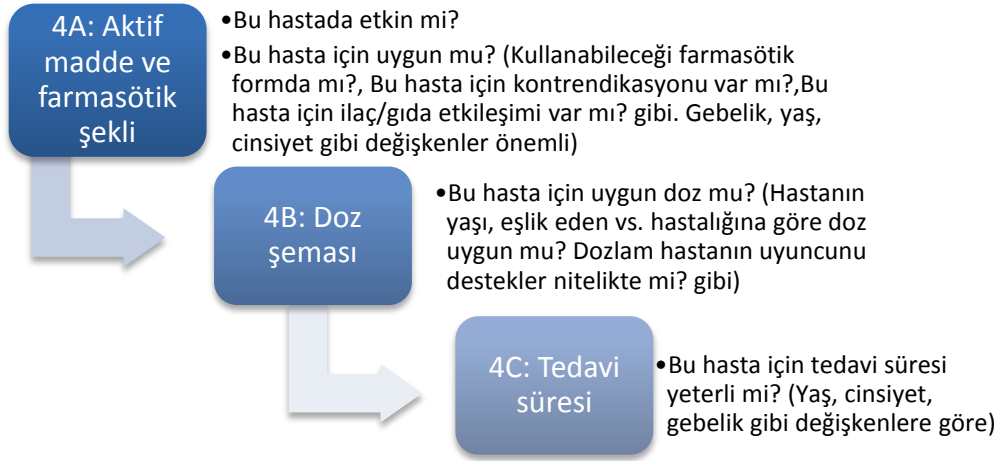
Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

**Şekil 4.32.** Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-2.

Ağrının şiddetinin belirlenmesi aşamasında, mümkün olan her durumda kendi-kendine raporlama ölçeklerinin tercih edilmesi, ağrının kişiye özgü bir yakınma olması nedeniyle hastanın mevcut durumunu anlamak adına daha yararlı olarak kabul edilmektedir<sup>113</sup>.

Pediyatrik hasta grubunda ağrı yönetiminde iki basamaklı yaklaşım uygulanmakta<sup>118</sup> ve bu yaklaşım yaygın olarak benimsenmektedir<sup>113</sup>. Pediyatrik hasta grubu için iki basamaklı yaklaşımda orta-ağır şiddette ağrı olgularında düşük doz da olsa opioid başlanması önerilmektedir<sup>118</sup>.



**Şekil 4.33. Akılcı ilaç kullanımı 4.adım-Hastaya uygunluk değerlendirme adımları-2.**

Morfin ve benzeri opioid analjeziklerin kullanımında doz ayarlaması bireyseldir. Hastaya uygun dozun ayarlanmasında kademeli artış ile istenen etkililiğe tolere edilebilir düzeyde yan etki ile ulaşmak amaçlanır. Analjezik etkililiğin sağlandığı en düşük dozda tedavi esastır. Opioid analjeziklerin kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlardan biri analjezik etkililik için bir üst sınırın bulunmamasıdır<sup>118</sup>. İlaç-Dozlam Tablosu'nda opioidlere ait başlama dozları, örnek olması açısından verilmiştir.

**Tablo 4.20. İlaç-dozlama tablosu-2<sup>113,118</sup>.**

<b>İlaç</b>	<b>Dozlam</b>
<b>İbuprofen</b>	>3 aylık infantlarda kullanımı önerilmektedir. >3 aylık-12 yaş 5-10 mg/kg her 6-8 saatte bir Günlük maksimum doz 40 mg/kg'ı geçmemelidir. Erişkinlerde (> 50 kg) 300-400 mg 6-8 saatte bir Günlük maksimum doz erişkinlerde 2.4 g'dır.
<b>Parasetamol</b>	<30 günlük infantta 5-10 mg/kg her 6-8 saatte bir 30 gün-3 aylık infantta 10 mg/kg her 4-6 saatte bir >3 aylık-12 yaş 10-15 mg/kg her 4-6 saatte bir, tek seferde 1 g'yi geçmemeli Günlük maksimum doz 12 yaşa kadar 75 mg/kg olarak belirtilmiştir. Adolesanlarda < 50 kg için 15 mg/kg her 4-6 saatte bir (günlük maksimum doz 75 mg/kg) Adolesanlarda ≥ 50 kg için 0.5-1 g her 4-6 saatte bir (günlük maksimum doz 4 g)
<b>Tramadol</b>	Pediyatrik dozlam 1-2 mg/kg başlangıç dozu, 4-6 saatte bir olmak üzere eğer günlük doz > 8mg/kg oluyorsa güçlü bir opioidin kullanılması önerilmektedir. Günlük maksimum doz pediyatrik hasta grubu için 50-100 mg'dır. Erişkinlerde(> 50 kg) başlangıç dozu 100 mg, sonrasında 50-100 mg her 4-6 saatte bir Günlük maksimum doz 400 mg'dır.
<b>Morfin</b>	Pediyatrik dozlam, yenidoğanda 25-50 µg/kg her altı saatte bir i.v. ya da s.c. enjeksiyon ile yapılır. Bir-altı aylık bebeklerde 100 µg/kg i.v. ya da s.c. her altı saatte bir ve 6-12 aylık bebeklerde ise 100 µg/kg i.v. ya da s.c. her dört saatte bir, her bir doz 2.5 mg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bir-iki yaş arası 100 µg/kg i.v. ya da s.c. her dört saatte bir, 2-12 yaş arası 100-200 µg/kg i.v. ya da s.c. her dört saatte bir en fazla 2.5 mg olacak şekilde ayarlanmalıdır. i.v. uygulama hızlı yapılmamalı, beş dakika içerisinde yayılmalıdır. Bir ay-bir yaş oral hızlı salınımlı tablet 80-200 µg/kg her dört saatte bir 1-12 yaş oral uzamış salınımlı tablet 200-800 µg/kg her 12 saatte bir, 1-2 yaş oral hızlı salınımlı tablet 200-400 µg/kg her dört saatte bir ve 2-12 yaş için 200-500 µg/kg her dört saatte bir en fazla 5 mg olacak şekilde uygulanmalıdır.
<b>Fentanil</b>	Bir yaşa kadar 1-2 µg/kg i.v. her iki-dört saatte bir yapılmalıdır. 1-12 yaş arası 1-2 µg/kg i.v. her 30-60 dk.da bir yapılmalıdır. i.v. uygulama hızlı yapılmamalı, üç-beş dakika içerisinde yayılmalıdır.
<b>Oksikodon</b>	Bir ay-bir yaş arası 50-125 µg/kg oral hızlı salınımlı tablet her dört saatte bir uygulanmalıdır. 1-12 yaş arası 125-200 µg/kg oral hızlı salınımlı tablet her dört saatte bir uygulanmalıdır. Doz 5mg'ı geçmemelidir. Uzamış salınımlı tablet için ise dozlam 5 mg oral her 12 saatte bir olarak uygulanmalıdır.



**AİK 5.ADİM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

**Şekil 4.34.** Akılcı ilaç kullanımı 5.adım-2

**AİK 6.ADİM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

**Şekil 4.35.** Akılcı ilaç kullanımı 6.adım-2.

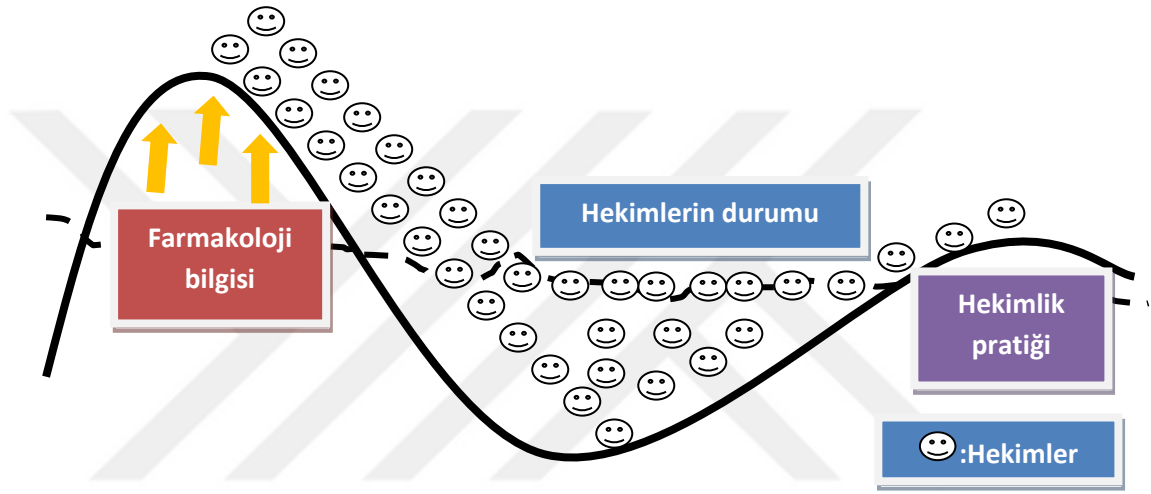
Tedavinin değerlendirilmesi, ağrının giderilip giderilmediği ile ilişkilidir. Bu amaçla ağrının şiddetinin tespit edildiği ölçek ile tedavi sonrasında yeniden değerlendirilme yapılır. Tedavi değerlendirmesinin en iyi şekilde yapılabilmesi için tedavi öncesi yapılan işlem aynı şekilde tekrar edilmelidir. Burada kastedilen, aynı hastaya aynı değerlendirici tarafından aynı ölçeği aynı yolla kullanarak tedavi sonrası ağrı değerlendirmesi yapılmasıdır. Bu değerlendirmenin genel olarak altı saat aralıklarla yapılması önerilmektedir<sup>137</sup>. Fakat ağrının şiddetine ya da verilen analjezik ilacın yarı ömrüne göre bu sürenin değişebileceği de dikkate alınmalıdır.

## 5. TARTIŞMA

Hekimler, ilaçlar hakkında kişisel saptamalarını yapmadan ya da yapamadan tıp fakültesinden mezun olmakta ve bu durum dünyanın hemen hemen her yerinde, mezun olan her hekimin hekimlik uygulamasında eksikliğini hissettiği konulardan biri olarak evrensel özellik göstermektedir<sup>18</sup>. Böylece yeni mezun olmuş hekimlerin kendilerini bir anda büyük bir sorumluluğun altında bulduğu ve farmakolojinin bilgi içeriğindeki artış ile bu bilgilerin tamamının öğrenilmeye çalışılması nedeniyle bu sorumluluğun daha da arttığı bir durum karşımıza çıkmaktadır<sup>18,19</sup>. Hekimler mezuniyet sonrasında sorumluluğu tamamen kendilerine ait olan hastalar ile karşılaştıklarında, sürekli artan bu bilgi birikimi içerisinde akılcı seçimler yapılmasının gerekliliği, diğer bir ifadeyle yüksek kalitede karar alınması isteği ve beklentisi ile tıp eğitimi içerisinde kuramsal bilginin pratik olarak kullanılması konusunda yeteri kadar alıştırmayı yapmamaları/ yapamamaları nedeniyle ortaya çıkan bu durum, hekimlerin büyük bir boşluğa düşmesine ve bilgi ve deneyim eksiklikleri nedeniyle de her türlü etkiye açık hale gelmelerine neden olmaktadır (Şekil 5.1)<sup>19,33</sup>. Hekimlerin yaşadıkları ya da yaşanması muhtemel bu süreci yönetmek için sunulan çözüm, farmakolojik bilgi yükü ile hekimlik uygulamaları arasında köprü oluşturarak hekimlerin boşluğa düşmelerinin engellenmesidir<sup>19</sup>. Bu geçiş sürecini kolaylaştırmaya yönelik olarak ise hekimlerin hasta ile karşılaşmadan önce kendi seçimlerini yapabilmelerini sağlamayı hedefleyen eylemler gerekmektedir.

Tez çalışması olarak hazırlanan bu kitap ile hekimin sorumluluğu tamamen kendisine ait olan ve sürecin tamamını kendisinin yönetmesi gereken, diğer bir ifade ile hekimlerin tanı ve tedavisinden sorumlu oldukları TT endikasyonlar için bireysel formüller hazırlanması yoluyla ilaç seçim eylemini önceden deneyimlemelerinin sağlanması amaçlanmaktadır. Hasta ile karşılaşmadan önce hekimlerin ilaç seçimlerini yapabilmelerine olanak tanıyarak hem hekimlerin zihninde tedavi şemalarının oluşması hem de bu şemaların oluşması aşamasında akılcı etmenlerin

ön planda olmasının sağlanması söz konusu olacaktır. Tedavi şemalarını oluşturan ya da oluşturma aşamasına girmiş olan hekimler için ise hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini yönetirken bilinçli ya da bilinçsiz olarak yaptıkları davranışlar açısından farkındalık oluşturularak sürecin ve kişisel tedavi şemalarının doğruluğunu gözden geçirmeleri sağlanabilecektir.



**Şekil 5.1.** Farmakoloji bilgisi- hekimlik pratiği-hekimlerin durumu şekilsel gösterimi - Ramsay LE, 1993'ten uyarlanmıştır<sup>19</sup>. Farmakoloji alanında artan bilgi yükü soldaki tepeyi oluşturmaktadır, görüldüğü gibi daha yüksektir ve yükselmeye devam etmektedir. Tıp eğitimi solda yer alan farmakoloji bilgisini aktarmaya uğraşırken hekimlik uygulamalarında bu bilgilerin seçilip kullanılabilmesine dair bir eğitim verilmemekte ya da sınırlı olarak verilmesi nedeniyle yeterli gelmemektedir. Bu aşamada özellikle yeni mezun hekimler hekimlik uygulaması yapmaya çalışırken bu büyük boşluğa düşmekte, hekimlerin çok azı düzlüğe ulaşabilmektedir.

Akılcı ilaç kullanımının birinci basamak sağlık hizmetlerine yerleştirilebilmesini sağlamaya yönelik olarak bireysel formüller hazırlamayı kolaylaştırmayı ve teşvik etmeyi amaçlayan bu kitap ile kuramsal ilaç bilgisinin doğru reçete yazma becerisini

geliştirecek, kullanıcı dostu bir düzenleme ile sunulması arzulanmıştır. Bu amaçla; kitap ile kullanıcıya belirli konularda ve belirli düzeylerde bilgi verilerek kaynaklık edilmesi, bireysel formüller oluşturulmasına ve AİK'in pratik olarak uygulanmasına rehberlik edilmesi ve kullanıcıların bu kitapta kendi seçimlerini yapmalarını sağlamak amacıyla belirlenmiş bölümleri doldurmalarına olanak sağlaması yönüyle alıştırmaya yapabilmeleri için bir çalışma kitabı oluşturulmuştur. Hazırlanan bu çalışma kitabı içerisinde tanıdan tedaviye kadar olan sürecin AİK ilkeleri doğrultusunda her bir endikasyon için atlamadan işlemesi, duygu-davranış arasındaki ilişkinin düşünce-davranış arasındaki ilişkiden daha kuvvetli olması bilgisinden hareketle<sup>138</sup>, kişinin kitapta yer alan her bir endikasyonu uygulayarak 'kendi' kararlarını verebilmesi ve K ilaç listesini oluşturması, bu sayede hazırladığı listeyi yani bireysel formülleri benimsemesi sağlanarak duygusal bağ kurabilmesi sağlanmaya çalışılmıştır.

Kitabın amaçlarına ulaşabilmesi aşamasında, sunuş biçiminin ve içeriğinin de bu amaçlar doğrultusunda şekillenmesi önemlidir. Bu nedenle çalışma kitabı olarak hazırlanan bu kitabın, bir çalışma kitabına ait olan; kaynak kitaplardan farklılık göstermesi, bilgi yükünü azaltan yaklaşımı ve belirli konularda bilgi sağlaması, öğrenmeye destek olması ve belirli konulara vurgu yapması gibi özellikleri barındırmasına özen gösterilmiştir<sup>80</sup>. Yine çalışma kitapları ile amaçlanan öğrencilerin öğrenme becerisinin geliştirilmesi ve bağımsız öğrenmenin teşvik edilmesi, burada da AİK için sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışma kitaplarının önemli bir özelliği, genellikle belirli kaynak kitaplara ait ek kitaplar olarak hazırlanmaları ve içerisinde daha detaylı bilgilere ulaşılması için, uzantısı olarak hazırlandıkları kaynak kitaplara göndermeler yapmalarıdır<sup>80</sup>. Bu bağlamda tez çalışması olarak hazırladığımız bu kitabın çalışma kitabından ayrılan yönü belirli bir kaynak kitaba ait bir çalışma kitabı olmamasıdır. Bu yönüyle klasik çalışma kitaplarından ayrılmakla birlikte çalışma kitaplarının her zaman belirli bir kaynak kitabın eki olarak hazırlanmaması, bağımsız çalışma kitaplarının da bulunduğu göz önüne alındığında hazırladığımız bu kitabı çalışma kitabı olarak adlandırmanın yanlış olmadığı görülecektir. Genel olarak bu kitabı, AİK ilkelerinin uygulamasının yapılabildiği bir çalışma kitabı düşünmek yerinde olacaktır.

Kitabın bireysel formüller hazırlanması için kaynak bir kitap olma özelliği, kitabın belirli bilgileri içererek kullanıcıya kaynaklık etmesine atfedilmektedir. Fakat bu kitap tam bir kaynak kitap özelliği taşımamakta, diğer bir ifadeyle kullanıcının gereksinim duyabileceği tüm bilgi içeriğinin bulunmamasına özen gösterilerek kullanıcının kitaba (kitap içeriğine) tamamen bağlı kalmasının engellenmesi yoluyla bilimsel bilgiye ulaşma isteğini köreltmemesi, dahası araştırmaya teşvik edilmesi amacı bulunmaktadır.

Kitabın bireysel formüller hazırlanması için rehber kitap olma özelliği ile ilgili olarak klinik rehberlerde takip edilen izlençe ön plana çıkmaktadır. Bu izlencede belirli ilaçlar ya da tedaviler ilk tercih olarak belirlenmekte ve bu belirlemenin akılcı dayanakları, kanıt özeti olarak sunulmaktadır. Klinik rehberlerde yer alan, ilaçların seçilme nedenlerinin ortaya konulmaya çalışıldığı kanıt özetleri alanlarından yararlanılarak hem belirli ilaçların ön plana çıkarılma nedenleri irdelenmeye çalışılmış hem de kitap içerisinde ilaçların seçimi aşamasında bu bilgilerin yer verileceği alanlar oluşturulmuştur. Böylece AİK adımlarında klinik rehberlerde yer alan bilgi içeriği ilgili alanlara uyarlanarak kullanıcının da bu kaynaklardaki yolu takip ederek aynı sonuçlara ulaşabilmelerini sağlamaya yönelik bir rehberlik yapılmaya çalışılmıştır. Bu rehberlik, bir diğer ifadeyle kitabın kullanıcılara 'yol gösterme (yol kılavuzu, navigasyon)' görevi, ilaç seçiminde bir ilacın o endikasyon için birinci tercih olmasına ya da olmamasına neden olan etmenlerin yalın bir ifadeyle karmaşaya ya da bilgi yüküne yol açmadan verilmesi ile sağlanmaya çalışılmıştır. Burada klinik rehberlerden farklı olarak kitap içeriğinin bir kısmı boş bırakılarak kullanıcının kendi seçimlerine olanak sağlaması amaçlanmış, doğrudan hangi ilacın hangi nedenlerle seçildiği gibi hazır bilgi içeriğinden kaçınılmıştır.

Kitabın ne olmadığı ile ilgili olarak ise kitabın kendisinin doğrudan 'formüller' olmaması söz konusudur. Formüllerde yer alması elzem olan ilaç ile ilgili bilgiler, "İlaç Bilgi Sistemleri" olarak ifade edilen programlar ya da farmakoloji kaynak kitaplarından kolayca ulaşılabilen bilgilerdir. İlaç formülerinde ilaç ile ilgili bilgilerin bir kısmı, farmakoloji kaynak kitaplarda yer alan temel bilgileri (ilacın farmakokinetik

ve farmakodinamik özellikleri, endikasyonları ve kontrendikasyonları gibi) içerirken özellikle kitap içeriğinde de yer alan ve İlaç Bilgi Sistemleri'nden elde edilebilen bilgi genellikle ilaca ait güncellenebilen bilgiyi (ilacın fiyatı, geri ödeme durumu gibi) içermektedir. Bu türden ilaca ait olan, yalnızca bilinmesi ve takip edilmesi gereken bilgiler, reçete ettiği için ilacın birincil sorumlusu olan hekimlerin ulaşmaları istenen bilgiler olarak, kitap içeriğinde yer verilmesinden kaçınılan alanlardan biridir. Kitabın hazırlanış amacı olan farmakoloji bilgisinin klinik pratiğe uygulanması ve bunu AİK ilkeleri üzerinden yapmak suretiyle sürecin akılcı ve sistematik olarak ilerlemesini sağlamak, çalışma kitabı olarak adlandırdığımız bu kitabın kaynak kitaptan farklılık gösteren yönlerinden olan bilgi yükünün az olması, belirli alanlara vurgu yapılması ve kullanıcının eksikliğini duyduğu bilgileri tamamlamasını sağlamak üzere kaynak kitaplara yönlendirme özellikleri ile uyum göstermektedir<sup>80</sup>.

Hazırlanmış olan bu çalışma kitabı, içeriği ve sunuş biçimi ile alanında ilk olma özelliğine sahiptir. Hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini ele almasının yanı sıra bireysel formüller hazırlamasını teşvik etmek ve kolaylaştırmak için ilaç listelerinin hazırlanma aşamasını da içermesi, karmaşık olan eylemlerin kitap içerisinde toplanmasına neden olmuştur. Kitap olması nedeniyle de pasif bir araç olması, kullanıcı dostu olma özelliğinin ön plana çıkarılmasını elzem kılmıştır. Bu nedenle kitabın görsel içeriği olabildiğince artırılmaya çalışılmış, düz yazı içeriğinin ise olabildiğince sınırlandırılması yoluna gidilmiştir. Kitapta yer alan bilgi içeriğinin tayininde, yanıtı aranılan soruları yanıtlayabilecek kadar bilginin bulunmasına özen gösterilmiş fakat bu her zaman mümkün olamamıştır. Kitapta bulunması istenen asgari bilgi içeriğinin her endikasyon için istendiği kadar sağlanamaması, alanyazında yer alan çalışmaların kısıtlılığı (çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olması, çalışmaların içerdiği hasta grubunun geneli kapsayamaması ve bazen de çalışma bulunmayışı) ya da alanında çalışma bulunmasına rağmen üzerinde uzlaşa sağlanamamış olması gibi nedenlerle meydana gelmiştir. Bu durum tez çalışmasının kısıtlılıklarından biri olup kitapta yer verilen bilgi içeriğinin ilgili soruları yanıtlayabilmesi açısından istenilen yeterlilikte olma durumunu etkilemektedir.

Karar verme sürecinde ön plana çıkan insanın bilgiyi budama yönü dikkate alınarak<sup>34</sup> çalışma kitabında, endikasyonlarda kullanılacak ilaçlar üzerinde filtrelemeler yapılmıştır. Bu ilaç listelerinin oluşturulması, tez çalışmasının en zorlu ve kritik alanlarından biri olarak da ön plana çıkmıştır. İlaç listeleri oluşturulurken yapılan budama işlemi, kitabın bireysel formüler oluşturulmasını kolaylaştırması bakımından önemli görülmüştür. Bu nedenle, TT endikasyonların tedavisinde kullanılabilecek ilaç listelerinin oluşturulması için genel olarak alanında izlenen klinik rehberlerin ilaç seçimleri göz önüne alınmıştır. Kitaba dahil edilen ilaçların, alanında izlenen klinik rehberlerde yer alan ilaçların kesişim kümesinde yer almasına dikkat edilmiştir. Endikasyon özelinde bazı klinik rehberlerin az sayıda ilaç içermesi nedeniyle kesişim kümesinin kısıtlanması durumunda ise ilaç sayısına bağlı olarak en kalabalık listenin dahil edilmesi ya da en kalabalık iki listenin kesişiminin alınması gibi bir yol izlenmiştir. Klinik rehberlerde endikasyona ait ilaç sayısının bir-iki ilacı geçmediği durumlarda ise ilaç listeleri oluşturulurken kesişim kümesi yerine birleşim kümesi göz önüne alınmıştır. Burada her ne kadar ilaç listelerinde kısıtlamalar yapılmış olsa da bireysel formülerin esneklik özelliği<sup>20,21</sup> göz önüne alınarak kullanıcıların bu ilaç listeleri üzerinde, klinik rehberlere uygunluk koşulu yerine getirilmek suretiyle istedikleri ilacı dahil etme ya da ilaç listelerini daha da kısıtlama özgürlükleri bulunmaktadır.

İlaç listelerinin klinik rehberlerde yer alan ilaçlar göz önüne alınarak hazırlanması aşamasında, matris modellerin ortaya çıkışının temel dayanağı olan “saydamlık” vurgusu (matris modellerin klinik rehberlerin hangi ilaçları neden dahil ettikleri konusunda her zaman saydam olamadığına yaptığı vurgu)<sup>56</sup> ön plana çıkmıştır. Matris modellerde bahsedilen bu görüşü destekler nitelikte olarak klinik rehberlerin genellikle rehberde dahil ettikleri ilaçların dahil edilme ölçütlerini açıklamakta yetersiz kaldığı ve rehberlerde ilaçların rehberde dahil edilme ölçütlerinden ziyade herhangi bir ilacı ilk tercih olarak seçme nedenlerini ortaya koymaya yönelik alanyazın bilgisine yer verdikleri görülmüştür. Bunun yanı sıra çalışma kitabının hazırlanması sırasında dikkati çeken bir başka durum ise AİK ilkeleri içerisinde yer alan etkililik-güvenlilik-uygunluk-maliyet ölçütlerini kullanarak yapılan ilaç seçimi ile

linik rehberlerde ilgili endikasyon için belirlenen ilk ilacın aynı olmaması kısaca AİK'te yer alan ölçütlerin kullanıcıyı ilgili endikasyonun ilk tercih ilacına yönlendiremeyebilmesi olmuştur. Bu durum alanyazında da kendine yer bulmuş ve oluşan bu farklılığa neden olan temel etmen olarak klinik rehberlerin ilaç belirlemesi aşamasında her zaman AİK ile aynı ölçütleri (örneğin uyuncun) kullanmayabildiğine dikkat çekilmiştir<sup>139</sup>. Bununla birlikte, birinci basamak sağlık hizmetlerinde yazılan reçetelerde akılcılığın sağlanıp sağlanmadığı bir diğer ifadeyle reçetelerin AİK'e uygunluğunun değerlendirilmesinde klinik rehberlerdeki tercihlerin esas alındığı<sup>140</sup> göz önüne alındığında, K ilaç seçim ölçütlerinin bu göstergede yalancı negatif sonuçlara neden olması olasıdır. Bu aşamada K ilaç seçim ölçütlerinin ilk tercih ilaç seçiminden farklı bir yaklaşım olup olmadığı sorusu da gündeme gelmektedir<sup>139</sup>. Fakat, Reçete Yazma Rehberi'nde hekimlerin bireysel formüllerlerini hazırlamaları için önerilen kaynakların başında klinik rehberler gelmesi<sup>6</sup> nedeniyle sonuç olarak, çalışma kitabının saydamlığı ve akılcılığı, bu kitabın hazırlanmasında kullanılan kaynakların, özellikle de klinik rehberlerin akılcılığına bağlanarak dolaylı bir akılcılığın sağlanması söz konusu olmaktadır.

Çalışma kitabının hazırlanması aşamasında, Ulusal ÇEP'te yer alan TT endikasyonların tanısının ve tedavisinin birinci basamak sağlık hizmetleri şartlarında yapılabilirliği konusu gündeme gelmiştir. AİK ilkeleri gereği kitabın tanı konulması sonrasını içeren süreci ele alması nedeniyle tedavi konusu üzerinde durulmuş ve bu aşamada SUT kapsamında ilaçların geri ödenmesine ilişkin durum ön plana çıkmıştır. TT endikasyonların tedavisinde kullanılacak ilaçların SUT kapsamında ayaktan raporsuz olarak reçete edilmesinde geri ödemeye yönelik kısıtlamaların bulunabilmesi, bu endikasyonların birinci basamak sağlık hizmetlerinde değerlendirilmeye uygun olup olmadığı konusunu gündeme getirmiştir. SUT kapsamında ayaktan raporsuz reçete edilemeyen (kısıtlamalar nedeniyle) ilaçlar kadar reçete edilebilen ilaçların da birinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanılmaya uygun olup olmadığı, özellikle antimikrobiyal ilaçların kullanımının yer aldığı bu çalışma kitabının hazırlanması aşamasında üzerinde durulan bir konu olmuştur. Belirli ilaçların ayaktan raporsuz reçete edilmesinde kısıtlamalar bulunması birinci



basamak sağlık hizmetleri kapsamında akılcı bir yaklaşımlar gibi görölse de endikasyon özelinde ele alındığında bu durum bazı TT endikasyonların birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde tedavi edilebilirliğini de kısıtlamaktadır. Yine belirli ilaçların ayaktan raporsuz reçete edilme aşamasında kısıtlaması bulunmaması, birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında farmakoterapötik ilaç seçeneği geniş olan endikasyonlarda AOİK'e neden olma potansiyeline sahip olması bakımından olumsuz bir durum oluşturmaktadır. Özellikle antimikrobiyal direnç gelişimi gibi halk sağlığını ilgilendiren ve ciddi sonuçlar doğurabilen durumlara neden olma ihtimali bu aşamada önem kazanmıştır. Söz konusu durumlarla ilgili olarak çözüm önerileri kapsamında Ulusal ÇEP'te yer alan TT endikasyonların daha somut kanıtlarla (birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumların imkanları ve halk sağlığı açısından yarar-zarar oranının dikkate alınması gibi) yeniden gözden geçirilmesi uygun bir yaklaşım gibi gözükmektedir. SUT ile ilgili olarak ise DSÖ'nün Temel İlaç Listesi'nde yer alan antibakteriyel ilaçlar için oluşturduğu gruplama sistemi<sup>87,88</sup> benzeri bir sistemin SUT'a uyarlanması ve böylece belirli ilaçların ayaktan raporsuz reçete edilebilmelerinin belirli endikasyonlar ile sınırlandırılması yoluna gidilmesi otoritelerce mutlaka düşünölmelidir. Belirli ilaçların belirli endikasyonlarla sınırlandırılması uygulamalarına SUT içerisinde nadiren de olsa rastlanmakta olup<sup>2</sup> bu türden uygulamaların SUT içerisinde yaygınlaştırılması ile birinci basamakta kullanılabilir antimikrobiyal ilaçların listesinin de belirlenmesi söz konusu olabilecektir. Böylece hem hekimler için belirsizliğin ortadan kaldırılması hem de antimikrobiyal direncinin azaltılabilmesine katkı sağlanması mümkün gözükmektedir.

Hazırlanan çalışma kitabı, bireysel formöler hazırlamayı teşvik etmesinin yanı sıra kolaylaştırması amacıyla hazırlanmış olmasına rağmen herhangi bir kullanıcı kitlesi üzerinde bu amaçları ne ölçüde sağlayabildiği pratik olarak gözlenememiştir. Her ne kadar tez çalışması kapsamında yer almasa da kitabın işlerliğinin anlaşılması bakımından kullanıcı geri bildirimlerinin alındığı bir çalışma yapılması gerekli görölmektedir. Kitapta yer alan endikasyonların her birinin kendi içerisinde özel olması, endikasyonlarda kullanılabilir ilaçların azlığı ya da çokluğu (ilaç listelerinin

durumu) nedeniyle ilaç seçimini kolaylaştırmakta ya da zorlaştırmakta, yine, kitap içeriğine dahil edilen klinik rehber ve alanyazın bilgisinin de ilaç seçimini kolaylaştırıp kolaylaştırmaması durumunun endikasyon özelinde değişmesi, kitabın kullanıcı dostu olup olmamasına yönelik değerlendirmeleri büyük oranda etkileyebilecektir. Bu nedenle kitabın belirli bölümlerinin kullanıcı üzerinde uygulanması kitaba ait olmayan nedenlerden ötürü yanlış değerlendirmelere yol açabilme potansiyeline sahiptir ve yine bu nedenle kitabın seçili bölümlerinin değil tümünün pratik olarak uygulanması gerekli görülmektedir.

Kitabın bireysel formüller oluşturmayı ne düzeyde kolaylaştırdığı ve teşvik ettiği ile ilgili olarak, kitap içeriğinin tümünün Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve AİK eğiticileri tarafından değerlendirilerek geri bildirimlerin alınması planlanmaktadır. Bu planda, kitabın ilgili bölümlerinin ilgili stajlara (dönem IV-VI) paylaştırılması yoluyla staj programı içerisinde kitabın öğrencilere kullandırılması ve eğiticiler tarafından da kitabın incelenmesi sonrasında, her iki gruba da uygulanacak anket yoluyla geri bildirimlerin alındığı bir çalışma tasarımı yer almaktadır. Bu çalışma sonuçları dikkate alınarak da kitap içerisinde gerekli düzeltmelerin yapılması ve belirli sayıda kullanıcı tarafından işlerliği gözden geçirilmiş olarak genel baskıya verilmesi düşünülmektedir. Kitap için yapılması planlanan bu çalışmanın kitabın amaçlarını ne ölçüde yerine getirebildiğini ortaya koymasının yanı sıra gerek kullanıcılar gerekse alanında yetkin kişilerin geri bildirimleri ile kitabın hazırlanması aşamasındaki öngörülerin doğruluğu da tespit edilmiş olacaktır. Ayrıca tıp öğrencilerinden ve eğiticilerden alınan geri bildirimler ile kitap içerisinde farklı grupların bakış açılarının yer almasının sağlanması ve anabilim dallarının ortak endikasyonu olan bölümlerde, özellikle eğiticilerin geri bildirimleri karşılaştırılarak klinik rehberlerde ve alanyazında da rastlanan yaklaşım farklılığının tespiti de mümkün olabilecektir.

Kitabın devam çalışması olarak kullanıcı üzerinde uygulanmasının ardından son halini alması düşüncesi nedeniyle kitabın AİK eğitimi almış öğrenciler tarafından kullanılması ve AİK eğitimi veren eğiticiler tarafından değerlendirilecek olması söz

konusudur. Bu nedenle kitap içeriğinde AİK'e ait bilgilendirme bölümleri kısıtlı tutulmuştur. Ayrıca, kitaba eklenmesi düşünülen bölümlerin de yapılacak çalışma sonrasında alınan geri bildirimler ile şekillendirilmesine karar verilmiştir. Kitabın tezin ekinde sunulan içeriği temel bölümü olup kitabın son haline getirilmesi aşamasında yapılması düşünülen eklemeler kitap içeriğini zenginleştirecek küçük boyutlu eklemeler olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma kitabında AİK ilkeleri ile kitap içeriği birleştirilerek, kullanıcıların bilmesi gereken konulara vurgu yapılarak nasıl bir yol izleneceği AİK ilkeleri ile sağlanmakta, ayrıca kullanıcıların ilaç seçimi ve reçete yazma gibi becerileri geliştirmesine olanak sağlanmaktadır. Bu çalışma kitabının kullanıcıları için nihai hedefi, kullanıcılarının bu kitabı kullanmaya gerek duymaksızın kitabın öğretilerini hekimlik pratiğinde uygular hale gelmesidir.

## 6. SONUÇLAR

1) Birinci basamak sağlık hizmetleri için, bu basamakta çalışan/çalışacak hekimlerin kullanmasına yönelik olarak AİK ilkelerini öğrenmelerini ve benimsemelerini sağlayacak, bireysel formüller hazırlamalarını kolaylaştıracak bir çalışma kitabı hazırlanmıştır.

2) Kitap sunuş biçiminin belirlenmesinde, birinci basamakta çalışan hekimlerin tanı ve tedavisinden sorumlu oldukları endikasyonların belirlenmesi için Ulusal ÇEP gözden geçirilmiştir. Ulusal ÇEP'te TT olarak adlandırılan hastalık ve klinik durumlar içerisinde antimikrobiyal ilaçların akılcı olmayan kullanımlarındaki artış nedeniyle "enfeksiyon hastalıkları" olan TT endikasyonlar ayrıştırılmıştır. Geniş kapsamlı TT endikasyonlar birinci basamak sağlık hizmetlerinde uygulanabilirliği çerçevesinde sınırlandırılmıştır.

3) Akılcı ilaç kullanımı basamaklarının temel iskeleti oluşturduğu çalışma kitabı içeriğinde:

- Akılcı ilaç kullanımı ilk adımı öncesinde, ortak bir dil oluşturmak adına hastalığın tanımı yapılmış, AİK adımları ile doğrudan ilişkili olmadıkça tanı ile ilgili bilgilere yer verilmemiştir.
- Birinci basamak sağlık hizmetleri için ele alınacak kapsamın belirlenmesi ve geniş kapsamlı endikasyonların AİK basamaklarını uygulamayı kolaylaştırıcı şekilde sınırlandırılmasını sağlamak amacıyla ele alınan hastalıkla ilgili sınıflandırma bilgisine yer verilmiştir.
- "Kapsam" başlığı altında, birinci basamak sağlık hizmetleri içerisine dahil edilen sınırlandırılmış endikasyonlara, nedenleriyle birlikte yer verilmiştir.
- Akılcı ilaç kullanımı basamakları içerisinde adımlar kendilerine ait kutucuklar ile alt başlık olarak verilmiştir.
- Akılcı ilaç kullanımında ilk adım olan "problemin tanımlanması" olup bu alanda gereken yerlerde kısa bir açıklama yapılmıştır.

- İkinci adım “terapötik hedefin belirlenmesi” olarak yer almakta olup AİK uygulaması için seçilen terapötik hedef, nedenleriyle birlikte kısaca açıklanmıştır.
- İkinci adım ile üçüncü adım arasında yer almak üzere, seçilen terapötik hedefi sağlamaya yönelik yapılması olası tedavinin yapılma şekline ait küçük bir tablo verilerek, yine bu tedavi şekli ve bu tedavi şeklinin seçilme nedeni kısa bir açıklama ile pekiştirilmiştir.
- Üçüncü adım, bireysel formüller oluşturmanın temel adımı olarak, “K tedavisinin/ ilacının seçilmesi” başlığı altında, “etkililik-güvenlilik-uygunluk-maliyet (E-G-U-M)” alt ölçütleri gözetilerek K tedavi ya da K ilaç listesinin şekillendiği adım olarak ön plana çıkmıştır. Bu alanda yer alan E-G-U-M puanlama tablosu, ölçütlerin genel olarak ağırlıklandırılmasının kullanıcının kendisine bırakıldığı, ilaç ya da tedaviye ait değerlendirmenin yapılmadığı boş bir tablo olarak bulunmaktadır. Sonrasında ilgili endikasyona ait tedavi ya da ilaç seçeneklerinin yer aldığı ve nedenleriyle birlikte değerlendirme dışı bırakılan ilaç gruplarının ya da ilaçların yer aldığı bölüm ile devam etmektedir. Her bir ölçüte ait tedavi/ ilaç değerlendirmesinin yapıldığı tablolar ya da ortak tablo ile ölçütleri değerlendirmeye yönelik çeşitli alt ölçütlerin örnek olarak yer aldığı ve kullanıcının uygun gördüğü alt ölçütleri de yazabilmesine olanak tanıyan, K tedavisinin ya da K ilacının seçimini kolaylıkla yapabilmesine olanak vermesi bakımından kısmi boş olan tablo alanı ve bunu takiben endikasyona ait K tedavisi/ ilaçlarının sıralamasına olanak tanıyan boş bir K ilaç listesi yer almaktadır. Bu alanda ayrıca ilgili ilaca ait SUT bilgilerine de yer verilmektedir.
  - Etkililik ölçütünün değerlendirmesinde kullanılmak üzere, ilaçlar arası kıyaslamaların yapıldığı klinik araştırma verileri ile endikasyon özelinde yer alan diğer alt ölçütlerin kıyaslanmasını kolaylaştırılacak alanyazın bilgisine yer verilmiştir.
  - Güvenlilik ölçütü, ilacın birincil sorumluluğunun hekimde olduğu ve ilaca ait bilgilerin zaman içerisinde değişkenlik arz edebilmesi

temeline dayanarak, hekimi kitap ile sınırlandırmamak için genel olarak alt bilgi verilmeden hazırlanmaya çalışılmıştır.

- Uygunluk ölçütü, değerlendirilecek alt ölçütler açısından görece daha zengin olan ve ilaca ait bilgiler içerebilmesi nedeniyle alt bilgisi seçili olarak verilen kısımdır.
- Maliyet ölçütü, ilaçlara ait fiyat tablosunun, ülkemizde bulunan müstahzarların yitiliklerine göre ayrılarak alt ve üst sınır fiyatlarının yer aldığı alandır. İlaç fiyat bilgisinin zaman içerisinde değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle ilaçların listeye dahil edilme tarihlerine de yer verilmiştir.

- Dördüncü adım olan “hastaya göre K tedavisi/ ilacını değerlendirme”, endikasyona özelinde tedavinin ya da ilacın hasta uygunluğunu değiştirebilen bilgiler ile hastaya göre tedavinin bireyselleştirilmesine olanak tanıyan genel alt değerlendirme ölçütlerini içeren, endikasyona ilişkin alanyazında “sevk” ya da “hastane yatışı” gerektiren durumlar ve son olarak da ilaçlara ait dozlam tablosunun yer aldığı alandır.
- Beşinci adımda “hastaya gerekli bilgilerin verilmesi” gerekmekte olup bu adımda endikasyon özelinde dikkat edilmesi bilgileri yer alabilmektedir. Bu adımda ayrıca AİK beşinci adıma gelindiğinde ayrıca kitabın “ekler” bölümünde yer alan, AİK altıncı adıma kadar yapılması gereken işlemlerin yer aldığı “kontrol listesi” de kullanılabilir.
- Altıncı adım, “tedaviyi izleme” adımı olarak endikasyon özelinde tedavinin değerlendirilmesine ait bilgiler ile tedaviden yarar sağlanamaması durumunun olası nedenlerini ve bu durumlarda izlenecek yol açısından bilgi sağlanmasına olanak veren kısımdır.

4) Kitap içerisinde “akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken” başlıklı kutucuklara yer verilerek endikasyon özelinde değişebilen özelliklere dikkat çekilmeye çalışılmıştır.

## ÖZET

### 1. Basamak Sağlık Hizmetleri İçin Akılcı İlaç Kullanımı İlkeleri Doğrultusunda Bireysel Formüller Oluşturma Rehberi ve Kaynak Kitap

Doğru hastaya doğru ilaç/ ların doğru doz, dozlam ve süre ile uygulanacak şekilde ve kabul edilebilir en düşük maliyetle seçilmesi ve reçete edilmesi hekimlik uygulamalarının en önemli becerilerinden birisidir. Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) olarak 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Nairobi toplantısında tanımlanan bu eylem eğitim bilimi açısından hem bilişsel hem psikomotor hem de tutum becerisi içeren karmaşık bir eylemdir ve ülkelerin sağlık harcamalarını belirleyen doğrudan bir etkiye sahiptir. Gerek gelişmiş ülkelerde gerek gelişmekte olan ülkelerde farklı nedenlerle deyimlenen akılcı olmayan ilaç kullanımının önlenmesi amacıyla yönelik DSÖ'nün çözüm önerileri, 30 yılı aşkın bir öyküye rağmen, DSÖ'nün kendi değerlendirme raporlarında hala kendine yer bulmakta ve AİK'in hekimlik uygulamalarına etkili bir şekilde yerleştirilmediği ifade edilmektedir. Ülkemizde de ilki 2014-2017, ikincisi 2018-2022 yıllarını kapsamış/ kapsayacak AİK Ulusal Eylem Planı çalışmalarına rağmen sağlık harcamalarında ilaca ayrılan pay hala kabul edilebilir düzeyin çok üzerinde seyretmektedir. Gerek DSÖ'nün gerekse ülkemizdeki AİK Eylem Planlarının temel çözüm önerisi "eğitim" dir ve ülkemizde tıp fakültelerinin büyük çoğunluğunda AİK ilkeleri eğitimi verilmektedir. Problemin hala gündemde olması, bir-iki örnek üzerinden verilen ilkeler eğitiminin, farklı nedenlerle de olsa, AİK ilkeleri bilgisinin "transfer" edilemediğini göstermektedir. İşte tam bu noktadan hareket edilerek, bu tez çalışması kapsamında, AİK ilkeleri bilgi/ becerisinin transfer edilebilmesini kolaylaştırmak, sürekli tekrar ile özümsemesini sağlamak için, çalışma kitabı (study guide) niteliğinde bir kaynak kitap oluşturulmuştur. Kitap içeriği için ülkemiz Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı temel alınmış ve mezun hekimlerin birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanı ve tedaviden bizzat sorumlu oldukları enfeksiyon hastalıkları için ilaç listeleri oluşturmakla sınırlandırılmıştır. Kullanıcı dostu olması için görsel niteliğine ağırlık verilmiş, kuramsal bilgi yüklemesinden kaçınılmış, kendi kendine öğrenmeyi tetikleyici olmasına özen gösterilmiş ve çalışma kitabının tamamlanmış son şeklinin "bireysel" ve "formüller" özelliklerine sahip olması sağlanmıştır. Uygulamalar için DSÖ'nün altı adım modeli kullanılmış olmakla birlikte alanyazında ilaç önceliklendirme için kullanılan tüm yöntemler tartışılmıştır. Kitabın işlerliği açısından alınacak geri bildirimlerden sonra, iyi planlanmış multidisipliner bir AİK Eğitim programı ile Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Dönem IV-VI süresince çalışma kitabının tamamlanmasının ve öğrencilerin mezun olurken, birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanı ve tedaviden sorumlu oldukları enfeksiyon hastalıkları için reçete yazabilecek tüm özellikleri içeren ilaç listelerinin ve bireysel formüllerlerinin hazırlanmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akılcı İlaç Kullanımı, Bireysel Formüler, Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri, Çalışma Kitabı, Ulusal Çekirdek Eğitim Programı.





## SUMMARY

### **Guidance and Resource Book For Personal Formulary In The Context Of Rational Drug Use For Primary Health Care Services**

The selection and prescription of the right drug/drugs for the right patient in the right dose and dose intervals for the right with the lowest acceptable cost is one of the most important medical skills. It has been defined as Rational Drug Therapy (RDT) by World Health Organisation (WHO) at its Nairobi meeting in 1985. From an educational point of view, it is a complex skill involving all the three basic skills namely cognitive, psychomotor and attitude. Moreover, it has a direct effect on the health expenditure of countries. Despite its 30 years background, the solution proposals of WHO for the prevention of irrational drug use experienced both in well developed and developing countries, although with different reasons, they are still on the agenda of WHO evaluation reports which pass the opinion that RDT has not been effectively imbedded in medical practices. Moreover, despite the efforts and decisions undertaken in line with the first (2014-2017) and second (2018-2022) National Action Plan for RDT, the quota allocated to drug use within the total health expenditure is highly over an acceptable level. Education is in the centre of both WHO Reports and National Action Plan for RDT in Turkey. And, it is known that education directly related to RDT is given in most of the medical schools in Turkey. But, it is clear that “transfer effect” expected from RDT education relying on just one-two examples has been inefficient. Thus, the present study has been undertaken to create a reference study guide to facilitate the transfer of RDT principles knowledge and skills and assimilate by continuous repetition. National core curriculum for medical education has been used for the content of the guide book and drug lists creation has been limited to infectious diseases which have to be diagnosed and treated within primary health services. Special attention was given to visual quality and avoidance of theoretical information overload to make it user-friendly and facilitating self-learning. Moreover, care was taken to create a systematic design, to qualify as “personal” and “formulary “ when completed. Although WHO six-step model was used for the practices, all drug prioritization methods described in the literature were discussed. It is planned to take feedback for its interoperability and following feedback, with a well organized multidisciplinary RDT curriculum for years IV-VI medical education, it is planned to have the students complete the guidebook and thus, have their drug lists and personal formulary, with all the necessary details of drugs for prescription, ready until graduation.

**Keywords:** Rational Drug Use, Primary Health Care, Personal Formulary, Study Guide, National Core Education Programme.

## KAYNAKLAR

1. Bökesoy, T. A. & Onaran, H.O. *Genel Farmakoloji*. (Antıp Yayınları, Ankara, 1999).
2. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
3. Brunton, L., Chabner, B. A., & Knollman, B. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (McGraw-Hill Education / Medical, New York, 2011).
4. Lüllmann, H., Mohr, K., Ziegler, A., & Bieger, D., *Color Atlas of Pharmacology*. (Thieme, 2000).
5. World Health Organization. *Rational use of drugs Report of the Conference of Experts*. (WHO, Nairobi, 1985).
6. de Vries, T. P. G. M., Henning, R., Hogerzeil, H. & Fresle, D. *Guide to Good Prescribing: a practical manual*. (WHO, 1994).
7. Sixtieth World Health Assembly. *Progress in the rational use of medicines*. A60/24 (WHO, 2007).
8. Türkiye Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017*. (TİTCK, 2014). at <[http://www.akilciilac.gov.tr/?page\\_id=1555](http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=1555)>
9. Türkiye Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2018-2022 Çalıştayı*. (Ankara, 15-16 Mart 2018). at <<http://www.akilciilac.gov.tr/?p=4391>>
10. Dandan-Hilal, R. & Brunton, L. L. (Türkçe çeviri editör Erdem, R.) *Goodman & Gilman'in Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*. (McGraw-Hill Education / Medical, New York, Türkçe çeviri: Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2017).

11. World Health Organization. *WHO Expert Committee on the Selection of Essential Drugs, 17-21 October 1977 - WHO Technical Report Series, No. 615. (1st WHO Model List of Essential Medicines ).* 1–36 (1977). at <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20185en/s20185en.pdf>>
12. Akıcı, A. Akılcı ilaç kullanımının genel ilkeleri ve Türkiye'deki güncel durum. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* **3**, 1-10 (2015).
13. Le Grand, A., Hogerzeil, H. V. & Haaijer-Ruskamp, F. M. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health Policy Plan.* **14**, 89–102 (1999).
14. Hogerzeil, H. V., Barnes, K. I., Henning, R. H., Kocabasoglu, Y. E., Möller H., Smith, A. J., Summers, R. S. & de Vries T. P. G. M. *Teacher's Guide to Good Prescribing.* (2001).
15. Nierenberg, D. W. A core curriculum for medical students in clinical pharmacology and therapeutics. The Council for Medical Student Education in Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **48**, 606–610 (1990).
16. Richir, M. C., Tichelaar, J., Geijteman, E. C. T. & de Vries, T. P. G. M. Teaching clinical pharmacology and therapeutics with an emphasis on the therapeutic reasoning of undergraduate medical students. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **64**, 217–224 (2008).
17. de Vries, T. P. G. M., Henning, R. H., Hogerzeil, H. V. & Fresle, D. A. *Reçete Yazma Rehberi Pratik el kitabı.* (Türkçe çeviri T. C. Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, 2003).
18. Benitez, J. Preparing a personal formulary as part of a course in clinical pharmacology. *Clin. Pharm. Therap.* **49**, 606–608 (1991).
19. Ramsay, L. E. Bridging the gap between clinical pharmacology and rational drug prescribing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **35**, 575–576 (1993).

20. Grant, G. B., Gregory, D. A. & Van Zwanenberg, T. D. Development of a limited formulary for general practice. *Lancet* **1**, 1030–1032 (1985).
21. Harding, J. M., Modell, M., Freudenberg, S., Macgregor, R., Nicolas Rea, J., Steen, C.A., Wojciechowski, M. & Yudkin, G.D. Prescribing: the power to set limits. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. **290**, 450–453 (1985).
22. Oktay, Ş. Türkiye'de akılcı ilaç kullanımının tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* **3**, 11-18 (2015).
23. Akıcı, A., Gelal, A., Erenmemişoğlu, A., Melli, M., Babaoğlu, M. & Oktay, Ş. Akılcı ilaç kullanımı eğitimi uygulama sürecinde Türkiye'deki tıp fakültelerinde farmakoloji anabilim dallarının durumunun incelenmesi. *Tıp Eğit. Dünya*. **29**, 11–20 (2011).
24. Baykan, Z., Naçar, M. & Ulusoy, H. B. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde akılcı ilaç kullanımı stajının öğrenci bakış açısı ile değerlendirilmesi. *Tıp Eğit. Dünya*. **30**, 9–16 (2011).
25. Akıcı, A., Kalaça, S., Gören, M. Z., Akkan, A. G., Karaalp, A., Demir, D., Uğurlu, U. & Oktay, S. Comparison of rational pharmacotherapy decision-making competence of general practitioners with intern doctors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **60**, 75–82 (2004).
26. Akıcı, A., Kalaça, S., Uğurlu, M. U., Karaalp, A., Cali, S. & Oktay, S. Impact of a short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 310–321 (2004).
27. Patrício, K. P., Alves, N. A., Arenales, N. G. & Queluz, T. T. Teaching the Rational Use of Medicines to medical students: a qualitative research. *BMC Med. Educ.* **12**, 56 (2012).
28. Akıcı, A., Kalaça, S., Gören, M. Z., Akkan, A. G., Karaalp, A. & Oktay, Ş. Tıp fakültesi beşinci sınıf öğrencilerinin tonsillit ve hipertansiyon tedavisinde rasyonel farmakoterapi yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Tıp Eğit. Dünya*. **17**,

- 24–34 (2004).
29. Holloway, K. & van Dijk, L. The world medicines situation: rational use of medicines. *World Med. Situat.* **2**, 24–30 (2011).
  30. Bissessur, S. W., Geijteman, E. C., Al-Dulaimy, M., Teunissen, P. W., Richir, M. C., Arnold, A. E. & de Vries, T. P. G. M. Therapeutic reasoning: from hiatus to hypothetical model. *J. Eval. Clin. Pract.* **15**, 985–989 (2009).
  31. Groves, M., Scott, I. & Alexander, H. Assessing clinical reasoning: a method to monitor its development in a PBL curriculum. *Med. Teach.* **24**, 507–515 (2002).
  32. Norman, G. Research in clinical reasoning: past history and current trends. *Med. Educ.* **39**, 418–427 (2005).
  33. Nobelprize.org. at <<https://www.nobelprize.org/>>
  34. Bate, L., Hutchinson, A., Underhill, J. & Maskrey, N. How clinical decisions are made. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **74**, 614–620 (2012).
  35. Allen, D. & Harkins, K. J. Too much guidance? *Lancet.* **365**, 1768 (2005).
  36. Croskerry, P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad Med* **84**, 1022–1028 (2009).
  37. Croskerry, P. Context is everything or how could I have been that stupid? **12**, 171–177 (2009).
  38. Gabbay, J. & le May, A. Evidence based guidelines or collectively constructed ‘mindlines?’ Ethnographic study of knowledge management in primary care. *BMJ.* **329**, 1013 (2004).
  39. Baker, E., Roberts, A. P., Wilde, K., Walton, H., Suri, S., Rull, G. & Webb, A. Development of a core drug list towards improving prescribing education and reducing errors in the UK. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **71**, 190–198 (2011).

40. Flower, J. In the mush. *Physician Exec.* **25**, 64–66 (1999).
41. Manthey, D. & Fitch, M. Stages of competency for medical procedures. *Clin. Teach.* **9**, 317–319 (2012).
42. Denig, P. & Haaijer-Ruskamp, F. M. Therapeutic decision making of physicians. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* **14**, 9–15 (1992).
43. Denig, P. *Drug choice in medical practice: rationales, routines and remedies.* 210 (1994). at <[https://www.rug.nl/research/portal/publications/drug-choice-in-medical-practice\(8ddacf01-2f31-4ac4-9399-ad5fb90a091c\).html](https://www.rug.nl/research/portal/publications/drug-choice-in-medical-practice(8ddacf01-2f31-4ac4-9399-ad5fb90a091c).html)>
44. de Vries, T. P. G. M. Presenting clinical pharmacology and therapeutics: evaluation of a problem based approach for choosing drug treatments. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **35**, 591–597 (1993).
45. Ross, S. & Maxwell, S. Prescribing and the core curriculum for tomorrow's doctors: BPS curriculum in clinical pharmacology and prescribing for medical students. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **74**, 644–661 (2012).
46. Khan, A. K. A. & Bagewadi, H. G. Medical students task based learning of P-drug concept A study to know its effectiveness and participant feedback. *Int. J. Pharmacol. Res.* **5**, 8–11 (2015).
47. Shankar, P. R. Seven years' experience of P-drug selection. *Australas. Med. J.* **4**, 201–204 (2011).
48. Devi, V. Teaching P-drug selection : experiences from a Medical School in India. *Int. J. Pharmacol. and Clin. Sci.* **1**, 9–14 (2012).
49. Pegler, S. & Underhill, J. Evaluating the safety and effectiveness of new drugs. *Am. Fam. Physician* **82**, 53-57 (2010).
50. Crosby, J. & Wormuth, L. A STEPS-Plus Approach to the Perfect Medication List. *Today's Geriatric Medicine.* **9**, 12 (2016) at <<http://www.todaysgeriatricmedicine.com/archive/JF16p12.shtml>>

51. Ference, J. D. STEPS approach allows patient to participate in decision making. *Am. Fam. Physician* **83**, 8 (2011).
52. Pollock, M., Bazaldua, O. V. & Dobbie, A. E. Appropriate prescribing of medications: an eight-step approach. *Am. Fam. Physician* **75**, 231–236 (2007).
53. Piette, J. D., Heisler, M. & Wagner, T. H. Cost-related medication underuse. *Arch. Intern. Med.* **164**, 1749-1755 (2004).
54. Oxford Dictionaries. Definition of matrix in English by Oxford Dictionaries. at <<https://en.oxforddictionaries.com/definition/matrix>>
55. Scott, M., Timoney, M., Mairs, J., Crealey, G., Al Abaddi, I., Brenninkmeijer, R., Janknegt, R. & McElnay, J. Matrix models and STEPS: concluding remarks. *Expert Opin. Pharmacother.* **8**, S65–S67 (2007).
56. Brenninkmeijer, R. & Janknegt, R. Application of SOJA and InforMatrix in practice: interactive web and workshop tools. *Expert Opin. Pharmacother.* **8**, S49–S55 (2007).
57. Brenninkmeijer, R., Mairs, J., Timoney, M., Scott, M., McElnay, J. & Janknegt, R. InforMatrix as an alternative tool in rational and transparent drug-decision making. *Expert Opin. Pharmacother.* **8 Suppl 1**, S31–S36 (2007).
58. Janknegt, R. & Steenhoek, A. The System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). A tool in rational drug selection for formulary inclusion. *Drugs.* **53**, 550-562 (1997).
59. Janknegt, R., Scott, M., Mairs, J., Timoney, M., McElnay, J. & Brenninkmeijer, R. System of Objectified Judgement Analysis (SOJA) as a tool in rational and transparent drug-decision making. *Expert Opin. Pharmacother.* **8 Suppl 1**, S5–S14 (2007).
60. Scott, M., Timoney, M., Mairs, J., Crealey, G., Al Abaddi, I., Brenninkmeijer, R., Janknegt, R. & McElnay, J. Safe Therapeutic Economic Pharmaceutical

- Selection (STEPS): development, introduction and use in Northern Ireland. *Expert Opin. Pharmacother.* **8 Suppl 1**, S57-63 (2007).
61. Janknegt, R. How matrix models can support generic medicine prescribing. *Generics Biosimilars Initiat. J.* **1**, 42–45 (2012).
  62. Janknegt, R., Brenninkmeijer, R., Scott, M. & Simoens, S. Matrix models as an instrument to support generic medicine prescribing. *J. Generic Med.* **7**, 334–341 (2010).
  63. Scott, M., Janknegt, R. & Brenninkmeijer, R. A prelude to the matrix models supplement. *Expert Opin. Pharmacother.* **8 Suppl 1**, S1-4 (2007).
  64. Sandars, J. & Esmail, A. The frequency and nature of medical error in primary care: understanding the diversity across studies. *Fam. Pract.* **20**, 231–236 (2003).
  65. Al Khaja, K. A., Al-Ansari, T. M. & Sequeira, R. P. An evaluation of prescribing errors in primary care in Bahrain. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 294–301 (2005).
  66. Coombes, I. D., Stowasser, D. A., Coombes, J. A. & Mitchell, C. Why do interns make prescribing errors? A qualitative study. *Med. J. Aust.* **188**, 89–94 (2008).
  67. Dean, B., Schachter, M., Vincent, C. & Barber, N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* **359**, 1373–1378 (2002).
  68. Tully, M. P., Ashcroft, D. M., Dornan, T., Lewis, P. J., Taylor, D. & Wass, V. T. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients. *Drug Saf.* **32**, 819–836 (2009).
  69. Al Khaja, K. A. J., Handu, S. S., James, H., Mathur, V. S. & Sequeira, R. P. Assessing prescription writing skills of pre-clerkship medical students in a problem-based learning curriculum. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 429–35 (2005).



70. Heaton, A., Webb, D. J. & Maxwell, S. R. Undergraduate preparation for prescribing: the views of 2413 UK medical students and recent graduates. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 128–134 (2008).
71. Dornan, T., Ashcroft, D., Heathfield, H., Lewis, P., Miles, J., Taylor, D., Tully, M. & Wass, V. An in depth investigation into causes of prescribing errors by foundation trainees in relation to their medical education: EQUIP study. *Final report to the General Medical Council*. University of Manchester: School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences and School of Medicine, 2009. at <[http://www.pharmacy.manchester.ac.uk/cip/CIPPublications/commissionedreports/prescribing\\_errors\\_prevalence\\_incidence.pdf](http://www.pharmacy.manchester.ac.uk/cip/CIPPublications/commissionedreports/prescribing_errors_prevalence_incidence.pdf)>.
72. Higgins, M. P. & Tully, M. P. Hospital doctors and their schemas about appropriate prescribing. *Med. Educ.* **39**, 184–193 (2005).
73. James, H., Al Khaja, K. A. J., Tayem, Y. I., Veeramuthu, S. & Sequeira, R. P. Understanding preclerkship medical students' poor performance in prescription writing. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* **16**, e203–e209 (2016).
74. Hilmer, S. N., Seale, J. P., Le Couteur, D. G., Crampton, R. & Liddle, C. Do medical courses adequately prepare interns for safe and effective prescribing in New South Wales public hospitals? *Intern. Med. J.* **39**, 428–434 (2009).
75. Han, W. H. & Maxwell, S. R. Are medical students adequately trained to prescribe at the point of graduation? Views of first year foundation doctors. *Scott. Med. J.* **51**, 27–32 (2006).
76. Members of EMERGE, Erice Medication Errors Research Group, Agrawal A, Aronson JK, Britten N, Ferner RE, de Smet PA, Fialová D, Fitzgerald RJ, Likić R, Maxwell SR, Meyboom RH, Minuz P, Onder G, Schachter M, Velo G. Medication errors: problems and recommendations from a consensus meeting. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 592–598 (2009).

77. McLellan, L., Tully, M. P. & Dornan, T. How could undergraduate education prepare new graduates to be safer prescribers? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **74**, 605–613 (2012).
78. Ross, S. & Loke, Y. K. Do educational interventions improve prescribing by medical students and junior doctors? A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 662–670 (2009).
79. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
80. Harden, J.M. Laidlaw, E.A. Hesketh, R. M. AMEE Medical Education Guide No 16: Study guides-their use and preparation. *Med. Teach.* **21**, 248–265 (1999).
81. World Health Organisation. Promoting rational use of medicines: core components. *WHO Policy Perspectives on Medicines, No. 005.* 1–6 (2002).
82. Türkiye İlaç ve Türkiye Tıbbi Cihaz Kurumu. Akılcı Antibiyotik Kullanımı : Akılcı İlaç Kullanımı. at <[http://www.akilciilac.gov.tr/?page\\_id=88](http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=88)>
83. Altındış, S., Aslan, F. G., Karagöz, R., İnci, M. B., Hatipoğlu, H. & Altındış, M. Birinci basamakta çalışan hekimlerin tüberküloz (tb) tanı ve tedavisinde yaklaşımlarının ve bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilim Derg.* **2**, 23–30 (2017).
84. Türk Toraks Derneği. Aile hekimliği uygulaması ve tüberküloz kontrolü ile ilgili Türk Toraks Derneği Görüş Belgesi. at <<http://www.toraks.org.tr/subNews.aspx?sub=188&notice=764>>
85. Joshi, M. P. & Jayawickramarajah, P. T. A problem-orientated pharmacotherapy package for undergraduate medical students. *Med. Teach.* **18**, 75-76 (1996).
86. Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care-UpToDate. at <<https://www.uptodate.com/home>>

87. World Health Organization. *WHO Model List of Essential Medicines*. 20th Ed. (2017).
88. World Health Organization. *WHO Model List of Essential Medicines for Children*. 6th Ed. (2017)
89. O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Stephen Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C. & Gallagher, P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Aging*. **44**, 213-218 (2015).
90. Campanelli, C. M. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am. Geriatr. Soc.* **60**, 616-631 (2012).
91. Prot-Labarthe, S., Weil, T., Angoulvant, F., Boukdedid, R., Alberti, C. & Bourdon, O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* **9**, (2014).
92. Sullivan, J. E. & Farrar, H. C. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* **127**, 580–587 (2011).
93. Mackowiak, P. A. Concepts of fever. *Arch. Intern. Med.* **158**, 1870–1881 (1998).
94. Bilenko, N., Tessler, H., Okbe, R., Press, J. & Gorodischer, R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin. Ther.* **28**, 783–793 (2006).
95. Kara, B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. *Surek. Tıp Egit. Derg.* **12**, 10–14 (2003).
96. Porat, R. & Dinarello, C. A. Pathophysiology and treatment of fever in adults. *UpToDate*. 1–18 (2017). at

<<https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults>> (son erişim tarihi: 05.12.2017).

97. Aronoff, D. M. & Neilson, E. G. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am. J. Med.* **111**, 304–315 (2001).
98. Schmitt, B. D. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am. J. Dis. Child.* **134**, 176–81 (1980).
99. Chiappini, E., Bortone, B., Galli, L. & de Martino, M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open* **7**, 1–10 (2017).
100. El-Radhi, A. S. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch. Dis. Child.* **93**, 918–920 (2008).
101. Strengell, T., Uhari, M., Tarkka, R., Uusimaa, J., Alen, R., Lautala, P. & Rantala, H. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **163**, 799-804 (2009).
102. Rosenbloom, E., Finkelstein, Y., Adams-Webber, T. & Kozer, E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **17**, 585–588 (2013).
103. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. 1–40 (2013).
104. Monfries, N. & Goldman, R. D. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Can. Fam. Physician* **63**, 128–130 (2017).
105. Schnaiderman, D., Lahat, E., Sheefer, T. & Aladjem, M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur. J. Pediatr.* **152**, 747–9 (1993).

106. Plaisance, K. I. & Mackowiak, P. A. Antipyretic therapy physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch. Intern Med.* **160**, 449–456 (2000).
107. Plaisance, K. I. & Mackowiak, P. A. Benefits and risks of antipyretic therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **29**, 214-223 (1998).
108. Li, S. F., Lacher, B. & Crain, E. F. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr. Emerg. Care* **16**, 394–397 (2000).
109. Wong, T., Stang, A. S., Ganshorn, H., Hartling, L., Maconochie, I.K., Thomsen, A. M. & Johnson, D. W. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10** (2013).
110. Sarrell, E. M., Wielunsky, E. & Cohen, H. A. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **160**, 197-202 (2006).
111. Aydede, M. Defending the IASP definition of pain. *The Monist.* **100**, 439-464 (2017).
112. Merskey, H. & Bogduk, N. *Classification of Chronic Pain. IASP Pain Terminology* (IASP Press, Seattle, 1994).
113. Hauer, J., Jones, B. L. Evaluation and management of pain in children. *UpToDate.* 1–20 (2018). at <  
<https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-pain-in-children>> (son erişim tarihi: 12.04.2018)
114. Beyer, J. E., McGrath, P. J. & Berde, C. B. Discordance between self-report and behavioral pain measures in children aged 3-7 years after surgery. *J. Pain Symptom Manage.* **5**, 350–356 (1990).
115. Berde, C. B. & Wolfe, J. Pain, anxiety, distress, and suffering: interrelated, but

- not interchangeable. *J. Pediatr.* **142**, 361–363 (2003).
116. Merkel, S. I., Voepel-Lewis, T., Shayevitz, J. R. & Malviya, S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr. Nurs.* **23**, 293–297 (1997).
  117. Haefeli, M. & Elfering, A. Pain assessment. *Eur. Spine J.* **15**, 17–24 (2006).
  118. World Health Organisation. *WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.* (2014).
  119. How to use the Oucher. at <[http://www.oucher.org/the\\_scales.html](http://www.oucher.org/the_scales.html)>
  120. Emir, S. & Cin, Ş. Çocuklarda ağrı: değerlendirme ve yaklaşım. *Ankara Univ. Tıp Fak. Mecm.* **57**, 153–160 (2004).
  121. Koch, K. Acute pain management in general practice: steps to effective pain control. *South African Fam. Pract.* **54**, 189–191 (2012).
  122. Vargas-Schaffer, G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can. Fam. Physician* **56**, 514–517, e202–e205 (2010).
  123. WHO. WHO | WHO's cancer pain ladder for adults. *WHO* (2013). at <<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>>
  124. SASA Acute Pain Guideline Committee. South African Acute Pain Guidelines. *South African J. Anaesth. Analg.* **15**, 1–120 (2016).
  125. Bandolier. Oxford league table of analgesics in acute pain. at <[www.ebandolier.com](http://www.ebandolier.com)> (2003).
  126. Kayaalp, O. *Akılci Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2.* (Pelikan Kitabevi, 2012).
  127. League Table of Analgesics. at <<http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>>

128. Evans, C., Hoggarth, A. & Lanigan, C. Pharmacology of pain management in general practice. *InnovAiT Educ. Inspir. Gen. Pract.* **9**, 742–752 (2016).
129. Gaedigk, A., Blum, M., Gaedigk, R., Eichelbaum, M. & Meyer, U. A. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.* **48**, 943–50 (1991).
130. Hersh, E. V., Pinto, A. & Moore, P. A. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin. Ther.* **29**, 2477–2497 (2007).
131. Hauer, J., Duncan, J. & Fowler Scullion, B. *Pediatric Pain and Symptom Management Guidelines*. Dana Farber Cancer Institute/Boston Children's Hospital Pediatric Advanced Care Team. (2014).
132. Department of Pain Medicine, Palliative Care and Integrative Medicine. *Pediatric Acute Pain Management Reference Card*. 2–3 (2015). at <[https://umanitoba.ca/faculties/health\\_sciences/medicine/units/pediatrics/media/2015\\_Pain\\_reference\\_printable\\_flyer.pdf](https://umanitoba.ca/faculties/health_sciences/medicine/units/pediatrics/media/2015_Pain_reference_printable_flyer.pdf)>
133. Edwards, J. E., Oldman, A.D., Smith, L. A., Carroll, D., Wiffen, P. J., McQuay, H. J. & Moore, R. A. Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain* **81**, 289–297 (1999).
134. Kilic, S. What messages the terms number need to treat (NNT) and number need to harm (NNH) give to the clinician? *J. Mood Disord.* **2**, 91 (2012).
135. O'Brien, S. F. & Yi, Q. L. How do I interpret a confidence interval? *Transfusion* **56**, 1680–1683 (2016).
136. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines. World Health Organization technical report series 2017*, (2011).
137. Moore, A. The evidence base in acute pain. *Evidence-Based Dentistry.* **2**, 32–

33 (2000).

138. Batı, U. *Markethink ya da Farkethink - Deneyimsel Pazarlama ve Duyusal Pazarlama*. (İyi Yayınlar, İstanbul, 2012).
139. Parmar, D. M. & Jadav, S. P. The concept of personal drugs in the undergraduate pharmacology practical curriculum. *Indian J. Pharmacol.* **39**, 165–167 (2007).
140. Mollahaliloğlu, S., Alkan, A., Özgülcü, Ş., Öncül, H. G. & Güney, Z. .C. *Birinci Basamakta Akılcı Reçete Yazımı*. Araştırma Serisi 7. (Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, 2011).
141. World Health Organization. A Glossary of Terms for Community Health Care and Services for Older Persons. *Ageing Heal Tech Rep.* **5**, 111 (2004).
142. Hogerzeil, H. V., Barnes, K. I., Henning, R. H., Kocabasoglu, Y. E., Möller H., Smith, A. J., Summers, R. S. & de Vries T. P. G. M. *Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi*. (2001). (Türkçe çeviri T. C. Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü).



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**1. BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİ İÇİN AKILCI İLAÇ KULLANIMI İLKELERİ  
DOĞRULTUSUNDA BİREYSEL FORMÜLER OLUŞTURMA REHBERİ VE**

**KAYNAK KİTAP**

**Dr. Emire Ayşe ŞAHİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ EK-1**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Özden PALAOĞLU**

**ANKARA**

**2018**

## ÖNSÖZ

Elinizde bulunan bu kitap, birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hekimler ile bu basamakta çalışacak hekim adaylarının kullanımı için hazırlanmıştır. Temel amacı hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecinin “Akılcı İlaç Kullanımı” ilkeleri doğrultusunda yönetilmesini sağlamaya yönelik bireysel formler oluşturulmasını teşvik etmek ve kolaylaştırmaktır.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışacak hekim adayları için temel kaygı, hekimlik uygulamalarına geçiş döneminde kendilerini yeterli ve yetkin hissetmemeleridir. Bu kaygı aslında evrensel, diğer bir deyişle tıp fakültesinden mezun olan hemen her hekimin ortak kaygısıdır. Dünya genelinde sağlık otoritelerinin temel kaygısı ise ilaçların akılcı olmayan kullanımı ve bunun zararları üzerinedir. Dünya Sağlık rgt’nün “Akılcı İlaç Kullanımı” olarak kavramsallaştırdığı ve yeterli ölçüde hekimlik uygulamalarına yerleştiremediği ilkesel yaklaşım ile hekim adaylarının ortak kaygısını aynı çizgide buluşturarak bu kitap hazırlanmıştır.

Çalışma kitabı niteliğinde hazırlanan bu kitap, hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini AİK ilkeleri sistematiki içinde kullanıcıya sunmaktadır. Hekim adayları bu çalışma kitabını kullanarak karşılaşmaları muhtemel hastalıkların tedavisi için önceden deneyimleme (simülasyon) imkanı bulacaklardır. Böylece hem eksiklerini tamamlayarak olası durumlara yönelik zihinsel bir ön hazırlık yapmakta hem de bireysel formüllerini oluşturarak kaygılarını azaltabileceklerdir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hekimler için ise bireysel formler hazırlanması, hastanın tedavi yönetimini kolaylaştırması ve hekimlerin bu kitap aracılığıyla bilgilerini yenileme ve/veya gözden geçirme fırsatı bulabilmelerini sağlayacak bir çalışma kitabı olacaktır.

Özveri ve yoğun bir emek sonucunda ortaya çıkan bu çalışma kitabının siz kullanıcılara “Akılcı İlaç Kullanımı” ilkelerini benimsetebilmesi ve bireysel formllerinizi hazırlama açısından yardımcı olabilmesi temenni edilmektedir. Çalışma

kitabı olması nedeniyle ancak siz kullanıcıların isteği ve azmi ile bu temenninin gerçekleşmesi söz konusudur. Bu alışma kitabında yer alan eylemlerin hemen hepsini her hasta için uygulama sorumluluğunda olduğunuzun ve bunun için her zaman yeterli zamanınızın olmayacağı öngörüsü ile hareket etmeniz, kitabı kullanma aşamasında teşvik edici olacaktır.

Kitabın ilk kullanımında, kitapta yer alan sistematığe alışma aşaması geçildikten sonra kitabın kullanımının kolaylaşacağı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca kitap içerisinde belirli bilgilere ulaşılmasının istenmesi, hem bilgiye ulaşma becerisini hem de gereksinim duyulan bilgilerin ulaşılacağı “başvuru kaynakları”nın belirlenmesini sağlaması bakımından da önemlidir. Böylece kitap içerisinde yer alan ve yer almayan her etmen, siz kullanıcıların gelişimini sağlamaya yönelik olarak kurgulanmıştır.

Takdiri siz kullanıcılara kalmıştır. Kitabı kullanmanız ve yararlanabilmeniz dileğiyle...

**Emire Ayşe ŞAHİN**

**ANKARA**

**2018**

## İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
TEZ EKİ-1	
BÖLÜM 1: ENFEKSİYON HASTALIKLARI BAŞLANGIÇ BİLGİSİ	1
BÖLÜM 2: ENFEKSİYON HASTALIKLARI ÇALIŞMALARI	20
1. ÇÖZÜMLÜ ÖRNEK	(tez içerisinde yer almaktadır.)
2.AĞRI ÇALIŞMASI	(tez içerisinde yer almaktadır.)
3.ATEŞ ÇALIŞMASI	(tez içerisinde yer almaktadır.)
4.BOĞMACA ÇALIŞMASI	20
5.BRUSELLOZ ÇALIŞMASI	35
KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BRUSELLOZ	36
6.CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR ÇALIŞMASI	48
ÜRETRAL AKINTI SENDROMLARI	50
VAJİNAL AKINTI SENDROMLARI	64
GENİTAL ÜLSER SENDROMLARI	71
7.DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI	88
İMPETİGO	102
FOLİKÜLİT-FRONKÜL VE KARBONKÜL	108
8.DERİNİN PARAZİTER HASTALIKLARI ÇALIŞMASI	114
PEDİKÜLOZİS	114
SCABİES	123
KUTANÖZ LARVA MİGRANS	132
9.DİFTERİ ÇALIŞMASI	139
SOLUNUM YOLU DİFTERİSİ	140
10.DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLAR ÇALIŞMASI	150
KIZIL ATEŞİ	151

<b>11.GASTROENTERİTLER ÇALIŞMASI</b>	<b>155</b>
<b>AKUT ENFEKSİYÖZ GASTROENTERİT</b>	<b>157</b>
<b>12.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PARAZİTOZLARI ÇALIŞMASI</b>	<b>177</b>
<b>AMEBİYAZIS</b>	<b>177</b>
<b>GİARDİYAZIS</b>	<b>184</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**°C:** Santigrat derece

**µg:** Mikrogram

**A:** Acil

**AAFP:** "American Academy of Family Physicians"

**AAP:** "The American Academy of Pediatrics"

**ABRS:** Akut bakteriyel rinosinüzit

**ADME:** Absorbsiyon-dağılım-metabolizme-eliminasyon

**AİK:** Akılcı ilaç kullanımı

**AOE:** Akut otitis eksterna

**AOİK:** Akılcı olmayan ilaç kullanımı

**AOM:** Akut otitis media

**ARA:** Akut romatizmal ateş

**BDFÖ:** Bristol Dışkı Formu Ölçeği

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**BUN:** "Blood Urea Nitrogen"/ Kan üre azotu

**BV:** Bakteriyel vajinozis

**caps:** Kapsül

**CDC:** "Centers for Disease Control and Prevention"/ Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

**cm.:** Santimetre

**Cmaks:** Serum tepe derişimi

**CRB-65:** "Confusion-Respiratory rate-Blood pressure-65"

**CURB-65:** "Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-65"

**CYBH:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

**dk:** Dakika

**dl:** Desilitre

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EAA:** Eğri altında kalan alan

**EAU:** "European Association of Urology"

**E-G-U-M:** Etkililik-Güvenlilik-Uygunluk-Maliyet

**ESBL:** "Extended-spectrum beta-lactamases"

**ESPU:** "European Society for Paediatric Urology"

**FDA:** "U.S. Food and Drug Administration"

**FeverPAIN:** "Fever-purulence-attend rapidly-severely inflamed tonsils-no cough or coryza"

**g:** Gram

**GABHS:** Grup A beta hemolitik streptokok

**GIS:** Gastrointestinal sistem

**GÜS:** Genitoüriner sistem

**HIV:** "Human Immunodeficiency Virus"

**HKP:** Hastaneden kazanılmış pnömoni

**HSV:** Herpes simpleks virüs

**HÜS:** Hemolitik üremik sendrom

**IDSA:** "Infectious Diseases Society of America"

**Ig E:** İmmünglobulin E

**INR:** "International Normalized Ratio"

**ISAP:** "The International Society of Anti-Infective Pharmacology"

**IU:** "International unite"

***i.m.:*** *intramuskuler*

***i.v.:*** İntravenöz

**İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

***K ilaç:*** *Kişisel ilaç*

**K:** Koruma

**KBB:** Kulak burun boğaz

**kg:** Kilogram

**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**l:** Litre

**LAP:** Lenfadenopati

**LGV:** Lenfogradüloza venerum

**MBK:** Minimal bakterisidal konsantrasyon

**MDSA:** Metisilin dirençli S.aureus

**mEq:** Miliekivalan (*Miliequivalent*)



**mg:** Miligram

**MIK:** Minimal inhibitör konsantrasyon

**ml:** Mililitre

**mmHg:** Milimetre civa

**mmol:** Milimol

**MR:** Manyetik rezonans görüntüleme

**MRSA:** "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus"

**MSSA:** "Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus"

**Na:** Sodyum

**NICE:** "The National Institute for Health and Care Excellence"

**NIH:** "National Institutes Of Health"

**OE:** Otitis eksterna

**OM:** Otitis media

**ORS:** Oral rehidratasyon sıvısı

**ORT:** Oral rehidratasyon terapisi/tedavisi

**PAE:** Postantibiyotik etki

**PANDAS:** "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections"

**PCR:** "Polimerase chain reaction"

**pH:** "Power of Hydrogen"

**PIH:** Pelvik inflamatuvar/iltihabi hastalık

**POPI:** Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions

**RNA:** Ribonükleik asit

**RSV:** Respiratuvar sinsityal virüs

**Rx:** Farmakolojik tedavi

**SAHP:** "Sinus and Allergy Health Partnership"

**SGLT1:** Na-glikoz kotransporter 1

**SIRS:** "Systemic Inflammatory Response Syndrome"/ Sistemik İltihabi Cevap Sendromu

**SpO<sub>2</sub>:** Oksijen satürasyonu

**START:** Screening Tool to Alert to Right Treatment

**STOPP:** Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

**SUT:** Sağlık Uygulama Tebliği

**T:** Zaman

**tab:** Tablet

**TİTCK:** Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

**TKP:** Toplumdan kazanılmış pnömoni

**TL:** Türk Lirası

**TT:** Tanı ve tedavi

**TTD:** Türk Toraks Derneği

**U:** "Unite"

**Ulusal ÇEP:** Ulusal Çekirdek Eğitim Programı

**USG:** Ultrasonografi

**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonları

**var.:** Varyant

**vb. :** ve benzeri

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**Vs.:** Vesaire

**YDi:** Yurt dışı ilaç



## ENFEKSİYON HASTALIKLARI BAŞLANGIÇ BİLGİSİ

**Hastalığın tanımı:** Enfeksiyon hastalıkları, diğer bir ifadeyle bulaşıcı hastalıklar, vücudun mikroorganizmalara karşı verdiği iltihabi yanıt nedeniyle ortaya çıkan **semptomatik** durumdur. Her ne kadar enfeksiyon hastalıkları yerine kısaca enfeksiyon terimi kullanılsa da terminolojik olarak enfeksiyon, vücutta mikroorganizmalara karşı gelişen iltihabi yanıtın oluştuğu fakat semptomatik olunmadığı durumu ifade etmektedir\*. Enfeksiyon hastalıklarında enfeksiyondan farklı olarak iltihabi yanıtta tam olarak başarı sağlanamaması (mikroorganizmayı eradike edememesi) nedeniyle bu yanıtın şiddetlenmesi ve böylece hastanın semptomatik hale gelmesi söz konusudur.

Enfeksiyon hastalıklarına etkilenen/ tutulan bölge açısından bakıldığında, vücudun belirli bölgeleri tutulabildiği gibi birden fazla bölge ya da tüm vücudun etkilenmesi de söz konusu olabilmektedir.

**Hastalığın sınıflandırılması:** Enfeksiyon hastalıklarının sınıflandırılmasına baktığımızda, klinik duruma (febril nötropeni gibi) ya da etkilenen/ tutulan bölgeye (gastroenterit, konjonktivit gibi) göre sınıflandırılma yapılmakta olduğu görülmektedir. Özellikle durumlarda, yapılan sınıflandırmaya ek olarak enfeksiyon etkeninin de adı eklenmektedir (Pneumocystis carinii pnömonisi gibi). Bazen de enfeksiyöz etkenler ön planda olmakta ve enfeksiyon hastalığı, etkene ait özel isimle anılmaktadır (Lejyonellozis ya da Lejyoner hastalığı gibi). Bu tip etken özelinde isimlendirilen enfeksiyon hastalıklarında tutulan/ etkilenen bölge özellikle belirtilmektedir (tüberküloz-tüberküloz peritoniti gibi).

**Kapsam:** Enfeksiyon hastalıklarında akılcı ilaç kullanımı (AİK) açısından ele alınacak kapsam belirlenirken birden fazla ölçütün değerlendirilmesi gerekmektedir. Burada her ne kadar konulmuş tanılar üzerinden AİK uygulanması yapılmak istense de

---

\* Kitap AİK çalışması amacıyla hazırlandığı için semptomatik olgular üzerinden AİK uygulamaları gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle burada ve kitabın diğer kısımlarında yer alan “enfeksiyon” ifadelerinin tümünde aksi belirtilmedikçe enfeksiyon hastalığı kastedilmektedir.

Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (Ulusal ÇEP)'ında TT ("Tanı koyabilmeli, Tedavi edebilmeli")<sup>1</sup> olarak yer alan bazı geniş kapsamlı endikasyonlar birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında tanı olanaklarının yetersizliği nedeniyle ele alınamamaktadır (Ulusal ÇEP'te yetkinlik düzeyleri<sup>1</sup>: "A: Acil Durum", "İ: İzlem", "K: Korunma", "ÖnT: Öntanı", "T: Tanı" ve "TT: Tanı-Tedavi"dir.). Bu nedenle geniş kapsama sahip endikasyonları birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına girecek biçimde sınırlandırarak ele almak akılcı bir yaklaşım olacaktır. Ancak, tanı imkanları açısından kapsama karar vermek, göz önüne alınması gereken ilk ölçüt olmakla birlikte, birinci basamak sağlık kurumlarının olanaklarını tam olarak bilinmemesi (bu olanakların gerek bölgeden bölgeye gerekse kurumdan kuruma değişebilir olması) nedeniyle her zaman kolaylıkla yapılamamaktadır.

Tanı olanakları nedeniyle kapsam değerlendirilmesinin ardından göz önüne alınması gereken bir diğer ölçüt, aynı klinik duruma neden olan etkenlerin kökenleri (bakteriyel, viral, fungal, paraziter vb.) olmaktadır. Bu durumda kapsamın ya buna göre sınırlandırılması ya da AİK uygulaması açısından parçalara ayrılması en doğru yaklaşım olmaktadır.

Enfeksiyon hastalıkları ile ilgili olarak antibakteriyel direnci konusu, gerek ülkemizde gerekse dünyada yaygın bir sorun olması nedeniyle AİK'in öncelikli hedef grubunu oluşturmaktadır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Akılcı İlaç Kullanımı Birimi tarafından da "Akılcı Antibiyotik Kullanımı"nın önceliklendirilmiş olduğu bilinmektedir<sup>2</sup>. Bu nedenle bu çalışma kitabı için Ulusal ÇEP TT endikasyonlar listesinden enfeksiyon hastalıkları grubu önceliklendirilmiştir. Bu grup içinde de çeşitli nedenlerle [antibakteriyellerin akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) içinde sıklıkla yer alması; Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) gereğince bazı antiviral ilaçların birinci basamakta reçete edilememesi; paraziter, viral ve fungal etkenlere yönelik ilaç sayısının sınırlı olması nedeniyle AİK'in tam olarak uygulanamaması; viral hastalıkların bir kısmının destek tedavisi ile kendiliğinde iyileşebilmesi gibi] sınırlandırılmış endikasyonlarda çoğunlukla bakteriyel etkenli enfeksiyon hastalıklarına öncelik verilmiştir.

## AİK 1.ADIM:

- *SINIRLANDIRILMIŞ/  
ÖZELLEŞTİRİLMİŞ ENDİKASYON*

Enfeksiyon hastalıklarında antimikrobiyal seçiminin doğru ve etkili yapılabilmesinin ilk adımı, tanının tam ve doğru olarak konulmasıdır. Burada tanı, enfeksiyon bölgesinin saptanması, hastaya ait özelliklerin belirlenmesi (yaşlı, diyabetik, immün sistemi baskılanmış hasta gibi) ve eğer mümkün ise enfeksiyona neden olan etkenin tanımlanmasını içerir<sup>3</sup>.

## AİK 2.ADIM:

- *TERAPÖTİK HEDEF\**

\* Akılcı ilaç kullanımı 2. adımda yer alan terapötik hedef, endikasyona ait, ona özel olan hedeftir.

Hastanın tedavi edilme şekline yönelik çeşitli sınıflandırmalar bulunmakla birlikte burada tedavi ile neyi amaçladığımızı ortaya koyan bir sınıflandırmayı esas almaktayız. Bununla birlikte “hastalığın ilerleyişi-müdahale zamanı” ya da bu bölüme uyarlanmış hali ile “enfeksiyonun ilerleyişi-antibakteriyel tedavi” çizelgesi, aşağıda tanımlanmıştır<sup>4</sup>:

- **Profilaktik tedavi:** Enfeksiyon yok iken verilen koruyucu tedavidir. Burada enfeksiyon riski nedeniyle enfeksiyon gelişmeden önce önlem alma durumu söz konusudur.
- **Preemptif tedavi:** Erken dönemde verilen tedavi anlamına gelmektedir. Burada tespit edilmiş bir enfeksiyon vardır fakat henüz semptomlar ortaya çıkmamış, bir diğer ifadeyle enfeksiyon hastalığı gelişmemiştir. Preemptif tedavi enfeksiyonun olduğu fakat enfeksiyon hastalığının gelişmediği dönemde verilen tedaviyi ifade etmektedir. Profilaktik tedaviden farkı, bu

aşamada enfeksiyonun varolmasıdır (Fakat hasta durumun farkında değildir, semptomlar henüz ortaya çıkmamıştır.).

- **Ampirik tedavi:** Enfeksiyon hastalığı vardır, semptomlar ortaya çıkmıştır, fakat etken izole edilmediğinden (tanımlanmadığından) dolayı tahmini etkene/ etkenlere yönelik tedavi verilmektedir.
- **Kesin tedavi:** Enfeksiyon hastalığı vardır, semptomlar görülmektedir ve etken/ etkenler izole edilmiştir (tanımlanmıştır). Bu nedenle verilen tedavi tanımlanmış etkene yönelik olup kesin olan tedaviyi ifade etmektedir.
- **Baskılayıcı tedavi:** Enfeksiyonun rezolüsyonu sonrasında da devam edilen tedavidir. Burada amaç inatçı (persistan) enfeksiyon gibi durumlar söz konusu ise hastayı korumaktır. Baskılayıcı tedavi, ampirik ya da kesin tedavideki protokolden farklı (doz ve bazen de ilaç olarak) olabilmektedir.

Kitapta enfeksiyonun ilerleyişi-antibakteriyel tedavi çizelgesine yer verilmemesinin nedeni, birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastaların genellikle semptomlar ortaya çıktıktan sonra başvurması ve TT endikasyonlar ele alındığı için yalnızca tedaviye yönelik uygulamalar yapılması, diğer bir ifadeyle bu çizelgede yer alan tedavi biçimlerinden yalnızca “ampirik tedavi” ve “kesin tedavi”ye yer verilebilecek olmasıdır. Kitapta yer verdiğimiz tedavi amacımıza göre sınıflandırma:

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal (Kesin) tedavi	
Semptomatik tedavi	

Mikrobiyolojik testlerin sonuçlanması, günümüz şartlarında bir gün ile üç gün arasında değişmektedir. Bu nedenle birçok enfeksiyon hastalığının tedavisine ampirik olarak başlanmaktadır<sup>3</sup>. Ampirik tedaviye başladıktan sonra test sonuçlarına göre tedaviye devam edilmekte ya da tedavi değiştirilebilmektedir. Eğer ampirik tedavi kavramından, akılcı olmayan ya da tıbben yanlış/ uygun olmayan

tedavi anlaşılmakta ise bunun tamamen yanlış bir algı olduğunun belirtilmesinde yarar vardır. Ampirik tedavi, hekimlik pratiğinde sıkça uygulanan ve bazen ciddi hastalıklarda/ enfeksiyonlarda hayat kurtarıcı olabilmesi nedeniyle uygulanması elzem olan bir tedavi yaklaşım biçimidir.

Enfeksiyon hastalıklarında terapötik hedeflerin büyük çoğunluğu etkenin eradikasyonuna yönelik olmaktadır. Bazen mikrobik etkenin eradikasyonu terapötik olarak gerekli olmamakta, mümkün olmamakta (eradikasyon mümkün değil-latent olarak vücutta kalan mikrobik ajanlar- ya da bu amaca yönelik ilaç bulunmaması) ya da kendi kendine iyileşme (kendini sınırlama, *self-limiting*) durumu söz konusu olmaktadır. Bu durumlarda destek tedavi ya da semptomatik tedavi yapılabilmektedir.

Mikrobik etkenin eradikasyonunun terapötik hedef içerisinde yer aldığı durumlarda antimikrobiyal tedavi verilmektedir. Ayrıca yine destek tedavi ve semptomatik tedavinin yanı sıra örneğin abse vb. oluşumlar görüldüğünde mikroorganizma yükünü azaltmaya yönelik olan drenaj/ debridman gibi tedaviler de uygulanabilmektedir<sup>3</sup>.

## AİK 3.ADIM

### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

*E= Etklilik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.*

Enfeksiyon hastalıklarında tedavi, ilaçlı tedavi ve ilaçsız tedavi olarak ikiye ayrılabilir<sup>5</sup>. Örneğin abse drenajı gibi tedaviler ilaçsız tedavi kapsamına girmektedir. İlaçlı tedavide ise antimikrobiyal ilaçlarla tedavi ve semptomlara yönelik yapılan farmakolojik tedavi ön plana çıkmaktadır. Burada genel olarak antimikrobiyal tedavi hakkında bilgi verilecektir.



**Antibakteriyellerin farmakolojisi:** Öncelikle belirtilmelidir ki günümüzde her ne kadar antibiyotiklerle antibakteriyeller eş anlamlı gibi kullanılsa da aslında antimikrobiyal, antibiyotik ve antienfektif kelimeleri birbirinin karşılığı olarak kabul edilmektedir<sup>3,6</sup>. Antibiyotik denilince kısaca, sadece bakterilere değil aynı zamanda mantarlara, virüslere ve parazitlere etkili olan ilaçlar kastedilmektedir<sup>3</sup>. Önceden sadece doğal antimikrobik özelliğe sahip maddelerden (sentez yoluyla değil) elde edilen ilaçlar antibiyotik olarak adlandırılırken günümüzde bu tip bir ayrımın da kalktığını görülmektedir<sup>6</sup>. Yine de yaygın kullanım nedeniyle antibiyotik kavramı ile genellikle antibakteriyel ilaçların kastedildiğini göz önünde bulundurmakta yarar vardır.

Antibakteriyellerin farmakolojisi denildiğinde, burada yer verilecek kapsam kaynak kitaplarda yer alan, antibakteriyellerin bakterinin hangi bölgesine etki ettiği (örneğin hücre duvarına gibi) yani etki mekanizmaları ile ilişkili kısım olmayacaktır. Burada daha çok ilacın terapötik etkililiğini anlamak, izlemek ve kontrol etmek için farmakokinetik özellikleri ve mikrobiyolojik etkililik açısından antibakteriyellerin farmakodinamiği irdelenerek ilaç önceliklendirme eylemi için gerekli farmakoloji bilgisi verilmeye çalışılacaktır<sup>4,7</sup>.

Antibakteriyel ilaçların bakteriler üzerinde etki gösterebilmesi için belirli koşulların oluşması gerekmektedir. Bu koşullardan ilki antibakteriyel ilacın bakteri üzerindeki hedefine bağlanmasıdır. Bu aşamada antibakteriyel ilaç öncelikle bakterideki hedef bölgesine ulaşabilmelidir. Enfeksiyon bölgesine ulaşmış olan ilacın bakteri üzerindeki hedefine ulaşması için; aşması gereken bariyerlerden geçebilmesi yani penetrasyonu (örneğin ilacın gram negatif bakterinin dış zarını geçebilmesi), penetre olan ilacın o bölgede kalabilmesi/ varlığını sürdürebilmesi (örneğin ilacın dışarı atım-eflüks-pompası ile dışarı atılmaması) ve ilaç molekülünün yapısal bütünlüğünü muhafaza edebilmesi (örneğin beta laktamazlar tarafından yıkılmaması) gerekmektedir. Bakterideki hedef bölgesine ulaşabilen antibakteriyel ilaç için bir sonraki adım bakteri üzerindeki hedefine bağlanmasıdır. Bu noktada ise ilacın bakteride bağlanacağı hedef bölgenin moleküler yapısının (konfigürasyonunun)

değişmemiş olması gerekmektedir, aksi takdirde bağlanma gerçekleşemeyecektir. Bir antibakteriyel ilacın bakteri üzerine olan etkisinden söz edilebilmek için bu aşamaların tümünü başarıyla geçebilmesi gerekmektedir. Antibakteriyel ilacın bakteri üzerindeki hedefine bağlanması önemli olmakla birlikte tek başına yeterli olmamaktadır. İlacın etkinliği için ilacın ortamda yeterli derişimde bulunması ve böylece yeterli miktarda hedef bölgeyi işgal edebilmesi gerekmektedir. Ortamda yeterli miktarda bulunan ilacın aynı zamanda bu hedefte yeterli süre bağlı kalması, bakteri üzerindeki etkilerini gösterebilmesi için şarttır<sup>7</sup>.

Antibakteriyeller, “antibakteriyel etki derecesine” yani bakteri üzerindeki etkisine göre bakterisidal ve bakteriyostatik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bakterisidal etki, bakteriyi öldürücü etki olarak bilinmektedir. Bakteriyostatik etki ise bakterinin çoğalmasını/ üremesini ve gelişmesini engellemek olarak tanımlanmakta, sonrasında ise konağın immün sisteminin normal işlev gösterebiliyor olması ile organizmanın bakteriyi eradike edebilmesi ile eylem tamamlanmaktadır<sup>6</sup>. Bakteriyostatik etkide bakterinin çoğalması önlenirken, vurucu darbe konak tarafından gelmektedir, bir diğer ifadeyle bakterinin öldürülmesinden antibakteriyel ilaç değil konağın immün sistemi sorumludur. Her ne kadar bakterisidal antibakteriyellerin üstünlüğü yönünde söylemlere rastlansa da<sup>8,9</sup> bakteriyostatik ve bakterisidal antibakteriyellerin birbirine üstünlüğü gibi bir durum söz konusu değildir<sup>8</sup>. Ancak, hayatı tehdit eden enfeksiyonların varlığında, konağın sistemik (örneğin agranülositoz) ya da bölgesel/ lokal (örneğin kardiyak vejetasyon) düzeyde immün sisteminin yetersiz olduğu durumlarda bakteriyostatik etkili antibakteriyellerin yerine (esas işi konağın yapması nedeniyle) bakterisidal antibakteriyellerin tercih edilmesi gerekmektedir, zaruridir<sup>10</sup>.

Antimikrobiyal ilaç kullanımında “akılcılık” denildiğinde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta doz ve dozlamanın belirlenmesidir. Bu da genel olarak antimikrobiyal ilacın farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin iyi analiz edilmesini gerektirir<sup>8</sup>.

Antibakteriyellerin farmakokinetiği denilince ADME olarak kısaltılan Absorbsiyon/ Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon/ İtrah kavramları hatırlanmalıdır. İlacın verilen farmasötik şeklinden salınımı, ilacın verildiği yerden emilimi suretiyle

kan dolaşımına geçmesi<sup>†</sup>, kan dolaşımında bulunan ilacın vücut bölgelerine dağılımı-  
etki göstermesi gereken yere/ yerlere ulaşabilmesi ve metabolize edilerek ya da  
değişmeden vücuttan eliminasyonundan/ atılımından bahsedilmektedir<sup>7</sup>. Hasta  
özelinde ilaç farmakokinetiğini değiştiren etmenler (yaşa ait değişkenler, eşlik eden  
hastalıklar/ komorbiditeler gibi) olabileceği unutulmamalıdır.

Antibakteriyel ilaçların bakteriler üzerinde etki göstermesi için şart olan ilacın etki  
göstereceği yerde belirli bir derişimde bulunmasıdır. Fakat ilacın etki yerindeki  
derişimi her zaman ölçülebilir değildir. Bu nedenle ilacın serumdaki derişiminden  
yola çıkarak, dolaylı yoldan ilaç derişimleri tahmin edilebilir (şüphesiz ki serumdaki  
ilaç miktarı her zaman ilacın istenilen yerdeki derişimini yansıtmayabilir.) ve  
farmakokinetik hesaplamalar yapılabilir. Farmakokinetik hesaplamalar içinde ilacın  
serumdaki miktarından yola çıkarak bakteriyi inhibe etmesi için gereken minimum  
inhibitör konsantrasyonu/ derişimi (MİK) ve/veya minimum bakterisidal  
konsantrasyon/ derişim (MBK)'den söz edilebilir. MİK değeri esas olarak  
bakteriyostatik etki gücünün *in vitro* ortamdaki ölçümüne dayanmaktadır. MBK ise  
bakterisid ilacın etki gücünü göstermektedir. Bakterisidal ilaçlar için de bir MİK  
değeri bulunmaktadır<sup>6,10,11</sup>.

<b>Bakterisidal antibakteriyeller</b>	<b>Bakteriyostatik antibakteriyeller</b>
Penisilinler	Tetrasiklinler
Sefalosporinler	Sülfonamidler
Aminoglikozidler	Makrolidler (Eritromisin)
Fluorokinolonlar	Oksazolidinonlar (Linezolid)
Glikopeptidler (Vankomisin)	Amfenikoller (Kloramfenikol)
Rifampin	Klindamisin
	Metronidazol

<sup>†</sup> İlacın verilen farmasötik şeklinde salınımı, ilacın farmasötik şekline bağlı olarak değişmekte, örneğin  
sıvı formda ilaçlar için geçerli olmamaktadır. Yine ilacın emilimi doğrudan damara uygulanan ilaçlarda  
söz konusu değildir.

Antibakteriyel ilaçların farmakodinamik özelliklerine bakıldığında, antibakteriyel ilaçlar kimi kaynaklarda iki kimi kaynaklarda ise üç ana gruba ayrılmaktadır: Zaman bağımlı antibakteriyeller, derişim bağımlı antibakteriyeller ve kimi kaynaklarda yer alan, hem zaman hem de derişim bağımlı antibakteriyeller<sup>10</sup>. Zaman bağımlı ve derişim bağımlı antibakteriyellerde etkililik genel olarak bakterisidal iken; hem zamana hem derişime bağımlı olan ve alanyazında genellikle zaman bağımlı antibakteriyeller içinde yer verilen bu antibakteriyeller ise genellikle bakteriyostatik etki göstermektedir.

Zaman bağımlı antibakteriyellere bakıldığında, bu gruptaki ilaçlar için derişimin etkisi, MİK/ MBK değerinin üzeri olmak koşuluyla minimaldir. MİK değerinin üzerine çıkıldıktan sonra ilaç derişimindeki artışın antibakteriyel etkiye herhangi bir katkısı yoktur<sup>7,10</sup>. Bu tip antibakteriyel ilaçlarda, dozlam aralığını kısaltmak ya da sürekli infüzyon yapmak kuramsal olarak daha akılcı bir yaklaşım olacaktır<sup>11</sup>. Ayrıca bu tip antibakteriyeller için postantibiyotik etki (PAE)'den söz edilmektedir (PAE: Verilen bir antibakteriyel ilacın eliminasyonu sonrasında dahi antimikrobiyal etkinin sürdüğü dönem olarak bilinmektedir. Kısaca, ilaç vücuttan atılmakta fakat mikroorganizmalar üzerine olan etkisi halen devam etmektedir.)<sup>7,12</sup>.

Derişim bağımlı antibakteriyellere baktığımızda, bu grupta yer alan ilaçlarda bakterisidal aktivite ilaç derişimi ile doğrusal ilişkilidir; derişim arttıkça bakterisidal aktivite artar, derişim azaldıkça bakterisidal aktivite azalır ve en yüksek düzeyde bakterisidal aktivite Cmaks (tepe serum derişimi)'ta görülmektedir. Burada ilacın yüksek derişimde bulunması kadar bu derişimde kaldığı süre de önemlidir. Bu nedenle derişim bağımlı ilaç grubunda Cmaks kadar EAA (Eğri altındaki alan) ilacın etkinliği açısından değerlendirmeye alınan ölçütlerdendir<sup>7</sup>. Fakat tepe derişimi yeteri kadar yüksek ise, ilaca maruz kalma süresi derişimden daha az önemli bir ölçüt olacağı için bu ilaçlar derişim bağımlı antibakteriyeller olarak adlandırılmıştır<sup>11</sup>. Bu tip antibakteriyellerde günlük dozu parçalara bölmektense, tek seferde vermek kuramsal olarak daha akılcı olacaktır. Yüksek doz ilacın uzun dozlam aralıkları ile verilebilmesi söz konusudur<sup>11</sup>. Fakat derişim bağımlı antibakteriyel ilaçlarda doz

ayarlaması yaparken doza bağımlı toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durum özellikle fluorokinolonlarda belirgindir<sup>13</sup>.

Uluslararası Anti-Enfektif Farmakoloji Topluluğu (the International Society for Anti-Infective Pharmacology-ISAP) tarafından zaman ve derişim bağımlı antibakteriyellerin farmakokinetik ve farmakodinamik ölçütlerinin terminolojisi tanımlanmıştır<sup>14</sup>. ISAP'a göre<sup>15</sup>:

-Zaman > MİK ( $T_{>MİK}$ ): Bir günlük süre (24 saat) esas olarak alınmak üzere, ilaç derişiminin kararlı durum farmakokinetik şartlardaki MİK değerinin üzerinde kaldığı sürenin kümülatif yüzdesidir.

- $C_{maks}$ / MİK: Kararlı durumda, ilaç tepe serum derişiminin MİK'e bölünmesidir.

-EAA/ MİK: Kararlı durumun oluştuğu bir günlük süre (24 saat) esas alınmak üzere, ilaç derişimi-zaman eğrisi altındaki alanın MİK'e bölünmesidir.

$T_{>MİK}$ , zaman bağımlı antibakteriyellerin etkililiğini öngörmek için kullanılırken  $C_{maks}/MİK$  ve EAA/MİK, derişim bağımlı antibakteriyellerin etkililiğini öngörmek için kullanılır<sup>14</sup>.

Drusano ve Craig, verilecek antibakteriyel ilaç dozu ile ilgili dört bileşen belirlemiş ve bu bileşenler dikkate alınarak, belirlenecek olan dozun en akılcı yaklaşım olduğunu bildirmişlerdir:

- Klinik mikrobiyolojik numuneye (*clinical isolate*) ait MİK değeri

- Farmakokinetik profil

- Farmakodinamik profil

- Uygulanacak antibakteriyel ilacın proteinlere bağlanma durumu

Drusano ve Craig'e ait bu dört bileşenden ilacın farmakodinamik profili ve proteinlere bağlanma durumu formülasyona bağımlı ve değişmez iken, farmakokinetik profil kişiye bağılı olup yüksek oranda kişiler arası varyasyon/değişim göstermektedir. Klinik numuneye ait MİK değeri ise gerek bölgesel gerekse zamansal varyasyon/ değişim göstermektedir<sup>16,17</sup>.

Zaman bağımlı antibakteriyel ilaçlar	Derişim bağımlı antibakteriyel ilaçlar
Penisilinler	Aminoglikozidler
Sefalosporinler	Fluorokinolonlar
Karbapenemler	Metronidazol
Monobaktamlar	Daptomisin
Makrolidler*( Eritromisin, klaritromisin)	
Oksazolidinonlar*(Linezolid)	
Glikopeptidler(Vankomisin)	
Glisisiklinler(Tigesiklin)	
<b>Hem zaman hem derişim bağımlı antibakteriyel ilaçlar</b>	
Makrolidler*	
Tetrasiklinler	
Streptograminler	
Klindamisin	
Oksazolidinonlar*(Linezolid)	

\*Antibakteriyellerin farmakodinamik özelliklerine göre yapılan sınıflandırmada, iki ya da üç ana gruba ayrılmasına göre her iki grupta da yer alabilen antibakteriyeller gösterilmiştir.

Enfeksiyon hastalıklarında etkenin kökenine göre seçilecek tedavi yaklaşımı değişebilmektedir. Antimikrobiyal tedavinin kendini sınırlayan (*self-limiting*) nitelikteki enfeksiyonlarda kullanımı konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Kendini sınırlayıcı nitelikteki enfeksiyonlarda kavramsal olarak antimikrobiyal kullanımı elzem değildir. Dahası yan etkiler nedeniyle yarardan ziyade hastanın zararı ile sonuçlanabilmektedir. Öte yandan, antimikrobiyal tedavi genellikle enfeksiyöz etkenin klerensini/ temizlenmesini artırması nedeniyle iyileşmeyi hızlandırmakta ve böylece morbiditeyi azaltmaktadır. Bu nedenle immün sistemi yeterli çalışan hastalarda görülen kendini sınırlayıcı enfeksiyonlarda antimikrobiyal

ilaçlar “hayat kurtarıcı (*life-saving*)” olmaktan ziyade “yaşam tarzını koruyucu (*life-style preserving*)” ilaçlar olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>8</sup>.

**ETKİLİLİK:** AİK'te etkililik değerlendirmesi, ilgili enfeksiyona neden olan etkenler üzerine istenilen etkilerin belirlenmesi ile ilişkilidir. İstenilen etkiler, AİK 2.adımla da ilişkili olarak etkenin eradikasyonu, bir diğer ifadeyle mikrobiyolojik kür olabildiği gibi klinik iyileşme gibi etkiler de endikasyon özelinde beklenebilir. Yine bulaşıcılığın önlenmesi, enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması gibi etkiler de verilecek tedaviden beklentiler olabilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken noktalardan ilki, enfeksiyonların tedavisi için değerlendirilmek üzere belirlenen antimikrobiyal ilaçların zaten ilgili etkenlere etkili olmaları nedeniyle belirlenmiş olmalarıdır. Bu durumda etkililik ölçütü ilaçların değerlendirilmesi aşamasında herhangi bir ayırt edici özellik gösterememekte ve aslında ‘etkisiz eleman’ konumunda bir ölçüt haline gelebilmektedir. Bu durum, ampirik tedavisi yapılan enfeksiyonlarda ya da birden fazla etkenin enfeksiyona neden olabildiği durumlarda değişebilmekte, antimikrobiyal ilacın etki spektrumu o enfeksiyona neden olan etkenlerin tümünü kapsamayabilmektedir. Bu gibi durumlarda o enfeksiyondan sorumlu etken ya da etkenler üzerine etkililiğin yanı sıra bulaşıcılığın önlenmesi gibi etkiler, etkililik ölçütünün ayırt ediciliğini artırmak amacıyla değerlendirmeye alınabilir. Fakat antimikrobiyal ilaçlara ait bu türden alt ölçütlerin değerlendirilmesini bir diğer ifadeyle bu alt ölçütlerin ne ölçüde ayırt edici olduğuna dair çalışmaların bulunmaması nedeniyle bu alt ölçütlerin değerlendirilememesi ya da bu alt ölçütlerin beklenildiği gibi ayırt edici özellik gösterememesi de söz konusu olabilmektedir. Şüphesiz ki enfeksiyon hastalıklarında belirli ortak özelliklerin ve tedaviden belirli ortak beklentilerin olması, her ne kadar endikasyon özelinde bazı alt ölçütler (bulaşıcılığın önlenmesi, komplikasyonların önlenmesi gibi) ön planda gibi gözükse de aslında her enfeksiyonda benzer beklentilerin söz konusu olacağı da unutulmamalıdır. Bu nedenle enfeksiyonun tedavisi ile beklenen etkilerin düşündürülmesi amacıyla ilaç seçme eyleminin görece kolay yapılabildiği endikasyonlar ile bazı endikasyonlarda tedavi ile belirli beklentilerin ön plana çıktığı enfeksiyonlarda bu tür alt ölçütlere yer verilmiştir. Bu ölçütlerin yalnızca bu

endikasyonlara özgü olmadığı unutulmamalıdır. Etkililik ölçütünde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise etkili olan antimikrobiyal bir ilacın etkisiz ya da az etkili hale gelmesidir. Bu duruma en güzel örnek ise antibakteriyel ilaçlara karşı gelişen dirençtir. Etkililik ölçütünün genel olarak 'etkisiz eleman' olan bir ölçüt haline gelebilmesi nedeniyle bu ölçütün etkililiğini artırmanın yanı sıra direnç nedeniyle artık o enfeksiyonun tedavisinde etkili olamayan bir ilacın etkili olarak yorumlanmaması için direnç ölçütüne etkililik değerlendirmesi içerisinde bir alt ölçüt olarak yer verilmesi gerekmektedir.

**GÜVENLİLİK:** Güvenlilik ölçütünün değerlendirilmesinde, ilaca ait yan etkiler ön plana çıkmaktadır. Bu yan etkiler çok ve çeşitli olabilmekle birlikte ilacın kullanımıyla ortaya çıkan yeni yan etkilerin bildirim sonucunda zamanla değişebilmekte, bir diğer ifadeyle güncellenebilmektedir. Yine bu yeni yan etki bildirimlerinin hayatı tehdit edebilen yan etkiler olması ve hatta ölümcül olabilmesi nedeniyle ilacın piyasadan kaldırılması/ toplatılması da söz konusu olabilmektedir. İlaç yan etkilerinin değerlendirilmesi aşamasında bu yan etkilerin hastayı ya da ilaç kullanımını ne düzeyde etkileyebildiği ile ilgili olarak üç ana grup karşımıza çıkmaktadır: Hayatı tehdit eden yan etkiler, ilaç kesilmesini gerektiren yan etkiler ve ilaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler. İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler, görece sık görülen ve eğer hastanın uyuncunu bozacak düzeye ulaşmıyorsa, kısa süreli tedavisi yapılan enfeksiyonlarda göz ardı edilebilecek yan etkilerdir. Hayatı tehdit eden yan etkiler ise aynı zamanda ilaç kesilmesini de gerektirmektedir. Fakat burada yer alan ilaç kesilmesini gerektiren yan etkiler grubu içerisinde hayatı tehdit eden yan etkilerden ayrı yan etkiler söz konusudur, bu yan etkiler hastanın hayatını tehdit etmemekte fakat hastaya zarar vermemesi için ilacın kesilmesini gerektiren yan etkilerdir. Yine ilaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler de hastanın uyuncunu bozuyor ise ilacın kesilmesini daha genel bir ifadeyle tedavinin değiştirilmesini gerektiren yan etkilerdir. Burada yan etki değerlendirmesi yapılırken, yarar/ zarar oranı ve enfeksiyonun ciddiyeti dikkate alınarak karar verilmelidir. Kendini sınırlayan nitelikteki bir enfeksiyonun tedavisinde yan etkileri bakımından risk oluşturan bir ilacın seçilmesi akılcı olmayacağı gibi eş etkililikte ilaçlar arasından yine yan etkileri



bakımından daha riskli bir ilacın seçilmesi akılcı olmayacaktır. Bütün ilaçların bu üç grupta yer alan yan etkilere sahip olabileceği göz önüne alınarak yan etkilerin hangi gruplarda daha çok toplandığına (örneğin hayatı tehdit edebilen yan etkileri çok-az gibi) dikkat edilerek karar verilmelidir. Ayrıca güvenlilik ölçütünün AİK 4.adımda da değerlendirmeye giren bir ölçüt olduğu dikkate alınmalıdır.

**UYGUNLUK:** Bu ölçüt aynı zamanda AİK 4.adımda hasta özelinde tekrar değerlendirilen temel bir ölçüttür. Burada yapılan değerlendirme, hekimin belirli bir enfeksiyon için kişisel ilaç listesinde yer alan ilk ilacın, bir diğer ifadeyle K1 ilacının, karşılaşması muhtemel hasta popülasyonunu en yüksek yüzde oranı ile kapsamasına yöneliktir. Böylece hekim AİK 4.adımda ilacın hastaya uygunluğunu değerlendirirken daha hızlı ve pratik bir değerlendirme yapabilecektir. Burada enfeksiyona ait örneğin enfeksiyonunun sıklıkla görüldüğü popülasyon (çocuk, gebe, yaşlı gibi) gibi özellikler de uygunluk ölçütünün değerlendirilmesini değiştirebilmektedir. Bu ölçütün değerlendirilmesinde alt ölçütler (ilacın olası atılım organları olan karaciğer ve/ veya böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerektirmesi, kontrendike olduğu durumlar gibi) belirlenmesi değerlendirmeyi kolay ve nesnel hale getirecektir.

**MALİYET:** Bu ölçütte değerlendirilen durum ilacın fiyatı değil tedavinin toplam maliyetidir. Yine bu ölçütün değerlendirilmesi esnasında yapılan inceleme, gereken ilaç miktarının belirlenmesini de sağlayarak ilaç israfını engellemeyi de sağlayacaktır.

**SUT:** 24.03.2013 yılında yayımlanan SUT esas alınarak ilgili endikasyonlarda konuyla ilgili bilgiler derlenmiştir. Bu alanda yer alan bilgiler fikir verme amacı taşımakta olup güncelliğini kısa sürede yitirebilecek türden bilgiler olduğu göz önüne alınmalı, sürekli takibi yapılmalıdır.

## **POPI (Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions):**

Pediatrik hasta grubu için öneri-uyarı tablolarıdır. Örneğin "A ilacının kullanılması uygun olmayan reçetelemedir.", "B hastalığı olan çocukta C ilacının verilmemesi eksik tedavidir."

## **Beers:**

Geriatrik hasta grubu için öneri-uyarı tablolarıdır. Örneğin "A hastalığı olan hastada B ilacının kullanımından kaçın.", "C hastalığı olan hastada D ilacı kullanılabilir."

## **START (Screening Tool to Alert to Right Treatment):**

Geriatrik hasta grubu için öneri tablolarıdır. Hastanın tedavisinde yapılması önerilen ya da gerekli olan konularda bilgi verir. Örneğin "A hastalığı olan yaşlı hastalarda B ilacının verilmesi önerilir.", "C ilacını kullanan hastaya D ilacının başlanması gereklidir, önerilir."

## **STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) :**

Geriatrik hasta grubu için uyarı tablolarıdır. Genel olarak hastanın tedavisinde ya da hastayla ilgili uygun olmayan ya da kaçınılması gereken durumları bildirir. Örneğin "A hastalığı olan hastada B ilacının kullanımı uygun değildir.", "yaşlı hastalarda C ilacının kullanımı uygun değildir."

**AİK 4.ADIM:**

Hastaya göre K tedavisini/ ilacını değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

**VE**

**AİK 5.ADIM:**

Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- *K TEDAVİSİ/ İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

**VE**

**AİK 6.ADIM:**

Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*

Enfeksiyon hastalıklarında, birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında çoğunlukla akut enfeksiyonların tedavisi yapılmaktadır. Bu akut enfeksiyonlar içerisinde ise etkenler çoğunlukla viral ve bakteriyel olmak üzere iki grupta yoğunlaşmaktadır. Viral etkenler ile enfeksiyon söz konusu olduğunda, ilaçlı tedavinin yapıldığı enfeksiyonlar oldukça sınırlıdır. Bu aşamada antiviral tedavisi olmayan viral enfeksiyonlarda, hastaya ilaçlı tedavinin mümkün olmadığı ve bakterilere etkili ilaçların bu enfeksiyonu tedavi etmeyeceği açıkça ifade edilmelidir. Bu durumlarda sürecin akılcılığı hastaya uygulanmaması gereken tedavi konusunda hastanın bilgilendirilmesi ile sağlanabilir. Ayrıca kendini sınırlayan nitelikteki akut bakteriyel enfeksiyon hastalıklarında da hastanın bilgilendirilmesi tercih edilebilecek bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaklaşımın tercih edildiği hastalarda

dikkat edilmesi gereken, hastanın anlayabileceği şekilde durumun açıklanması ve hastanın da bu yaklaşımı kabul ettiğinden emin olunmasıdır. Çünkü hastanın bu yaklaşımı kabul etmeyerek bir başka poliklinik ziyareti yapacak olması, sürecin akılcılığını bozabilecektir. Yine bu yaklaşımın benimsendiği hastalarda, hastanın hangi durumlarda hekime başvurması gerektiği de hastaya açıkça anlatılmalıdır.

İlaçla tedavi, hastanın değerlendirilmesi sonucunda hastaya reçete verilmesi ile sonuçlanan tedavidir. Akılcı ilaç kullanımının ilaç seçim eylemi ve bireysel formüller oluşturulması bu tedavi yaklaşımının akılcılığını sağlamaya yöneliktir. İlaçla tedavisine karar verilen hastada, tedavinin hastaya uygunluğunun en geniş kapsamlı değerlendirmesi bu yaklaşımda yapılmaktadır. Bu aşamada hekim öncelikle bireysel formüllerinde ilgili hastalık için kararını önceden verdiği K1 ilacının hastaya uygunluğunu değerlendirir (uygun değilse hekim K listesindeki diğer ilaçların hastaya uygunluğunu değerlendirir.), bu aşamada hastaya ait özellikler (yaş, karaciğer-böbrek hastalığı durumu, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar vb.) ön plana çıkar. Örneğin hastanın düzenli kullandığı bir ilacın kardiyak yan etki profili ön planda ise bu hastaya yine kardiyak yan etkileri belirgin olan bir antimikrobiyal ilacın verilmesi yerine alternatif bir ilaca geçilmesi, yarar/ zarar oranı dikkate alınarak düşünülebilir. Bu türden K1 ilacı için değerlendirmelerin ardından eğer K1 ilacı hastaya uygun ise ilacın dozunun, dozlamının da hastaya uygunluğu değerlendirilir, yine bu aşamada dozlam değerlendirmesinde hastanın tedaviye uyuncunu (uyum, kompliyans) sağlayacak tedavi de göz önüne alınır. K ilacının hastaya uygunluğu, yalnızca hekimin ilaca ait değerlendirmelerini değil hastanın da bu tedaviyi uygulayabilirliğini sağlamaya yönelik olarak hastanın da fikrine (hasta ilaçlarını alma konusunda unutkan olduğunu belirtebilir ya da hastada iğne korkusu olabilir vb.) başvurulmasını gerektirmektedir. Hastaya göre ilacın uygunluğunun belirlenmesinin ardından reçete yazılır ve hastaya ilaç hakkında bilgi verilmesi aşamasına geçilir. Bu aşama hekimin hastayı AİK sürecine aktif olarak dahil ettiği aşamayı oluşturmaktadır. Sürecin akılcı işlerliği bu aşamada hekimin sorumluluğundan çıkarak hastanın sorumluluğuna geçmektedir. Bu nedenle hastanın yeteri kadar bilgilendirilmesi ve hastanın da anlatılanları anladığından emin olunması önemlidir.

Enfeksiyon hastalıkları kapsamında genellikle antimikrobiyal tedavi söz konusu olup antibakteriyel tedavi ön plandadır. Özellikle antibakteriyel tedavi kararı verilen hastalarda ilacın lüzum halinde alınması değil anlatılan tedavi şemasına uyması gerektiği, iyileşmesi durumunda tedaviyi bırakmaması hususuna özen gösterilmelidir. Genellikle akut enfeksiyonlar söz konusu olduğu için görece kısa süreli tedaviler yapılmaktadır. Bu nedenle ilaçla tedavide hastadan tedavi ile neler beklendiğinin bilinmesi önemli olup burada genellikle akut enfeksiyonların tedavi edileceği göz önüne alındığında karar genellikle tedavinin sonlandırılması yönünde olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
2. Türkiye Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Akılca Antibiyotik Kullanımı : Akılca İlaç Kullanımı*. at <[http://www.akilciilac.gov.tr/?page\\_id=88](http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=88)> (son erişim tarihi: 24.07.2018)
3. Leekha, S., Terrell, C. L. & Edson, R. S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin. Proc.* **86**, 156–167 (2011).
4. Brunton, L., Chabner, B. A., & Knollman, B. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (McGraw-Hill Education / Medical, New York, 2011).
5. de Vries, T. P. G. M., Henning, R. H., Hogerzeil, H. V. & Fresle, D. A. *Reçete Yazma Rehberi Pratik el kitabı*. (Türkçe çeviri T. C. Sağlık Bakanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, 2003).
6. Kayaalp, O. *Akılca Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2*. (Pelikan Kitabevi, 2012).
7. Quintiliani, R. Using pharmacodynamic and pharmacokinetic concepts to optimize treatment of infectious diseases. *Infections in Medicine* **21**, 219–232 (2004).
8. Levin, B. R., Baquero, F., Ankomah, P. (Pierre) & McCall, I. C. Phagocytes, antibiotics, and self-limiting bacterial infections. *Trends Microbiol.* **25**, 878–892 (2017).
9. Finberg, R. W. *et al.* The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 1314–1320 (2004).
10. Levison, M. E. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **18**, 451–465 (2004).
11. Smith, C. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Pharm. Pract.* **16**, 313–323 (2003).
12. Zhanel, G. G., Hoban, D. J. & Harding, G. K. M. The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP* **25**, 153–163 (1991).
13. Kutı, J. L. Optimizing Antimicrobial Pharmacodynamics: a guide for your stewardship

program. *Rev. Médica Clínica Las Condes* **27**, 615–624 (2016).

14. Barger, A., Fuhst, C. & Wiedemann, B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* **52**, 893–898 (2003).
15. Mouton, J. W., Dudley, M. N., Cars, O., Derendorf, H. & Drusano, G. L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 601–607 (2005).
16. Drusano, G. L. *et al.* Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 13–22 (2001).
17. Wagenlehner, F. M. E. & Naber, K. G. Antibiotic treatment for urinary tract infections: pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2**, 923–31 (2004).



## 4. BOĞMACA ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Boğmaca, diğer adıyla pertussis, Bordetella cinsi bakterilerin neden olduğu tipik öksürük nöbetleriyle karakterize ve bulaşıcılığı yüksek olan akut solunum yolu enfeksiyonlarından<sup>1</sup>. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (CDC)'nin klinik boğmaca tanımı<sup>2</sup>:

- İki haftadan uzun süren
- Bir başka hastalıkla/nedenle ilişkilendirilemeyen
- Boğmacaya ait tipik semptomlardan en az birinin bulunduğu
  - Paroksizmal öksürük veya
  - Öksürük sonrası kusma veya
  - İnspiratuvar çığlık (*whoop*) veya
  - Bir yaşından küçük çocuklarda apne (siyanoz eşlik edebilir, etmeyebilir.)
- Öksürük ile karakterize solunum yolu hastalığıdır.

Boğmaca, semptom ve bulgulara göre üç klinik evreye ayrılabilir: Kataral evre, paroksizmal evre ve iyileşme evresi<sup>1</sup>.

Boğmaca, bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde<sup>3</sup>. Bununla birlikte ülkemizde 1937'den beri boğmaca aşısı uygulanmaktadır<sup>4</sup>. Boğmacanın rutin aşılama programına alınmasıyla birlikte boğmaca vakalarının görüldüğü yaş grubu da değişmiştir<sup>†</sup>.

**Kapsam:** Boğmaca Ulusal ÇEP'te TT, A ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>5</sup>. Kapsamla ilgili herhangi bir sınırlandırma bulunmamaktadır.

---

\* Bildirim zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

† Aşılamadan yapılmadığı dönemlerde vakaların büyük bölümünü <10 yaş çocuklar oluştururken, aşılama sonrası dönemde vakaların yaklaşık %60'ını >10 yaş çocukların ve erişkinlerin oluşturduğu görülmüştür<sup>26</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- **BOĞMACA**

**Boğmacada etkenler:** Boğmaca vakalarının büyük kısmında etken Bordetella pertussis'tir. Bununla birlikte Bordetella bronchiseptica, Bordetella holmesii ve Bordetella parapertussis de boğmacaya neden olan diğer etkenler arasında yer almaktadır<sup>2</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

Boğmacada ana semptom öksürüktür. Boğmacada meydana gelen komplikasyonların başlıca nedeni öksürüğün şiddetli oluşu ve süresinin uzamasıdır<sup>6</sup>. Bu nedenle boğmacada terapötik hedefin "semptomların giderilmesi" olması beklenmektedir. Boğmaca öksürüğünün semptomatik tedavisinin etkililiği ile ilgili olarak beta-2 reseptör agonistleri, pertusis-spesifik immünglobulin, kortikosteroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, antihistaminikler ve antitusifler ile hem çocuklarda hem de erişkinlerde yapılan klinik çalışmalar semptomatik tedavinin etkililiğine dair yeterli kanıt düzeyi oluşturamamıştır<sup>7</sup>. Klinik rehberlerde ve yazında da boğmaca ile ilişkilendirilen öksürükte semptomatik tedavi yapılmasına ilişkin öneri bulunmamaktadır<sup>1,8,9</sup>. Bu nedenle burada 'semptomların giderilmesi' gibi bir terapötik hedef belirlenmemiştir.

Boğmacada sıvı ve beslenme desteği, hastanın öksürük nedeniyle daha fazla sıvı ve enerjiye ihtiyaç duyması<sup>6</sup> ile ilişkilendirilmiştir ve bu özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında olmak üzere enfeksiyon hastalıklarında ana tedaviye yardımcı bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır.



Boğmacada terapötik hedef 'bakterinin eradikasyonu' olarak belirlenmiştir ve bu amaçla antibakteriyel tedavi uygulanmaktadır. Antibakteriyel tedavi ile bakterinin eradikasyonu, nazal taşıyıcılığın engellenmesi ve bulaşıcılığın önlenmesi beklenmektedir. Hastanın kliniği üzerine etkisi ise yetersiz kalmaktadır<sup>1,10,11</sup>. Bunun nedeni ise antibakteriyel tedavinin etkililiğinin hastalığın hangi evresinde verildiğine bağlı olarak değişmesidir. Eğer ki antibakteriyel tedavi kataral evrede ya da paroksizmal evrenin başında veriliyor ise hastalığın şiddetini azaltabilmektedir. Bununla birlikte kataral evrenin semptomlarının boğmacaya özgü olmaması nedeniyle tanı genellikle paroksizmal evrede konulur ve bu nedenle tedavi de gecikir<sup>8</sup>, verilen tedavi hastanın kliniğini etkilemekte yetersiz kalır.

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Boğmacada tanı, her ne kadar klinik bulgular tipik olabilse de mümkünse laboratuvar testleri ile desteklenmelidir. Bu aşamada hekim, klinik olarak boğmacadan şüphelendiği bir hastanın tedavisine laboratuvar testleri (etkenin izole edildiği) sonuçları sonrasında başlıyor ise tedavi ampirik değil **kesin (definitive)** olacaktır. Fakat laboratuvar imkanlarının kısıtlı olduğu durumlarda ya da laboratuvar sonuçları beklenmeden tedavi veriliyor ise yapılan tedavi **ampirik** olacaktır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

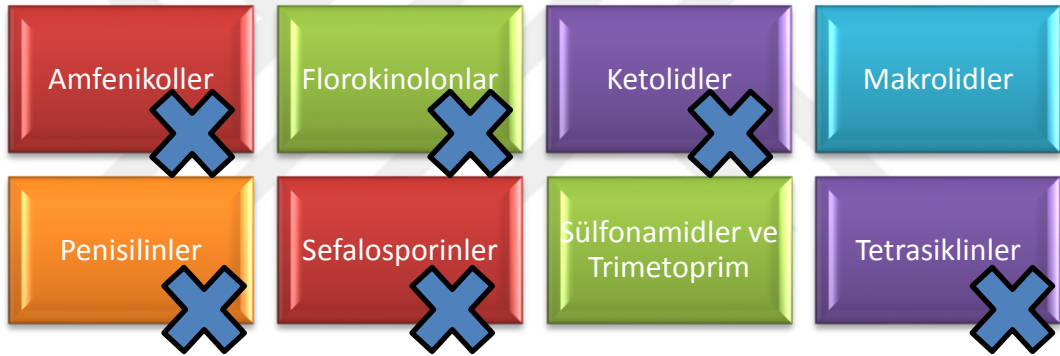
### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M Puanlama:	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
	%					

#### Boğmacada kullanılabilir ilaç grupları:



**X** Amfenikoller (kloramfenikol), florokinolonlar, ketolidler, penisilinler (amoksisilin) ve tetrasiklinler (minosiklin), *in vitro* ortamda B.pertussis üzerine etkilidir<sup>12-14</sup>. Fakat bu antibakteriyel ilaçlarla ilgili klinik çalışmalar yetersizdir. Burada dikkat edilmesi gereken husus, *in vitro* etkililiğin klinik etkililiğin bir göstergesi olarak kabul edilemeyeceğidir. Buna örnek olarak amoksisilin B.pertussis'in nazofaringeal eradikasyonunda yetersiz kalması gösterilebilir<sup>9,15</sup>. Tetrasiklinler, kloramfenikol ve florokinolonlar ile ilgili bir diğer önemli husus ise yan etkiler nedeniyle pediatrik grupta kullanımının kısıtlanmasıdır. Bu nedenler göz önüne alınarak kloramfenikolün, florokinolonların, ketolidlerin, penisilinlerin ve tetrasiklinlerin bu endikasyon için kullanımları önerilmemektedir<sup>2,13,14</sup>. Sefalosporinlerle ilgili olarak ise *in vitro* çalışmalarda B.pertussis'e duyarlılıklarının değişebilmesi ve MİK

değerlerinin aşırı yüksek olması (eritromisin için MİK90 değeri 0.03 mg/l iken sefalosporinlerin birçoğu için bu değer >64 mg/l olarak verilmiştir.) nedeniyle boğmacada tedavisinde kullanılmamaktadır<sup>14,16</sup>.

### Boğmacada kullanılabilir grup içi ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	Kotrimoksazol
Bordetella cinsi bakterilerin nazal eradikasyonu üzerine etkisi					
Bulaşıcılığı önleyebilmesi					
Öksürük şiddetini ve süresini azaltabilmesi (klinik iyileşme)					
Morbidite (komplikasyonlar) ve mortaliteyi azaltabilmesi					
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)					
<b>TOPLAM</b>					

Burada yer alan sorular, puanlaması yapılan her ilaç için farklılık arz etmek durumunda değildir. Burada amaç bir ilacın etkililiğini öngörebilmek için ne tip sorular sorulması gerektiği açısından pratik yapmaktır.

Nazofaringeal B.pertussis eradikasyonu üzerine azitromisin ve klaritromisin, eritromisin kadar etkilidir. Ko-trimoksazol da etkililik bakımından benzer bulunmuştur<sup>17,18</sup>.

Boğmacada bulaşıcılık kataral evreden başlar, paroksizmal evrenin başladığı üçüncü haftaya kadar ya da etkili antibakteriyel tedavinin başlangıcından itibaren beşinci gününe kadar sürer<sup>2</sup>.

Boğmacada mortalite ve morbidite, özellikle < 6 aylık (< 3 aylık olarak sınırlayan yayınlar mevcut) bebeklerde yüksek oranda görülmektedir<sup>1,19</sup>. Morbiditenin (ve komplikasyonların) asıl nedeni paroksizmal evredeki öksürük olarak bildirilmektedir<sup>8</sup>. Antibakteriyel tedavi ile morbidite ve mortalite önlenmesine ilişkin doğrudan bir ilişki kurulmamakla birlikte genel olarak riskli hasta grubunda hastaneye yatışı düşünülebilir<sup>1,19</sup>.

B.pertussis'in makrolidlere direnci yaygın değildir<sup>2</sup>, bu nedenle antibiyogram rutinde yapılmamaktadır. Her ne kadar eritromisine dirençli B.pertussis suşları bildirilmişse de direnç ile ilgili verilerin yeterli olmaması nedeniyle klinik rehberlerde eritromisin direnci ile ilgili uyarılar bulunmamaktadır<sup>2,20</sup>. Direnç durumu yalnızca klinik rehberlerde önerilen antibakteriyel ilaçlardan biri ile yapılan tedavi sonucunda başarısızlık yaşanıyor ise düşünülmeli ve antibiyogram yapılmalıdır<sup>2</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	Kotrimoksazol
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler					
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki					
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı					
Alerji durumu*					
<b>TOPLAM</b>					

Eritromisin ile ilgili temel problem gastrointestinal yan etkilerdir, bu da hastanın uyuncunu (uyumu, kompliyansı) bozmaktadır<sup>21</sup>. Ayrıca bebeklerde eritromisin-

hipertrofik pilor stenozu<sup>‡</sup> ilişkisi açısından da dikkatli olunmalıdır<sup>22</sup>. Gastrointestinal yan etkiler başta olmak üzere diğer yan etkiler azitromisin ve klaritromisinde daha az görülmektedir<sup>9,23</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	Kotrimoksazol
Her popülasyonda kullanılabilir olması					
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmesi					
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı					
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)					
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi					
Kontrendike olduğu durumlar					
<b>TOPLAM</b>					

Eritromisinin <1 aylık, kotrimoksazolün ise <2 aylık bebeklerde kullanımı önerilmemektedir<sup>2</sup>.

Eritromisin ve klaritromisin sitokrom p450 enzim inhibisyonu yapabilmektedir, bu nedenle ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Azitromisin için böyle bir durum söz konusu değildir<sup>9</sup>.

<sup>‡</sup> Eritromisin-hipertrofik pilor stenozu ilişkisi, yapılan kohort çalışmaları ve vaka raporlarında gösterilmiştir<sup>27</sup>. Infantlarda görülen hipertrofik pilor stenozunun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte eritromisinin hipertrofik pilor stenozuna neden olması, eritromisinin motilin reseptör agonisti olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır<sup>22,28</sup>. Bununla birlikte, azitromisin de motilin reseptör agonisti olup yapılan klinik çalışmalarda azitromisin verilen infantlarda pilor stenozu gelişimi gözlenmemesi dikkat çekmektedir<sup>23,29</sup>.

Gebelikte boğmaca tedavisi ile ilgili olarak gebelik kategorilerine göre (azitromisin ve eritromisin B grubu, klaritromisin ve ko-trimoksazol C grubu) karar verilebilir<sup>24</sup>.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	Kotrimoksazol
Toplam tedavi maliyeti					
<b>TOPLAM</b>					

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>24</sup>:

İlaçlar	Oral Tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Azitromisin</b> 01.03.2018	500 mg (3 tab): <b>13,14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b>  250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>
<b>Eritromisin</b> 29.03.2018	500 mg (20 tab): <b>5,10 TL</b> (Yurt dışı ilaç-YDİ)	<b>YOK</b>
<b>Klaritromisin</b> 29.03.2018	500 mg (20 tab): <b>56,45-57,17 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>18,44-44,09 TL</b> 500 mg (7 tab): <b>20,06-25,57 TL</b>  250 mg (14 tab): <b>23,87-37,00 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>24,54-25,37 TL</b> (ithal ilaç 84,14 TL) 250 mg/5 ml (50 ml): <b>12,27-16,42 TL</b>  125 mg/ 5ml (70 ml): <b>7,15-9,19 TL</b>
<b>Kotrimoksazol</b> 23.03.2018	400 mg + 80 mg (30 tab): <b>12,94-13,68 TL</b>  800 mg + 160 mg (20 tab): <b>13,68 TL</b>	200 mg + 40 mg /5 ml (100 ml): <b>8,54 TL</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Eritromisin YDİ listesinde yer almaktadır.

#### K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Azitromisin						
Eritromisin						
Klaritromisin						
Kotrimoksazol						

#### **AİK 4.ADIM:** Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Antibakteriyel tedavi uygulanması gereken hasta grubunun belirlenmesi, enfeksiyon hastalıkları için yapılan AİK uygulamasının ilk ve en önemli hedefini oluşturmaktadır. Gereksiz antibakteriyel kullanımının önlenmesi, direnç gelişimini önlemenin de ilk adımındır. Buradan sonra ikinci önemli adım olarak, belirlenmiş endikasyon için kişisel antibakteriyel ilaç listesinin oluşturulması ve karşılaşılan hastaya göre:

1. Hastanın antibakteriyel ilaç kullanmasının gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla, klinik rehberlerde antibakteriyel tedavi alması önerilen hasta profili ile karşılaşılan hastanın profilinin uyup uymadığı belirlenir.
2. Antibakteriyel ilaç alması gereken hasta profiline uyan hastalar için, oluşturulmuş olan K ilaç listesi gözden geçirilerek hastaya göre tedavi bireyselleştirilir.

Boğmacada kendiliğinden iyileşme durumu ile ilgili yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle rehberlerde ve yazında antibakteriyel tedavi alması gereken hasta profiline de özel olarak dikkat çekilmemiştir. Yalnızca mortalite ve morbidite riski yüksek olan bebekler, gebeler ve bunlarla temas etme ihtimali yüksek olan kişilerin tedavisinin ihmal edilmemesi ve kimlerin profilaksi alması gerektiği ile ilgili belirlemeler bulunmaktadır<sup>8,9</sup>. Bilgi vermesi açısından boğmaca endikasyonu için antibakteriyel ilaç tedavisi alması önerilen hasta grubunun derlenmesi sonucunda ortaya çıkan hasta profilleri aşağıdaki gibidir<sup>6</sup>:

- Klinik olarak boğmaca tanısı konmuş, üç haftadan daha az bir süredir öksürük şikayeti olan bebek ve çocuklar (laboratuvar testleri ile tanının doğrulanıp doğrulanmadığına bakılmaksızın)
- Kültür ya da PCR (*polymerase chain reaction*, polimeraz zincir reaksiyonu) ile B.pertussis varlığı tespit edilen ve >1 yaş için üç hafta, <1 yaş için altı hafta önce öksürük şikayeti başlamış olan hastalar
- Gebe, bebek gibi yüksek risk grubunda bulunan bireylerle temas etme olasılığı yüksek olan, üç haftadan daha uzun süredir semptomları olan hastalar

### Hastaneye sevkin önerildiği durumlar

- <4 aylık bebek hasta
- Nöbet geçiren hasta
- Beslenemeyen hasta (*inability to feed*)
- Pnömoni olduğu düşünülen hasta
- Siyanozu ya da apnesi olan hasta (öksürüğün varlığından bağımsız olarak)
- Respiratuvar distresi olan hasta (takipne, retraksiyonlar gibi)



## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

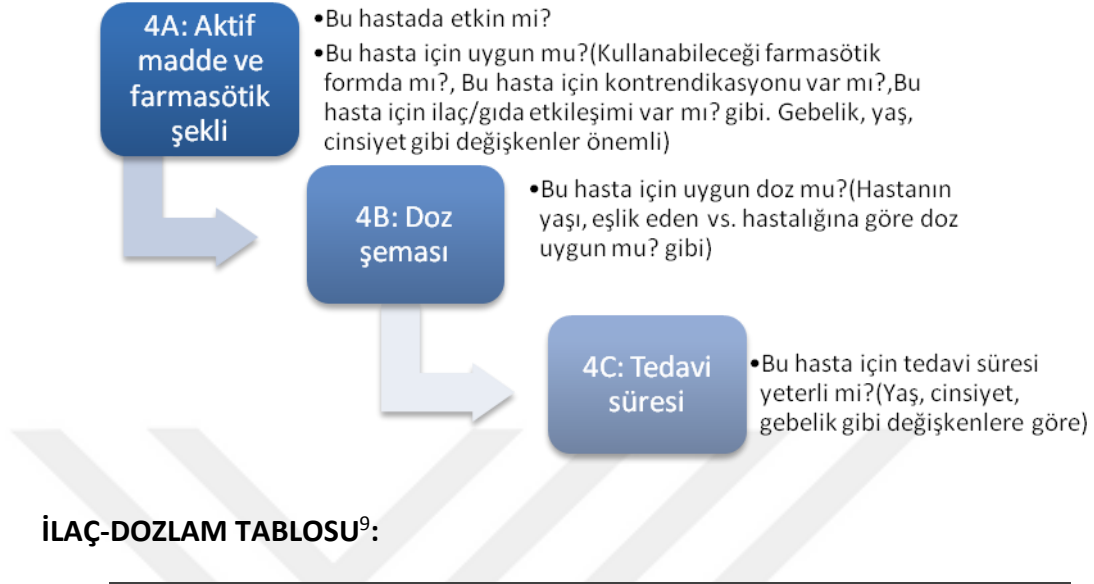
Boğmaca, bulaşıcılığı yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Aşılanmış ve sağlıklı bireylerde komplikasyon görülme sıklığı az iken hayatın erken dönemlerinde (bebeklerde) hem morbidite (hayatı tehdit eden komplikasyonlar) hem de mortalite gelişme ihtimali yüksektir. Bu nedenle belirli hasta gruplarında bu enfeksiyon için profilaksi gerekmektedir.

6

Profilaktik antibakteriyel tedavi gereken hasta grubu<sup>9,25</sup>:

Hasta ile temas öyküsü	Çocuk	Erişkin (immünizasyon durumuna bakılmaksızın)	Profilaksi
Boğmaca olduğu bilinen hasta <ul style="list-style-type: none"><li>&lt;21 günlük öksürük öyküsü <b>ve</b></li><li>&lt;5 günlük antibakteriyel tedavi</li></ul>	<6 aylık çocuk	Gebeliğin son trimestrinde olma	<b>Gerekir</b>
	Boğmaca aşısı < 3 doz		
	<6 aylık çocuk ile temasta bulunma olasılığı olan bireyler	<6 aylık birey ile temasta bulunma olasılığı olanlar	
Boğmaca olduğu bilinen hasta, <ul style="list-style-type: none"><li>&gt;21 günlük öksürük öyküsü <b>ve</b></li><li>&gt;5 günlük antibakteriyel tedavi</li></ul>			<b>Gerekmez</b>
Boğmaca olduğu bilinen hasta ile, <ul style="list-style-type: none"><li>İlk teması &lt;14 gün</li><li>&lt;6 aylık çocuk ise ilk temas ≤21 gün</li></ul>	<6 aylık çocuk	Gebeliğin son trimestrinde olma	<b>Gerekir</b>
	Boğmaca aşısı < 3 doz		
	<6 aylık çocuk ile temasta bulunma olasılığı olan bireyler	<6 aylık birey ile temasta bulunma olasılığı olanlar	
Boğmaca olduğu bilinen hasta ile, <ul style="list-style-type: none"><li>İlk teması &gt;14 gün</li><li>&lt;6 aylık çocuk ise ilk temas &gt;21 gün</li></ul>			<b>Gerekmez</b>

Boğmacanın tedavisinde ve profilaksisinde aynı tedavi uygulanmaktadır, bu nedenle hazırlanan K ilaç listesi profilaksi için de geçerlidir<sup>9</sup>.



İlaç	Dozlam
<b>Azitromisin</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İnfant &lt;6 ay:</b> 10 mg/kg, 5 gün</li><li>• <b>6 aylık çocuklar:</b> İlk gün 10 mg/kg (en fazla 500 mg), diğer günler 5 mg/kg (en fazla 250 mg), 5 gün</li><li>• <b>Erişkin:</b> İlk gün 500 mg, diğer günler 250 mg, 5 gün</li></ul>
<b>Eritromisin</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İnfant &lt;1 ay:</b> 40-50 mg/kg, hesaplanan doz dörde bölünerek 6 saatte bir, 14 gün (hipertrofik pilor stenozu açısından dikkatli olunmalı)</li><li>• <b>&gt;1 aylık çocuklar:</b> 40-50 mg/kg (günde en fazla 2 mg), hesaplanan doz dörde bölünerek 6 saatte bir, 14 gün</li><li>• <b>Erişkin:</b> 2 g/gün, doz dörde bölünerek 6 saatte bir, 14 gün</li></ul>
<b>Klaritromisin</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İnfant &lt;1 ay:</b> Önerilmez</li><li>• <b>&gt;1 aylık çocuklar:</b> 15 mg/kg (günde en fazla 1 mg), hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 7 gün</li><li>• <b>Erişkin:</b> 1 g/gün, doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 7 gün</li></ul>
<b>Kotrimoksazol</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İnfant &lt;2 ay:</b> Kontrendike</li><li>• <b>&gt;2 aylık çocuklar:</b> trimetoprim 8 mg/kg ve sülfametoksazol 40 mg/kg, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 14 gün</li><li>• <b>Erişkin:</b> Trimetoprim 320 mg/kg ve sülfametoksazol 1600 mg/kg, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 14 gün</li></ul>

**AİK 5.ADİM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

**AİK 6.ADİM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*

Boğmacada verilen antibakteriyel tedaviden beklenti; bakteri eradikasyonu, nazal taşıyıcılığın ve bulaşıcılığın engellenmesidir<sup>1</sup>. Bu nedenle tedavinin etkililiğini bu çıktılar üzerinden değerlendirilmelidir. Eğer tedavi hasta kataral evrede ya da paroksizmal evrenin başlarında iken verildi ise hastanın tedavi takibinde hastalığın şiddeti ve süresi yönünden bir değerlendirme yapılabilir<sup>8,21</sup>. Hasta paroksizmal evrede tanı almış ve tedavisine başlanmış ise böyle bir değerlendirme yapılamayacaktır.

Boğmacada bulaşıcılık kataral evreden başlar, paroksizmal evrenin başladığı üçüncü haftaya kadar ya da etkili tedavinin beşinci gününe kadar sürmesi<sup>2</sup> nedeniyle temasının önlenmesi yani izolasyonu gerekmektedir.

Tedavinin başarısızlığı, etkili antibakteriyel tedaviye rağmen kültür pozitifliğinin devam etmesidir. Tedavi başarısızlığında durumunda direnç olabileceği akla gelmeli, kültür ve antibiyogram yapılmalıdır<sup>2</sup>.

**KAYNAKLAR**

1. Kline, J. M., Lewis, W. D., Smith, E. A., Tracy, L. R. & Moerschel, S. K. Pertussis: A reemerging infection. *Am. Fam. Physician* **88**, 507–514 (2013).
2. Faulkner, A., Skoff, T., Cassiday, P., Lucia Tondella, M. & Liang, J. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, Chapter 10 - Pertussis. 1–14 (2015). at <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.pdf>>
3. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at <<https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcd13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>

4. Milli Pediatri Derneği. Ülkemizde güncel aşılama. (2013). at <<http://millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/asilama.pdf>>
5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
6. Sylvia Yeh, M. Pertussis infection in infants and children: Treatment and prevention - UpToDate. ©2018 UpToDate 15 (2017). at <[https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-in-infants-and-children-treatment-and-prevention/print?search=coqueluche&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-in-infants-and-children-treatment-and-prevention/print?search=coqueluche&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>
7. Bettiol, S. *et al.* Symptomatic treatment of the cough in whooping cough (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003257 (2010). doi:10.1002/14651858.CD003257.pub4
8. Paul Cornia, MD, Benjamin A Lipsky, MD, FACP, FIDSA, FRCP (London), F. (Glasg). Pertussis infection in adolescents and adults: Treatment and prevention Authors: 1–10 (2018). doi:10.1007/s11920-014-0463-y
9. Tiwari, T., Murphy, T. V & Moran, J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **54**, 1–16 (2005).
10. Sm, A. *et al.* Antibiotics for whooping cough ( pertussis ) ( Review ) Antibiotics for whooping cough ( pertussis ). *Microbiology* 3–5 (2009). doi:10.1002/14651858.CD004404.pub3.Copyright
11. Amirthalingam, G. and P. G. G. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis. *Heal. Prot. Agency* 13–16 (2013).
12. Horiba, K. *et al.* Clinical manifestations of children with microbiologically confirmed pertussis infection and antimicrobial susceptibility of isolated strains in a regional hospital in Japan, 2008–2012. *Jpn. J. Infect. Dis.* **67**, 345–348 (2014).
13. Preston, N. W. & Kerr, J. R. Current pharmacotherapy of pertussis. *Expert Opin. Pharmacother.* **2**, 1275–1282 (2001).
14. Von König, C. H. W. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **24**, 66–68 (2005).
15. Trollfors, B. Effect of erythromycin and amoxycillin on bordetella pertussis in the nasopharynx. *Infection* **6**, 228–230 (1978).
16. Hoppe, J. E. State of art in antibacterial susceptibility of Bordetella pertussis and antibiotic treatment of pertussis. *Infection* **26**, 242–246 (1998).
17. Altunajji, S. M., Kukuruzovic, R. H., Curtis, N. C. & Massie, J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2007). doi:10.1002/14651858.CD004404.pub3
18. Kwantes, B. W., Joynson, D. H. M. & Williams, W. O. Bordetella pertussis isolation in general practice: 1977–79 whooping cough epidemic in West Glamorgan. *J. Hyg. (Lond).* **90**, 149–158 (1983).
19. Snyder, J. & Fisher, D. Pertussis in Childhood. *Pediatr. Rev.* **33**, 412–421 (2012).
20. Wilson, K. E., Cassiday, P. K., Popovic, T. & Sanden, G. N. Bordetella pertussis. *Control* **40**, 2942–2944 (2002).

21. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
22. Maheshwari, N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? *Arch. Dis. Child.* **92**, 271–273 (2007).
23. Friedman, D. S. *et al.* Surveillance for Transmission and antibiotic Adverse Events Among Neonates and Adults Exposed to a Healthcare Worker With Pertussis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **25**, 967–973 (2004).
24. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
25. Guidelines, C. P., Paediatric, V. & Network, C. Whooping cough ( pertussis ) This guideline has been adapted for statewide use with the support of the Victorian Paediatric Clinical Network Background Management of patient Treatment of contacts Antibiotic Prophylaxis : Prophylaxis table : Antibiotic opt. 3–5 (2017).
26. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis --- United States, 1997--2000. *MMWR Weekly.* **51**, 73-76 (2002). at <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5104a1.htm>
27. Honein, M. A. *et al.* Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study. *Lancet (London, England)* **354**, 2101–5 (1999).
28. Peeters, T. *et al.* Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* **257**, G470–G474 (1989).
29. Broad, J. & Sanger, G. J. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: Comparison with erythromycin. *Br. J. Pharmacol.* **168**, 1859–1867 (2013).

## 5.BRUSELLOZ ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Bruselloz (diğer isimleriyle ondülan ateş\*, Akdeniz ateşi/humması, Malta ateşi/humması)<sup>1</sup> adını etkeni olan Brucella'da alan ve hayvanlardan insanlara geçen enfeksiyon hastalıklardan yani zoonozlardan biridir. Dünya çapında en sık rastlanan zoonozlardandır<sup>2</sup>. Görülme sıklığı ülkemizde 100.000'de 12-50 vaka olarak bildirilmiştir<sup>3</sup>. Enfeksiyonun geçişi için doğrudan temasın (enfekte hayvana/dokuya temas) yanı sıra dolaylı temas (hayvana ait materyallerin tüketilmesi ya da etkenin bulunduğu ortam havasının solunması) da yeterli olabilmektedir<sup>1</sup>. Bruselloz sistemik bir enfeksiyon tablosuna neden olması bakımından birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilmekte, bu da hem tanı koyulması hem de morbiditeyi ve hatta mortaliteyi artırabilmesi açısından önem arz etmektedir<sup>2</sup>.

Bruselloz ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır<sup>4</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Bruselloz, görülme süresine göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Özellikle akut bruselloz komplikasyonların görülme durumuna göre komplike olan ve komplike olmayan şeklinde de ikiye ayrılmaktadır<sup>2</sup>. Brusellozun komplike olan ve komplike olmayan şeklinde ayrılması, tedaviden beklentileri değiştirebilmesi nedeniyle AİK açısından önemlidir.

**Kapsam:** Bruselloz Ulusal ÇEP'te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>5</sup>. Brusellozda görülebilecek komplikasyonlar iskelet-kas, genitoüriner, gastrointestinal, pulmoner, hematolojik, nörolojik, kardiyak, dermatolojik ve oftalmolojik olmak üzere farklı klinik görünümde karşımıza çıkabilmektedir<sup>2</sup>. Komplike vakalar farmakolojik tedavi açısından komplike olmayan akut bruselloz ile benzer olabilese de tanı koyulabilmesi ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri (örneğin cerrahi müdahale) de içerebilmesi bakımından birinci basamak sağlık

\* Ondülan ateş her ne kadar bruselloz ile özdeşleştirilen bir ateş tipi olsa da bruselloz dışında da görülebilmektedir.

† Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

hizmetleri kapsamına alınmamıştır. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam “**komplike olmayan akut bruselloz**” olarak belirlenmiştir.

### **KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BRUSELLOZ**

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- *KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BRUSELLOZ*

**Brusellozda etkenler:** Brusellozda etkenler; B.abortus, B.canis, B.ceti, B.inopinata, B.melitensis, B.pinnipedialis ve B.suis olabilmektedir<sup>6</sup>. Hangi etken ile enfeksiyon geliştiğinin bilinmesi, enfeksiyonun şiddetinin öngörülebilmesi adına önemli olmaktadır<sup>2,7</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- *BAKTERİNİN ERADİKASYONU*

Komplike olmayan akut brusellozda tedaviden beklenti hastalığı kontrol altına alarak komplikasyon gelişimini azaltmak ve enfeksiyonun nüksünü (tekrarını, relapsları) önlemektir<sup>8</sup>. Brusellozda nüks %5-%15 oranında görülebilmektedir<sup>9</sup>. Brusellozda terapötik hedef intraselüler yerleşen bakterinin eradikasyonu olarak belirlenmiştir. Bu hedef tedaviden beklentileri karşılamakta olup etkenin eradikasyonun sağlanamadığı durumlarda nüks ve komplikasyon gelişiminin bildirilmesi, bunu kanıtlar niteliktedir<sup>10</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Komplike olmayan akut brusellozda vakalar, kesin/ kanıtlanmış (*confirmed*) vakalar ve muhtemel (*probable*) vakalar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kesin bruselloz vakalarında enfeksiyon laboratuvar bulguları ile tanımlanmıştır<sup>†6</sup>. Bu nedenle bu vakalarda yapılan tedavi **kesin (definitive)** olacaktır. Muhtemel bruselloz vakalarını tanımlayabilmek için, kliniği bruselloza uyan hastalarda ek olarak; bu vakaların insan ya da hayvan brusellozu kanıtlanmış vakalarla ilişkilendirilebilmesi ya da brusellozu destekleyen ama kesin olarak tanısını koymada yetersiz kalan laboratuvar bulgularının varlığı gereklidir<sup>§6</sup>. Bu vakalarda bruselloz tanısı kesin olarak konulmadığı için yapılan tedavi **ampirik** olacaktır. Yapılması planlanan tedavi her iki durumda da küratiftir, bu nedenle **radikal** tedavi kapsamına girmektedir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

<sup>†</sup> Brusellozun kesin tanısını koymak için alınan örnekten (materyalden) kültür yapıp Brusella cinsi bakterilerin görülmesi ya da Brucella antikor titresinde  $\geq 4$  kat artışın gösterilmesi gerekmektedir<sup>6</sup>.

<sup>§</sup> Brusellozun kesin tanısı koyabilmek için yeterli olmayan fakat enfeksiyonu destekleyen laboratuvar bulguları, elde edilen örnekten yapılan PCR ile Brucella DNA'sının saptanması ve aglütinasyon testlerinde Brucella toplam antikor titresinin  $\geq 1:160$  olarak saptanmasıdır<sup>6</sup>.



## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Brucella'nın hücre içine girebilmesi yani intraselüler bir bakteri olması nedeniyle seçilecek antibakteriyel ilaçların hücre içine girebilmesi/ penetre olabilmesi gerekmektedir. Bu nedenle antibakteriyel bir ilacın *in vitro* olarak Brucella cinsi bakterilere etkili olması bruselloz tedavisinde etkili olacağı anlamına gelmemektedir. Her ne kadar genel olarak *in vitro* etkililiğin *in vivo* etkililiğe eşdeğer olmadığı ve eşdeğer kabul edilmemesi gerektiği bilinse de brusellozda buna ek olarak intraselüler bir bakteri ile enfeksiyon söz konusudur.

11

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Brusellozda antibakteriyel tedavi kombinasyon tedavisi olarak uygulanmaktadır. Bunun nedeni ise monoterapide nüks oranlarının yüksek olmasıdır.

9

### Brusellozda kullanılabilir ilaç kombinasyonları:



Ko-trimoksazol ile kombinasyonu önerilen ilaçlar rifampin, doksisiklin ve streptomisin; florokinolonlar ile kombinasyonu önerilen ilaçlar ise doksisiklin ve rifampindir<sup>1</sup>.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin + Streptomisin	Tetrasiklin+ Streptomisin	Doksisiklin+ Gentamisin	Doksisiklin + Rifampin	Florokinolon + ilaç	Ko-trimoksazol + ilaç
		İlacın hücre içine girebilmesi (penetrasyonu)					
Klinik iyileşmenin görülmesi							
Enfeksiyon nüksünü azaltabilmesi							
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)							
<b>TOPLAM</b>							

Doksisiklin (45 gün) + gentamisin (7 gün) ve doksisiklin (45 gün) + streptomisin (14 gün) ilaç kombinasyonlarının etkililik bakımından karşılaştırıldığı çalışmada (prospektif randomize), bu iki ilaç kombinasyonunun etkililik bakımından benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada tedavilerin etkililiği, tedavi başarısızlığı (tedaviye rağmen hastanın kliniğinin düzelmemesi ya da ciddi yan etkiler görülmesi nedeniyle tedavinin bırakılması) ya da bir yıl içerisinde nüks görülme oranına bakılarak değerlendirilmiştir<sup>12</sup>.

Florokinolon içeren tedavi kombinasyonlarının bruselloz tedavisindeki yerini anlamaya yönelik olarak ilgili mikrobiyolojik ve klinik çalışmalar derlenmiştir. Bu derlemede varılan sonuç, florokinolon içeren kombinasyonların üstünlüğüne dair bir çıkarımda bulunmamakla birlikte yine florokinolonların ilk tercih tedaviler arasına girebilmesi yönünde bir görüş de oluşturamamıştır. Genel olarak değerlendirmeye alınan çalışmaların çeşitliliği de bu türden çıkarımlar yapmaya elverişli olmamakla birlikte florokinolon içeren kombinasyonların ciddi yan etki nedeniyle bırakılan tedavi rejimlerine bir alternatif ya da uygulanan tedavi sonrasında enfeksiyonun

nüksü görülen hastalar için alternatif bir tedavi rejimi oluşturabilmek adına yararlı olacağı yönünde bir sonuca varılmıştır. Florokinolonlar ile hangi ilaçların kombine edildiğinde etkili olacağı da yine üzerinde uzlaşa sağlanamayan bir diğer soru olmuştur<sup>13</sup>.

Doksisiklin kombinasyonları içerisinde streptomisin ile kombinasyonunun rifampin ile kombinasyonuna kıyasla daha etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, doksisiklinin rifampin ile kombinasyonunda tedavinin başarılı olamaması söz konusu olabilmektedir. Bu durumun muhtemel nedeninin ise rifampinin doksisiklinin klirensini artırarak plazma doksisiklin derişimini terapötik seviyenin altına inmesine olduğu düşünölmektedir<sup>1</sup>.

Florokinolonlar, direnç gelişme olasılığı yüksek antibakteriyellerden biri olarak ön plana çıkmaktadır<sup>14</sup>. Ayrıca tüberküloz tedavisinde de kullanılabilen ilaçlar olan rifampin ve streptomisin, direnç açısından dikkatli olunması gereken diğer anitabakteriyel ilaçlardır<sup>9</sup>. Brusellozda özgü bir direnç olarak ise B.melitensis'in ko-trimoksazole dirençli suşları bildirilmiştir<sup>15</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin + Streptomisin	Tetrasiklin+ Streptomisin	Doksisiklin+ Gentamisin	Doksisiklin + Rifampin	Florokinolon + İlaç	Ko-trimoksazol + ilaç
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler							
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki							
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı							
Alerji durumu*							
<b>TOPLAM</b>							

Aminoglikozid içeren kombinasyonlarda ototoksisite, nörotoksisite ve nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin + Streptomisin	Tetrasiklin+ Streptomisin	Doksisiklin+ Gentamisin	Doksisiklin + Rifampin	Florokinolon + ilaç	Ko-trimoksazol + ilaç
Her popülasyonda kullanılabilmesi							
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmemesi							
İlaç-gıda, ilaç-ilaç etkileşimi varlığı, sıklığı (az olması)							
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)							
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi							
Kontrendike olduğu durumlar							
DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu							
<b>TOPLAM</b>							

Tetrasiklin gebelerde kontrendikedir, streptomisin ile ilgili ise fetal toksisite yapabildiğine dair bildirimler bulunmaktadır (gentamisin ile ilgili böyle bir veri bulunmamaktadır)<sup>1</sup>. Genel olarak ko-trimoksazol içeren kombinasyonlar gebelerde uygulanabilmektedir. Gebelerde ayrıca ko-trimoksazolün ya da rifampinin tek başına kullanımı (monoterapi) da önerilebilmekle birlikte tek ilaçla tedavi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır<sup>2,9</sup>. Rifampin ile ko-trimoksazol kombinasyonu gebelikte sıklıkla kullanılmakta olup kernikterus riski nedeniyle ko-trimoksazolün gebeliğin 36.

haftasından sonra kullanılmaması önerilmektedir. Rifampinle ilgili dikkat edilmesi gereken husus, gebelik kategorisinin C olmasıdır. Gebelik kategorisi D olan doksisisiklin de yine, yarar-zarar oranı dikkate alınarak ko-trimoksazol kombinasyonuna zorunlu durumlarda dahil edilebilir<sup>6</sup>.

Ko-trimoksazol kombinasyonları genellikle pediatrik yaş grubunda kullanılmakta olup rifampin ile kombinasyonunun başarılı olduğuna dair veriler mevcuttur<sup>9</sup>. Pediatrik grupta ko-trimoksazolün streptomisin ya da gentamisin ile kombinasyonu, sonuçları bakımından olumlu gözükmemektedir<sup>1</sup>. Her ne kadar doksisisiklin tetrasikline kıyasla daha az kalsiyum bağlaması nedeniyle daha az riskli gibi gözükse de pediatrik yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir<sup>1</sup>.

Bruselloz tedavisinde yer alan kombinasyon tedavilerinin bir kısmının oral + parenteral kombinasyon olduğuna dikkat edilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>14</sup>								
Grup 1 (ACCESS)				Grup 2 (WATCH)				
Doksisisiklin				Florokinolonlar				
Gentamisin								
Ko-trimoksazol								
Siprofloksasin*								
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller								
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller								
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli YÜKSEK olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.								
MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)		Puan %	Doksisisiklin + Streptomisin	Tetrasiklin+ Streptomisin	Doksisisiklin+ Gentamisin	Doksisisiklin + Rifampin	Florokinolon + İlaç	Ko-trimoksazol + İlaç
Toplam tedavi maliyeti								
TOPLAM								

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>16</sup>:**

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Parenteral preparat- (TL)
<b>Tetrasiklin</b> <b>06.06.2018</b>	500 mg (16 caps): <b>7,25-7,66 TL</b> 250 mg (16 caps): <b>4,69 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Doksisiklin</b> <b>06.06.2018</b>	100 mg (14 caps): <b>6,97-7,81 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Streptomisin</b> <b>06.06.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	1 g (1 flakon), IM: <b>5,63 TL</b>
<b>Gentamisin</b> <b>04.06.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	160 mg/2 ml (1 ampul): <b>2,66-7,44 TL</b> 120 mg/2 ml (1 ampul): <b>5,56 TL</b> 80 mg/2 ml (50 ampul): <b>23,14 TL</b> 80 mg/2 ml (1 ampul): <b>1,04-3,70 TL</b> 40 mg/1 ml (50 ampul): <b>17,74 TL</b> 40 mg/1 ml (1 ampul): <b>0,79-1,48 TL</b> 20 mg/2 ml (50 ampul): <b>19,29 TL</b> 20 mg/2 ml (1 ampul): <b>0,73 TL</b> 20 mg/1 ml (1 ampul): <b>1,48 TL</b>
<b>Rifampin</b> <b>06.06.2018</b>	300 mg (500 caps): <b>67,39 TL (ödenmiyor)</b> 300 mg (60 caps): <b>26,24 TL</b> 300 mg (16 caps): <b>7,59 TL</b> 150 mg (1000 caps): <b>99,94 TL (ödenmiyor)</b> 150 mg (16 caps): <b>5,67 TL</b>	100 mg/5 ml (80 ml): <b>7,46 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Kotrimoksazol</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg + 80 mg (30 tab): <b>12,94-13,68 TL</b> 800 mg + 160 mg (20 tab): <b>13,68 TL</b>	200 mg + 40 mg /5 ml (100 ml): <b>8,54 TL</b>	Bu endikasyonda yalnızca oral kullanımı yapılmaktadır.
<b>Siprofloksasin</b> <b>23.03.2018</b>	750 mg (14 tab): <b>14,70-19,51 TL</b> 750 mg (10 tab): <b>25,60 TL</b>  500 mg (14 tab): <b>11,33-25,11 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>9,03-17,92 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>8,19 TL</b>	<b>YOK</b>	Bu endikasyonda yalnızca oral kullanımı yapılmaktadır.
<b>Ofloksasin</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg (5 tab): <b>16,39 TL</b> 200 mg (10 tab): <b>11,30-16,39 TL</b>	<b>YOK</b>	Bu endikasyonda yalnızca oral kullanımı yapılmaktadır.

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

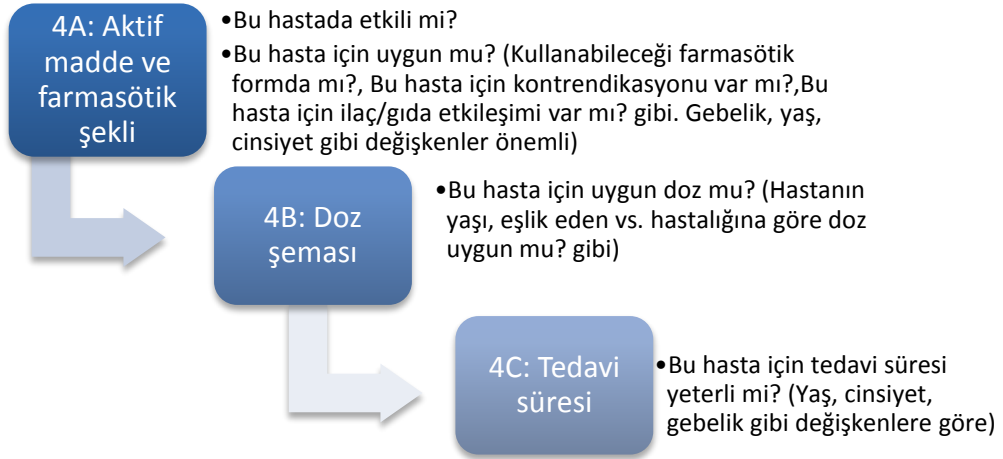
İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Doksisiklin + Streptomisin						
Tetrasiklin + Streptomisin						
Doksisiklin + Gentamisin						
Doksisiklin + Rifampin						
Florokinolon + İlaç						
Ko-trimoksazol + İlaç						

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Bruselloz tedavisinin hastaya göre bireyselleştirilmesi aşamasında birkaç önemli husus ön plana çıkmaktadır. Bunlardan ilki hastanın gebe ya da çocuk olmasıdır. Bu hastalarda ilaç kombinasyonu sayısı kısıtlanmaktadır. Ön plana çıkan bir diğer husus ise tedavi kombinasyonlarının bir kısmının oral + parenteral kombinasyon olması ve oral + oral tedavi kombinasyonlarının da bulunmasıdır. Bu tedavi kombinasyonlarındaki parenteral tedavinin süresi de göz önünde bulundurulduğunda (aşağıda bulunan İlaç-Dozlam Tablosu incelenebilir.) bu tedavilerin en az bir hafta en çok da üç hafta süresince uygulanabileceği görülmektedir. Bu aşamada hastanın isteği ön plana çıkmakta ve uyuncu doğrudan etkilemektedir. Uyuncun etkilenmesi aşamasında yalnızca hasta açısından düşünülmemelidir, hastaya parenteral tedavinin uygulanması süreci (hastanın her gün bir merkeze gitmesi, masraflar gibi) de göz önüne alınmalıdır.



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>1,2,6,9</sup>:

İlaç	Dozlam
Doksisiklin	>8 yaş çocuk, erişkin: 2-4 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 6 hafta (günlük doz 200 mg'yi geçmeyecek şekilde) (Erişkin: 100 mg, günde iki defa 12 saatte bir, 6 hafta)
Gentamisin	5 mg/kg/gün i.m. veya i.v., tedavinin ilk 7-10 gününde
Ko-trimoksazol	<8 yaş çocuk: Trimetoprim 10 mg/kg/gün (günlük doz 480 mg'yi geçmeyecek şekilde) ve sülfametoksazol 50 mg/kg/gün (günlük doz 2.4 g'yi geçmeyecek şekilde), hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 4-6 hafta
Tetrasiklin	>8 yaş çocuk, erişkin: 30-40 mg/kg/gün, hesaplanan doz dörde bölünerek altı saatte bir, 6 hafta (günlük doz 2 g'yi geçmeyecek şekilde) (Erişkin: 500 mg, günde dört defa altı saatte bir, 6 hafta)
Rifampin	>8 yaş çocuk, erişkin: 15-20 mg/kg/gün (günlük doz 600-900 mg'yi geçmeyecek şekilde), hesaplanan doz tek doz ya da ikiye bölünerek 12 saatte bir, 6 hafta <8 yaş çocuk için kontrendike olup olmadığı veya dozu danışılmalıdır.
Streptomisin	1 g/gün i.m., tedavinin ilk 2-3 haftasında Çocuklarda: 20-40 mg/kg/gün (günlük doz 1 g'yi geçmeyecek şekilde), tedavinin ilk 2 haftasında
Siprofloksasin	500 mg, günde iki defa, 6 hafta
Ofloksasin	200 mg, günde iki defa, 6 hafta (400 mg olarak öneren kaynaklar da mevcuttur.)

Brusellozda üçlü tedavi rejimleri ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte henüz önerilen tedavi rejimleri arasında girememektedir<sup>2,9</sup>.



**AİK 5.ADİM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

Brusellozda tedavi süresinin uzun olması tedaviyi uyuncu azaltabilmektedir. Bu nedenle hastanın klinik düzelme sonrası tedaviyi bırakmaması gerektiği açıkça anlatılmalıdır. Bu endikasyonda tedavi süresine riayet edilmesi tedavi başarısı için elzemdir ve hasta için de zordur.

**AİK 6.ADİM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Tedavi çıktıkları ile ilgili olarak öncelikle hastanın kliniğinin düzelmesi beklenmektedir. Tedaviden bir diğer beklenti olarak takip eden bir yıl içerisinde nüksün görülmemesidir. Bu nedenle tedavi çıktılarının takibi uzun bir süreci içermektedir<sup>12</sup>. Hastanın tedavisin bitmesine rağmen semptomatik olması ya da hastada tedavi sonrası takipte semptomatik hale gelmesi durumunda öncelikle tedaviye uyunç sorgulanmalıdır. Uyuncun tam olmasına rağmen tedavi başarısızlığı ya da enfeksiyonun nüksü söz konusu ise diğer nedenler (örneğin direnç) araştırılmalı ve K ilaç listesinden bir başka ilaç rejiminin seçilmesi düşünülmelidir.

**Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi  
gerekten:**

Brusellozda nüksün nedeni, direnç gelişimi değil tedavinin erken sonlandırılmasıdır. Kür eldesi için tedavi süresinin yeterli olması (genellikle uzun süreli tedavi söz konusu) elzemdir.

7

## KAYNAKLAR

1. Corbel, M. J. Brucellosis in humans and animals. *WHO* 1–102 (2006). doi:10.2105/AJPH.30.3.299
2. Sotelo, J. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Brucellosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **11**, 529–535 (2011).
3. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E. & Zinsstag, J. Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **6**, (2012).
4. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at <  
<https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcde13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing and Prevention. (2017). at <file:///C:/Users/Carlos/Desktop/Brucella/brucellosis-reference-guide CDC.pdf>
7. Pediatrics, C. on I. D. A. A. of. *Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* (2015).
8. Solera, J. Treatment of human brucellosis. *J. Med. Liban.* **48**, 255–63
9. Ariza, J. *et al.* Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. *PLoS Med.* **4**, 1872–1878 (2007).
10. Bosilkovski, M. *et al.* Human Brucellosis in Macedonia – 10 Years of Clinical Experience in Endemic Region. *Croat. Med. J.* **51**, 327–336 (2010).
11. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone editor, seventh edition* **1**, (2009).
12. Roushan, M. R. H., Mohraz, M., Hajiahmadi, M., Ramzani, A. & Valayati, A. A. Efficacy of Gentamicin plus Doxycycline versus Streptomycin plus Doxycycline in the Treatment of Brucellosis in Humans. *Clin. Infect. Dis.* **42**, 1075–1080 (2006).
13. Falagas, M. E. & Bliziotis, I. a. MINIREVIEW Quinolones for Treatment of Human Brucellosis : Critical Review of the Evidence from Microbiological and Clinical Studies. *Antimicrob. Agents Chemother* **50**, 22–33 (2006).
14. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines. World Health Organization technical report series* **2017**, (2011).
15. Kinsara, A., Al-Mowallad, A. & Osoba, A. O. Increasing resistance of brucellae to cotrimoxazole [3]. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**, 1531 (1999).
16. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.* (2018).

## 6.CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) denildiğinde, seksüel aktivite aracılığıyla kazanılmış ve yine aynı yolla diğer kişilere aktarılabilen enfeksiyon ya da klinik sendromlar anlaşılmaktadır.

**Hastalığın sınıflandırılması:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, etkene ya da etkenin oluşturduğu özel klinik tabloya göre sınıflandırılabilirler. Tanı ve tedavi kolaylığı\* açısından ise klinik özelliklerine göre sendromlara ayırmak suretiyle sınıflandırılmaktadır. Sendromik yaklaşımla amaçlanan, kolayca farkedilebilen ve tutarlılık gösteren semptom gruplarının yani sendromların tanımlanması ve böylece hastaların büyük çoğunluğunu ve/veya en ciddi enfeksiyonları içeren grupların tedavisinin sağlanmasıdır<sup>1</sup>. Bu sınıflandırma; akıntılı sendromlar, genital ülser sendromu, pelvik iltihabi hastalık (PiH) ve dermatolojik sendromlar olarak yapılabilmektedir<sup>2,3</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün CYBH rehberini temel alırsak bu sendromlar<sup>1</sup>:

- Üretral akıntı sendromları
- Vajinal akıntı sendromları
- Genital ülser sendromları
- Karnın alt bölgesinde ağrı ile karakterize sendromlar (PiH)

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara sendromik yaklaşım, birinci basamak sağlık hizmetlerinde kolayca uygulanabilir niteliktedir. CYBH'de doğru tanı koymak, semptomların çeşitliliği nedeniyle zorlu bir süreçtir. Doğru ve tam bir tanı koymak için laboratuvar testleri gerekmektedir. Bu da hem tanıda gecikmeye yol açmakta hem de maliyeti artırmaktadır. AİK açısından bakıldığında CYBH'de sendromik yaklaşım, tanıda gecikmeyi önlemesi ve maliyet etkin olması açısından uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca tedaviyi standardize etmesi ve böylece antimikrobiyal direnç

---

\* CYBH'nin etyolojisini ortaya koymak; zaman ve kaynak kısıtlılığı, maliyetin artışı ve tedaviye ulaşma oranını azaltması gibi nedenlerle DSÖ'nün ilgili rehberinde desteklenen bir yaklaşım değildir<sup>1</sup>.

gelişimini geciktirmesi açısından da yararlı olmaktadır. Her ne kadar vajinal akıntı ve genital ülser olgularında sendromik yaklaşımın öngörü değeri düşük olsa da genel başarı yönünden olumsuzluk bulunmamaktadır. CYBH'nin etkili ve güvenli tedavisi için sendromik yaklaşım önerilmektedir<sup>4,5</sup>.

**Kapsam:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar Ulusal ÇEP'te TT ve K grubu içerisinde yer almakta<sup>6</sup> olup birden fazla ve birbirinden farklı klinik durumlara yol açabilen enfeksiyonları içermektedir. Burada CYBH, sendromik yaklaşım ve DSÖ'nün rehberindeki sendromlar üzerinden ele alınacaktır. Bu sendromik yaklaşım içerisinde yenidoğan konjonktiviti, ayrı bir endikasyon olarak ele alınacağı için burada kapsam dışı bırakılacaktır. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam **“üretral akıntı sendromları”**, **“vajinal akıntı sendromları”** ve **“genital ülser sendromları”** olarak belirlenmiştir.

### Sevkin önerildiği durumlar

- Tanı koyulmasında güçlük çekilen durumlar
- Tedaviye rağmen hastanın semptomlarının devam etmesi
- PiH

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde klamidya, gonore ve sifiliz, bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde<sup>7</sup>. CYBH içinde sendromik yaklaşım içerisinde yer almayan fakat hem CYBH geçişini kolaylaştıran hem de bu sendromlara eklenerek (koenfeksiyon) enfeksiyonların tedavisini güçleştirebilen ve tedavi başarısızlığına neden olabilen HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. CYBH rehberlerinde de bu nedenle HIV ile enfekte hastalar için her başlık altında ayrı bölümler bulunmaktadır<sup>3,8</sup>. Burada HIV enfeksiyonunun birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde ne oranda dahil edilebilir olduğu belli olmadığı için HIV için ayrı başlıklara yer verilmemiştir, yalnızca özel bir durum olarak gebeliğe yer vermeye çalışılmıştır. Yine gebelik için de durum netlik kazanmamakta, gebe hastaları birinci basamakta CYBH açısından değerlendirilmek daha da zor

<sup>†</sup> Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

olmaktadır, bu nedenle gebe hastaların en azından bir kısmının sevki daha akılcı bir yaklaşım olarak gözükmetedir.

## ÜRETRAL AKINTI SENDROMLARI

Üretral akıntı sendromlarında, üretral akıntı ve/veya dizüri şikayeti ile hastalar başvurabilmektedir. Erkek hastalarda üretral akıntı görülüyor ise sağma yöntemi ile üretral akıntının gelişi sağlanabilir<sup>1</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• *ÜRETRAL AKINTI SENDROMU*

**Üretral akıntı sendromunda etkenler:** Bu sendromda ana etken Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis'tir. Servistte de aynı etkenler ile enfeksiyon görülmele birlikte, DSÖ'nün rehberinde servikal enfeksiyonlar vajinal akıntı sendromları içerisinde ele alınmaktadır<sup>1,9</sup>. N.gonorrhoeae enfeksiyonlarının kadınlarda genelde asemptomatik olduğu, komplikasyon gelişince semptomatik hale gelebildiği unutulmamalıdır<sup>8</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• *BAKTERİNİN ERADİKASYONU*

Terapötik hedef olarak bakterinin eradikasyonu hedeflense de CYBH'nin tümünde bulaşıcılığın önlenmesi ve hastanın kliniğinin düzelmesi genel hedefler içerisinde yer almaktadır.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Üretral akıntı sendromunda bakteri eradikasyonu terapötik hedefi doğrultusunda seçilecek ilacın *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* üzerine etkili olması gerekmektedir.

Üretral akıntı sendromu için iki etkene yönelik tedavi yapılması ile ilgili olarak, yapılan çalışmalarda epidemiyolojik veriler *N.gonorrhoeae* genital enfeksiyonu (üretrit, servisit) görülen kadın ve erkek hastalarda %46 oranında da *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonuna rastlandığını göstermektedir<sup>10</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik (ilkel) tedavi	+
Semptomatik (Palyatif) tedavi	
Radikal (Rasyonel) tedavi	+
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	

Üretral akıntı sendromunda tedavi **ampirik** olarak yapılmaktadır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için yapılan tedavi **radikal**dir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Dünya Sağlık Örgütü, CYBH tedavisinde kullanılacak ilaçlar için seçim ölçütleri belirlemiştir. Bu ölçütler<sup>1</sup>:



Dünya Sağlık Örgütü'nün CYBH için ilaç seçim ölçütleri vermesinin nedeni, bu hastalıkların tedavisinde iki katmanlı yaklaşım benimsenmesine yönelik önerilerin bulunmasıdır. İki katmanlı yaklaşım ile kastedilen; imkanları kısıtlı olan (genellikle periferdeki) sağlık kurumlarında daha az etkili ilaçlar ile tedavinin yapılması, daha etkili ve muhtemelen de daha pahalı olması beklenen ilaçlar ile tedavinin ise merkezde bulunan, geniş imkanlara sahip sevk edilen sağlık kurumlarında yapılmasıdır<sup>1</sup>. AİK ilkeleri doğrultusunda iki katmanlı yaklaşımın akılcı olmayacağı ise aşikardır. DSÖ de CYBH rehberinde durumu ele almış ve tedavide başarısızlık oranının, komplikasyonların ve sevklerin artacağını, bununla birlikte sağlık kurumlarına olan güvenin azalacağını öngörmüştür<sup>1</sup> ve CYBH tedavisinde verilecek ilaçların belirli ölçütleri karşılanması gerektiğine karar vermiştir.

Ölçütler incelenecek olursa, örneğin tedavi etkililiğinin  $>$ %95 olarak belirlenmesinin nedeni, bu hastalıkların bulaşıcı olması (ve kişilerin hastalığını saklaması) nedeniyle

toplum geneline yayılımını engellemektir. Yine mümkünse tek doz ve oral tedavilerin önerilmesi, hastanın uyuncunu artırma amacını taşımaktadır<sup>11</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü'nün CYBH için önerdiği ölçütler, AİK çalışmamız içerisinde E-G-U-M içerisinde alt ölçütler olarak yerleştirilecektir (Bu alt ölçütler, "\*" işareti ile konularak vurgulanma amacıyla ayrıca yazılacaktır. Alt ölçütlerin çıkışması söz konusu olabilir.).


Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri'nin CYBH rehberinde ve DSÖ'nün N.gonorrhoeae Tedavi Rehberi'nde N.gonorrhoeae tedavisi için ikili antibakteriyel kullanımı önerilmektedir<sup>8,12</sup>. Burada da üretral akıntı sendromu olarak iki etken için antibakteriyel ilaç seçimi yapılacaktır.

N.gonorrhoeae için E-G-U-M Puanlama:	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
	%					

C.trachomatis için E-G-U-M Puanlama:	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
	%					

**N.gonorrhoeae tedavisinde kullanılabilir ilaçlar:**



 Spektinomisin, ülkemizde bulunmamaktadır<sup>13</sup>.



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Sefksim	Seftriakson	Siprofloksasin
N.gonorrhoeae üzerine etkililik (Örneğin kanda yeterli bakterisidal düzeylere ulaşabilme)				
*Direnç durumu, kullanılması planlanan ilaca karşı direnç gelişiminin olası olmaması veya gecikmiş direnç gelişiminin söz konusu olması (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)				
<b>TOPLAM</b>				

N.gonorrhoeae tedavisinde direnç gelişimi, bu etkene karşı tedavide ikili antibakteriyel tedavi protokolü uygulanması ile aşılmaya çalışılmaktadır. N.gonorrhoeae'nin antibakteriyel direnci önce florokinolonlara karşı bildirilmiş, sonrasında ise sefksim ve seftriaksonun bu etkene yönelik MİK değerinin arttığına yönelik verilerin ortaya çıkışı ile rehberlerin tedavi protokollerini gözden geçirmeleri ile sonuçlanmıştır<sup>8</sup>. Günümüzde N.gonorrhoeae'nin florokinolon direncinin tüm dünyada artması nedeniyle florokinolonlar yeni rehberlerden çıkartılmıştır<sup>8,12</sup>. Sefalosporin grubu ilaçlarla ilgili olarak ise CDC; seftriakson ile kanda sağlanan yüksek ve devamlı bakterisidal derişimin sefksim ile sağlanamayacağını ve sefksimin MİK değerinin yükselişte olması nedeniyle N.gonorrhoeae üzerine etkililiğinin yakın gelecekte azalacağı, kullanımına devam edilmesinin ise seftriaksona direnç gelişimine yol açabileceğini öngörmektedir<sup>8</sup>. Bu nedenle N.gonorrhoeae tedavisinde monoterapi ancak duyarlılık testleri ya da bölgesel direnç durumuna göre verilebilmektedir<sup>12</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Sefiksim	Seftriakson	Siprofloksasin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler				
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki				
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı				
*Toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olması				
Alerji durumu				
<b>TOPLAM</b>				

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Sefiksim	Seftriakson	Siprofloksasin
Her popülasyonda kullanılabilir olması (*gebe, emziren)				
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu				
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı				
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği) *Oral kullanılabilmesi				
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi *Tek doz olması				
Kontrendike olduğu durumlar *Gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması				
<b>TOPLAM</b>				

Gebe, emziren ya da <16 yaş kişilerde sefiksım ve seftriakson kullanımı önerilmektedir<sup>3</sup>.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Sefiksım	Seftriakson	Siprofloksasin
Toplam tedavi maliyeti				
<b>TOPLAM</b>				

**C.trachomatis tedavisinde kullanılabilir ilaçlar:**



C.trachomatis için de belirlenmiş olan terapötik hedef, bakterinin eradikasyonudur. Bu terapötik hedefe yönelik tedavi ile aynı zamanda klamidya ile ilişkili olabilecek komplikasyonların ve sekellerin önlenmesi, bulaşıcılık riskinin azaltılması (gebelerde bebeğe geçişin engellenmesi) ve semptomların iyileşmesi gibi ikincil faydalar da sağlanabilmektedir<sup>8,14</sup>.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisiklin	Eritromisin	Ofloksasin	Tetrasiklin
C.trachomatis üzerine etkililik (İntraselüler etkililiği, mikrobiyolojik kür sağlayabilmesi önemlidir.)							
Morbidite (komplikasyonlar) ve sekelleri azaltabilmesi							
N.gonorrhoea üzerine etkililik							
*Direnç durumu, kullanılması planlanan ilaca karşı direnç gelişiminin olası olmaması veya gecikmiş direnç gelişiminin söz konusu olması (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)							
<b>TOPLAM</b>							

Antibakteriyel ilacın etkililiği ile ilgili ölçüt, mikrobiyolojik kür bir diğer ifadeyle etkenin eradikasyonu sağlanıp sağlanmadığıdır. Klinik kür bir diğer ifadeyle semptomların ortadan kaldırılması gibi bir ölçüt ise hastaların büyük bir kısmının asemptomatik olması nedeniyle anlamsızdır. Bir diğer neden ise C.trachomatis ile enfekte kişilerde diğer CYBHlerin varlığı, C.trachomatis için verilen antibakteriyel tedaviye cevapsızlık olduğu gibi yanlış bir algılamaya neden olabilmektedir<sup>14</sup>. Etkililik ölçütü içerisinde hücre içine yerleşen bir bakteri olan C.trachomatis için değerlendirilmesi önerilen alt ölçütlerden biri antibakteriyel ilacın dokuya penetrasyonu ve böylece hücre içine etkili (*intraselüler etkililik*) olup olmadığıdır<sup>14</sup>.

Azitromisin için mikrobiyolojik kür oranı %97, doksisiklin için ise %98 olarak bildirilmiştir<sup>15</sup>. Eritromisin ve penisilin grubu ilaçların etkililiği daha düşüktür. Benzer durumun florokinolonlar için de geçerli olabileceği öne sürülmektedir<sup>14</sup>.

C.trachomatis'in antibakteriyellere direnci nadiren görülmektedir, bu alanda belirgin bir uyarı bulunmamaktadır<sup>14</sup>. Florokinolonlara karşı bildirilen direnç gelişme

ihtimalinin yüksekliği genel bir sorun (C.trachomatis'e özđü değil genel direnç durumu) olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>16</sup>.

Üretral akıntı sendromları özelinde N.gonorrhoea için ikili antibakteriyel tedavisi uygulanması gerekmektedir. Bu sendromda C.trachomatis için de antibakteriyel seçimi yapılmaktadır. Gonore için ikinci seçilecek antibakteriyel ilacın klamidya tedavisinin de kullanılabilmesi, tedavinin üç yerine iki ilaç ile yapılabilmesini sağlaması bakımından akılcı ve pratik bir çözüm olacaktır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta C.trachomatis'e etkili olması ön koşulunun N.gonorrhoea'ya da etkililik ile pekiştirilmesinin esas alınmasıdır. Buradaki birincil tedavinin C.trachomatis için olması gerektiği gözden kaçırılmamalıdır.

N.gonorrhoea açısından bakıldığında, doksisisikline karşı artan direnç oranları bildirilirken direnç durumu azitromisin için görelide daha düşüktür. Bu nedenle N.gonorrhoea'nin tedavisinde ikinci antibakteriyel ilaç seçimi aşamasında doksisisiklinin rezerv olarak ayrılması konusu gündeme gelmektedir<sup>11</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisisiklin	Eritromisin	Ofloksasin	Tetrasiklin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler							
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki							
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı							
*Toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olması							
Alerji durumu							
TOPLAM							

Azitromisin ile doksisisiklinin karşılaştırıldığı çalışmalarda yan etkilerin görülme oranı azitromisin için %25, doksisisiklin için ise %23 olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler ciddiyetine ya da şiddetine göre olmaktan ziyade sistemlere göre (gastrointestinal,

nörolojik gibi) yapılmıştır. Yan etkiler genel olarak gastrointestinal sistemde (GİS) yoğunlaşmıştır<sup>15</sup>.

Eritromisin ile ilgili temel problem GİS yan etkilerdir, bu da hastanın uyuncunu bozmaktadır<sup>17</sup>. GİS yan etkileri başta olmak üzere diğer yan etkiler azitromisinde daha az görülmektedir<sup>18,19</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisiklin	Eritromisin	Ofloksasin	Tetrasiklin
Her popülasyonda kullanılabilir olması (*gebe, emziren)							
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu							
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı							
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği) *Oral kullanılabilmesi							
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi *Tek doz olması							
Kontrendike olduğu durumlar *Gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması							
<b>TOPLAM</b>							

Azitromisin gebelerde kullanılabilir. Ayrıca yarı ömrünün 5-7 gün arasında olması nedeniyle tek doz verilmesi ile yeterli etki sağlanabilir. Yine amoksisilin ve eritromisin, gebelerde kullanım için uygun olan diğer ilaçlardır<sup>14</sup>.

Ofloksasinin ve siprofloksasinin gebe ya da emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Kullanımı kemik toksisitesi nedeniyle >18 yaş ile sınırlandırılmıştır<sup>14</sup>.

Gebelerde klamıdyya için ilaç seçimi ile ilgili olarak DSÖ'nün yeni rehberinde azitromisin, amoksisilin ve eritromisine tercih edilmesi, amoksisilin ise eritromisine tercih edilmesi önerilmektedir<sup>20</sup>.

Eritromisin sitokrom p450 enzim inhibisyonu yapabilmektedir, bu nedenle ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Azitromisin için böyle bir durum söz konusu değildir<sup>19</sup>.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisisiklin	Eritromisin	Ofloksasin	Tetrasiklin
Toplam tedavi maliyeti							
<b>TOPLAM</b>							

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>13</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Sefiksim</b> 10.06.2018	400 mg (10 tab): <b>23,53-34,19 TL</b> 400 mg (5 tab): <b>11,80-17,20 TL</b>	100 mg/5 ml (100 ml): <b>14,70-18,36 TL</b> 100 mg/5 ml (50 ml): <b>7,31-9,18 TL</b>	
<b>Seftriakson</b> 10.06.2018	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	2 g (1 flakon): <b>21,78-26,46 TL</b> 1 g (3 flakon): <b>31,03-32,67 TL</b> 1 g (1 flakon): <b>11,77-14,02 TL</b> 0.5 g (3 flakon): <b>28,82-30,44 TL</b> 0.5 g (1 flakon): <b>7,78-14,02 TL</b>
<b>Siprofloksasin</b> 23.03.2018	750 mg (14 tab): <b>14,70-19,51 TL</b> 750 mg (10 tab): <b>25,60 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>11,33-25,11 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>9,03-17,92 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>8,19 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Amoksisilin</b> 01.03.2018	1000 mg (16 tab): <b>12-14 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>8-10 TL</b>	250 mg/5 ml (80-100 ml): <b>6,5-8 TL</b> 125 mg/ 5ml (80 ml): <b>5 TL</b>	
<b>Azitromisin</b> 01.03.2018	500 mg (3 tab): <b>13-14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b>	

	250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	
<b>Doksisiklin</b> <b>06.06.2018</b>	100 mg (14 caps): <b>6,97-7,81 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Eritromisin</b> <b>29.03.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>5,10 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>	
<b>Ofloksasin</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg (5 tab): <b>16,39 TL</b> 200 mg (10 tab): <b>11,30-16,39 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Tetrasiklin</b> <b>23.05.2018</b>	500 mg (16 caps): <b>7,07-7,48 TL</b> 250 mg (16 caps): <b>4,59 TL</b>	<b>YOK</b>	

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Sefiksim ve seftriakson, ayaktan tedavide raporsuz olarak yalnızca uzman hekimler reçete ettiğinde geri ödemeye tabidir. Pratisyen hekimler bu ilaçları uzman hekim raporuna bağlı olarak reçete edebilirler. Eritromisin YDİ listesinde yer almaktadır.

13

#### Neisseria gonorrhoeae için K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Sefiksim						
Seftriakson						
Siprofloksasin						

#### Chlamydia trachomatis için K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Amoksisilin						
Azitromisin						
Doksisiklin						
Eritromisin						
Ofloksasin						
Tetrasiklin						



Dikkat edilmesi gereken noktalardan biri, yapılacak tedavi kombinasyonunda aynı gruptan iki ilacın bulunmamasıdır (örneğin siprofloksasin+ofloksasin).

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

#### • HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Tedavinin hastaya göre bireyselleştirilmesi aşamasında özellikle hastanın uyuncuna yönelik değişiklikler önem arz edebilmektedir. Gerekirse ilk dozun hekimin gözetiminde alınması sağlanabilir.

4A: Aktif madde ve farmasötik şekli

- Bu hastada etkin mi?
- Bu hasta için uygun mu? (Kullanabileceği farmasötik formda mı?, Bu hasta için kontrendikasyonu var mı?,Bu hasta için ilaç/gıda etkileşimi var mı? gibi. Gebelik, yaş, cinsiyet gibi değişkenler önemli)

4B: Doz şeması

- Bu hasta için uygun doz mu?(Hastanın yaşı, eşlik eden vs. hastalığına göre doz uygun mu? gibi)

4C: Tedavi süresi

- Bu hasta için tedavi süresi yeterli mi? (Yaş, cinsiyet, gebelik gibi değişkenlere göre)

#### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
Sefksim- gonore	400 mg oral tek doz
Seftriakson- gonore	125 mg i.m enjeksiyon tek doz
Siprofloksasin- gonore	500 mg oral tek doz
Azitromisin- gonore, klamidya	1 g oral tek doz
Amoksisilin- klamidya	500 mg, 8 saatte bir, 7 gün
Doksisiklin- klamidya	100 mg, 12 saatte bir, 7 gün
Eritromisin- klamidya	500 mg, 6 saatte bir, 7 gün
Ofloksasin- klamidya	300 mg, 12 saatte bir, 7 gün
Tetrasiklin- klamidya	500 mg, 6 saatte bir, 7 gün

Gonore ve klamidya enfeksiyonunun beraber tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalardan biri, yapılacak tedavi kombinasyonunda aynı gruptan iki ilacın bulunmamasıdır (örneğin siprofloksasin+ofloksasin). Bahsedildiği gibi direnç oranlarının yüksekliği nedeniyle gonore tedavisinde ikili antibakteriyel kullanımı önerilmektedir, monoterapi/tek ilaçla tedavi ise ancak bölgesel düzeyde direnç oranları biliniyor ise önerilmektedir. Gonorenin ikili tedavisinde DSÖ yeni rehberi ikinci ilaç olarak azitromisini önermekte ve gonore tedavisinde florokinolon kullanımına yer vermemektedir<sup>12</sup>. Klamidya tedavisi için de DSÖ'nün yeni rehberinde azitromisin ilk sıra ilaçlardan biri olmaktadır<sup>20</sup>. Gonore tedavisi için florokinolonu yani siprofloksasini elediğimizde ortaya çıkan tablo SUT ile uzman hekim kısıtlaması getirilen sefalosporin grubu bir ilaç ile azitromisinin kombinasyonu gibi bir hal almaktadır. Yine bu açıdan klamidya tedavisinde de azitromisinin seçilmesi, ikili tedavi protokolünü koruyacağı için akılcı olacaktır.

Gonore tedavisinde yeni gelişmelere istinaden rehberlerin klamidya enfeksiyonunu da göz önüne alarak iki etken için iki antibakteriyel verilebilmesi gibi bir yaklaşım sergilenmediği için burada etkenler için ayrı ayrı K ilaç listelerinin oluşturulması sağlanmıştır. Bahsedildiği gibi rehberlerin gonorenin ikili tedavisine ek olarak klamidyal enfeksiyon için "üretal akıntı sendromları"na yönelik kombine bir tedavi protokolü geliştirmemesi AİK uygulamasında kısıtlılıklara neden olmuştur.

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

• *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

Hastanın cinsel partnerinin (hastanın semptomatik olduğu günden iki ay öncesine kadar tüm partnerler) tedavisi de yapılmalıdır. CYBHlerde genel olarak cinsel perhiz, bulaşı azaltmak amacıyla önerilir<sup>8</sup>.

## **AİK 6.ADIM:** Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Tedavi bitiminden üç-dört hafta sonrasında gebeler, semptomları devam eden hastalar ve kür oranları düşük olan eritromisin ya da penisilin grubu ilaç ile tedavi edilen hastalarda bakteri eradikasyonunun sağlanıp sağlanmadığı test edilmelidir. Bunun haricindeki hastalarda kür sağlanıp sağlanmadığının kontrolüne gerek yoktur<sup>14</sup>. Uygun tedaviye rağmen semptomları düzelmeyen hastaların sevki de düşünülebilir. Tedavi başarısızlığı durumlarında cinsel perhiz sorgulanmalı, sonrasında direnç durumu göz önüne alınmalıdır.

### **VAJİNAL AKINTI SENDROMLARI AİK ÇALIŞMASI**

Vajinal akıntı sendromlarında, olasılıkla vajinal enfeksiyon (vajinit) kaynaklı, miktarı, rengi ya da kokusu anormal olan bir vajinal akıntı mevcuttur. DSÖ'nün vajinal akıntı sendromları içerisinde yer verdiği bir diğer enfeksiyon olan servisit ise üretral akıntı sendromları ile aynı etkenler ile gelişmektedir, bu nedenle servisit olguları için üretral akıntı sendromu AİK uygulaması esas alınmıştır.

Vajinit, trikomonyazis ya da bakteriyel vajinozis (BV), zaman zaman da mantar enfeksiyonu (*Candida albicans*) şeklinde olmaktadır. Mantar enfeksiyonu ve BV, CYBH içerisinde yer almamakla birlikte DSÖ vajinal akıntı sendromları içerisinde trikomonyazis ve BV'ye yönelik tedavi verilmesini, şüphe durumunda ya da endikasyon var ise mantar enfeksiyonu için tedavinin de eklenmesini önermektedir<sup>3</sup>. Özetleyecek olursa vajinal akıntı sendromları içerisinde servisit ve vajinit olguları yer almaktadır. Servisit tedavisi için üretral akıntı sendromu AİK uygulaması, vajinit tedavisi için ise burada yapılacak olan AİK uygulaması geçerlidir.

## AİK 1.ADIM: Problemin tanımlanması

- *VAJİNAL AKINTI SENDROMU-  
Vajinit*

Vajinitte etkenler bakteriyel, fungal ve paraziter olabilir. DSÖ CYBH rehberinde vajinit için trikomonyazis ve BV tedavisinin yapılmasını önermektedir. Candida albicans'a yönelik tedavi uygulanmasını, endike olduğu durumlarda önermektedir<sup>3</sup>. Bu nedenle burada trikomonyazis ve BV için AİK uygulaması yapılacaktır.

**Vajinitte etkenler:** Trikomonyaziste etken Trichomonas vaginalis'tir. BV'de ise belirli bir etkenden ziyade polimikrobiyal (birden fazla etken ile) bir enfeksiyon söz konusudur<sup>8</sup>.

## AİK 2.ADIM: Terapötik hedefin belirlenmesi

- *ETKENİN ERADİKASYONU*

Trikomonyaziste terapötik hedef etkenin eradike edilmesidir. Böylece toplumda T.vaginalis taşıyıcılığının azalabileceği öngörülmektedir<sup>21</sup>.

Bakteriyel vajinoziste<sup>†</sup> hastaların bir kısmı asemptomatiktir. Bu aşamada asemptomatik hastaların tedavi edilip edilmemesi hususunda tedavi ile nelerin amaçlandığını incelemek yerinde olacaktır. BV'e tedavinin ana amacı semptomatik iyileşme olarak belirlenmektedir. Bununla birlikte olası bir cerrahi müdahale söz konusu olabileceği durumlar göz önüne alınarak enfeksiyonun önlenmesi açısından asemptomatik hastaların da tedavi edilmesinin yararlı olacağı görüşü de mevcuttur<sup>22</sup>. BV'nin tedavisi ile sağlanabilecek yararlılardan bir diğeri olarak CYBH riskini azaltmaktır<sup>23-25</sup>. Yine bu nedenle asemptomatik hastaların tedavi edilmesini önerilmektedir<sup>22</sup>. İlgili rehberlerde ve alanyazında asemptomatik hastaların

<sup>†</sup> Bakteriyel vajinoziste tanı Amsel kriterleri ile konulabilir<sup>8</sup>.

tedavisine yönelik tedavi edilmesi yönünde bir görüş oluşmamıştır<sup>8,22</sup>. Asemptomatik hastalarda BV için tedavisi ile ilgili kısma AİK 4.adımda devam edilecektir.

Terapötik hedef olarak etken eradikasyonu hedeflense de CYBH'nin tümünde bulaşıcılığın önlenmesi ve hastanın kliniğinin düzelmesi genel hedefler içerisinde yer almaktadır.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Vajinitte tedavi **ampirik** olarak yapılmaktadır. Terapötik hedef etken eradikasyonu olduğu için yapılan tedavi **radikal**dir.

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Vajinal akıntı sendromlarında tedavi BV ve trikomonyazise yönelik yapılmalıdır.

### AİK 3.ADIM:

K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

**Trikomoniyazis ve BV için E-G-U-M Puanlama:**

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

Trikomoniyazis ve BV tedavisinde benzer ilaçlar kullanılmaktadır. DSÖ önceki CYBH rehberinde (2003) her iki enfeksiyon için ayrı ilaç listesi vermekte idi<sup>1</sup>. Yeni rehberinde(2005) ise her iki enfeksiyon için tek bir ilaç listesi kullanma yoluna gitmiştir<sup>3</sup>.

**Trikomoniyazis ve BV tedavisinde kullanılabilir ilaçlar:**



Tinidazolün oral formu ülkemizde bulunmamaktadır<sup>13</sup>.

KARŞILAŞTIRMA				Puan %	Klindamisin	Metronidazol
<b>ETKİLİLİK</b>						
Trichomonas vaginalis üzerine etkililik						
Bakteriyel vajinoziste etkililik						
Direnç durumu (direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)						
<b>GÜVENLİLİK</b>						
(Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu, *toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olması gibi)						
<b>UYGUNLUK</b>						
(Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar,*gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması,*oral kullanılabilmesi, *tek doz olması gibi)						
<b>MALİYET</b>						
<b>TOPLAM</b>						

Metronidazol, T.vaginalis üzerinde etkililiği kanıtlanmış bir ilaç<sup>21</sup> olmakla birlikte semptomatik iyileşmeyi sağlama bakımından klindamisin ve metronidazol arasında anlamlı fark bulunmamaktadır<sup>22</sup>.

Metronidazolün ve klindamisinin topikal kullanımlarının karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada vajinal anaerobik bakterilere karşı %80 oranında klindamisin direncinin geliştiği ve bu direncin üç ay boyunca devam ettiği, metronidazol için böyle bir direnç durumun söz konusu olmadığı gösterilmiştir<sup>26</sup>.

Metronidazol kullanan hastalarda alkol kullanımına bağlı olarak disülfiram benzeri etki gelişebilir. Bu etkinin ortaya çıkmaması için tedavi süresince ve tedavi bitiminden bir gün sonraya kadar alkol kullanılmamalıdır<sup>8</sup>. Metronidazolün metalik tat oluşturma, bulantı gibi yan etkilerinin yanı sıra varfarin gibi K vitamini antagonistleri ile beraber verildiğinde INR uzamasına neden olabileceği unutulmamalıdır<sup>22</sup>.

Klindamisinin hem oral hem de topikal kullanımından psödomembranöz enterokolit gelişebilir<sup>22</sup>.

Gebeliğin ilk üç ayında metronidazol kullanımından kaçınılmalıdır<sup>3</sup>.

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>13</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)- (TL)	Topikal formu krem, jel (tüp/kutu)-(TL)
<b>Klindamisin</b> <b>11.06.2018</b>	150 mg (10 caps): <b>10,83-12,34 TL</b>	%2'lik krem 40 g tüp: <b>14,02 TL</b>
<b>Metronidazol</b> <b>11.06.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>14,02 TL</b> 250 mg (20 tab): <b>6,98 TL</b>	%0.75'lik jel 30 g tüp: <b>4,69 TL</b> (Bu jel rozasea içindir. Metronidazolün kombine jel preparatları bulunmaktadır. Bu kombine jel preparatlarda Candida albicans'a yönelik antifungal ilaçlar bulunabilmektedir. Endike olduğu durumlarda bu kombine jel preparatlar tercih edilebilir.)

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

#### K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Klindamisin						
Metronidazol						

#### AİK 4.ADIM:

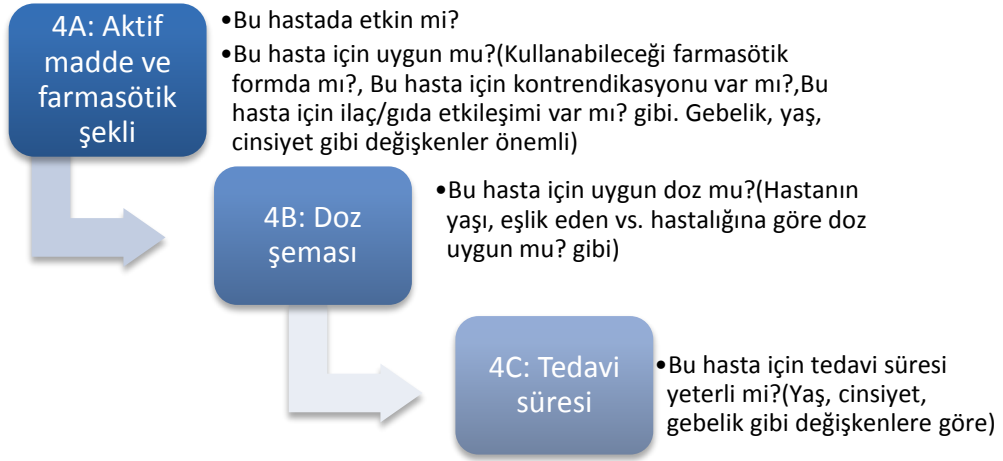
Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Gebelerde BV'ye yaklaşım ile ilgili net bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelerin BV için taranması ya da asemptomatik de olsa tedavi edilmesi konusunda kabul görmüş bir öneri de bulunmamaktadır. Yalnızca erken doğum (preterm) eylemi için yüksek riski bulunan asemptomatik BVli gebelerin tedaviden yarar görebileceği düşünülmektedir. Fakat gebelere rutin BV taraması yapılmasının gerekliliği ya da asemptomatik gebelerin tedavisinin erken doğum eylemi riskinin azaltılabilemesi gibi bir çıkarımlar yapmak uygun olmayacaktır<sup>8,22,17</sup>. Semptomatik gebe hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir<sup>8</sup>.

Trikomoniyaziste, toplumda T.vaginalis taşıyıcılığının azaltılabileceği öngürülerek semptomatik olsun olmasın tüm hastaların tedavi edilmesini öneren kaynaklar bulunmaktadır<sup>21</sup>. Bununla birlikte asemptomatik gebelerle ilgili durum hemen hemen BV'dekine benzerdir. T.vaginalis için gebelerin rutin olarak test edilmesi önerilmemektedir. Semptomatik gebeler için dahi yarar-zarar oranının göz önüne alınarak tedavi verilmesi yönünde bir yaklaşım söz konusudur, kesin tedavi edilmesinden bahsedilmemektedir<sup>8</sup>.





### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3,8</sup>:

İlaç	Dozlam
<b>Klindamisin</b>	-300 mg oral, 12 saatte bir, yedi gün (gebeler, emzirenler için de kullanılabilir.) -%2'lik krem, bir tam uygulama (5 g) yatmadan önce, yedi gün
<b>Metronidazol</b>	-2 g oral tek doz (CDC 2015 rehberinde BV tedavisi içerisinde yer almıyor, trikomonyazis için ise bu tedavi protokolü öneriliyor) veya 400-500 mg oral 12 saatte bir yedi gün -Gebeler, emzirenler için 200-250 mg oral, 8vsaatte bir, yedi gün -Gebeler, emzirenler için %0.75'lik jel, bir tam uygulama (5 g) yatmadan önce, yedi gün

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

• **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

Cinsel partner tedavisi, BV için gerekli değildir. Yapılan çalışmalarda cinsel partner tedavisinin kadınlardaki BV tedavisine katkı sağlamadığı (BVli kadınların tedaviye cevabını değiştirme, enfeksiyon tekrarının önlenmesi, vajinal floranın normale getirilmesi gibi) yönündedir<sup>27-29</sup>. Trikomonyaziste ise cinsel partner tedavisi gereklidir, mevcut partnerin tedavisi yeterlidir, geriye dönük bir uygulama yoktur<sup>3</sup>.

## AİK 6.ADIM: Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Bakteriyel vajinoziste semptomatik iyileşmenin görülmesi yeterlidir, kontrol tetkiklerine gerek yoktur. Eğer semptomlar tekrarlar ya da semptomatik iyileşme gerçekleşmez ise hasta tekrar değerlendirilir. Trikomoniyaziste ise durum farklıdır, enfeksiyonun tekrarlama olasılığı yüksek olduğu için tedavi bitimi sonrası ikinci hafta ile üçüncü ay arasında (zamanı değişebilir.) kontrol testi yapılması önerilmektedir<sup>8,21</sup>.

### **GENİTAL ÜLSER SENDROMLARI AİK ÇALIŞMASI**

Genital ülser, her ne kadar CYBH'nin içerisinde değerlendiriliyor olsa da genital ülserin enfeksiyöz olmayan nedenler kadar enfeksiyöz olan fakat CYBH'ye neden olmayan nedenlerle de meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Enfeksiyöz olmayan genital ülser nedenleri travma, ilaca bağlı reaksiyonlar ve çeşitli hastalıkların bir parçası (Behçet hastalığı, neoplastik durumlar, Crohn hastalığı gibi) olarak meydana gelebilir. Enfeksiyöz olan fakat CYBH olmayan durumlar içerisinde ise tüberküloz, amebiyazis, leishmaniyazis ve Lipschütz ülser olarak da bilinen vulvada görülen akut genital ülser sayılabilir<sup>30</sup>.

Cinsel yolla bulaşan hastalık kapsamında genital ülser sendromları; genital herpes, granüloma inguinale (donovanozis), lenfo-granüloma venerum (LGV), sifiliz ve şankroid olarak sıralanabilir. Bunlar içerisinde genital herpes, sifiliz ve şankroid en yaygın görülenleri olarak bilinmektedir<sup>31</sup>. Genital ülser sendromlarında her ne kadar üç hastalık ön plana çıksa da bu kapsamda hangi hastalıkların tedavi edileceği aşamasında epidemiyolojik verilere de başvurulabilmektedir<sup>3</sup>. Burada da bu üç

hastalık ele alınacaktır. DSÖ'nün genital ülser sendromları için önerdiği temel yaklaşım sifiliz+şankroid tedavidir. Donovanozis ve LGV epidemiyolojik verilere dayanarak tedaviye eklenmektedir<sup>3</sup>. Genital herpes, sık görülebilmekte ve veziküler görünümü ile ayırtedilebilmektedir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- *GENİTAL ÜLSER SENDROMLARI*

**Genital ülser sendromlarında etkenler:** Genital herpeste etken herpes simpleks virüs (HSV) 2 ve son yıllarda artan görülme sıklığı ile HSV 1'dir. Granüloma inguinaleda etken Klebsiella granulomatis, LGV'de Chlamydia trachomatis, sifilizde Treponema pallidum ve şankroidde Haemophilus ducreyi'dir<sup>9</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- *ETKENİN ERADİKASYONU/  
MORBİDİTEYİ AZALTMAK\**

\*Herpes virüsler vücutta latent olarak kalmaktadır, eradikasyonu söz konusu değildir. Bu nedenle burada terapötik hedef morbiditeyi azaltmak olacaktır.

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Genital ülser sendromlarında tedavi **ampirik** olarak yapılmaktadır. Her ne kadar mikrobiyolojik testler ile etkenin ortaya konulması istenilse de bu her durumda mümkün olamamaktadır. Bununla birlikte yapılan tanısal testlere rağmen etkenin tanımlanması aşamasında başarı oranı %60 düzeylerinde kalmaktadır<sup>31</sup>.

Terapötik hedef genel olarak etkenin eradikasyonunu amaçladığı için tedavi **radikal**dir. Fakat, HSV'nin eradike edilememe durumu söz konusudur, burada tedavi radikal tedavi değildir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Genital ülser sendromlarında tedavi, sifiliz ve şankroid'e yönelik yapılmaktadır. Hastada veziküler görünüm mevcut ya da HSV 2 prevalansının yüksek olduğu bilinen bir bölge ise tedaviye HSV tedavisi de eklenir. Bunların dışında yine granüloma inguinale ve/veya LGV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde hastanın tedavisinde bu etkenlere yönelik ilaçların eklenmesi söz konusudur<sup>3</sup>.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Genital ülser sendromlarında tedavi sifiliz ve şankroide yönelik yapılmalıdır. Hastada veziküler görünümde lezyon varlığında genital herpes varlığı dikkate alınmalı, tedaviye HSV tedavisi eklenmelidir. Yine endemik bölgelerde HSV, LGV ve granüloma inguinale tedavisi de ampirik tedaviye eklenebilir.

#### Genital herpes için E-G-U-M Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

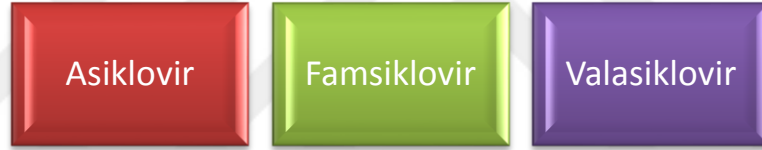
#### Sifiliz için E-G-U-M Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

#### Şankroid için E-G-U-M Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

#### Genital herpesste kullanılabilecek ilaçlar:



Genital herpes tedavisinde terapötik hedef, herpes virüslerin vücuttan eradike edilememesi nedeniyle morbiditeyi azaltmak olacaktır. Tedavi ile sağlanabilecek fayda ise semptomların daha kısa sürede kaybolması olarak belirtilebilir<sup>32</sup>.

Genital herpes enfeksiyonlarına bakıldığında bazı tanımların bilinmesinde fayda vardır<sup>8,33</sup>:

- Birincil (primer) enfeksiyon, daha önce HSV ile karşılaşmamış hastalarda gelişen enfeksiyondur. Tedavi edilmediğinde takdirde semptomlar bir aya kadar gerileme gösterir.
- Birincil olmayan (yerleşik HSV 2 enfeksiyonu) ise HSV 1 bağışıklığı (immünitesi) olan hastalarda gelişen enfeksiyonu ifade etmektedir. Bu enfeksiyonda semptomlar, birincil enfeksiyona kıyasla daha hafif olma eğilimindedir.

- Tekrarlayan semptomatik enfeksiyon, bahsedildiği gibi HSV'nin eradike edilemeyen bir diğer ifadeyle vücutta latent kalan bir virüs olması nedeniyle meydana gelmektedir. Tekrarlayan semptomatik enfeksiyon, HSV 1 'den ziyade HSV 2 ile daha sık görülmektedir.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Asiklovir	Famsiklovir	Valasiklovir
<b>ETKİLİLİK</b> HSV 1 ve HSV 2 üzerine etkililik (viral replikasyonu önleme) Direnç durumu (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)				
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu, *toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olması gibi)				
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar,*gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması,*oral kullanılabilmesi, *tek doz olması gibi)				
<b>MALİYET</b>				
<b>TOPLAM</b>				

Herpes tedavisinde kullanılan antiviraller arasında etkililik açısından fark bulunmamakla birlikte asiklovirin oral biyoyararlanımı diğer iki ilaca kıyasla daha düşük olabilmektedir<sup>32</sup>.

Asiklovirin famsiklovir ve valasiklovir ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, asiklovir-famsiklovir ve asiklovir-valasiklovir arasında doz aralığı dışında incelenen etmenler

(lezyonların iyileşme süresi, viral bulaşma süresi, semptomların ortadan kalkma süresi, ağrı süresi gibi) açısından anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur<sup>33</sup>.

Antiviral direnci konusunda, asiklovire karşı gelişen direnç bildirilmiştir. Asiklovire direnç gelişmesi durumunda famsiklovire ve valasiklovire de direnç (çapraz direnç) gelişimi beklenmelidir. Bununla birlikte direnç nedeniyle tedavide olumsuzluk genel itibariyle yaşanmamıştır<sup>33</sup>. Bu aşamada direnç konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Direnç ile ilgili veriler arttıkça ilaç seçimlerinin değişebileceği unutulmamalıdır. Gebelikte genital herpesin tedavisi ile ilgili olarak DSÖ rehberinde asiklovirin birincil enfeksiyondaki dozlamında kullanımı önerilmektedir<sup>3</sup>.

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>13</sup>:

İlaçlar	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Asiklovir</b> 22.05.2018	800 mg (25 tab): <b>50,31 TL</b> 800 mg (20 tab): <b>38,65 TL</b> 400 mg (25 tab): <b>25,22 TL</b> 200 mg (25 tab): <b>10,75-16,53 TL</b>	400 mg/5 ml (100 ml): <b>30,56 TL (YDİ)</b> 200 mg/5 ml (100 ml): <b>15,37 TL</b>
<b>Famsiklovir</b> 22.05.2018	250 mg (21 tab): <b>118,26 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>
<b>Valasiklovir</b> 22.05.2018	1000 mg (21 tab): <b>68,89 TL</b> 500 mg (42 tab): <b>68,50 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>16,65-16,78 TL</b>	<b>YOK</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Famsiklovir ve valasiklovirin oral preparatları ayaktan tedavide yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir. Pratisyen hekimler, uzman hekim raporu mevcudiyetinde bu ilaçları reçete edebilir, bu durumda da geri ödemeye tabidir. asiklovirin oral preparatları için herhangi bir kısıtlama yoktur.

13

### GENİTAL HERPES İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
<b>Asiklovir</b>	200 mg oral, 5 saatte bir, yedi gün <b>VEYA</b> 400 mg oral, 8 saatte bir, yedi gün (rekürren/tekrarlayan enfeksiyonda aynı protokol beş gün olarak değişir.)
<b>Famsiklovir</b>	250 mg oral, 8 saatte bir, yedi gün (rekürren/tekrarlayan enfeksiyonda protokol 125 mg oral, 8 saatte bir, beş gün olarak değişir.)
<b>Valasiklovir</b>	1 g oral, 12 saatte bir, yedi gün (rekürren/tekrarlayan enfeksiyonda protokol 500 mg oral, 12 saatte bir, beş gün olarak değişir.)

### K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Asiklovir						
Famsiklovir						
Valasiklovir						

### Sifilizde kullanılabilecek ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Treponema pallidum üzerine etkililik					
*Direnç durumu, kullanılması planlanan ilaca karşı direnç gelişiminin olası olmaması veya gecikmiş direnç gelişiminin söz konusu olması (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)					
<b>TOPLAM</b>					

Benzatin penisilin, sifilizin her evresinde kullanılabilen bir ilaç olmasının yanı sıra mikroorganizmanın yavaş büyüme oranına istinaden etkili bir öldürme aktivitesi için gereken uzun süreli antimikrobiyal derişimi sağlayabilmesi ve sifiliz için 50 yıldır kullanılması nedeniyle yeterli klinik deneyim olması nedeniyle sifiliz tedavisi için avantajlıdır<sup>34</sup>. Diğer ilaçlar ile ilgili olarak bilgiler yeterli değildir<sup>8</sup>.



GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler					
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki					
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı					
*Toksitenin kabul edilebilir düzeyde olması					
Alerji durumu					
<b>TOPLAM</b>					

Alerji açısından, benzatin penisilin G kullanımında dikkatli olunmalıdır (gerekirse hasta desensitize edilmelidir). Penisilin alerjisi olan kişiler için alternatif ilaçlar da listede yer almaktadır<sup>8</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Her popülasyonda kullanılabilir olması (*gebe, emziren)					
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu					
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı					
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği) *Oral kullanılabilmesi					
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi *Tek doz olması					
Kontrendike olduğu durumlar *Gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması					
<b>TOPLAM</b>					

Gebe, emziren ve <16 yaş bireylerde benzatin penisilin ve eritromisinin kullanımı önerilmektedir. Tetrasiklin ve doksisisiklin gebelikte kontrendikedir<sup>3</sup>.

İlaç-Dozlam Tablosu incelendiğinde tedavinin benzatin penisilin haricinde tedavilerin iki hafta süreli olduğu görülecektir.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	B.penisilin G	Doksisisiklin	Eritromisin	Tetrasiklin
Toplam tedavi maliyeti					
<b>TOPLAM</b>					

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>13</sup>:

İlaçlar	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)
Benzatin penisilin G 01.03.2018	2.4 milyon IU mg (1 flakon): <b>11,12 TL</b> 1.2 milyon IU mg (1 flakon): <b>11,12 TL</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

Diğer ilaçlar için, “üretral akıntı sendromları” İlaç-Fiyat Tablosu’nu tabloyu kullanınız.

### SİFİLİZ İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
Benzatin penisilin	• 2.4 milyon ünite i.m. enjeksiyon, tek doz
Doksisisiklin	• 100 mg oral, 12 saatte bir, 14 gün
Eritromisin	• 500 mg oral, 6 saatte bir, 15 gün
Tetrasiklin	• 500 mg oral, 6 saatte bir, 14 gün

### K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Benzatin penisilin						
Doksisisiklin						
Eritromisin						
Tetrasiklin						

## Şankroidde kullanılabilir ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
H.ducreyi üzerine etkililik					
*Direnç durumu, kullanılması planlanan ilaca karşı direnç gelişiminin olası olmaması veya gecikmiş direnç gelişiminin söz konusu olması (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)					
<b>TOPLAM</b>					

Listede yer alan tüm antibakteriyeller için kür oranları >%90'dır<sup>35</sup>.

Eritromisin ve siprofloksasin için direnç vakaları bildirilmiştir<sup>36</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler					
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki					
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı					
*Toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olması					
Alerji durumu					
<b>TOPLAM</b>					

Eritromisin ile ilgili uyarılar hatırlanmalıdır.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
Her popülasyonda kullanılabilir olması (*gebe, emziren)					
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu					
İlaç-gıda etkileşimi varlığı, ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı					
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği) *Oral kullanılabilmesi					
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi *Tek doz olması					
Kontrendike olduğu durumlar *Gebe ya da emziren kadınlarda kontrendike olmaması					
<b>TOPLAM</b>					

Gebelerde siprofloksasin kullanılmamaktadır. Azitromisin ve seftriakson uygun seçenekler olup eritromisinin de gebelerde kullanımı mümkündür<sup>35</sup>.

Hastanın uyuncu dikkate alındığında antibakteriyel ilaçlar arasındaki farklar belirginleşmektedir.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Eritromisin	Seftriakson	Siprofloksasin
Toplam tedavi maliyeti					
<b>TOPLAM</b>					

Üretral akıntı sendromunda yer alan ilaç-Fiyat Tablosu kullanılabilir.

### K İlaç Listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Azitromisin						
Eritromisin						
Seftriakson						
Siprofloksasin						

### ŞANKROİD İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3</sup>:

İlaç	Dozlam
Azitromisin	• 1 g oral tek doz
Eritromisin	• 500 mg oral, 6 saatte bir yedi gün
Seftriakson	• 250 mg i.m. tek doz
Siprofloksasin	• 500 mg oral, 12 saatte bir üç gün

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Genital HSV enfeksiyonunda, tedavinin veziküllerin görülmeye başlamasından sonraki ilk üç gün içinde verilmesinin enfeksiyonun süresini ve şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir<sup>33</sup>.

Gebelerde tekrarlayan genital herpes tedavisine gebeliğin 36.haftasında başlanması önerilmektedir<sup>8</sup>.

Burada sifiliz + şankroid için tedavi yapılacağı için aynı ilacın ve aynı ilaç grubunda bulunan iki ilacın aynı kombinasyon içerisinde yer almamasına dikkat edilmelidir.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Sifiliz ve şankroidde cinsel partner tedavisi yapılmalıdır.

4A: Aktif madde ve farmasötik şekli

- Bu hastada etkin mi?
- Bu hasta için uygun mu? (Kullanabileceği farmasötik formda mı?, Bu hasta için kontrendikasyonu var mı?, Bu hasta için ilaç/gıda etkileşimi var mı? gibi. Gebelik, yaş, cinsiyet gibi değişkenler önemli)

4B: Doz şeması

- Bu hasta için uygun doz mu?(Hastanın yaşı, eşlik eden vs. hastalığına göre doz uygun mu? gibi)

4C: Tedavi süresi

- Bu hasta için tedavi süresi yeterli mi? (Yaş, cinsiyet, gebelik gibi değişkenlere göre)

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

Şankroidde ve sifilizde hastanın cinsel partnerinin de tedavi edilmesi gerekir. Şankroidde, semptomlarının başladığı günden 10 gün geriye giderek; sifilizde ise son üç aydaki cinsel partnerlerinin tedavisi önerilir<sup>8,36</sup>.

CYBHlerde cinsel perhiz, bulaşı azaltmak ve yeniden enfeksiyonu önlemek amacıyla önerilir<sup>8</sup>. Şankroidde cinsel perhizin süresi net olmamakla beraber en azından ülserin iyileşmesine kadar beklenmesi önerilmektedir<sup>35</sup>.

## AİK 6.ADİM: Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Genital HSV enfeksiyonunda bahsedildiği gibi semptomatik olunan sürenin kısılması ve lezyonların iyileşmesi tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir<sup>33</sup>. Bununla birlikte latent kalması nedeniyle enfeksiyonun tekrarı mümkündür, bu nedenle enfeksiyonun tekrarı tedavinin yetersizliği ya da başarısızlığı olarak yorumlanmamalıdır.

Sifilizde tedavinin değerlendirilmesi aşamasında hastada semptomatik iyileşme beklenir. Hastanın tedaviye rağmen semptomatik kalması tedavi başarısızlığı, yeniden semptomatik hale gelmesi ise enfeksiyonun tekrarlanması şeklinde yorumlanabilir.

Sifilizde tedavinin değerlendirilmesinde bir diğer yöntem serolojik testler (treponemal olmayan testlerde) ile titre kontrolüdür. Bu takibin yapılabilmesi için tedavi öncesi titreler bilinmelidir. Tedavi sonrası iki haftadan uzun bir süre titrelerde düşme gözlenmemesi yine tedavi başarısızlığı ya da yeniden enfeksiyon olarak değerlendirilir. Tedavi değerlendirilmesinde uzun dönemli bir aşama olarak tedaviden altı ay-bir sene sonra serolojik testlerin tekrarı önerilmektedir. Bu testlerde titrenin dört katı kadar bir düşme beklenir, bu düşmenin olmaması tedavinin yetersiz yapıldığı anlamına gelir. Fakat bu aşamada hastaların büyük kısmında titre düşüşünün istenilen miktarda olmaması da bu değerlendirmeyi zorlaştıran etmenlerdendir. Yine tedavinin serolojik değerlendirmesi yapılırken hastanın tedaviye yavaş cevap veriyor olması, hastanın verilen tedaviye uyuncunun tam olmaması, HIV pozitif hastaların mevcudiyeti ve santral sinir sistemi tutulumu gibi olasılıklar da göz önüne alınmalıdır<sup>8,34</sup>.

Şankroid tedavisi alan hastalar, tedaviye başladıktan üç-yedi gün sonra yeniden muayene edilmelidir. Tedavinin başarısı ülserlerin iyileşmeye başlaması ile

değerlendirilir ve bu da tedavinin üçüncü günde başlar yedinci günde de daha belirgin hale gelir<sup>36</sup>.

Şankroid tedavisinde başarısızlık durumunda öncelikle hastanın tedaviye uyuncu sorgulanmalı, sonrasında ise tanının doğruluğu araştırılmalıdır. Uyuncu tam olan ve tanısı şankroid olarak doğrulanan hastada tedavi ile fayda sağlanamaması hususunda, altta yatan başka hastalıklar ve antimikrobiyal direnci göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanın bir başka CYBH ile enfekte olması ya da HIV enfeksiyonu da tedavide başarısızlığın nedeni olabilir, akılda tutulmalıdır<sup>36</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. *Guidelines for the Management of Sexually transmitted Infections*. 1-98 (2003).
2. Fortenberry, J. D. Sexually transmitted infections: Issues specific to adolescents. *UpToDate*. 1-22 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/sexually-transmitted-infections-issues-specific-to-adolescents>> (son erişim tarihi: 07.08.2017).
3. World Health Organisation. *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice*. 1-193 (2005). at <<http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf?ua=1>>
4. Venkataram, Y. & al-Suwaid, R. Syndromic management of sexually transmitted diseases. *Genitourin. Med.* **73**, 324 (1997).
5. Goel, S. S. & Goel, S. S. Study of syndromic management approach in the management of sexually transmitted diseases in rural population. *Indian J. Sex. Transm. Dis.* **33**, 146-7 (2012).
6. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
7. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at < <https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcd13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
8. Workowski, K. A. & Bolan, G. A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.* **64**, 1-137 (2015). (Türkçe çeviri Aydoğan, K. *et al. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberleri 2015.*)
9. Wright, F. W. *Essentials of clinical infectious diseases*. 1-385 (Demos Medical, New York, 2013).
10. Datta, S. D. *et al.* Gonorrhoea and Chlamydia in the United States among persons 14 to 39 Years of Age, 1999 to 2002. *Ann. Intern. Med.* **147**, 89 (2007).
11. Swygard, H., Sena, A. C. & Cohen, M. S. Treatment of uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections. *UpToDate*. 1-11 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-uncomplicated-neisseria-gonorrhoeae-infections>> (son erişim tarihi: 02.05.2018).
12. World Health Organization. *WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae*. 1-



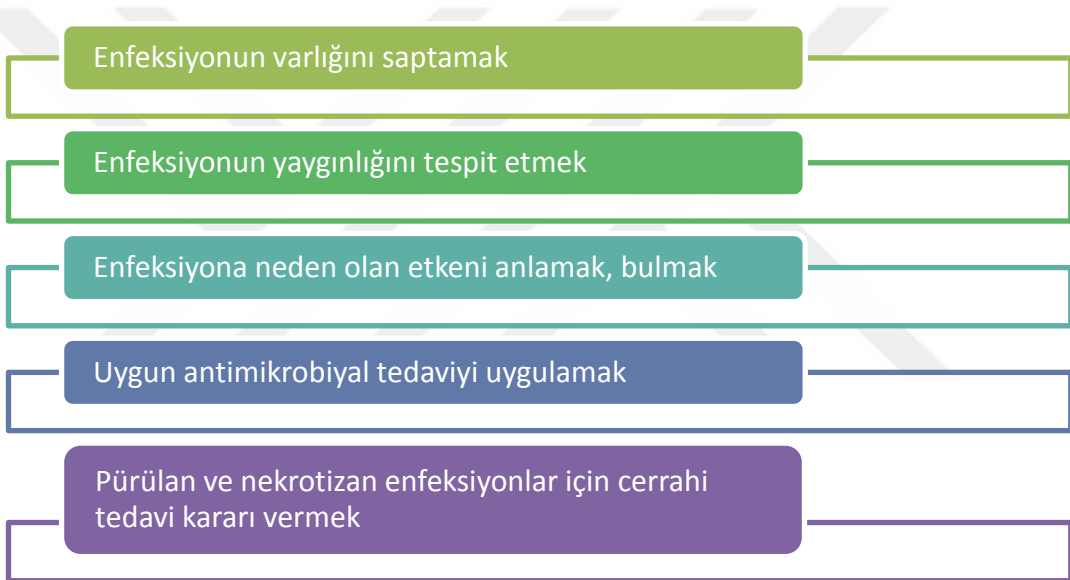
- 64 (2016).
13. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
  14. Marazzo, J. Treatment of Chlamydia trachomatis infection. *UpToDate*. 1–14 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chlamydia-trachomatis-infection>> (son erişim tarihi: 02.05.2018).
  15. Kane, L. Chlamydial infections. *Clin.Exp.Obstet.Gynecol.* **13**, 91–97 (1986).
  16. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. *WHO Policy Perspect. Med. Sel. Essent. Med.* 21th edition (2017).
  17. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
  18. Friedman, D. S. *et al.* Surveillance for Transmission and antibiotic Adverse Events Among Neonates and Adults Exposed to a Healthcare Worker With Pertussis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **25**, 967–973 (2004).
  19. Tiwari, T., Murphy, T. V & Moran, J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **54**, 1–16 (2005).
  20. World Health Organization. *WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis*. 1-54 (2016).
  21. Sobel, J. D. Trichomoniasis. *UpToDate*. 1–17 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/tr?chomon?as?s/pr?nt?cs?=8426fc5f-7560-447b-8601-cd967c3c9586&source=contentShare>> (son erişim tarihi: 10.06.2018).
  22. Sobel, J. D. Bacterial vaginosis: Treatment. *UpToDate*. 1–18 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/bacter?al-vag?nos?s-treatment/pr?nt?cs?=2f4b5cde-e2ff-46fd-bf4e-e59273e1aa09&source=contentShare>> (son erişim tarihi: 10.06.2018).
  23. Brotman, R. M. *et al.* Bacterial Vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J. Infect. Dis.* **202**, 1907–1915 (2010).
  24. Myer, L. *et al.* Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J. Infect. Dis.* **192**, 1372–1380 (2005).
  25. Schwebke, J. R. & Desmond, R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **196**, 517.e1-517.e6 (2007).
  26. Beigi, R. H., Austin, M. N., Meyn, L. A., Krohn, M. A. & Hillier, S. L. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **191**, 1124–1129 (2004).
  27. Vejtorp, M. *et al.* Bacterial vaginosis: a double-blind randomized trial of the effect of treatment of the sexual partner. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **95**, 920–6 (1988).
  28. Colli, E., Landoni, M. & Parazzini, F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial. *Genitourin. Med.* **73**, 267–70 (1997).
  29. Mehta, S. D. Systematic Review of Randomized Trials of Treatment of Male Sexual Partners for Improved Bacteria Vaginosis Outcomes in Women. *Sex. Transm. Dis.* **39**, 822–830 (2012).

30. Tuddenham, S. & Ghanem, K. G. Approach to the patient with genital ulcers. *UpToDate*. (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-genital-ulcers>> (son erişim tarihi: 22.05.2018).
31. DiCarlo, R. P. & Martin, D. H. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin. Infect. Dis.* **25**, 292–8 (1997).
32. Albrecht, M. A. Treatment of genital herpes simplex virus infection. *UpToDate*. 1-20 (2017). at <[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-genital-herpes-simplex-virus-infection?search=Genital Herpes&source=search\\_result&selectedTitle=1~129&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-genital-herpes-simplex-virus-infection?search=Genital%20Herpes&source=search_result&selectedTitle=1~129&usage_type=default&display_rank=1)> (son erişim tarihi: 22.05.2018).
34. Hicks, C. B. & Clement, M. Syphilis: Treatment and monitoring. *UpToDate*. 1–14 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/syphilis-treatment-and-monitoring>> (son erişim tarihi: 10.06.2018).
35. Hicks, C. B. Chancroid. *UpToDate*. (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/chancroid>> (son erişim tarihi: 10.06.2018).
36. Burstein, G. R. & Workowski, K. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Current Opinion in Pediatrics* **15**, (2003).

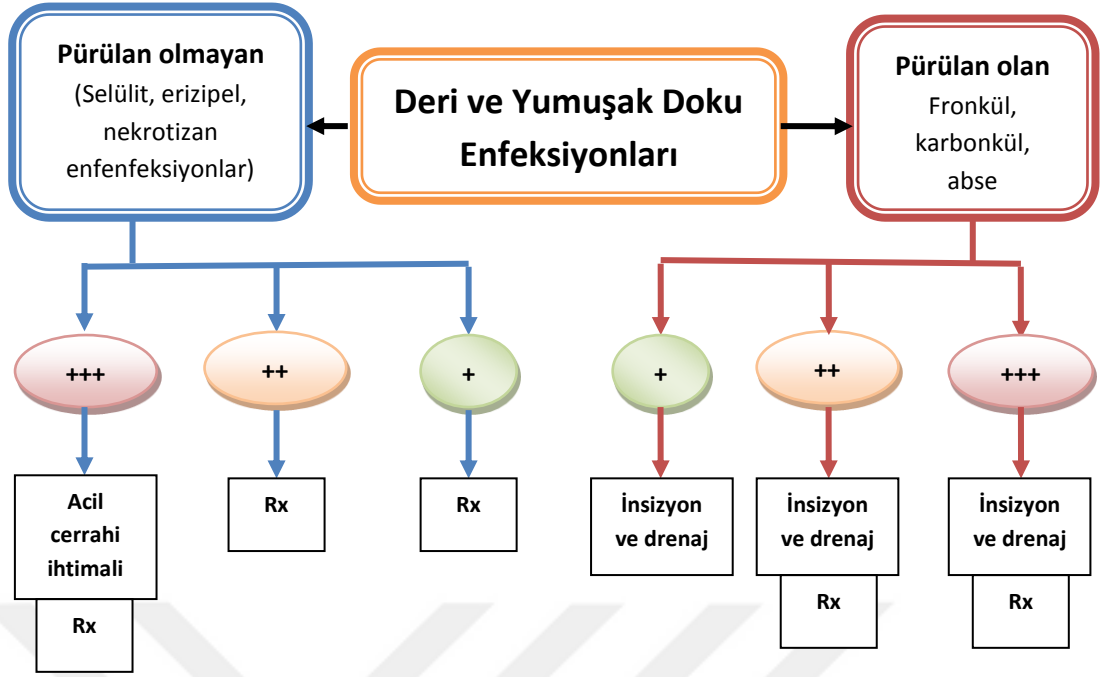
## 7.DERİ ve YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, bu dokuların farklı katmanlarının tutulumu nedeniyle değişik lezyon görünümlerine sahip olabilen ve farklı etkenlerin patogeneizde rol oynadığı enfeksiyonların tümünü içeren genel bir başlıktır.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının yönetiminde hekimlerin dikkate alması gereken 5 husus bulunmaktadır<sup>1</sup>:



**Hastalığın sınıflandırması:** Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının genel bir başlık olması nedeniyle içerisinde birden fazla klinik durumu barındırabilmektedir. Bu klinik durumların değerlendirilmesinde lezyonların görünümüne ve klinik özelliklerine göre sınıflandırmalar yaparak bir diğer ifadeyle bu enfeksiyonları belirli şablonlar içerisine yerleştirerek etkenlerin tahmini ve enfeksiyonların tedavisi kolaylaşacaktır. Bu aşamada alanyazında ve klinik rehberlerde çeşitli öneriler bulunmakta olup algoritmik yaklaşımların bir kısmına burada yer verilecektir.



**Şekil:** Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için kısa bir algoritma. (+++): Şiddetli enfeksiyon, (++) Orta şiddette enfeksiyon, (+): Hafif şiddette enfeksiyon. Rx: Farmakolojik tedavi. IDSA (Infectious Diseases Society of America) GUIDELINE 2014'ten uyarlanmıştır<sup>2</sup>.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları öncelikle pürülan olan ve pürülan olmayan enfeksiyonlar olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Sınıflandırmadaki bir diğer ölçüt olarak ise enfeksiyonun şiddeti yer almaktadır. Enfeksiyonun şiddetinin sınıflandırma açısından önemi, farmakolojik tedavi seçimi üzerine etkisidir<sup>2</sup>. Özellikle ampirik ilaç tedavisinde seçilecek ajan, enfeksiyonun şiddetine göre değişebilmektedir. Tedavinin kültür ve antibiyogram sonuçları doğrultusunda yapıldığı diğer bir ifadeyle enfeksiyonun kesin (*definitive*) tedavisinin yapıldığı olgularda enfeksiyonun şiddetinin ilaç seçimi üzerine etkisi daha sınırlı olmaktadır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için yapılabilecek bir başka ayırım olarak enfeksiyonun yüzeysel ya da derin olması yer almaktadır. Bu sınıflama daha çok öğrenme kolaylığı açısından faydalı olabilmektedir<sup>3</sup>:

Yüzeysel deri enfeksiyonları	Derin doku enfeksiyonları
İmpetigo	Nekrotizan fasit
Folikülit	Piyomyozit
Karbonkül	Gazlı gangren
Erizipel	
Selülit	

Tabloda görüldüğü üzere kas dokusu (fasyalar dahil) tutulumunun görüldüğü enfeksiyonlar derin doku enfeksiyonları kapsamına girmektedir. Tek tek bakıldığında ise impetigoda yüzeysel deri yani epidermis; follikülitte kıl folikülleri; fronkül ve karbonkülde dermis (dermisin nodüler tutulumu vardır, ayrıca abse formasyonu oluşmaktadır); erizipelde lenfatik doku; selülitte ise yine dermis tutulumu mevcuttur<sup>4</sup>.

**Kapsam\***: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, abseleri Ulusal ÇEP'te TT grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>5</sup>. Bu endikasyon geniş bir kapsama sahip olup bir bölümü hastane yatışı gerektirmektedir. Genel olarak derin doku enfeksiyonlarına birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında müdahale edilebilmesi olası gözükmemektedir. Aynı zamanda bu enfeksiyonları birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında tedavi etmeye çalışmak da hasta açısından akılcı bir yaklaşım olmayacak, hastanın tedavisini geciktirecektir. Bu nedenle birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına yüzeysel deri enfeksiyonları girmektedir. Burada AİK uygulamasını basitleştirmek adına AİK 2.adım ve AİK 3.adım ortak adım olarak yapılacaktır. AİK 2.adım "bakterinin eradikasyonu" terapötik hedefiyle AİK 3.adım ise etkene göre yapılacaktır. Endikasyon özelinde AİK uygulaması, bu ortak adımlara atıflarla yapılacaktır. Yüzeysel deri enfeksiyonları tabloda da yer aldığı gibi "**impetigo-ektima**" ile "**folikülit-karbonkül ve fronkül**" ele alınacaktır. Erizipel ve selülit, tedavi şeması bakımından fronkül ve karbonkül ile benzer yaklaşımı içermesi ve yalnızca

\* Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, abseleri içerisinde değerlendirilebilecek endemik ya da nadir görülen klinik durumlara yer verilmemiştir.

hafif şiddetteki vakaların ayaktan tedavisinin yapılabilmesi nedeniyle ayrı olarak ele alınmayacaktır. olarak üç başlık altında değerlendirilecektir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- *YÜZEYEL DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI*

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

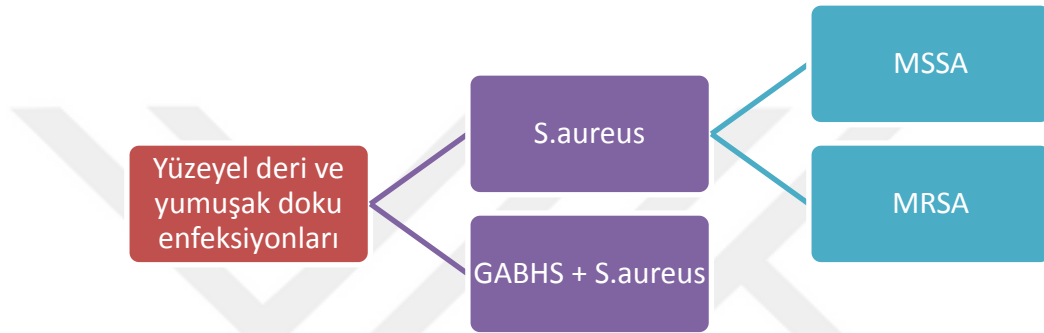
- *BAKTERİNİN ERADİKASYONU*

**Yüzeyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkenler:** Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına baktığımızda temel olarak iki etken ön plana çıkmaktadır: Grup A beta hemolitik streptokoklar (GABHS) ve Staphylococcus aureus. Bu enfeksiyonlarda etken sadece streptokok ya da sadece stafilokok olabilmekle birlikte her ikisinin de bir arada görülmesi de olasıdır<sup>6</sup>.

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Yüzeyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında genel olarak tanı için gram boyama ve kültür (ve bazen de antibiyogram) yapılması önerilmektedir. Fakat lezyonların tipik olduğu vakalarda tanı testlerine gerek duyulmaksızın doğrudan tedaviye başlanabilmektedir<sup>2</sup>, bu tip durumlarda yapılan tedavi **ampirik** olmaktadır. Tedaviye gram boyama ve kültür-antibiyogram sonuçları doğrultusunda başlanıyor ise yapılan tedavi **kesin (definitive)** olacaktır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

Yüzeyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında dikkat edilmesi gereken husus ampirik tedavide hangi etkenin ya da etkenlerin hedef alınacağına anlaşılmasıdır. Her ne kadar hem GABHS hem de S.aureus tek başına enfeksiyondan sorumlu olabilsede S.aureus'un etken olduğu enfeksiyonlarda GABHS birlikteliği görülmeyebilir iken GABHSlerin etken olabileceği enfeksiyonlarda S.aureus'un eşlik etme ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle ampirik tedavide hedef GABHS+S.aureus ve S.aureus olarak önce ikiye sonrasında S.aureus'un metisilin duyarlı-dirençli olma durumuna göre tekrar ikiye ayrılmalıdır:



MSSA: Metisilin sensitif (duyarlı) S.aureus, MRSA: Metisilin rezistans (dirençli) S.aureus<sup>†</sup>

**GABHS +**

**S.aureus**

**(impetigo) için**

**E-G-U-M**

**Puanlama:**

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

**GABHS + S.aureus tedavisinde sistemik olarak kullanılacak ilaç grupları:**



<sup>†</sup> Tabloda MSSA ve MRSA şeklinde bir kullanım tercih edilmiştir. Nedeni ise sensitif yerine kullanılan "duyarlı" ile rezistans yerine kullanılan "dirençli" kelimelerinin MDSA olarak aynı şekilde kısaltma yapılabilmesidir. Türkçe alanyazında genel olarak sadece dirençli olan S.aureus için kısaltma bulunmakta olup MDSA "metisilin dirençli S.aureus" için kullanılmaktadır. Burada hem duyarlı hem dirençli S.aureus'u belirtmek istediğimiz için böyle bir kısaltma tercih etmekteyiz.

**GABHS + S.aureus tedavisinde sistemik olarak kullanılabilecek ilaçlar:**



<b>ETKİLİLİK</b> (Karşılaştırmalı yapınız)	<b>Puan %</b>	<b>Eritromisin</b>	<b>Klindamisin</b>	<b>Ko-amoksilav</b>	<b>Sefalekssin</b>
GABHS üzerine etkililiği					
S.aures üzerine etkililiği					
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)					
<b>TOPLAM</b>					

Direnç durumu ile ilgili olarak GABHS ve S.aureus için eritromisin direnci gelişebildiği bildirilmiştir<sup>7</sup>.

<b>GÜVENLİLİK</b> (Karşılaştırmalı yapınız)	<b>Puan %</b>	<b>Eritromisin</b>	<b>Klindamisin</b>	<b>Ko-amoksilav</b>	<b>Sefalekssin</b>
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler					
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki					
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı					
Alerji durumu*					
<b>TOPLAM</b>					



Eritromisin ile ilgili temel problem gastrointestinal yan etkilerdir, bu da hastanın uyuncunu bozmaktadır<sup>6</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Eritromisin	Klindamisin	Ko-amoksilav	Sefalekssin
Her popülasyonda kullanılabilmesi					
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu					
İlaç etkileşimi varlığı					
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)					
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi					
Kontrendike olduğu durumlar					
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu					
<b>TOPLAM</b>					

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>7</sup>	
Grup 1 (ACCESS)	Grup 2 (WATCH)
Klindamisin	Makrolidler (Azitromisin, klaritromisin, eritromisin gibi)
Ko-amoksilav	
Sefalekssin	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli <b>YÜKSEK</b> olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Eritromisin	Klindamisin	Ko-amoksilav	Sefalekssin
Toplam tedavi maliyeti					
<b>TOPLAM</b>					

**SUT:** Eritromisin YDİ listesinde bulunmaktadır.

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>8</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Eritromisin</b> 29.03.2018	500 mg (20 tab): <b>5,10 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>
<b>Klindamisin</b> 16.06.2018	150 mg (16 caps): <b>10,83-12,34 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Ko-amoksilav</b> 01.03.2018	1000 mg (875 mg+125 mg) (14 tab): <b>14 TL</b> 1000 mg (875 mg+125 mg) (10 tab): <b>11-13.5 TL</b> 625 mg (500 mg+125 mg) (14 tab): <b>13,24 TL</b> 625 mg (500 mg+125 mg) (10 tab): <b>10-12TL</b>	600 mg+42.9 mg/5 ml (150 ml): <b>40-42 TL</b> 600 mg+42.9 mg/5 ml (100 ml): <b>30-31 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (140 ml): <b>15,32 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (100 ml): <b>13,68 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (70 ml): <b>13,58-13,68 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (100 ml): <b>13,68 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (70 ml): <b>11,21-11,33 TL</b>
<b>Sefalekssin</b> 16.06.2018	1000 mg (20 tab): <b>29,49-33,69 TL</b> 1000 mg (16 tab): <b>25,94-26,24 TL</b> 1000 mg (10 tab): <b>16,88 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>17,86 TL</b>	500 mg /5 ml (100 ml): <b>20,56 TL</b> 250 mg /5 ml (100 ml): <b>14,02-16,34 TL</b> 250 mg /5 ml (80 ml): <b>13,39 TL</b>


Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Eritromisin						
Klindamisin						
Ko-amoksilav						
Sefaleksın						

MSSA için E-G-U-M Puanlama:	Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde MSSA'ya yönelik sistemik tedavide olarak kullanılabilen ilaç grupları:



 Penisilinler içerisinde yer alan ve kullanımı önerilen preparatlar ülkemizde bulunmamaktadır.

**SUT:** Daptomisin ve vankomisin yalnızca yatan hastalarda geri ödemeye tabidir. Linezolid ise yalnızca enfeksiyon hastalıkları uzmanlarınca ayakta raporsuz olarak geri ödemeye tabidir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanının olmadığı koşullarda ise yine belirli alanlardaki uzman hekimler tarafından ayakta raporsuz olarak reçete edildiğinde geri ödemeye tabi olur.

**Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde MSSA'ya yönelik sistemik tedavide olarak kullanılabilir ilaçlar:**



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin	Klindamisin	Kotrimoksazol	Sefalekssin	Sefazolin
S.aures üzerine etkililiği						
Direnç durumu (Direnç durumu negatif olarak puanlanmalıdır.)						
<b>TOPLAM</b>						

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, klindamisin ve ko-trimoksazolün klinik etkililik açısından farklılık göstermediği ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada yan etki profili açısından da anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışmada yer alan hastalar MSSA-MRSA durumuna göre ayrılmamış olmakla birlikte hastaların %77'sinde MRSA izole edilmiştir<sup>9</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin	Klindamisin	Ko-trimoksazol	Sefalekssin	Sefazolin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler						
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki						
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı						
Alerji durumu*						
<b>TOPLAM</b>						

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin	Klindamisin	Kotrimoksazol	Sefalekssin	Sefazolin
Her popülasyonda kullanılabilmesi						
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu						
İlaç etkileşimi varlığı						
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)						
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi						
Kontrendike olduğu durumlar						
<b>TOPLAM</b>						

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Doksisiklin	Klindamisin	Kotrimoksazol	Sefalekssin	Sefazolin
Toplam tedavi maliyeti						
<b>TOPLAM</b>						

## İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>8</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon, ampul)-(TL)
<b>Doksisiklin</b> 06.06.2018	100 mg (14 caps): <b>6,97-7,81 TL</b>	<b>YOK</b>	Bu endikasyonda yalnızca oral kullanımı önerilmektedir.
<b>Klindamisin</b> 19.06.2018	150 mg (16 caps): <b>10,83-12,34 TL</b>	<b>YOK</b>	600 mg/4 ml (1 ampul): <b>10,22 TL</b> 300 mg/2 ml (1 ampul): <b>6,41-7,25 TL</b>
<b>Kotrimoksazol</b> 23.03.2018	400 mg + 80 mg (30 tab): <b>12,94-13,68 TL</b> 800 mg + 160 mg (20 tab): <b>13,68 TL</b>	200 mg + 40 mg /5 ml (100 ml): <b>8,54 TL</b>	400 mg + 80 mg/ 5 ml (1 ampul): <b>12,94-13,68 TL</b>
<b>Sefazolin</b> 19.06.2018	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	1000 mg (1 flakon): <b>7,69-7,75 TL</b> 500 mg (1 flakon): <b>5,87-6,56 TL</b> 250 mg (1 flakon): <b>4,37-4,57 TL</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Sefazolinin bazı preparatları geri ödemededir.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
<b>Doksisiklin</b>						
<b>Klindamisin</b>						
<b>Kotrimoksazol</b>						
<b>Sefalekssin</b>						
<b>Sefazolin</b>						

MRSA için E-G-U-M puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

**Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde MRSA'ya yönelik sistemik tedavide olarak kullanılabilir ilaç grupları:**



Daptomisin, linezolid ve vankomisin, MRSA varlığında ya da şüphesinde sistemik olarak kullanılabilir ilaçlar olup bu listeden çıkarılmıştır.

**Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde MRSA'ya yönelik sistemik tedavide olarak kullanılabilir ilaçlar:**



Görüldüğü üzere birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında pratisyen hekimlerin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında MRSA'ya yönelik tedavide kullanabilecekleri ilaçlar aynı zamanda MSSA için verilen listede de yer almaktadır.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Doksisisiklin	Klindamisin	Ko-trimoksazol
<b>ETKİLİLİK</b> (MRSA üzerine etkililiği gibi)				
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)				
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar gibi)				
<b>MALİYET</b>				
<b>TOPLAM</b>				

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Doksisiklin						
Klindamisin						
Kotrimoksazol						

### İMPETİGO İÇİN İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>2</sup>:

İlaç	Dozlam
Eritromisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> 40 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz üçe ya da dörde bölünerek,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 250 mg oral, 6 saatte bir</li> </ul>
Klindamisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> 20 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz üçe bölünerek,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 300-400 mg oral, 6 saatte bir</li> </ul>
Ko-amoksilav	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> Amoksisilin dozu 25 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz ikiye bölünerek,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 875 mg+125 mg oral, 12 saatte bir</li> </ul>
Sefaleksın	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> 25-50 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz üçe ya da dörde bölünerek,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 250 mg oral, 6 saatte bir</li> </ul>

### MSSA İÇİN İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>2</sup>:

İlaç	Dozlam
Doksisiklin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk &gt;8 yaş:</b> -</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 100 mg oral, 12 saatte bir</li> </ul>
Klindamisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> 25-30 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz üçe bölünerek veya 25-40 mg/kg/gün i.v., hesaplanan doz üçe bölünerek</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 300-450 mg oral, 6 saatte bir veya 600 mg i.v. olarak 8 saatte bir</li> </ul>
Ko-trimoksazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> Trimetoprim dozu 8-12 mg/kg'dan, hesaplanan doz ikiye bölünerek oral ya da hesaplanan doz dörde bölünerek i.v.,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 1-2 double strenght tablet oral, 12 saatte bir</li> </ul>
Sefaleksın	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> 25-50 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz dörde bölünerek,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 500 mg oral, 6 saatte bir</li> </ul>
Sefazolin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Çocuk:</b> 50 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz üçe bölünerek,</li> <li>• <b>Erişkin:</b> 1 g i.v., 8 saatte bir</li> </ul>



## MRSA İÇİN İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>2</sup>:

İlaç	Dozlam
Doksisiklin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çocuk &gt;8 yaş: -</li><li>• Erişkin: 100 mg oral, 12 saatte bir</li></ul>
Klindamisin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çocuk: 25-30 mg/kg/gün oral, hesaplanan doz üçe bölünerek veya 25-40 mg/kg/gün i.v., hesaplanan doz üçe bölünerek</li><li>• Erişkin: 300-450 mg oral, 6 saatte bir veya 600 mg i.v. olarak 8 saatte bir</li></ul>
Ko-trimoksazol	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çocuk: Trimetoprim dozu 8-12 mg/kg'dan, hesaplanan doz ikiye bölünerek oral ya da hesaplanan doz dörde bölünerek i.v.,</li><li>• Erişkin: 1-2 double strenght tablet oral, 12 saatte bir</li></ul>

## İMPETİGO VE EKTİMA

**Hastalığın tanımı:** İmpetigo, çocuklarda yaygın görülen ve bulaşıcılığı yüksek, yüzeysel bakteriyel deri enfeksiyonlarından biridir. İmpetigo normal deri ya da hasarlı deri bölgelerinde görülebilir<sup>10</sup>. Ektima, impetigonun daha derinleşmiş ve iz bırakabilme potansiyelinde olan formudur<sup>1</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** İmpetigo, büllöz olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrılabilir<sup>10</sup>. İmpetigo denilince genel olarak büllöz olmayan impetigo kastedilse de klinik rehberlerde impetigo terimi her ikisini de kapsayan şekilde kullanılmaktadır<sup>2,1,6</sup>. Burada da aksi belirtilmedikçe impetigo denildiğinde her iki formu da kastedilmektedir. Ayrıca tanımda belirtildiği gibi impetigo normal deri ya da hasarlı deride görülebilmektedir<sup>10</sup>. Normal deride meydana gelen impetigo birincil (primer), hasarlı deride görülen ise ikincil (sekonder) impetigo olarak ikiye ayrılabilir<sup>11</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- İMPETİGO
- EKTİMA

**İmpetigo ve ektimada etkenler:** Büllöz olmayan impetigodan genel olarak Grup A beta hemolitik streptokoklar sorumlu tutulmakla birlikte S.aureus da bir diğer bakteriyel etken olarak ön plana çıkmaktadır. Grup C ve Grup G streptokoklar da nadiren büllöz olmayan impetigoya neden olabilen etkenlerdendir<sup>6</sup>. Büllöz impetigoda etken yalnızca S.aureus'tur. Ektima ise büllöz olmayan impetigo ile aynı etken profiline sahiptir<sup>1</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

İmpetigo, bulaşıcılığı yüksek olan bir enfeksiyon olması nedeniyle tedavi ile sağlanan yararlar içerisinde bulaşın önlenmesi yer almaktadır. Ayrıca lezyon nedeniyle oluşan ağrı ve enfeksiyonun tutulum bölgesinin yüz olması nedeniyle oluşan kozmetik olarak hoş olmayan görüntünün giderilmesi de tedavi ile sağlanabilecek diğer yararlar arasında yer alabilmektedir. Tekrarlama özelliği de bulunan bir enfeksiyon olması nedeniyle antimikrobiyal tedavi ile bu da engellenebilir<sup>12</sup>.

**Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:**

Büllöz olmayan impetigoda tedavi GABHS ve S.aureus'a yönelik olmalıdır. Büllöz olmayan impetigoda etken sadece streptokokal olabileceği gibi sadece stafilokokal ya da streptokokal-stafilokokal olabilir, klinik özellikleri bakımından fark bulunmamaktadır. Ektima da aynı özelliklere sahiptir. Büllöz impetigoda ise etken yalnızca S.aureus'tur. Sonuç olarak ampirik tedavide GABHS ve S.aureus hedef alınmalıdır.

1,6

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

İmpetigo ve ektimada tanı için lezyondan alınan pü y ya da eksüdadan (eğer var ise) gram boyama ve kültür yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte tipik vakalarda tedaviye doğrudan başlanabilmektedir<sup>2</sup>. Tipik vakalarda yapılan tedavi **ampirik** iken etkenin izole edilmesi doğrultusunda yapılan tedavi **kesin (definitive)** olacaktır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

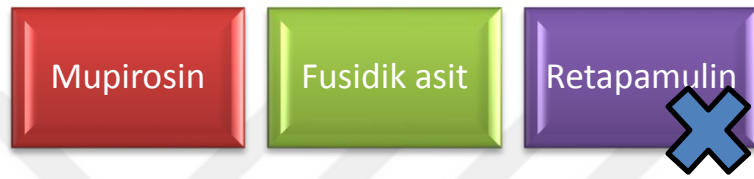
Ektima tedavisinde yalnızca sistemik (oral) antibakteriyeller kullanılabilirken impetigoda tedavi hem sistemik (oral) hem de topikal olarak uygulanabilmektedir. İmpetigoda sistemik (oral) tedavinin elzem olduğu durumların bilinmesi önemlidir. Eğer impetigo yaygın ya da çok sayıda lezyon var ise sistemik (oral) tedavi yapılmalıdır. Ayrıca tekrarlayan impetigosu olan hastalarda da sistemik tedavi önerilmektedir. Sistemik (oral) tedavinin önerildiği bir diğer durum ise GABHS'nin nefritojenik suşlarının etken olduğu salgınlardır. Halk sağlığı açısından önem arz eden bu durumda amaç, nefritojenik GABHS suşların toplumdaki eliminasyonunu sağlamaktır.

2,13

İmpetigo ve ektimada sistemik (oral) tedavi için ortak adımda yer alan GABHS + S.aureus listesi kullanılabilir. S.aureus için direnç varlığı ya da şüphesi var ise MRSA'ya yönelik olarak hazırlanan liste kullanılmalıdır.

Topikal tedavi ile sistemik tedavi arasında kür oranları açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Hatta yaygın olmayan impetigoda topikal tedavinin sistemik tedaviye üstün olabileceği de öne sürülmektedir<sup>12</sup>.

### İmpetigoda topikal olarak kullanılacak ilaçlar:



İmpetigo tedavisinde hem oral hem de topikal antibakteriyel ilaçlar kullanılmaktadır. Retapamulin, topikal tedavi için yeni geliştirilen henüz direnç gelişmemiş bir antibakteriyel olması nedeniyle rehberlerde önerilmektedir<sup>12</sup>. Fakat ülkemizde retapamulinin preparatı bulunmamaktadır.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Fusidik asit	Mupirosin
<b>ETKİLİLİK</b> (GABHS, S.aureus üzerine etkililiği, bakteriyolojik kür oranı, direnç olmaması, gibi)			
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)			
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar gibi)			
<b>MALİYET</b>			
<b>TOPLAM</b>			

Birincil ve ikincil deri enfeksiyonlarında fusidik asit ve mupirosinin etkililiğinin karşılaştırıldığı çift kör randomize bir çalışmada, fusidik asit ile sağlanan bakteriyolojik kür oranı %87 iken mupirosin için bu oran %97 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte klinik iyileşme açısından dikkate değer bir farklılık bildirilmemiştir<sup>14</sup>.

Direnç açısından bakıldığında, S.aureus'un hem fusidik aside hem de mupirosine dirençli suşları bildirilmiştir, bu direnç durumu bölgesel olarak değişebilmektedir. Fusidik aside karşı gelişen direnç ile ilgili alanyazında daha fazla vurgu olsa da bölgesel olarak mupirosin direncinin daha kaygı verici olabileceği düşünülmektedir<sup>15-17</sup>. Fusidik aside karşı gelişen direnç her ne kadar oransal olarak daha yüksek olsa da klinik kullanıma kıyasla direnç gelişiminin hızlı olmadığı ve MRSA'da dahi kullanılabilmesi nedeniyle bu ilacın halen etkili olarak kullanılabildiği bilinmelidir<sup>16,18</sup>.

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>8</sup>:

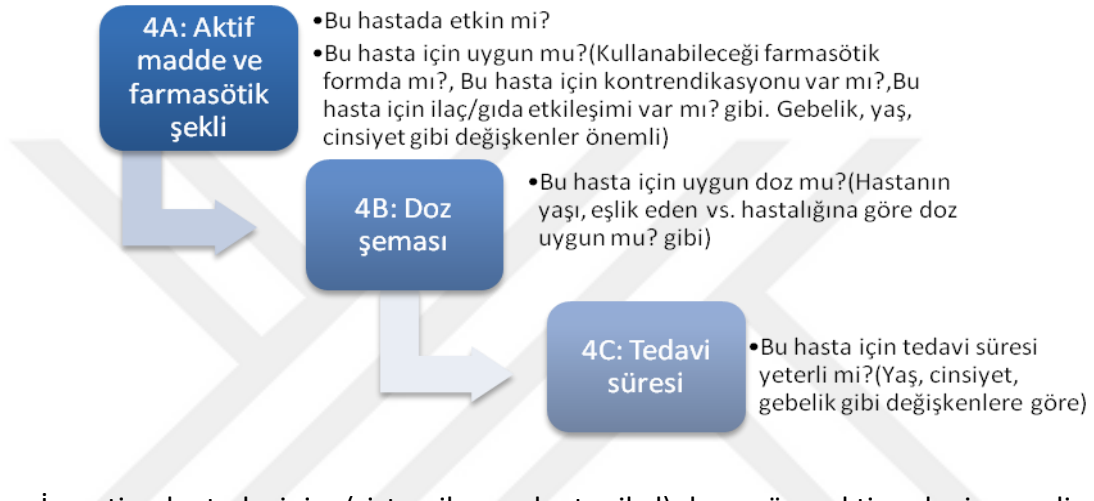
İlaçlar	Krem, merhem (tüp/kutu)-(TL)
Fusidik asit 07.05.2018	%2'lik (15 g tüp): 9,62 TL %2'lik (20 g tüp): 12,41-13,68 TL
Mupirosin 07.05.2018	%2'lik (15 g tüp): 13,68 TL (merhem), 14,02 TL (krem)

**AİK 4.ADIM:**  
Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN  
BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

İmpetigoda tedavinin hem topikal hem de sistemik olarak yapılabilmesi nedeniyle sistemik tedavi uygulanması gereken hastaların belirlenmesi önemlidir. Sistemik tedavi, AİK 3.adımda da belirtildiği gibi yaygın ya da çok sayıda lezyonları olan hastalarda, nefritojenik suşların neden olduğu salgın durumlarında ve tekrarlayan impetigosu hastalarda uygulanmaktadır<sup>13</sup>. Antibakteriyel tedavi uygulanması gereken hasta grubunun belirlenmesi, enfeksiyon hastalıkları için yapılan AİK uygulamasının ilk ve en önemli hedefini oluşturmaktadır. Gereksiz antibakteriyel

kullanımının önlenmesi, direnç gelişimini önlemenin de ilk adımıdır. İkinci önemli adım olarak, belirlenmiş endikasyon için kişisel antibakteriyel ilaç listesinin belirlenmesi ve karşılaşılan hastaya göre, öncelikle antibakteriyel ilaç gerektirip gerektirmediğinin belirlenmesi bir diğer ifadeyle antibakteriyel tedavi alması önerilen hasta profili ile karşılaşılan hastanın bu profile uyup uymadığının belirlenmesi ve buna göre K ilaç listesinin gözden geçirilip tedavinin hastaya göre bireyselleştirilmesinin gerçekleştirilmesidir.



İmpetigoda tedavinin (sistemik ya da topikal) beş gün, ektimada ise yedi gün yapılması önerilmektedir<sup>2</sup>.



Tedavi ile klinik iyileşme görülmesi beklenmektedir<sup>12</sup>. Tedaviye rağmen iyileşme görülüyor ise tanının doğruluğu ve direnç durumu gözden geçirilmelidir<sup>11</sup>.

## FOLLİKÜLİT-FRONKÜL VE KARBONKÜL

**Hastalığın tanımı:** Folikülit, kıl kökü iltihabıdır. Fronkül, halk arasında bilinen adıyla çıban ise folikülitin takip eden daha şiddetli kıl foliküllü enfeksiyonudur. Fronkülden enfeksiyonun ilerlemesi ile dermisten subkutanöz dokuya kadar ilerleyebilen abse oluşumu gözlenebilir. Karbonkül, fronkülün daha yaygın formu olup birden fazla fronkülün birleşimi olarak da ifade edilebilmektedir<sup>4,6,19</sup>.

Folikülitte enfeksiyon daha yüzeysel, pürülasyon da epidermis yüzeyi ile sınırlıdır<sup>2</sup>. Fronkül oluştuğunda ise enfeksiyon, kıl kökü çevresinde iltihabi bir nodül oluşturarak folikülitte göre daha derine inebilir. Karbonkül ise fronkülden daha geniş ve derin bir tutulum sergileyebilmesi yönüyle önemlidir<sup>2</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- *FOLİKÜLİT*
- *FRONKÜL*
- *KARBONKÜL*

**Folikülit, fronkül ve karbonkülden etkenler:** Folikülitte etken genellikle *S.aureus* olmakla birlikte gram negatif bakterilerin de etken olarak görülebilmesi söz konusudur. Yine de bu üç tabloda da (folikülit, fronkül ve karbonkül) etken genel olarak *S.aureus*'tur<sup>4</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- *BAKTERİNİN ERADİKASYONU*

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Folikülit-fronkül ve karbonkülde tedavi S.aureus'a yönelik olarak yapılmalıdır.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Folikülit, fronkül ve karbonkülde tanı için lezyondan alınan pülden gram boyama ve kültür yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte tipik vakalarda tedaviye doğrudan başlanabilmekte<sup>2</sup> ve böylece tedavi **ampirik** olarak yapılmaktadır. Etkenin izole edilmesi doğrultusunda yapılan tedavi ise **kesin (definitive)** tedavi olacaktır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Folikülit, fronkül ve karbonkülde abse formasyonu bulunabileceği için enfeksiyonun şiddetine bakılmaksızın her hastada drenaj ilk ve esas tedavidir. Enfeksiyonun şiddetine göre drenaj yeterli bir tedavi olabilmekle birlikte antimikrobiyal tedaviye de gereksinim duyulabilmesi de söz konusudur. Antimikrobiyal tedavi S.aureus'a yönelik yapılmalıdır. Antimikrobiyal tedavinin eklenmesi kararında sistemik semptomların (SIRS da olabilir) varlığının ve hastanın immün durumu (yetmezlik gibi) gibi etmenlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir<sup>2,1</sup>.



Antimikrobiyal tedavinin drenaja olan ek faydası ile ilgili olarak yapılan klinik çalışmalar abse drenajına eklenen antimikrobiyal tedavinin, tedavi başarısını artırmadığı fakat yeni lezyon gelişimini azaltma açısından faydalı olduğu yönündedir<sup>20,21</sup>.

Folikülitin daha yüzeysel bir enfeksiyon olması nedeniyle impetigoda da kullanılan topikal tedavi K ilaç listesinden yararlanılabilir. Tedavide mupirosin veya fusidik asit kullanılabilir, fusidik asit için direnç bildirilmesi nedeniyle uzun süreli (<2 hafta) kullanımından kaçınılmalıdır<sup>22</sup>. Mupirosinin deri ve yumuşak doku enfeksiyonları genel başlığı altında kullanımı ülkemizde onaylı endikasyon iken folikülitte kullanımı onaysız endikasyon (*off-label*)'dur<sup>8</sup>.

Sistemik tedavi, direnç durumuna göre MSSA ya da MRSA için hazırlanan K ilaç listesine göre yapılabilir<sup>2,6</sup>.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Direnç durumu göz önüne alınarak MRSA'ya yönelik tedavi uygulanması da söz konusu olabilmektedir.

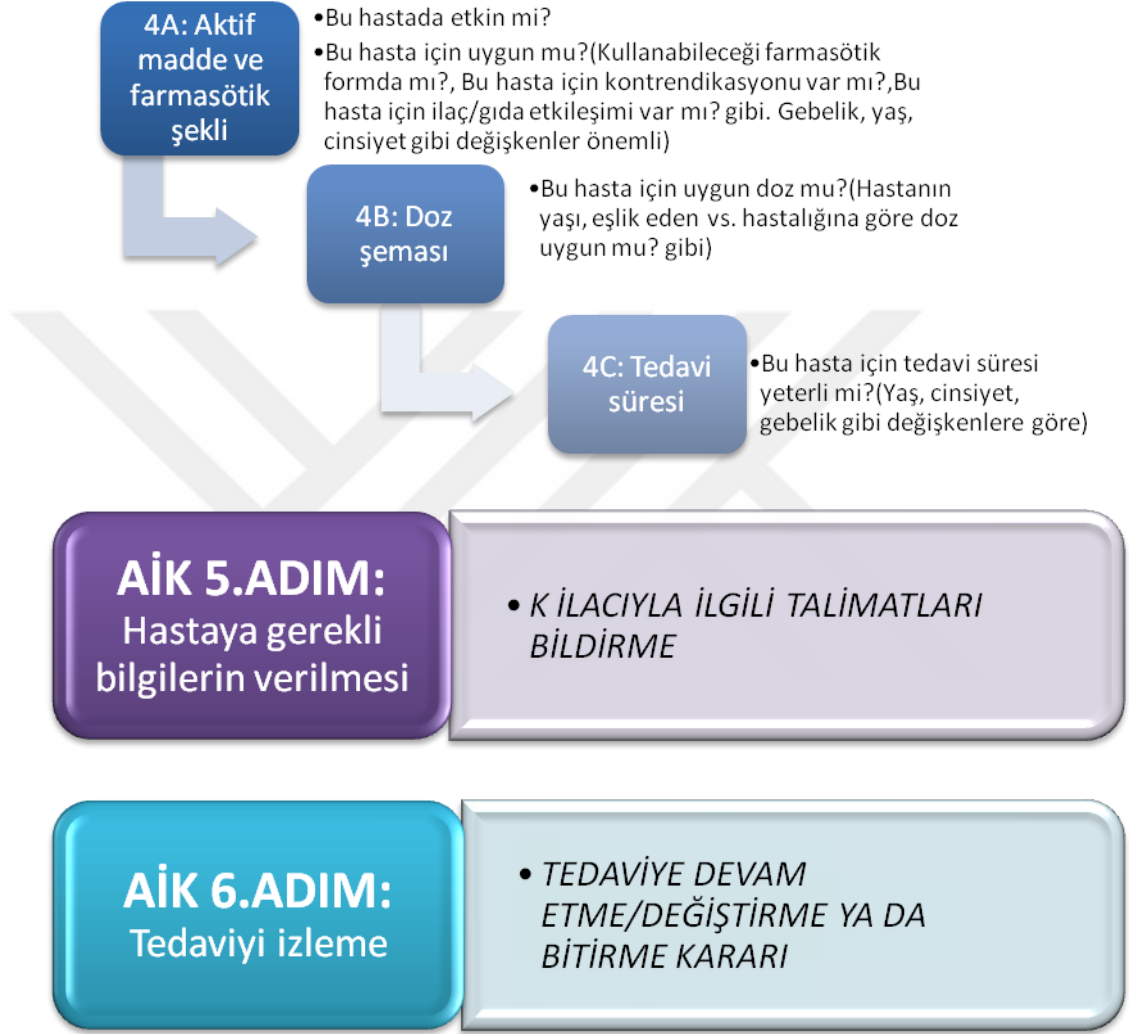
6,2

### **AİK 4.ADIM:** Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

Folikülit, fronkül ve karbonkülde tedavi süresi 7-10 gün olarak belirtilmektedir<sup>19</sup>. Tedavi süresinin uzatılmasının enfeksiyonun tekrarını önleyemediği bildirilmiştir<sup>6</sup>. Antimikrobiyal tedavi; absenin tam olarak boşaltılmadığı hastalarda, immün yetmezlik ya da diğer komorbiditelerin varlığında, abse drenajı ile sonuç alınmadığı (yeterli olmadığı) durumlarda, sistemik hastalık semptom ve bulguları varlığında, enfeksiyonun şiddetli veya yaygın olması durumunda, uç yaşlarda (çok genç, çok yaşlı) ve septik flebit ile ilişkisinin olduğu durumlarda önerilmektedir<sup>23</sup>.

Hastada absenin drenajının mevcut şartlarda yapılıp yapılamayacağı göz önüne alınmalı, yapılamadığı durumlarda bir üst merkeze sevki gerçekleştirilmelidir. Abse drenajı bazı vakalarda kendiliğinden gerçekleşebilmekte, bazı vakalarda ise nemli ısı ile drenaj kolaylaştırılabilmektedir<sup>6</sup>.



Tedavide başarısızlık durumunda tanının gözden geçirilmesi ve MRSA varlığı düşünülmelidir<sup>2</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Kwak, Y. G. *et al.* Clinical Guidelines for the antibiotic treatment for community-acquired skin and soft tissue infection. *Infect. Chemother.* **49**, 301 (2017).
2. Stevens, D. L. *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Am. Fam. Physician* **89**, 80–189 (2014).

3. Şenbayrak, S. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları klinik uzlaşısı raporu. *Klinik uzlaşısı raporu* 1-46 (2016).
4. Wright, F. W. *Essentials of clinical infectious diseases*. 1-385 (Demos Medical, New York, 2013).
5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
6. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
7. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines*. World Health Organization technical report series **2017**, (2011).
8. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
9. Miller, L. G. *et al.* Clindamycin versus Trimethoprim–Sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1093–1103 (2015).
10. Sukumaran, V. & Senanayake, S. . Bacterial skin and soft tissue infections. *Aust. Prescr.* **39**, 159-163 (2016).
11. Baddour, L. M. İmpetigo. *UpToDate*. 1-38 (2016). at < <https://www.uptodate.com/contents/impetigo>>. (son erişim tarihi: 20.06.2018).
12. Koning, S. *et al.* Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD003261 (2012).
13. Sukumaran, V. & Senanayake, S. Bacterial skin and soft tissue infections. *Aust. Prescr.* **39**, 159–163 (2016).
14. Gilbert, M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* **20**, 1083–1087 (1989).
15. Long, B. H. Fusidic acid in skin and soft-tissue infections. *Acta Dermato-Venereologica, Suppl.* 14–20 (2008).
16. Rennie, R. P. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to Fusidic Acid: Canadian Data. *J. Cutan. Med. Surg.* **10**, 277–280 (2006).
17. Cookson, B. D. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J. Antimicrob. Chemother.* **41**, 11–8 (1998).
18. Castanheira, M., Watters, A. A., Bell, J. M., Turnidge, J. D. & Jones, R. N. Fusidic acid resistance rates and prevalence of resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. isolated in North America and Australia, 2007-2008. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 3614–3617 (2010).
19. Yaylı, Ş. Sık görülen bakteriyel deri enfeksiyonları. *Turkderm.* **45**, 104-108 (2011).
20. Schmitz, G. R. *et al.* Randomized Controlled Trial of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus infection. *Ann. Emerg. Med.* **56**, 283–287 (2010).
21. Duong, M., Markwell, S., Peter, J. & Barenkamp, S. Randomized, Controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann. Emerg. Med.* **55**, 401–407 (2010).

22. Sladden, M. J. & Johnston, G. A. More common skin infections in children. *Br. Med. J.* **330**, 1194–1198 (2005).
23. Chahine, E. B. & Sucher, A. J. Skin and soft tissue infections. *Pharmacother. Self-Assessment Progr.* 22 (2015).



## 8.DERİNİN PARAZİTER HASTALIKLARI ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Derinin paraziter hastalıkları, adından da anlaşıldığı gibi parazitlerin vücudun dış yüzeyinde yani deride oluşturdukları, kapsam bakımından geniş bir hastalık grubunu oluşturan enfestasyonlardır. Derinin paraziter hastalıkları, dünya genelinde yaygın olarak görülebilen enfestasyonları içerebildiği gibi bölgesel düzeyde sık görülen enfestasyonları da içerebilen heterojen bir hastalık grubudur.

**Hastalığın sınıflandırması:** Derinin paraziter hastalıkları, parazitin tipine bir sınıflandırmaya tabi tutularak incelenebilir. Bu sınıflandırmada parazitler artropod, helmint ve protozoa olarak üçe ayrılarak incelenmektedir<sup>1</sup>. Bahsedildiği gibi geniş bir etken-enfestasyon grubunu oluşturmaktadır.

**Kapsam:** Derinin paraziter hastalıkları Ulusal ÇEP’te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>2</sup>. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan endikasyonlar “**pedikülozis-bitlenme**”, “**scabies-uyuz**” ve “**kutanöz larva migrans**” olarak belirlenmiştir.

### PEDİKÜLOZİS

Pedikülozis (bitlenme), bitler tarafından meydana gelen bir enfestasyon olup vücutta yerleştiği üç ana bölge bulunmaktadır. Pedikülozisin ayrımı da yine bu üç ana bölgeye göre yapılmaktadır. Pedikülozis kapitis başta, pedikülozis korporis vücutta ve pedikülozis pubis ise genital bölgede görülen enfestasyonu ifade etmektedir<sup>1</sup>. Kaşıntı, ana semptom olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>3</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **PEDİKÜLOZİS**

Pedikülozis tedavisi ile ilgili olarak, yalnızca pedikülozis kapitis tedavi yönüyle ayrılabilir. Pedikülozis kapitis, özellikle çocukluk çağında sık görülmesi yönüyle önemlidir<sup>1</sup>. Pedikülozis vakalarının tümünü değerlendirmek adına endikasyonda sınırlama yapılmamıştır. Gerekli bilgilendirme ilgili bölümlerde yapılacaktır.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• **ETKENİN ERADİKASYONU**

**Pediküloziste etkenler:** Pediküloziste etkenler, tutulan bölgeye göre değişebilmektedir. Pedikülozis kapitiste etken *Pediculus humanus capitis*, pedikülozis corporiste etken *Pediculus humanus humanus* ve pedikülozis pubis ise etken *Pthirus pubis*'tir<sup>1</sup>. Bunlar içerisinde *Pediculus humanus humanus*, kafa biti ile aynı türün farklı varyantı olup hem kasık biti hem de kafa bitinden farklı olarak endemik görülen bazı bakteriyel patojenler için bir taşıyıcı (vektör) görevi de görmektedir<sup>4</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Pediküloziste tanı, bitlerin ya da bit yumurtalarının (sirke) direk bakıda görülmesi ile klinik olarak konulabilir<sup>1</sup>. Bitlerin ya da bit yumurtalarının bulunması açısından zaman zaman zorluk yaşanabilse de yine de bu yönüyle pediküloziste yapılan tedavi **kesin (definitive)** tedavi olmaktadır. Terapötik hedef etkenin eradikasyonuna yönelik olduğu için yapılan tedavi **radikal**dir.

\* Bit kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde epidemik tifüs, siper ateşi (*trench fever*) ve tekrarlayan ateş (*relapsing fever*) sayılabilir, bu enfeksiyonlar etkenlerin endemik olduğu bölgelerde görülmektedir<sup>4</sup>.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

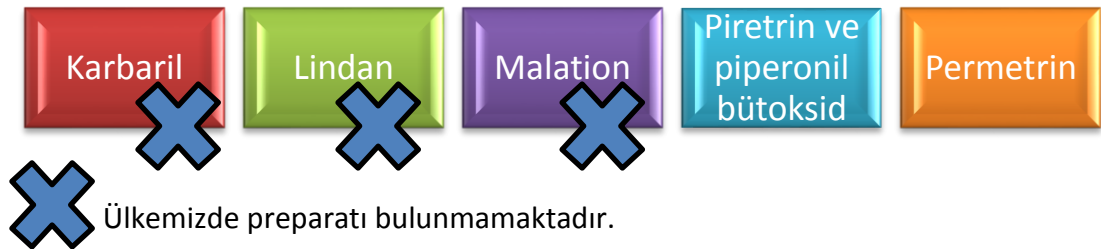
Pediküloziste yatak ve kıyafetlerin yıkanması ile diğer kişilerle temastan kaçınılması, tedavinin etkililiği (tekrarın önlenmesi) açısından elzemdir. Pedikülozis pubiste ayrıca genital bölgede var olan kılların tıraşlanması tedavi etkililiği açısından önerilmektedir<sup>5</sup>.

Pedikülozis kapitiste farmakolojik tedavi, bit üzerine nörotoksik etkili ajanların kullanımı ile bitin felç edilmesi ve bitin üzerinin kaplanarak bitin boğulması olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleştirilebilmektedir<sup>6</sup>. Pedikülozis siliariste, kirpiklere uygulanması önerilen vazelin (*petroleum jelly*)<sup>5</sup>, bitin üzerinin kaplanarak boğulmasını amaçlayan bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır.

E-G-U-M  
Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

**Pediküloziste kullanılacak ilaçlar (topikal)<sup>7</sup>:**



Piretrin ve piperonil bütoksid karışımı/kombinasyonu şampuan olarak bulunmaktadır<sup>7</sup>. Piperonil bütoksidin piretrin etkisini uzatabildiği düşünülmektedir, bu nedenle kombine hale getirilmiştir<sup>6</sup>. Pedikülozis kapitiste saçların şampuanlanıp kurulanması sonrası bu karışımın losyon formunun saçlara

sürülmesi önerilmekle birlikte ülkemizde yalnızca şampuan formunun bulunması nedeniyle bu öneriyi saçların bu şampuan ile yıkanması şeklinde değiştirmemiz gerekmektedir<sup>1</sup>. Permetrin, pediküloziste kullanılması önerilen ve ülkemizde bulunabilen bir diğer ilaçtır. Permetrinin %1'lik losyonu pedikülozis kapitis ve pedikülozis pubiste<sup>5,8</sup>, %5'lik losyon ya da kremi ise pedikülozis korporiste kullanılmaktadır<sup>9</sup>. Ülkemizde permetrin %1 derişimde yalnızca şampuan olarak bulunmaktadır, bu nedenle öneri piretrin kombinasyonunda olduğu gibi değiştirilmelidir<sup>7</sup>. Permetrin %5'lik krem ve losyon ülkemizde bulunmaktadır, diğer pedikülozis tiplerinde öneriler geçerlidir<sup>7</sup>. Burada yer alan permetrin ve piretrin, piretiroidler olarak isimlendirilen aynı ilaç grubunda yer almaktadır<sup>10</sup>. Permetrin ve piretrin kombinasyonu, bit üzerine nörotoksik etki ile etkenin eradikasyonunu sağlamaktadır<sup>5</sup>.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	ivermektin	Permetrin	Piretrin kombine	*Ko-trimoksazol
<b>ETKİLİLİK</b> Etkenin eradike etme başarısı, direnç durumu (negatif olarak puanlanmalıdır.)					
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)					
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılamayacağı, kontrendike durumlar gibi)					
<b>MALİYET</b>					
<b>TOPLAM</b>					



Direnç konusu, özellikle piretroidlerde önem arz etmektedir. Kaynaklarda permetrine ve piretrine karşı direnç gelişiminden bahsedilmekle birlikte bu direncin tedavi başarısızlığını öngörmeye yetersiz olduğu, diğer bir ifadeyle aralarında zayıf bir ilişki (korelasyon) bulunduğu da düşünülmektedir<sup>4,10</sup>. Ayrıca bahsi geçen bu direnç pedikülozis kapitis için gösterilmiş olup pedikülozis pubiste görüldüğüne ilişkin yayın bulunmamaktadır<sup>3</sup>.

Pediküloziste ko-trimoksazol kullanımına kimi kaynaklarda rastlanmaktadır, bu kullanım yalnızca pedikülozis kapitis ile sınırlandırılmıştır<sup>10,11</sup>. Benzer şekilde ko-trimoksazol de yine sadece pedikülozis kapistide endikedir<sup>7</sup>.

Krizantem (kasımpatı, *chrysanthemum*) alerjisi bulunan hastalarda piretrin kullanımından kaçınılmalıdır<sup>6</sup>.

Sistemik tedavi-topikal tedavi karşılaştırılmasında, güvenilirlik ölçütünde topikal tedavinin üstünlüğü tartışılmazdır. Genel bir yaklaşım olarak, etkililiği açısından sorun olmadığı sürece topikal tedavinin tercih edilmesi daha akılcı olacaktır.

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>7</sup>:

İlaçlar	Losyon, krem, (ml veya g/kutu)-(TL)	Şampuan (tane/kutu)-(TL)	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)
<b>İvermektin</b> <b>27.05.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	3 mg (20 tab): <b>108,75 TL-YDİ</b>
<b>Permetrin</b> <b>27.05.2018</b>	%5'lik krem (30 g): <b>13,06 TL</b> %5'lik losyon (120 ml): <b>24,42 TL</b>	%1'lik şampuan (120 ml): <b>13,59 TL</b> %1'lik şampuan (60 ml): <b>7,51 TL</b> %0.6'lık şampuan (100 ml): <b>8,51 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Piretrin kombine</b> <b>28.05.2018</b>	<b>YOK</b>	%0.3'lük şampuan (60 ml): <b>11,49 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>*Ko-trimoksazol</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	<b>Boğmaca endikasyonunda bulabilirsiniz.</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** İvermektin YDİ'dir. Permetrinin tüm müstahzarları geri ödemededir, tüm hekimlerce reçete edilebilir, sınırlama bulunmamaktadır. Piretrin kombinasyonu şampuan geri ödemededir.

İlaçlar	Etklilik	Güvenlili k	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralamas
İvermektin						
Permetrin						
Piretrin kombinasyonları						
*Ko-trimoksazol						

#### AİK 4.ADIM:

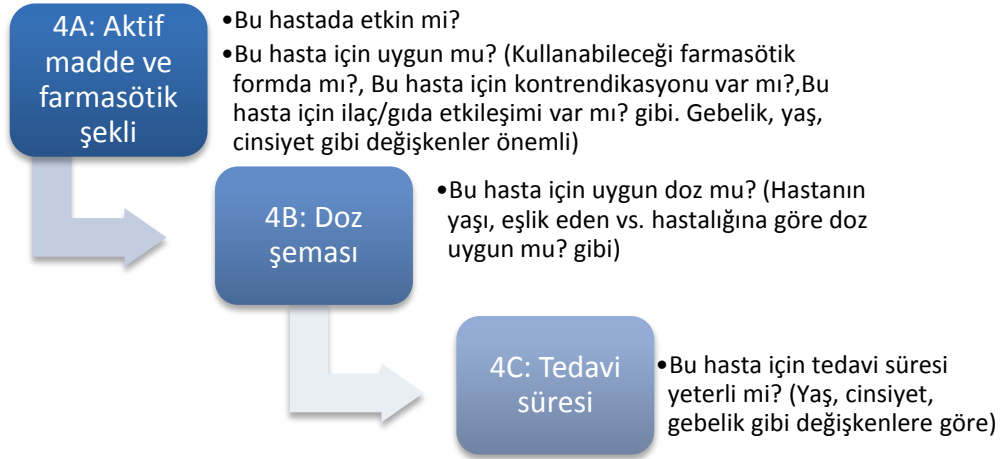
Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Pedikülozis kapitis tedavisinde ıslak tarama, çeşitli nedenlerle tedavi alamayan olgular ile bebeklerde önerilmektedir. Islak tarama işleminde saçların yıkanmasının ardından hastaya uygun olan, durulanmayan bir saç kremi kullanılması da düşünülebilir<sup>10</sup>.

Pedikülozis korporis tedavisinde, yalnızca yatak ve kıyafetlerin yıkanmasının ve hastanın kişisel hijyenine dikkat etmesinin yeterli olduğunu, ek bir tedaviye gerek olmadığını savunan görüşler bulunmaktadır<sup>4</sup>.

Pedikülozis olgularında temas ile ilgili olarak, tanı almış kişilerle temasını azaltması ve dikkatli davranması gereklidir. Pedikülozisi olan hastalarla teması olan kişilere profilaktik tedavi verilmemektedir, bu kişilere tedavi uygulanabilmesi için bu kişilerde de canlı bit ya da sirke tespit edilmiş olmalıdır<sup>6</sup>.



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3,6,8:</sup>

İlaç	Dozlam
<b>İvermektin</b>	Pedikülozis kapitiste 400 µg/kg, tek doz ve 10 gün ya da iki hafta sonra bir doz daha olmak üzere verilmelidir. Pedikülozis pubiste 200-250 µg/kg, tek doz ve 10 gün ya da iki hafta sonra bir doz daha olmak üzere verilmelidir. Pedikülozis korporiste de pedikülozis pubis protokolü uygulanabilir. Oral ivermektin ile tedavi toplamda iki doz olmaktadır.
<b>Permetrin</b>	Pedikülozis kapitiste etkilenen alana uygulandıktan 10 dk sonra yıkanabilir. Pedikülozis kapitiste saç, en az bir gün yıkanmamalıdır. Pedikülozis pubiste de pedikülozis kapitis ile aynı protokol uygulanır. Pedikülozis korporiste %5'lik krem ya da losyon tüm vücuda uygulanmalı ve en az sekiz-14 saat yıkanmamalıdır.
<b>Piretrin ve piperonil bütoksid</b>	Pedikülozis pubiste etkilenen alana uygulandıktan 10 dk sonra yıkanabilir. Pedikülozis pubiste de pedikülozis kapitis ile aynı protokol uygulanır.

Ko-trimoksazolün pedikülozis kapitis tedavisinde kullanımı daha çok kombinasyon tedavisi şeklindedir. Bu kombinasyonda ko-trimoksazolün yanına eklenen ilaç genellikle topikal bir pedikülosidal ajan (ki bu genellikle permetrindir.) olmaktadır. Ko-trimoksazolün bu kombinasyondaki dozlamı, 10 mg/kg olarak hesaplanan dozun ikiye bölünerek 10 gün boyunca kullanımı şeklindedir<sup>12</sup>.

Pediküloziste topikal olarak uygulanan tüm tedavilerde, tedavinin sirkeler üzerine etkili olmaması nedeniyle ek bir doz gerekmektedir. Ek dozun zamanlaması ile ilgili olarak ise; pedikülozis kapitisli hastalarda permetrin krem ile yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası ikinci günde bitten arınmış alan >%80 olarak tespit edilirken tedavinin sekizinci günde bu alanın %50'nin altında indiği görülmüştür. Hastalara tedavinin

dokuzuncu gününde ikinci bir doz verildiğinde ise bitten arınmış alan tekrar >%75 olduğu ve 15. günde de bu düzeyin korunduğu görülmüştür<sup>13</sup>. Bu nedenle pediküloziste tekrar dozu dokuzuncu günde yapılmaktadır.

### Akılcı ilaç kullanımını açısından dikkat edilmesi gereken:

Pediküloziste topikal olarak uygulanan tedaviler, sirkeler üzerine etkisiz olduğu için ek tedavi şarttır.

#### **AİK 5.ADIM:** Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

Pedikülozis kapitis tedavisinde, saçların yıkanmasının ardından saç kremi uygulanmamalıdır (Saç kremi uygulaması, tedavi alamayan ıslak tarama yapılan hastalarda geçerlidir.). Yapılan saç kremi gibi uygulamalar, ilacın saçta ulaşmasını engellemesi ve böylece rezidüel yani artık etkiyi de azaltması nedeniyle tedavinin etkililiğini azaltabilmektedir<sup>11</sup>. Topikal tedavi sonrası yapılan yıkama işleminin ılık suyla yapılması gerekmektedir. Sıcak su ile yapılan yıkama vazodilatasyona neden olarak ilacın sistemik emilimi artırabilme potansiyeli nedeniyle sakıncalıdır<sup>11</sup>.

Pedikülozis siliariste, gözün korunması esastır. Bu nedenle bit ve sirkeler için mekanik bir temizleme yapılabilir. Vazelin uygulaması ise bitin boğularak ölmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır<sup>1,3</sup>.

Pedikülozis kapisteste, ıslak tarama yapmak bitin ve sirkelerin mekanik temizliği açısından faydalı olabilmektedir<sup>6</sup>.

## Akılcı ilaç kullanımını açısından dikkat edilmesi gereken:

Pedikülozis tedavisinin etkililiği için korunma önlemlerine dikkat edilmesi, yeniden bulaşın önlenmesi adına elzemdir.

### AİK 6.ADIM: Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*

Pediküloziste yapılan farmakolojik tedavi bitler üzerine etki gösterebilirken sirkeler üzerine etkisizdir, bu nedenle tedavinin belirli bir süre sonra tekrarlanması gerekir. Bu tekrar tedavisinin süresi ile ilgili olarak, kaynaklarda farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar kaynaktan kaynağa değiştiği gibi aynı kaynak içerisinde pedikülozisin görüldüğü yere (kapitis, korporis, pubis) göre de değişebilmektedir. Genel olarak tedavinin 9-10 gün sonra tekrarlanması uygundur<sup>†</sup>.

Pedikülozis tedavisinde başarısızlık genellikle pedikülozis kapitiste görülmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi pedikülozis korporiste farmakolojik tedavinin gerekli olmadığına dair görüşler bulunmaktadır<sup>4</sup>. Pedikülozis kapitis için bahsedilen ko-trimoksazol ile kombine tedavi, dirençli olduğunda şüphelenilen olgular ile birden fazla tedavi başarısızlığı olan olgularda tercih edilebilir<sup>14</sup>. Tedavi başarısızlığının nedeni ile ilgili olarak tedavide atlanan alan bulunması ya da korunma önlemlerinin yeterince alınmaması nedeniyle tekrar bulaş üzerinde durulmaktadır<sup>4</sup>. Direnç durumu genellikle nadir görülmektedir, bu nedenle öncelikle hastanın tedaviyi doğru uygulama becerisi ve korunma önlemleri üzerine yoğunlaşılmalıdır.

<sup>†</sup> Önceki bölümlerde bu farklılıklara dikkat çekmek adına bir-iki hafta, 10 gün-iki hafta ve dokuzuncu gün gibi ifadelerle yer verilmiştir.

## UYUZ (SCABIES)

Uyuz, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*<sup>‡</sup> artropodunun (*mite*, akar) neden olduğu, genellikle doğrudan cilt teması ile geçen parazitik deri enfestasyonudur<sup>4</sup>. Dişi ve erkek akarın cilt üzerinde çiftleşmesi sonrasında erkek akarın ölmesi ve dişi akarın cilt altında tünel kazarak yumurtalarını bırakması ile gerçekleşen enfestasyon, hastada özellikle gece artan kaşıntı ile karakterize kızarıklıklar (papül, püstül, vezikül ve nodül gibi değişen görünümde) ile seyretmektedir<sup>6</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• *SCABIES-UYUZ*

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• *ETKENİN ERADİKASYONU*

**Scabieste etkenler:** *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*'tir.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Uyuzda tanı, akarın ya da yumurtalarının mikroskopik olarak görülmesi ile konulmaktadır. Verilecek tedavinin hastada bulunan cilt hastalıklarını

<sup>‡</sup> *S.scabiei*'nin diğer varyantlarının insandan insana geçişinin olmadığı ve kendini sınırlayıcı (self-limiting) özellikte olduğu düşünülmektedir<sup>20</sup>.

şiddetlendirebilmesi ve gereksiz tedavinin ciltte irritasyona neden olabilmesi nedeniyle tanıdan emin olunduktan sonra tedaviye başlanması önerilmektedir<sup>15</sup>. Bu yönüyle de yapılan tedavi **kesin (definitive)** olmaktadır. Fakat akarın tespiti her zaman kolay olmamakta, akarın bulunamaması da tanıyı ekarte ettirmemektedir<sup>4</sup>. Bu durumlarda uyuzun tanısı klinik olarak konulmakta ve tedavi de bu yönüyle **ampirik** tedavi kapsamına girmektedir. Her iki durumda da terapötik hedef etkenin eradikasyonuna yönelik olduğu için yapılan tedavi **radikal**dir.

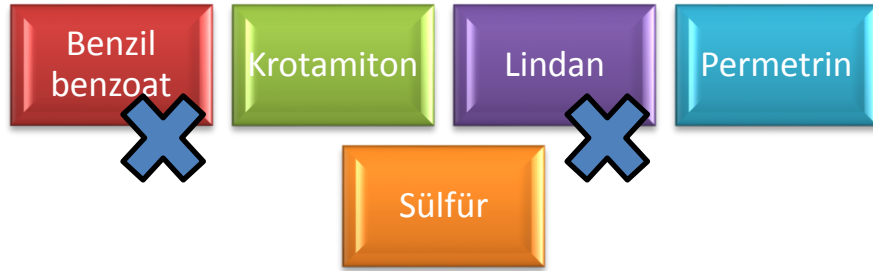
### AİK 3.ADİM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Uyuzda tedavi topikal olarak yapılmaktadır. Sistemik (oral) tedavi için tek bir ajanın- ivermektinin kullanımı önerilmektedir.

#### Uyuzda kullanılabilir ilaçlar (topikal)<sup>7</sup>:



**X** Ülkemizde preparatı bulunmamaktadır. Sülfür, kombine preparat şeklindedir.

**SUT:** ivermektin, YDİ listesinde yer almaktadır. Krotamiton losyon, geri ödemede değildir. Permetrin krem ve losyonu ile sülfür krem ayakta raporsuz olarak tüm hekimlerce reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir, herhangi bir sınırlama yoktur.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Uyuz tedavisinde ivermektin onaylı endikasyon değildir. Onaysız endikasyon (off-label) olarak kullanılmaktadır.

7

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	ivermektin	Krotamiton	Permetrin	Sülfür
Etkenin eradike edebilme başarısı					
Kaşıntıyı azaltabilmesi*					
Direnç durumu (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)					
TOPLAM					

\* Uyuzda, kaşıntı hastanın yaşam kalitesini etkileyebilmesi bakımından alt ölçüt olarak ele alınabilir.

İlacın etkililiği ile ilgili olarak yapılan çalışmalar derlendiğinde, permetrinin topikal olarak uygulanan krotamiton ve sistemik olarak uygulanan ivermektinden daha etkili olduğu; kaşıntı süresini azaltma konusunda da yine krotamitondan daha etkili olduğu sonucuna varılmaktadır<sup>16</sup>. Topikal kullanılan sülfürün etkililiği ile ilgili olarak ise yapılan çalışmalar değerlendirme açısından yetersiz kalmaktadır. Genel olarak permetrinin belirgin etkililiğine karşın ivermektinin kısa dönem kullanımda permetrine göre etkililiği düşük olarak değerlendirilmekte, krotamitonun da genel olarak etkililiği iyi olsa da permetrine kıyasla daha düşük kalabildiği bildirilmektedir<sup>17</sup>.

Direnç durumu, ivermektin ve permetrin için bildirilmekte<sup>18,19</sup> olup permetrine karşı gelişen direnç ile ilgili net bir kanıtların bulunmaması<sup>6</sup>, bu direncin daha çok bölgesel düzeyde kaldığını düşündürmektedir<sup>19</sup>. İvermektin direnci ile ilgili olarak ise ivermektin yoğun kullanımı sonucunda direnç gelişimi görülebileceği konusunda uyarılar mevcuttur<sup>18</sup>.



GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	İvermektin	Krotamiton	Permetrin	Sülfür
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler					
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki					
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı					
Alerji durumu*					
<b>TOPLAM</b>					

Permetrinin sistemik emilimi çok düşük olduğu için toksisite riski de düşük olmaktadır<sup>1</sup>. Topikal sülfür de aynı şekilde düşük toksisite göstermektedir<sup>15</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	İvermektin	Krotamiton	Permetrin	Sülfür
Her popülasyonda kullanılabilmesi					
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu					
İlaç etkileşimi varlığı					
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)					
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi					
Kontrendike olduğu durumlar					
<b>TOPLAM</b>					

Permetrinin gebelerde, emziren kadınlarda ve iki aylıktan büyük çocuklarda kullanımı güvenlidir<sup>20</sup>. İvermektinin ise gebelerde, emziren kadınlarda ve <15 kg ile <

5 yaş çocuklarda kullanılmaması gerekmektedir<sup>15,20</sup>. Krotamitonun gebelerde ve bebeklerde uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır<sup>15</sup>. Gebelerde ve <2 aylık bebeklerde topikal sülfür kullanılabilir<sup>21</sup>.

Burada yer alan ilaçlardan yalnızca ivermektin sistemik (oral) yolla kullanılmaktadır.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	İvermektin	Krotamiton	Permetrin	Sülfür
Toplam tedavi maliyeti					
<b>TOPLAM</b>					

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>7</sup>:

İlaçlar	Losyon, krem (ml veya g/kutu)-(TL)	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)
İvermektin 27.05.2018	YOK	3 mg (20 tab): <b>108,75 TL-YDİ</b>
Krotamiton 27.05.2018	%10'luk losyon (150 ml): <b>22,16 TL</b>	YOK
Permetrin 27.05.2018	%5'lik krem (30 g): <b>13,06 TL</b> %5'lik losyon (120 ml): <b>24,42 TL</b>	YOK
Sülfür 27.05.2018	%12.5'lik krem (100 g): <b>9,43 TL</b> <b>(kombine formudur.)</b>	<b>VAR</b> (bu endikasyonda yalnızca topikal tedavide kullanılıyor.)

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
İvermektin						
Krotamiton						
Permetrin						
Sülfür						

## AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

Uyuzda tedavi, hastanın yakın temasta bulunduğu kişilere de uygulanmalıdır. Hastanın temasta bulunduğu kişiler semptomatik olmak zorunda değildir, yine de tedavi uygulanmalıdır<sup>15</sup>.

## Sevkin önerildiği durumlar

- Tanıdan emin olunamaması
- Hasta ve yakınlarının tedavisinin yeterli olarak yapılmasına rağmen tedavide başarısız olunması
- Kabuklu akarlarla (*crusted scabies*) enfekte olunması
- Komplikasyon görülen hastalar

15

Uyuzun özel bir formunu oluşturan kabuklu akarlar enfestasyon durumunda, hastanın sevki önerilmektedir. Tedavisi topikal ajan ile tedavi + oral ivermektin olarak ikili tedavi şeklinde uygulanmaktadır. Topikal ajanın yedi gün kullanımı ve sonrasında kür elde edilinceye kadar haftada iki kere; oral ivermektinin ise birinci, ikinci ve sekizinci günlerde (200 µg/kg dozunda), şiddetli vakalarda ise ek olarak dokuzuncu, 15., 22. ve 29. günlere de tedavi eklenmesi önerilmektedir<sup>8</sup>.

4A: Aktif madde ve farmasötik şekli

- Bu hastada etkin mi?
- Bu hasta için uygun mu? (Kullanabileceği farmasötik formda mı?, Bu hasta için kontrendikasyonu var mı?, Bu hasta için ilaç/gıda etkileşimi var mı? gibi. Gebelik, yaş, cinsiyet gibi değişkenler önemli)

4B: Doz şeması

- Bu hasta için uygun doz mu? (Hastanın yaşı, eşlik eden vs. hastalığına göre doz uygun mu? gibi)

4C: Tedavi süresi

- Bu hasta için tedavi süresi yeterli mi? (Yaş, cinsiyet, gebelik gibi değişkenlere göre)

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Uyuzda tedavinin hasta ile temasta olan tüm bireylere uygulanması gerekmektedir. Bu bireylerin semptomatik olmaları şart değildir, yine de tedavi edilmeleri gerekir.

### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>15,21</sup>:

İlaç	Dozlam
İvermektin	200 µg/kg, tek doz (bir-iki hafta sonra bir doz daha verilmelidir.)
Krotamiton	Standart bir tedavi protokolü yoktur. İlk uygulamadan bir gün sonra ikinci uygulama yapılmalıdır. Son uygulama yani ikinci uygulamayı takiben iki gün sonra yıkanmalıdır. Bazı tedavi protokollerinde beş-yedi güne kadar uygulama vardır.
Permetrin	Uygulandıktan 8-14 saat sonra yıkanılmalıdır. Tercihen gece yatmadan önce uygulanabilir.
Sülfür	Sülfür krem, gece yatmadan önce uygulanmalı ve tedaviye ardışık üç gün devam edilmelidir.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Uyuzda tedavinin ardından hastanın temiz kıyafet ve yatak kullanması, hastanın temasta bulunduğu eşyalar mümkünse 50°C'de yıkanması veya en az üç gün plastik bir torbada bekletildikten sonra kullanılması önerilmektedir. Plastik torbada üç gün bekletilmesi, akarların insan temasının kesilmesi durumunda ölmesi nedeniyle yapılmaktadır.

4

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

Topikal tedavi kararı verilen hastalara bu tedavinin nasıl uygulanması gerektiği açıklanmalıdır. Tedavinin başarısı bu endikasyonda ilaç seçimi kadar ilacın doğru uygulanıp uygulanmaması ile de ilişkilidir.

Topikal tedavide, hastaların genel eğilimi muhtemelen yalnızca enfekte alanlara ilacı uygulamak şeklinde olacaktır. Hastaya verilen topikal tedavinin boyundan aşağı tüm vücut yüzeyine uygulanması gerekmektedir<sup>15</sup>. Hastanın ilacı tüm vücut yüzeyine, vücudun kıvrımlı –katlantı alanları, saçlı derisi, göbeği, tırnaklarının altındaki deri ve genital bölge de dahil olmak üzere uygulamasının gerektiği özellikle anlatılmalıdır. Çocuklarda ve yaşlı hastalarda ilacın yüze de uygulanması önerilmektedir<sup>4</sup>.

İlacın vücuda uygulanması bir başka kişi tarafından yapılacak ise eldiven giyilmesi önerilir. İlacın uygulayıcısı hastanın kendisi ise eller yıkanmamalıdır, yıkanır ise ilaç tekrar uygulanmalıdır. Bu, yıkanan her bölge için geçerlidir<sup>15</sup>.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Uyuzda topikal tedavinin yalnızca etkilenmiş bölgelere değil tüm vücuda uygulanması gerekmektedir.

### **AİK 6.ADIM:** Tedaviyi izleme

- **TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI**

Uyuzda tedavi hem hastaya hem de hastanın fiziksel temasta bulunduğu kişilere (asemptomatik dahi olsa) yapılmalıdır<sup>15</sup>. Yapılan tedavi yalnızca erişkin akarlara etkilidir, akar yumurtaları üzerine etkili değildir. Bu nedenle verilen ilk tedavinin ardından bir-iki hafta içerisinde tedavi tekrarlanmalıdır<sup>4</sup>.

Tedavinin bitirilmesinin ardından iki hafta sonra hastanın kontrol için çağrılması ve kür sağlanıp sağlanmadığını anlaşılması için mikroskopik değerlendirme yapılması önerilmektedir<sup>20</sup>.

Tedavinin etkililiği, ciltte yeni bir lezyon olmaması ve kaşıntının altıncı haftaya kadar ortadan kalkması ile öngörülebilmektedir<sup>15</sup>. Fakat etkili tedaviye rağmen kaşıntı iki haftaya kadar uzayabilir, altta yatan atopik bir durum bu süreyi daha da uzatabilmektedir<sup>4,6</sup>.

Tedavide başarısızlık durumunda öncelikle tedavinin uygulanışı kontrol edilmelidir. Bu aşamada hastanın ilacı sadece etkilenen bölgeye uygulamış olması ya da yetersiz bir uygulama söz konusu olabilmektedir ve bu da enfestasyonun tekrarlaması ile sonuçlanmaktadır<sup>15</sup>. Hastanın tedaviyi uygulayış biçiminin sorgulanması ve tedavinin uygulanışının yeniden anlatılması gerekmektedir.

Tedavi başarısızlığı ile sonuçlanan bir diğer durum ise hastanın fiziksel temasta bulunduğu hastaların tedavi edilmemesi ya da yetersiz tedavisi nedeniyle yeniden enfestasyon gelişme durumu olabilmektedir<sup>15</sup>. Bu durum da sorgulanmalı ve gereken yapılmalıdır.

Tanıdan emin olunduğu durumlarda tedavi başarısızlığı var ise K ilaç listesinden bir başka ilaç ile tedavi gerçekleştirilebilir.

Uyuzda kaşıntıya yönelik olarak ayrıca bir tedavi yapılabilir.

Bazı hastalarda kaşıntı nedeniyle cilt yüzeyinin hasarlanmasına bağlı olarak ikincil bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Bu tip durumlarda gram pozitif bakterilere yönelik yedi günlük sistemik (oral) tedavi düşünülebilir<sup>15</sup>.

Uyuzun nodüler formunda akarın eradikasyonu gecikebilir. Uyuzun bu formunda tedaviye topikal antiinflamatuvar ajanların da tedaviye eklenmesi gerekebilir<sup>21</sup>.

## KUTANÖZ LARVA MİGRANS

Kutanöz larva migrans, cilt içinde günde bir iki cm olacak şekilde hareket eden larvaların neden olduğu kaşıntılı cilt kabarıklıkları (*eruption*) olarak kendini göstermektedir<sup>5</sup>. Helmintik enfestasyonlardan biri olan kutanöz larva migranstaki larvalar nematoddur<sup>1</sup>. Kutanöz larva migrans kendini sınırlayan (*self-limiting*) özellik göstermektedir<sup>5,1</sup>.

### **AİK 1.ADIM:** Problemin tanımlanması

- **KUTANÖZ LARVA MİGRANS**

**Kutanöz larva migransta etkenler:** Kutanöz larva migransta etken, insan kancalı kurtları olabileceği gibi kedi ve köpek kancalı kurtları da olabilmektedir. Etkenler *Ancylostoma braziliense*, *A.caninum*, *A.ceyloanicum*, *Uncinaria stenocephala* ve *Bubostomum phlebotomum* olarak sıralanabilir<sup>1</sup>.

### **AİK 2.ADIM:** Terapötik hedefin belirlenmesi

- **ETKENİN ERADİKASYONU**

Kutanöz larva migrans genellikle kendini sınırlayan (*self-limiting*) karakterde olup yine genellikle birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşebilmektedir. Bu aşamada tedavi ile ne gibi yararlar sağlanabileceğinin bilinmesi tedavi kararının verilmesi açısından önemlidir. Kutanöz larva migransta tedavi, şiddetli ve uzun süreli olabilen kaşıntının (semptomatik) giderilmesi ve parazit yükünün azaltılması amacıyla yapılmaktadır. Şiddetli kaşıntının, cilt yüzeyinin hasarlanmasına neden olarak hasar ikincil enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlaması bakımından önemlidir<sup>22</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Kutanöz larva migransta klinik görünüm tipik (patognomonik) olduğu için tanı da klinik olarak konulmaktadır<sup>1</sup>. Etkenin izolasyonu olmaksızın tanı koyulduğu için yapılan tedavi de **ampirik** olmaktadır. Etkenin belirlenmesinin (mikroskopik incelemede larvaların görülmesi) ardından yapılan tedavi ise **kesin (definitive)** tedavi olmaktadır. Terapötik hedef etkenin eradikasyonuna yönelik olduğu için yapılan tedavi **radikal**dir.

Burada dikkat edilmesi gereken nokta etkenin eradikasyonu ile semptomların giderilebileceği ama yapılan tedavinin semptomatik olmadığıdır. Bu durum sadece bu endikasyon için geçerli olmayıp enfeksiyon hastalıkları içerisinde etkenin eradikasyonunun terapötik hedef olarak belirlendiği çoğu endikasyonda ikincil fayda olarak karşımıza çıkmaktadır.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.


Kutanöz larva migransta tedavi topikal ve sistemik yolla uygulanabilmektedir.

E-G-U-M	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
Puanlama:	%					



### Kutanöz larva migransta kullanılabilecek ilaçlar:



 Ülkemizde tiabendazol bulunmamaktadır. Ülkemizde albendazolün topikal formu da bulunmamaktadır<sup>7</sup>.

Albendazolün topikal kullanımı ile ilgili olarak tablet formundan nasıl hazırlanabileceğine ilişkin bilgiler, ilgili rehberlerde tarif edilmiştir. Bu tarifte albendazol tablet (400 mg ise üç adet tablet, 200 mg ise altı adet tablet) kırılarak vazelin (*petroleum jelly*) ile karıştırılır, bu karışım 1.2 g albendazol + 1.2 g vazelin içermektedir<sup>23</sup>.

**SUT:** Albendazol ayaktan raporsuz olarak tüm hekimlerce reçete edilebilir, geri ödemeye tabidir. İvermektin YDİ listesinde yer almaktadır.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Albendazol	İvermektin
<b>ETKİLİLİK</b> (Klinik iyileşme sağlama başarısı, enfeksiyonun tekrarlamasını önleyebilmesi gibi)			
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)			
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılamayacağı, kontrendike durumlar gibi)			
<b>MALİYET</b>			
<b>TOPLAM</b>			

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

İvermektin, kutanöz larva migrans tedavisinde onaylı endikasyon değildir. Onaysız endikasyon (off-label) olarak kullanılmaktadır.

7

İvermektin ile albendazolün karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, ivermektinin albendazolden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada tek doz ivermektin alan hastaların tamamında iyileşme görülmüş ve enfeksiyon tekrarlamamıştır. Tek doz albendazol (400 mg) alan hastalarda ise tedaviye cevap alınamayan hastaların yanı sıra tedaviye cevap veren hastaların bir bölümünde tedavi sonrası 11. günde enfeksiyonu tekrarı gerçekleşmiştir<sup>24</sup>.

Topikal albendazol tedavisi ile ilgili iki çocuk hastanın yer aldığı vaka raporunda, bir hafta içinde cilt lezyonlarının kaybolduğu ve iki aylık takipte tekrarlama olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte vücudun başka bölgelerinde kutanöz larva migrans tespit edilmiş ama bu tedavi başarısızlığından ziyade yeniden enfekte olma durumu olarak düşünülmüştür. Genel olarak sistemik (oral) tedaviye uygun olmayan hastalarda topikal tedavi düşünülebilir<sup>23</sup>.

Albendazol ve ivermektinin gebelik kategorisi C'dir. Kendini sınırlayıcı nitelikte bir enfeksiyon olduğu için gebelerde bu iki ilacın da kullanılması önerilmemekte, gebelerde semptomatik tedavi verilmesi tavsiye edilmektedir<sup>22</sup>.

İvermektin ile ilgili uyarılar uyuz tedavisinde belirtildiği gibi geçerlidir (15 kg-5 yaş altı kullanılmaması uyarısı)<sup>22</sup>.

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>7</sup>:

İlaçlar-27.05.2018	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)
Albendazol	400 mg (60 tab): <b>74,72 TL</b> 400 mg (3 tab): <b>6,54 TL</b> 200 mg (40 tab): <b>33,46 TL</b> 200 mg (6 tab): <b>6,54 TL</b>
İvermektin	3 mg (20 tab): <b>108,75 TL-YDİ</b>

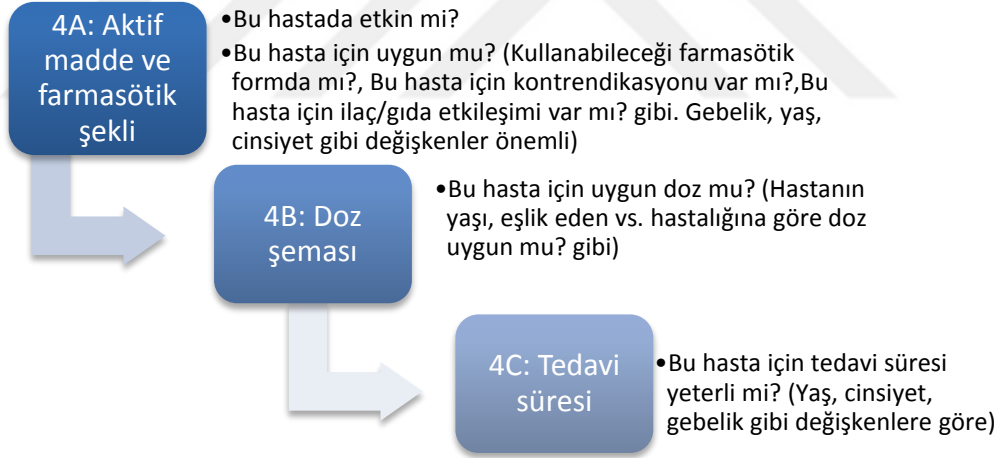
İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Albendazol						
İvermektin						

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Kutanöz larva migrans kendini sınırlayıcı niteliktedir, bu nedenle ilacı tolere edemeyen kişilerde semptomatik tedavi düşünülebilir. Yine topikal tedavi de bu hastalar için uygun olabilir<sup>22</sup>.



#### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>1,22,25</sup>:

İlaç	Dozlam
Albendazol	400 mg/gün, günde bir defa, üç gün (birden fazla ve daha geniş alanda lezyonu olan hastalarda tedavi yedi güne uzatılabilir.) <60 kg 15 mg/kg'dan doz hesaplanmalı ve günlük 800 mg'yi geçmediğinden emin olunmalıdır. Topikal kullanım: 8 saatte bir, 7-10 gün olarak önerilmektedir
İvermektin	200 µg/kg, günde bir defa, bir ya da iki gün

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME**

İvermektin kullanımı öncesi ve sonrası iki saat gıda alımından kaçınılması önerilmektedir<sup>22</sup>.

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

- **TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI**

Tedavi ile lezyonların kaybolması ve kaşıntının azalması beklenmektedir. Verilen tedavi ile 10 güne kadar iyileşme beklenmektedir. Tek doz ivermektin ile tedavi edilen hastalarda 10 güne kadar herhangi bir düzelme olmadığı takdirde ikinci doz verilebilir<sup>22</sup>. İkinci doza rağmen düzelme görülmeyen hastalarda ise alternatif ilaca geçilmesi düşünülmelidir.

**KAYNAKLAR**

1. Tan, H.-H. & Goh, C.-L. Parasitic skin infections in the elderly: Recognition and drug treatment. *Drugs and Aging*. **18**, 165–176 (2001).
2. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
3. Goldstein, A. O. & Goldstein, B. G. Pediculosis pubis and pediculosis ciliaris. *UpToDate*. 1-14 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/pediculosis-pubis-and-pediculosis-ciliaris>> (son erişim tarihi: 30.04.2018)
4. Schlossberg, D. *Clinical Infectious Disease*. Cambridge University Press (2015). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
5. Ash, M. M. & Phillips, C. M. Manifestations. *N C Med J* **77**, 350–354 (2016).
6. Gunning, K., Pippitt, K., Kiraly, B. & Sayler, M. Pediculosis and scabies: treatment update. *Am. Fam. Physician* **86**, 535–541 (2012).
7. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
8. CDC. Ectoparasitic Infections - 2015 STD Treatment Guidelines. at

<<https://www.cdc.gov/std/tg2015/ectoparasitic.htm>>

9. Goldstein, A. O. & Goldstein, B. G. Pediculosis corporis. *UpToDate*. 1-34 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/pediculosis-corporis> > (son erişim tarihi: 30.04.2018).
10. Chalke, H. D. Pediculosis Capitis. *Lancet* **269**, 590 (1957).
11. Devore, C. D. & Schutze, G. E. Head Lice. *Pediatrics* **135**, e1355–e1365 (2015).
12. Uhari, M. Permethrin (PER) plus trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) was better than PER but not TMP/SMX for head lice infestation in children. *Evid. Based. Med.* **6**, 152–152 (2001).
13. Meinking, T. L. *et al.* An observer-blinded study of 1% permethrin creme rinse with and without adjunctive combing in patients with head lice. *J. Pediatr.* **141**, 665–670 (2002).
14. Hipolito, R. B., Mallorca, F. G., Zuniga-Macaraig, Z. O., Apolinario, P. C. & Wheeler-Sherman, J. Head lice infestation: single drug versus combination therapy with one percent permethrin and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pediatrics* **107**, E30 (2001).
15. Ministry of Health Malaysia. *Guideline for management of scabies in adults and children*. 1-20 (2015).
16. Strong, M. & Johnstone, P. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000320 (2007).
17. Johnstone, P. P. & Strong, M. Scabies. *BMJ Clin Evid* **22**, 1–12 (2008).
18. Currie, B. J., Harumal, P., McKinnon, M. & Walton, S. F. First Documentation of In Vivo and In Vitro Ivermectin Resistance in *Sarcoptes scabiei*. *Clin. Infect. Dis.* **39**, e8–e12 (2004).
19. Andriantsoanirina, V. *et al.* Molecular survey of knockdown resistance to pyrethroids in human scabies mites. *Clin. Microbiol. Infect.* **20**, O139–O141 (2014).
20. Salavastru, C. M., Chosidow, O., Boffa, M. J., Janier, M. & Tiplica, G. S. European guideline for the management of scabies. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **31**, 1248–1253 (2017).
21. Goldstein, A. O. & Goldstein, B. G. Scabies: management. *UpToDate*. 1-15 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/scabies-management> > (son erişim tarihi: 30.04.2018).
22. Sunderkötter, C. *et al.* S1 guideline diagnosis and therapy of cutaneous larva migrans (creeping disease). *JDDG - J. Ger. Soc. Dermatology* **12**, 86–91 (2014).
23. Caumes, E. Efficacy of Albendazole ointment on cutaneous larva migrans in 2 young children. *Clin. Infect. Dis.* **38**, 1647–1648 (2004).
24. Caumes, E. *et al.* A randomized trial of ivermectin versus albendazole for the treatment of cutaneous larva migrans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **49**, 641–4 (1993).
25. Weller, P. F. & Leder, K. Hookworm-related cutaneous larva migrans. *UpToDate*. 1–25 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/hookworm-related-cutaneous-larva-migrans> > (son erişim tarihi: 30.04.2018).

## 9.DİFTERİ ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Gram pozitif bir bakteri olan *Corynebacterium diphtheriae*'nın neden olduğu, sıklıkla solunum yollarını ve deriyi tutan bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>1</sup>. Difteri kelimesi Yunanca kökenli olup hastalığın karakteristik özelliği olan farinksteki sert membranı (zarı) tanımlamaktadır. Difterinin İngilizce karşılığı "leather" iken, Türkçe'de ise meşin, kösele anlamında kullanılan deri kelimesi olmaktadır<sup>2</sup>.

Difteri, bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde olup ülkemizde difteri aşılması 1937'den beri yapılmaktadır<sup>3,4</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Difteride sınıflandırma, hastalığın klinik görünümüne göre yapılabilmektedir. Burada difteri invazif olan ve invazif olmayan olmak üzere ikiye ayrılabilir. İnvazif olmayan difteri genellikle toksin salgılayan, invazif difteri ise genellikle toksin salgılamayan suşlar nedeniyle meydana gelmektedir<sup>2</sup>. Difteride yapılan bir diğer sınıflandırma ise tutulum yerine göre olmaktadır. Solunum yolu difterisi kendi içinde burun difterisi, faringotonsiller difteri, laringeal ve trakeobronşial difteri olarak ayrılmaktadır. Deri difterisi ve konjonktiva, vajina, kulak gibi diğer yerlerde görülen difteriler de tutulum yerine göre yapılan sınıflandırma içerisinde yer almaktadır<sup>1,2</sup>.

**Kapsam:** Difteri Ulusal ÇEP'te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>5</sup>. Difteri toksinlerinin emilimi özellikle kalp, sinir sistemi ve böbrekleri etkileyen komplikasyonlara neden olabilmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam "solunum yolları difterisi" olarak belirlenmiştir.

---

\* Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

## SOLUNUM YOLU DİFTERİSİ

Solunum yolu difterisi, genellikle toksin salgılayan suşlar ile meydana gelen ve solunum yollarını tıkayabilmesi nedeniyle de ölümcül boyutlara ulaşabilen bir enfeksiyondur. Toksin salgılayan suşlar, sistemik düzeyde komplikasyonlara neden olabilmesi yönüyle de önemlidir<sup>1</sup>.

### **AİK 1.ADIM:** Problemin tanımlanması

- *SOLUNUM YOLU DİFTERİSİ*

Yazının kalan kısmında kısaca difteri olarak ifade edilecektir.

**Difteride etkenler:** Difteriden sorumlu etken toksin üreten *Corynebacterium diphtheriae*'dir. Nadir de olsa toksin üreten *C.hemolyticum*, *C.pseudotuberculosis* ve *C.ulcerans* etken olabilmektedir<sup>1</sup>.

### **AİK 2.ADIM:** Terapötik hedefin belirlenmesi

- *BAKTERİNİN ERADİKASYONU*

Difteri tedavisinde terapötik hedef bakterinin eradikasyonu olarak belirlenmiştir. Bu terapötik hedefin başarılması ile elde edilecek ikincil yararlar bakıldığında; bakterinin elimine edilmeye başlanmasıyla toksin üretiminin azalması ve sonlanması, bölgesel enfeksiyonun iyileşmesi ve bulaşıcılığın önlenmesi olarak sayılabilir<sup>2</sup>.

Difterinin genel olarak invazif olmayan bir enfeksiyon olması ve toksin yoluyla lokal olan enfeksiyonun sistemik düzeye taşınabilmesi nedeniyle toksinin etkisiz hale getirilmesi (nötralizasyonu), enfeksiyonunun ilerleyişini durdurmak adına elzemdir<sup>2</sup>. Burada toksinin etkisiz hale getirilmesi terapötik olarak hedeflenebilmekte birlikte

enfeksiyonun ana tedavisi olmamaktadır. Bu nedenle burada difteri için terapötik hedef bakteri eradikasyonu olarak belirlenmiş olup tedavisi için antibakteriyel ilaç seçimi yapılacaktır. Difteri antitoksini tedavisinin yapılacak olan antibakteriyel tedaviyi desteklediği ve enfeksiyonun ilerleyişini durdurabilmesi için elzem olduğu unutulmamalıdır.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Difteride tedavi, laboratuvar sonuçları beklenmeden, laboratuvar için materyalin alınmasının hemen ardından **ampirik** olarak başlanmaktadır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için yapılan tedavi aynı zamanda **radikal**dir.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Difteri antitoksini, kanda bulunan serbest toksinin etkisiz hale getirmesi ve böylece hastalığın kötüleşmesini önlemek adına önemlidir<sup>6</sup>. Difteri toksini vücuttaki tüm hücreleri etkilemekle birlikte kalp (miyokardit), sinir sistemi (demyelinizasyon) ve böbrekler (tübüler nekroz) bu etkilerin en belirgin olduğu yerlerdir. Difteri toksininin etki mekanizmasından kısaca söz edilecek olursa, toksinin neden olduğu ana olay memeli hücrelerinde protein sentezinin inhibe edilmesidir. Bu olay, transfer RNA translokaz olan “uzama faktörü 2 (*elongation factor 2*)” aktivasyonunu önleyerek (*inactivation*) haberci RNA ve transfer RNA etkileşimini önlemek ve böylece protein sentezinin inhibisyonu şeklinde gerçekleşmektedir<sup>2</sup>.



Alanyazında ve klinik rehberlerde difteri antitoksini tedavisi ile antibakteriyel tedavinin beraber yapılmasını önerilmektedir. Antitoksin tedavisi ile ilgili önemli bir husus antitoksinin kanda serbest bulunan toksini (hücre içine girmiş olan toksine etki göstermemektedir.) etkisiz hale getirmesi nedeniyle klinik olarak difteri tanısı konulur konulmaz antitoksinin temin edilip uygulanmasıdır. Difteri antitoksininin en kısa zamanda uygulanması ile daha az hücre toksine maruz kalacak ve bahsi geçen komplikasyonların (miyokardit, tübüler nekroz, demiyelinizasyon) gelişmesi engellenmiş olacaktır<sup>2</sup>. Ülkemizde difteri antitoksininin ticari olarak bulunmamasına<sup>7</sup> rağmen illerde bulunan Sağlık Müdürlükleri'nden temin edilebileceği ifade edilmektedir<sup>8</sup>. Difteri antitoksin dozlam tablosu AİK 4.adımda verilecektir. Bahsedildiği gibi antitoksinin doğrudan hastalık üzerine tedavi edici etkisi bulunmamakla birlikte hastalığın kötüleşmesini önleyebilmektedir. Burada yalnızca antibakteriyel tedavi seçimi üzerinde durulacaktır.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Solunum yolu difterisinde kanda bulunan serbest toksinin emilimi sonucunda özellikle kalp, sinir sistemi ve böbrekler başta olmak üzere bölgesel/lokal düzeyde olan bir enfeksiyonun sistemik düzeye taşınması söz konusudur. Bu nedenle solunum yolu difterisinde tanının klinik olarak konulmasının ardından en kısa zamanda difteri antitoksin uygulanması gerekmektedir.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

### Difteride kullanılabilen ilaç grupları:



Difteri tedavisi için etkili olabilecek diğer ilaçlar (örneğin klindamisin, rifampisin ve tetrasiklin) da bulunmasına rağmen, rehberlerde ve literatürde belirli ilaçlar üzerinde durulmaktadır<sup>1,2,9</sup>.

### Difteride kullanılabilen grup içi ilaçlar:



Difteri tedavisinde rehber ve literatürde makrolidler içerisinde sadece eritromisine yer verilmekte, nedeni ile ilgili olarak herhangi bir açıklama bulunmamaktadır<sup>1,2,6,9</sup>. Burada yalnızca oral formülasyonları olan ilaçlar için E-G-U-M değerlendirmesi yapılacaktır.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Eritromisin	Penisilin V
C.diphtheria üzerine etkililik			
Lokal semptomların azaltılması üzerine etkililik (faringeal membranın ortadan kalkması dahil)			
Taşıyıcılığın önlenmesi			
Bulaşıcılığın engellenmesi			
<b>TOPLAM</b>			

Difteri tedavisinde kullanılan antibakteriyeller ilaçların lokal semptomlar ve ateşin düşmesi üzerinde etkililiklerinin eşdeğer olduğu, bununla birlikte taşıyıcılığın

önlenmesi hususunda eritromisin az da olsa penisilinlere üstün olduğu kabul edilmektedir<sup>2</sup>.

<b>GÜVENLİLİK</b> (Karşılaştırmalı yapınız)	<b>Puan %</b>	<b>Eritromisin</b>	<b>Penisilin V</b>
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler			
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki			
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı			
Alerji durumu*			
<b>TOPLAM</b>			

Yan etkiler açısından bakıldığında eritromisin ile ilgili temel problem gastrointestinal yan etkilerdir, bu da hastanın uyuncunu bozmaktadır<sup>2</sup>.

<b>UYGUNLUK</b> (Karşılaştırmalı yapınız)	<b>Puan %</b>	<b>Eritromisin</b>	<b>Penisilin V</b>
Her popülasyonda kullanılabilmesi			
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu			
İlaç etkileşimi varlığı			
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)			
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi			
Kontrendike olduğu durumlar			
<b>TOPLAM</b>			

Solunum yolu differisinde uygunluk ölçütü içerisinde dikkat edilmesi gereken ve diğer endikasyonlardan ayrılabilen bir husus oral-parenteral tedavi seçiminin hastanın kliniğine göre yapılacak olması nedeniyle parenteral-oral tedavi arası geçişlerin olabileceğidir<sup>9</sup>.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Eritromisin	Penisilin V
Toplam tedavi maliyeti			
<b>TOPLAM</b>			

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>7</sup>:

İlaçlar	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Eritromisin</b> 29.03.2018	500 mg (20 tab): 5,10 TL (YDİ)	YOK	YOK
<b>Penisilin G</b> 05.06.2018	YOK	YOK	Benzatin penisilin G 2.400.000 IU (1 flakon): <b>11,38 TL</b> Benzatin penisilin G 1.200.000 IU (1 flakon): <b>11,38 TL</b> Penisilin G potasyum 1.000.000 IU (1 flakon): <b>3,53 TL</b> Penisilin G potasyum 500.000 IU (1 flakon): <b>3,17 TL</b>
<b>Penisilin V</b> 05.06.2018	Benzatin penisilin V 1.000.000 IU (24 tab): <b>15,56 TL</b> Penisilin V potasyum 1.200.000 IU (20 tab): <b>25,48 TL</b>	Benzatin penisilin V 400.000 IU/5 ml (160 ml): <b>19,39 TL</b> Benzatin penisilin V 400.000 IU/5 ml (80 ml): <b>11,61 TL</b> Penisilin V potasyum 300.000 IU/5 ml (150 ml): <b>25,47 TL</b>	YOK

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Eritromisin YDİ listesinde.

## K İlaç Listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Eritromisin						
Penisilin G						
Penisilin V						

### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

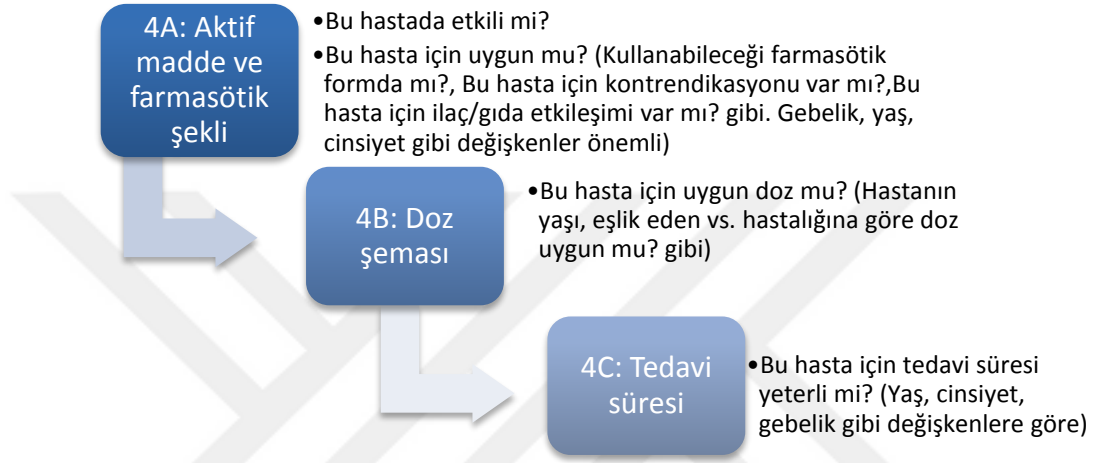
- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Solunum yolu difterisinde, solunum yollarının tıkanabilmesi söz konusu olmakta ve bu durum ölümcül boyutlara ulaşabilmesi nedeniyle önemli olmaktadır. Bu konuda bir diğer önemli husus ise hastanın yutkunamaması nedeniyle oral tedavi uygulanamamasıdır. Bu nedenle oral-parenteral ilaç seçimi hastanın kliniğine uygun olarak verilmelidir<sup>9</sup>.

## İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>9</sup>:

İlaç	Dozlam
Eritromisin	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Parenteral tedavi-çocuk:</b> 15-25 mg/kg, 6 saatte bir (her bir doz 1 g'yi geçmeyecek şekilde), 14 gün</li><li>• <b>Parenteral tedavi-erişkin:</b> 15-25 mg/kg, hesaplanan doz dörde bölünerek 6 saatte bir (her bir doz 4 g'yi geçmeyecek şekilde), 14 gün</li><li>• <b>Oral tedavi-çocuk:</b> 15-25 mg/kg, 6 saatte bir (her bir doz 1 g'yi geçmeyecek şekilde), 14 gün</li><li>• <b>Oral tedavi-erişkin:</b> 500 mg-1 g, 6 saatte bir (günlük maksimum doz 4 g'yi geçmeyecek şekilde)</li></ul>
Penisilin G (sadece i.v.)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Çocuk:</b> 50.000 ünite/kg, 12 saatte bir, 14 gün</li><li>• <b>Erişkin:</b> 50.000 ünite/kg (her bir doz en fazla 1.2 milyon ünite olacak şekilde), 12 saatte bir, 14 gün</li></ul>
Penisilin V (sadece oral)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Çocuk:</b> 15 mg/kg (her bir doz 500 mg'yi geçmeyecek şekilde), her 6 saatte bir, 14 gün</li><li>• <b>Erişkin:</b> 500 mg, her 6 saatte bir, 14 gün</li></ul>

Difteri tedavisi 14 günden az olmamalıdır. Her ne kadar burada tüm ilaçlar için 14 günlük tedavi yazılmış olsa da tedavisi parenteral olarak başlayan hasta yutkunabilir hale geldiğinde oral tedaviye geçilerek tedavinin 14 güne tamamlanması gerekmektedir<sup>9</sup>. Burada önemli olan toplam tedavi süresinin 14 günden az olmamasıdır. Tedavi süresince oral ve parenteral tedaviler arasında geçişler yapılabilir.



Difteri antitoksini ile ilgili olarak, antitoksinin atlardan elde edilmesi nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonları (özellikle anafilaksi) görülebilmektedir<sup>10</sup>. Bu nedenle kimi kaynaklar antitoksinin hastane şartlarında uygulanması gerektiğini belirtmektedir<sup>9</sup>. Alerjik reaksiyonların görülme yüzdesi hastaların %5-%20 arasında değişmekte olup şiddeti de yine değişkenlik göstermektedir<sup>10</sup>. Uygulama öncesi duyarlılık testinin yapılması ve anafilaksi riskine karşı adrenalinin hazırda tutulması gerekmektedir<sup>10</sup>.

#### KLİNİK GÖRÜNÜM-ANTİTOKSİN DOZU TABLOSU<sup>11</sup>:

KLİNİK GÖRÜNÜM	ANTİTOKSİN DOZU
Nazofaringeal hastalık	40.000-60.000 ünite
Faringeal veya laringeal hastalık (≤ 2 günlük vakalar) (deri difterisinde endike olan vakalarda da doz aynıdır.)	20.000-40.000 ünite
Yaygın hastalıkta ≥ 3 günlük vakalar veya boyunda belirgin şişlik olan vakalar	80.000-100.000 ünite
Erişkin ve çocuk dozu aynıdır.	

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

• *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

• *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Difteri tedavisini tamamlayan hastada tedavi başarısının ölçüsü, tedavi bitimini takip eden ikinci haftada alınan kontrol kültürünün negatif olduğunun gösterilmesidir<sup>1</sup>. Buna dayanak olarak ise tedavi sonrası ikinci haftada alınan kültürlerin yaklaşık %20'sinde kültür pozitifliğinin devam ettiği yani hastaların 1/5'inin taşıyıcı olduğunun tespit edilmesidir<sup>12</sup>. Bu nedenle difteri tedavisini tamamlayan hastaların tedavi bitiminde iki ardışık kültür sonucunun negatif çıktığının gösterilmesi önerilmektedir<sup>6</sup>.

Enfeksiyonun bulaşıcılığı nedeniyle, hastaların izolasyonu önerilmektedir. Bulaşıcılığın antibakteriyel tedavinin ikinci gününde genellikle ortadan kalktığı kabul edilmektedir<sup>6</sup>.

Difteride antibakteriyel tedavide klinik iyileşme yeterli değildir, etkenin eradikasyonu ve bulaşın önlemesi elzemdir. Bu açıdan diğer endikasyonlardan farklı olarak klinik iyileşmenin gözlenmesi yerine kültür ile etkenin eradike edildiği gözlenmelidir<sup>9</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Barroso, L. F. & Pegram, P. S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria. *UpToDate*. (2011). at < <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria>> (son erişim tarihi: 30.03.2018)
2. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition 1, (2009).

3. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at <  
<https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcd13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
4. Milli Pediatri Derneği. Ülkemizde güncel aşılama. (2013). at  
<<http://millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/asilama.pdf>>
5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Corynebacterium diphtheriae. Epidemiol. Prev. Vaccine Prev. Dis. 13th Ed.* 107–118 (2015).
7. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.* (2018).
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü & Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Difteri Hastalığının Kontrolü için Saha Rehberi* (Ankara, 2003).
9. Thomas, J. & Ntshoe, G. *Diphtheria : NICD recommendations for diagnosis , management and public health response Guidelines\_Diphtheria\_20160322\_v2.3.* 1–19 (2016).
10. Kimberlin, D. W. *Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* (2015).
11. CDC. Expanded Access Investigational New Drug ( IND ) Application Protocol : Use of Diphtheria Antitoxin ( DAT ) for Suspected Diphtheria Cases IND Sponsor : Centers for Disease Control and Prevention ( CDC ) Protocol CDC IRB # 4167 BB IND 11184 This IND proto. 0–17 (2016).
12. Kansas Disease Investigation Guidelines. *Diphtheria Investigation Guideline.* (2009).



## 10.DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLAR ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Döküntülü hastalıklar, genellikle çocukluk çağında görülen ve genellikle ateşin eşlik ettiği enfeksiyöz hastalıklar olarak bilinmektedir. Vücutta döküntüye neden olabilecek birçok etmenin olduğu bilinmekle birlikte burada “döküntülü hastalık” olarak ifade edilmesi nedeniyle döküntü ile seyreden enfeksiyon hastalıkları anlaşılmalıdır ve özellikle çocukluk çağında görüldüğü bilinen enfeksiyon hastalıkları bu gruba dahil edilmektedir.

**Hastalığın sınıflandırması:** Çocukluk çağında döküntülü hastalıklar altı gruba ayrılarak değerlendirilmektedir. Özel olarak adlandırılmış bu altı grup<sup>1</sup>:

- **Birinci hastalık:** Kızamık veya Rubeola
- **İkinci hastalık:** Streptokoksik kızıl ateşi
- **Üçüncü hastalık:** Kızamıkçık veya Rubella
- **Dördüncü hastalık:** Filatov-Dukes Hastalığı
- **Beşinci hastalık:** Eritema infeksiyozum
- **Altıncı hastalık:** Ekzantema subitum (Roseola)

Burada dördüncü hastalık ile ilgili olarak güncelleme söz konusudur. Dördüncü hastalığın yeni bir hastalık olmaktan ziyade S.aureus ile ilişkili olduğu ve kızıl ateşi çeşidi olarak kabul edilebileceği yönündedir<sup>1</sup>. Çocuklarda görülebilen diğer ateşle seyreden döküntülü hastalıklar içerisinde sıklıkla karşılaşılan meningokoksemi, Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu, suçiçeği gibi enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır.

**Kapsam:** Çocukluk çağı döküntülü hastalıklarında, hastalık etkenlerinin çoğunlukla viraldir ve özgün bir tedavisi yoktur. Viral etkenli bu hastalıklarda destek tedavisi ve/veya semptomatik tedavi ile hastalığın kendiliğinden iyileşmesi gerekebilir, komplikasyonlar açısından hastanın takibi önemlidir.

Bakteriyel etkenli döküntülü hastalıklar ise çok az sayıdadır ve bunların antibakteriyel tedavi gerekmektedir. Döküntülü hastalıklar Ulusal ÇEP'te TT ve K grubu içerisinde yer almaktadır<sup>2</sup>. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam “**kızıl ateşi**” olarak belirlenmiştir.

## **KIZIL ATEŞİ**

Kızıl ateşi, genellikle streptokoksik bir enfeksiyonu (tonsillofarenjit, piyoderma, puerperal sepsis gibi) takiben gelişen, deride görülen kırmızı döküntüler nedeniyle de bu ismi alan bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>3</sup>. Günümüzde görülme sıklığı azalmış olsa da salgınlar yapabildiği bilinmektedir<sup>4</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• *KIZIL ATEŞİ*

**Kızıl ateşinde etkenler:** Kızıl ateşinde etken GABHS'dir. Bu klinik durum GABHS'nin salgıladığı eritrojenik toksin nedeniyle görülmektedir<sup>5</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• *AKUT ROMATİZMAL ATEŞ  
GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ*

Kızıl ateşinde tedavi ile semptomatik olma süresi kısaltılabilir, bulaşıcılık ve gelişmesi muhtemel komplikasyonlar engellenebilir<sup>3</sup>. Tedavi ile sağlanacak bu yararlar içerisinde “Tonsillofarenjit” endikasyonu çalışmasında daha ayrıntılı açıklandığı gibi akut romatizmal ateş (ARA) gibi sekel bırakabilen bir komplikasyonun engellenmesi büyük önem arz etmektedir. Bakteri eradikasyonu ile bahsi geçen faydalar

sağlanabilmesine rağmen terapötik hedef olarak bakteri eradikasyonu belirlenmemiştir. Bunun nedeni ise tedavi ile asıl hedeflenen bakterinin eradikasyonundan ziyade bakterinin varlığı nedeniyle ortaya çıkabilmesi muhtemel ARA gibi bir komplikasyon nedeniyle tedavi yapılması gerektiğinin vurgulanmasıdır. Konuyla ilgili daha ayrıntılı açıklamalar "Tonsillofarenjit" endikasyonu içerisinde yer almaktadır.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Kızıl ateşinde tanı genellikle klinik olarak yapılmaktadır. Etken izole edilmeden tedaviye başlandığı için yapılan tedavi **ampirik** olmaktadır. Tanıdan emin olunamadığı durumlarda etkenin izolasyonu gerçekleştirilmekte, bu durumda yapılan tedavi **kesin (definitive)** olacaktır. Uygulanması muhtemel tedavi her iki durumda da bakterinin eradikasyonunu sağlayacağı için tedavi aynı zamanda **radikal** olmaktadır.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etklilik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

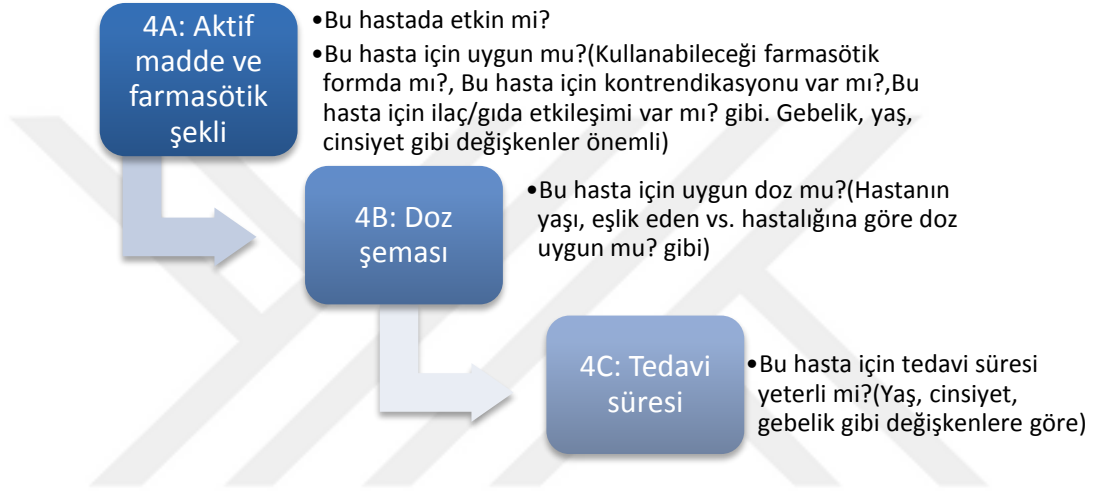
Kızıl ateşinde verilecek tedavi, GABHS tonsillofarenjitinden farklı değildir. GABHS tonsillofarenjitinde terapötik hedef ARA'nın önlenmesi olarak belirlenmiş olup burada da ARA gelişimi riski bulunmaktadır, bu nedenle ilaç seçimi aşamasında da seçim için kullanılan kriterler benzer olacaktır. Bu nedenle burada K ilacı/tedavisi seçimi tekrarlanmayacaktır.

## AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

Hastanın tanısı klinik olarak konulacak ise “Tonsillofarenjit” endikasyonunda bahsedilen Centor Kriterlerinden faydalanılabilir<sup>4</sup>.



Kızıl ateşinde verilecek ilaçlara ait dozlam tablosu için GABHS tonsillofarenjiti tablosu kullanılabilir, dozlam ayındır.

## AİK 5.ADIM:

Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

## AİK 6.ADIM:

Tedaviyi izleme

- **TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI**

Antibakteriyel tedavi ile semptomatik iyileşme, bulaşıcılığın ortadan kalkması, ARA gelişiminin ve süperatif komplikasyonların önlenmesi beklenmektedir. Antibakteriyel tedavi ile semptomatik düzelmenin üçüncü-dördüncü günde görülebileceği bildirilmektedir<sup>6</sup>. Tedaviye başladıktan bir gün sonra bulaşıcılığın ortadan kalktığı düşünülmektedir<sup>7</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Weisse, M. E. Department of medical history The fourth disease , 1900 – 2000. **357**, 88–91 (2001).
2. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
3. Brinker, A. Scarlet Fever. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1972–1972 (2017).
4. Basetti, S., Hodgson, J., Rawson, T. M. & Majeed, A. Scarlet fever: A guide for general practitioners. *London J. Prim. Care (Abingdon)*. **9**, 77–79 (2017).
5. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
6. Pichichero, M. E., Sexton, D. J., Edwards, M. S. & Bond, S. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis. *UpToDate*. 1–18 (2017). at <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-tonsillopharyngitis>> (Son erişim tarihi: 30.11.2017)
7. Yıldız, İ. & Ünüvar, E. Çocuklarda streptokoksik tonsillofarenjit. *ANKEM Derg.* **26**, 100–103 (2012).

## 11.GASTROENTERİT ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Gastroenterit, GİS müköz membranlarının iltihabı olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Gastroenterit denilince, bu terim kapsamına giren klinik durumların ne olduğu ile alakalı olarak alanyazında görüş birliği olmadığı görülmektedir. Gastroenterit terimi kelime olarak (sonunda bulunan “-it” eki nedeniyle) iltihabı ifade etmektedir. Alanyazında gastroenterit kapsamına alınan klinik durumlar çok çeşitli olabilmekte ve bunların büyük kısmı iltihabi olmayan durumları içermektedir. Bu açıdan gastroenteriti ishal ve/veya kusma ile seyreden, ince bağırsağın iltihabi olmayan veya kalın bağırsağın (kolonun) iltihabi süreçte dahil olma eğilimi gösterdiği klinik durumlar olarak tanımlandığına rastlanmaktadır<sup>2</sup>. Burada terimsel ifadenin aksine iltihabi olmayan süreçlerin ve kolitin de tanım içerisinde yer aldığı görülmektedir.

Gastroenteritte genel yaklaşım olarak akut ishal ya da akut enfeksiyöz ishal ele alınmaktadır. Her ne kadar ishal gibi belirli ve tek bir semptom ifadesi kullanılsa da bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar da bu kapsam içerisine dahil edilmektedir<sup>3,4</sup>. Gastroenteritin akut enfeksiyöz ishal olarak ele alındığı kaynaklarda *Helicobacter pylori*, besin zehirlenmesi, antibiyotikle ilişkili ishal ve seksüel geçişli enterik enfeksiyonların içeriğe dahil edilmeyebildiği görülmektedir<sup>4</sup>. Bu açıdan bakıldığında özellikle besin zehirlenmeleri içerisinde ishal olmaksızın kusma ile seyreden klinik tabloların yer aldığı da dikkati çekmektedir.

Gastroenterit genel olarak, sistemik semptomların eşlik etmediği ve ana semptom olarak ishal ve/veya kusma ile seyreden sendromik<sup>2</sup> bir durum olarak değerlendirilebilmektedir. Semptomların karakteristiği ile beslenme (gıda) öyküsü, hayvan teması, seyahat öyküsü ve ilaç kullanım öyküsünün birleştirilmesi, gastroenteritin nedeni belirlemeye yönelik olarak yardımcı olabilecektir<sup>5</sup>. Besin zehirlenmesi de, her ne kadar gastroenterit başlığının dışında tutulsa da benzer terapötik yaklaşımları içerebilmesi nedeniyle gastroenterit ile beraber değerlendirilebilmektedir.

İshal, dışkı kıvamının yumuşaması ve/veya boşaltım sıklığının artması (günde  $\geq 3$  defa) ya da kısaca “bulunduğu kabın şeklini alabilen dışkı” olarak tanımlanmaktadır. Fakat boşaltım sıklığının artması eğer ki dışkı kıvamı normal ise ishal olarak değerlendirilmemelidir<sup>6-9</sup>. Dışkının kıvamına ve görünümüne göre standart bir tiplendirme yapabilmek için Bristol Dışkı Formu Ölçeği (BDFÖ)\* kullanılabilir. Bu ölçeğe göre tip 6 (kabarık düzensiz kenarlı, lapa gibi/peltemsi) ve tip 7 (sulu, katı parça bulunmayan) kıvam ve görünümündeki dışkı, ishal olarak kabul edilebilir<sup>10</sup>.

İshalin; dışkılama sıklığı, miktarı ve kıvamını içeren tanımı kullanışlı ve standardize gibi gözükse de özellikle çocuklarda yaş ve diyet değişkenleri göz önüne alındığında yanıltıcı bir tanım olabilmektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde dışkının yumuşak olması ve sıklığının artması (günde 8 kere gibi) beklenen bir durumdur, bu olguların ishal olarak değerlendirilmesi yanlış olacaktır<sup>11</sup>. İshal tanımı ile ilgili bir diğer husus ise, ishalin bu klasik tanımı ile ilgili alanyazında fikir birliğinin oluşmamış olmasıdır. Burada yer verdiğimiz tanım, DSÖ'ye ait olan ve alanyazında sıklıkla karşılaşılan tanımların birleşimidir<sup>12</sup>.

Gastroenterit, doğrudan olmamakla birlikte etkenleri ve kliniği nedeniyle bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde yer alabilmektedir<sup>13</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Gastroenteritler, etkenin kökenine göre viral, bakteriyel ve paraziter; belirtilerin görülme süresine göre ise akut ve kronik olarak ayrılabilir. Akut gastroenteritte semptomlar (kastedilen genellikle ishaldir.) 14 günden kısa süredir mevcuttur. Akut gastroenterit, iltihabi olan ve iltihabi olmayan olmak üzere ikiye ayrılabilir gibi iltihabi olan gastroenteritler içerisinde değerlendirilebilen invazif gastroenteritlerin de yer aldığı ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi ile üçe ayrılarak da incelenebilmektedir<sup>4</sup>.

---

\* “Bristol Dışkı Formu Ölçeği” görseline ulaşabilmek için arama motoruna “Bristol Stool Scale” ya da “Bristol Stool From Scale” yazmanız gerekmektedir.

† Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

İshal için görülme süresine göre bir ayırım yapılmaktadır. İki haftadan kısa süren ishal akut ishal, iki hafta ve üzeri ise kronik ya da inatçı (persistan) ishal olarak ifade edilmektedir<sup>14</sup>. İnatçı ishal, iki hafta-bir ay süren ishal iken kronik ishal için bu süre genellikle bir ayın üzerinde olmasıdır<sup>15</sup>. Tekrarlayıcı (rekürren) ishal ise ishalin düzelmesini bir diğer ifadeyle asemptomatik olmasını takip eden bir haftalık süreç sonrasında yeniden görülmesi (septomatik olması) olarak ifade edilir<sup>14</sup>.

İshali kaynaklandığı bölge olarak ince bağırsak tipi ve kalın bağırsak tipi ishal olarak ikiye ayırabiliriz. İnce bağırsak tipi ishalde daha çok BDFÖ tip 7 görünüm ve sıklık olarak az, miktar olarak çok dışkılama görülürken; kalın bağırsak tipi ishal kramplı, miktarca az fakat sıklık olarak çok sayıda dışkılama ile karşımıza çıkmaktadır<sup>8</sup>.

**Kapsam:** Gastroenteritler Ulusal ÇEP'te TT, A ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>16</sup>. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam, tanım bölümünde açıklanan “**akut enfeksiyöz gastroenterit**” olarak belirlenmiştir.

## AKUT ENFEKSİYÖZ GASTROENTERİT

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **AKUT ENFEKSİYÖZ  
GASTROENTERİT**

**Akut enfeksiyöz gastroenteritte etkenler:** Çocuklarda görülen akut enfeksiyöz gastroenterit vakalarının %70'i virüs kaynaklı olup bunların da büyük kısmı da rotavirüse bağlı gelişmektedir<sup>1,17</sup>. Rotavirüs özellikle 5 yaş altı çocuklarda akut enfeksiyöz gastroenteritin en sık nedenidir<sup>18</sup>. Norwalk virüs, astrovirüs, calicivirüs ve enterik adenovirüsler başta olmak üzere torovirüs, coronavirüs, picornavirüs ve pestivirüsler çocuklarda akut enfeksiyöz gastroenterit vakalarında tanımlanmış diğer



virüslerdir<sup>18</sup>. Çocuklarda akut enfeksiyöz gastroenterit olarak vakaların %10-20'si bakteriyel nedenli, %10'undan azı ise protozoidir/paraziterdir<sup>19</sup>. Erişkinlerde akut ishalde viral etkenler içerisinde adenovirüs, astrovirüs, norovirüs ve rotavirüs başta gelirken bakteriyel etkenler içerisinde Campylobacter, Clostridium difficile, E.coli, Salmonella, Shigella ve protozoal etkenler içerisinde ise Cryptosporidium, Cyclospora, Entamoeba ve Giardia ön planda olmak üzere diğer etkenler yer almaktadır<sup>20</sup>.

## AİK 2.ADİM: Terapötik hedefin belirlenmesi

• ....

Akut gastroenteritte terapötik hedefin belirlenmesi, tedavi şeklinin seçimi ile tedavi seçenekleri içerisinde seçim yapılmasını radikal olarak değiştirebilen ve bu endikasyonda akılcılığı belirleyen yegane unsurdur. Bu nedenle bu alan boş bırakılmıştır, kullanıcı uygun gördüğü terapötik hedefi belirleyebilir. Bu endikasyonda terapötik hedef, hasta özelinde de değişiklik gösterebilmektedir.

Belirlenebilecek terapötik hedefler arasında neler olabileceği ile ilgili olarak pediatrik hasta grubu göz önüne alındığında morbidite ve mortalitenin önlenmesi ön plana çıkan terapötik hedeflerden biridir. Yine enfeksiyon hastalıkları kapsamında kullanılan "etkenin eradikasyonu", bir diğer terapötik hedef olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik iyileşmenin sağlanması esasında hastanın hekimden temel beklentisi olarak ifade edilebilir. Semptomların giderilmesi de yine hastanın hekimden kısa süreli<sup>‡</sup> önemli beklentilerinden biri olup terapötik olarak hedeflenebilir. Bu terapötik hedeflere ulaşmayı sağlayabilen üç tedavi seçeneği ön plana çıkmaktadır.

<sup>‡</sup>Semptomların giderilmesinin kısa süreli bir istek olarak öngörülmüştür. Hasta o an için asemptomatik olmayı isteyebilir ama uzun dönemli olarak tekrar semptomatik hale gelmemeyi yani mümkünse kür elde edilmesini istemesi muhtemeldir.

### Akut gastroenterit için tedavi seçenekleri:



TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	

Antimikrobiyal tedavinin gerekli olduğu durumlar, iltihabın yer aldığı süreçler ile parazitlerin neden olduğu tablolar olarak genellenebilir<sup>2</sup>. Turist ishali, shigelloz, campylobacter enfeksiyonu (kampilobakteriyoz, *campylobacteriosis*) bakteriyel akut enfeksiyöz gastroenteritler içerisinde antimikrobiyal kullanımı gerektiren akut enfeksiyöz gastroenteritler içerisinde yer almaktadır<sup>21-23</sup>. Paraziter nedenler de yine etkene özel antiparaziter tedavi gerektiren tablolardandır<sup>2</sup>. Akut enfeksiyöz gastroenteritte viral etkenler söz konusu olduğunda genellikle kendini sınırlayıcı (*self limiting*) özellik ön plana çıkmakta ve kullanılacak antiviral bir ilaç bulunmamaktadır. Her ne kadar rotavirüse bağlı ishalde nitazoksanid kullanımının denendiği klinik çalışmalar<sup>5</sup> bulunsa da halen rutin klinik pratikte kullanımı mevcut değildir<sup>24,25</sup>. Akut enfeksiyöz gastroenteritte viral etkenler için antiviral kullanımı endikasyonu yoktur ama örneğin rotavirüs için aşılama, tedavi değil ama koruyucu bir tedbir olarak ön plana çıkmaktadır<sup>14</sup>.

<sup>5</sup> Nitazoksanidin rotavirüse bağlı gastroenteritteki etkisi hastalığın süresini kısaltması üzerinedir. Diğer viral etkenler üzerinde de bu türden bir etkisi gösterilir ve yarar-zarar oranı açısından yarar lehine bulgular ağırlıklı olur ise rutin kullanıma girebilme ihtimali bulunabilir<sup>24,25</sup>. Antimikrobiyal etki spektrumunda bakteriyel ve paraziter etkenlerin de bulunması gastroenteritte kullanım alanını genişletebilir, ampirik tedavide kullanımı gündeme gelebilir<sup>38</sup>.

Shigella için, şüphe ya da kültür sonuçları doğrultusunda antibakteriyel kullanımı önerilmektedir. Salmonella'ya bağlı akut gastroenterit olgularında ise klinik faydadan ziyade dışkı ile yayılımın engellenmesi amacıyla antibakteriyel kullanımı gündeme gelebilmektedir. E.coli için yalnızca enterotoksin salın/salınımı olan suşlar ile enfeksiyon varlığında antibakteriyel kullanımından söz edilebilir. Campylobacter gastroenteritinde ise tedavi dizanterik formda bulaşın engellenmesi gibi nedenlerle verilebilmektedir<sup>6</sup>.

Akut enfeksiyöz gastroenteritte ampirik antimikrobiyal tedavi, belirli durumlar haricinde önerilmemektedir. Bunun nedeni olarak ise etken kökeninin viral, bakteriyel ve paraziter olarak değişmesi, çoğunlukla viral etkenlerin ön planda olması, hastalığın genellikle kendini sınırlayıcı (*self limiting*) özellik göstermesi ve bu nedenle ampirik antimikrobiyal tedavinin etkililiğinden ziyade yan etkilerin ön planda olması, normal florayı da bozması ve ikincil enfeksiyonlara neden olabilmesi (örneğin C.difficile), bakteriyel direnç gelişimine yol açabilme potansiyeli, maliyet ve yine başta bahsedildiği gibi etken kökeninin ve spektrumunun geniş olması olarak sıralanabilir<sup>5</sup>. Bununla birlikte ampirik antimikrobiyal tedavi, seçili olgularda uygulanabilir.

Ampirik antimikrobiyal tedavinin önerildiği durumlar; şiddetli hastalık (şiddetli dehidratasyon, ateş, ishal sıklığının > 6 kere olması), invazif bakteriyel enfeksiyon bulgularının olması (kanlı ya da mukuslu ishal), komplikasyon riskinin yüksek olduğu hasta grubu (>70 yaş, immün yetmezlik, komorbiditelerinin olması), uzamış hastalık (> 7 gün ve semptomatik düzelme görülmemesi), geniş kitlelere hastalık bulaştırma ihtimali olan kişiler (yemek ile ilgili işlerde çalışan kişiler, bakım evinde gibi yerlerde çalışan kişiler gibi) olarak sıralanabilir<sup>5</sup>. Bununla birlikte hemolitik üremik sendrom (HÜS) riskini artırması nedeniyle antimikrobiyal tedavinin kullanılmaması gereken hastalar da bulunmaktadır. Örneğin enterohemorajik E.coli'de antimikrobiyal tedavisi HÜS riski artışına neden olmaktadır<sup>26</sup>.

Akut ishalin ampirik tedavisinde florokinolon ve makrolid grubu ilaçlar ön plana çıkmaktadır. Ayrıca özellikli durumlarda (antibiyotik kullanım öyküsü-C.difficile, gebe

ve semptomlar uygun ise-*Listeria monocytogenes*, bol sulu ishal ve endemik bölge, seyahat hikayesi gibi ihtimali artırıcı durumlar-*Vibrio cholera*) antimikrobiyal tedavi olası patojenleri de kapsamalıdır<sup>5</sup>.

İshal ile karakterize hastalıklar (özellikle pediatrik yaş grubunda), dehidratasyona bir diğer ifadeyle sıvı-elektrolit kaybına neden olabilmesi yönüyle önemlidir. Dehidratasyonun derecesine bağlı olarak ölümcül olabilmesi, ölümlerle sonuçlanmadığı durumlarda ise yine dehidratasyonun derecesine ve görülme süresine bağlı olarak büyüme ve gelişmeyi etkileyerek morbiditeye neden olabilmesi açısından dikkatli olunmalıdır<sup>2</sup>.

Dehidratasyon tespit edilen hastalarda (ki özellikle pediatrik hasta grubunda özel dikkat gerektirmektedir.), hidrasyonun sağlanması gerekir. Bu amaçla yapılan tedavi oral rehidratasyon terapisi/tedavisi (ORT), kullanılan sıvı (belirli standardizasyonları vardır.) ise oral rehidratasyon sıvısı (ORS) olarak bilinmektedir. ORT denilince, her ne kadar sadece rehidratasyon kastedilmekte ise de ORT, amacına göre iki faza ayrılarak uygulanmaktadır: Rehidratasyon fazı ve idame fazı<sup>27</sup>. ORS ile hedeflenen SGLT1 (Na-glikoz kotransporter 1) ve Na-aminoasit transporterı uyararak bağırsaktan Na emilimini sağlamaktır<sup>11</sup>. Bu yöntemin kullanılmasının nedeni, ince bağırsakta ishal ile seyreden hastalıklarda sodyum-glikoz kotransporterin sağlam kalması ve suyun sodyum ile glikoz varlığında ince bağırsak lümeninden emilebildiğinin gösterilmesidir<sup>5</sup>. Akut gastroenterit tedavisinde ORT, mortalite ve morbiditeyi önleyebilen ve klinik etkililiği (intravenöz rehidratasyon ile eşdeğer etkililik) ortaya konmuş bir tedavi olarak kabul edilmektedir<sup>27-29</sup>.

Semptomatik tedavide genel olarak, antiemetikler ve antidiyareik ilaçlar (motilite düzenleyici ilaçlar, probiyotikler) düşünülebilir. Probiyotik kullanımı, yararları açısından alanyazında bahsi geçen fakat üzerinde yeterli çalışma yapılmamış olması ve kontrol mercileri tarafından "gıda takviyesi" olarak algılanması nedeniyle kullanımı pek desteklenmemektedir<sup>27</sup>. Özellikle *Saccharomyces boulardii* olmak üzere ve bazı *Lactobacillus* türleri, probiyotik kategorisinde olmasına rağmen antidiyareik ilaç olarak da kullanılması nedeniyle semptomatik tedavi içerisinde

değerlendirilmektedir<sup>30</sup>. Semptomatik tedavi içerisinde değerlendirilen çinko tedavisi, rehberlerde bahsi geçen ve akut ishal vakalarında faydalı bulunan bir tedavi olmakla birlikte araştırmalarda kullanımlarına yönelik yeterli kanıt düzeyi oluşmaması nedeniyle burada değerlendirilmeye alınmamaktadır<sup>30</sup>.

### AİK 3.ADIM:

K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M  
Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

**Akut gastroenterit için tedavi seçenekleri:**

Antimikrobiyal  
tedavi

Oral  
rehidratasyon  
tedavisi

Semptomatik  
tedavi

KARŞILAŞTIRMA				
	Puan %	Antimikrobiyal tedavi	Oral rehidratasyon tedavisi	Semptomatik tedavi
<b>ETKİLİLİK</b>				
Belirlenen terapötik hedef doğrultusunda arzu edilen durum üzerine etkililiği				
<b>GÜVENLİLİK</b>				
Yan etkilerin değerlendirilmesi Hayatı tehdit eden yan etkilerin olmaması Tedavinin bırakılmasını gerektiren yan etkilerin olmaması Tedavinin bırakılmasını gerektirmeyen yan etkilerin az olması				
<b>UYGUNLUK</b>				
Her popülasyonda kullanılabilirliği Tedavinin ilaç ve besinlerle etkileşiminin olmaması Karaciğer-böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasını gerektirmemesi Kontrendikasyonunun olmaması (az sayıda kontrendikasyon olması, nadir görülen durumların kontrendike olması)				
<b>MALİYET</b>				
<b>TOPLAM</b>				

Akut gastroenterit endikasyonu için pediatrik ve erişkin grup müdahalesi değişkenlik gösterebilir. Pediatrik grup için genel durumun düzeltilmesi semptomların önlenmesinden daha hayatidir. Semptomların önlenmesi ise genel durumun düzeltilmesine yardımcı olması açısından ikinci plandadır. Pediatrik hasta grubunda genel durum hızla bozulabilmekte ve müdahale edilmez ise ölümcül olabilmektedir. Yine pediatrik hasta grubu için akut gastroenterit tablolarının yakın takibi gerekirken erişkin grup için aynı durum söz konusu değildir. Bu nedenle tedavi etkililiği

değerlendirilirken hangi tedavinin olmazsa olmaz olarak değerlendirilmesi gerektiği konusunda dikkatli karar verilmelidir. Klasik bir enfeksiyon hastalığı gibi düşünülmemesi gerektiği unutulmamalıdır. İshal ile seyreden hastalıkların pediatrik yaş grubu için morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu unutulmamalıdır<sup>27</sup>.

Oral rehidratasyon tedavisinin uygulanmasında, klinik durumlara göre kısıtlılıklar yaşanabilir, bunların bir kısmı oral alımı olmayan olgulardır. Örneğin abdominal ileus şüphesi, intestinal invajinasyon ya da hava yolu refleksi ile ilgili sorun yaşanabilecek durumlarda ORT uygulaması yapılamayacaktır. Bazı durumlarda ise ORT yerine i.v. hidrasyon gerekmektedir. Buna örnek olarak ise glikoz malabsorbsiyonu olan hastalarda, i.v. rehidratasyonun ishali önlemede ORT'den daha hızlı ve daha başarılı olması gösterilebilir<sup>27</sup>.

Semptomatik tedavide antiemetiklerin pediatrik hasta grubunda kullanımı konusu net değildir. Ondansetron, kusmayı önleme başarısının yanı sıra beraberinde verilen ORS'nin etkililiğini artırması (ORS alınabilirliğini artırarak ORT başarısızlığını azaltması, i.v. sıvı tedavisine olan ihtiyacı azaltması) ve hastanede yatış süresini kısaltması gibi olumlu etkileri bulunmaktadır<sup>31</sup>. Bununla birlikte ondansetronun doz bağımlı olarak ishal sıklığını artırabildiği bilinmektedir<sup>32</sup>. İshal sıklığının artma nedeninin ise ise kusma ile önlenen sıvı kaybının ve toksin atılımının gerçekleşmemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>33</sup>. Ondansetron için önemli bir uyarı olarak QT aralığını uzatması ve kardiyak sorunlara yol açabilmesi üzerinedir<sup>34</sup>. Antiemetik olarak kullanılacak diğer ilaçlardan metoklopramid, dimenhidrinat ve granisetronun, pediatrik hasta grubunda kullanımı ile ilgili olarak kanıt düzeyi yeterli olmadığı ifade edilmektedir<sup>32</sup>. Ayrıca ishal sıklığında artış, ondansetronda olduğu gibi metoklopramidde de görülebilmektedir<sup>33</sup>.

Semptomatik tedavi için antidiyareik olarak kullanılabilen motilite düzenleyici ilaçlar, 18 yaş altında kullanılmamalıdır<sup>35</sup>. Probiyotiklerin pediatrik hasta grubunda kullanılmaları ile ilgili olarak her ne kadar alanyazında fikir birliği bulunmasa da yine de semptomatik süreyi kısaltabilmeleri ve semptomların şiddetini azaltabilmeleri açısından kullanımlarının önerildiğine rastlanmaktadır<sup>6</sup>.

#### K tedavi listesi sıralaması:

İlaçlar	Etkillik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K tedavi sıralaması
Antimikrobiyal tedavi						
Oral rehidratasyon tedavisi						
Semptomatik tedavi						

Akut enfeksiyöz gastroenteritte belirlenen terapötik hedef, tedavinin şeklini ve buna K tedavisini belirlemektedir.

Antimikrobiyal tedavi K tedavisi ise tedavi şekli:

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Etkenin eradikasyonu amaçlandığı için (fokal eradikasyon, fokal infektiviteyi azaltmak amacıyla da olabilir.) yapılan tedavi **radikal**dir. Daha önce de bahsedildiği gibi yapılan tedavi seçili hastalarda **ampirik** olarak da yapılabilir, etkenin izolasyonu sonrasında **kesin (definitive)** olarak da yapılabilir.



Oral rehidratasyon tedavisi K tedavisi ise tedavi şekli:

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	+
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	±

Oral rehidratasyon tedavisi ile kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin (kusma, ishal ve bazen de yüksek ateş nedeniyle kaybedilebilir.) **ikamesi** yapılmaktadır. Yapılan bu yerine koyma tedavisi ile dehidratasyona bağlı semptomlar düzelir ve bu aynı zamanda hastanın dehidratasyonunun takibinde de önemlidir. Bu yönüyle yapılan tedavi, dolaylı da olsa **sempomatik** tedavi olarak kabul edilebilir. Elbette semptomatik tedavi ile bu endikasyonda kastedilen dehidratasyona bağlı gelişen semptomlar değil, dehidratasyona neden olan semptomlardır fakat kendi içinde değerlendirme yapıldığında ikame tedavisi de gelişen ikincil semptomları iyileştirmekte ve gelişebilecek daha ciddi semptomları da önleyebilmektedir.

Semptomatik tedavi K tedavisi ise tedavi şekli:

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	+

Semptomatik tedavinin kendisi de doğrudan bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada kastedilen, enfeksiyonla ilişkili her türlü semptomun tedavisi olarak değerlendirilmemelidir. Bulantı-kusma ve ishal hedeflenen temel semptomlar olup bu semptomları tetikleyen artmış motilite de semptomatik tedavi hedefleri içerisinde yer alabilmektedir. Bununla birlikte hastada artmış motilite ve/veya ishale bağlı gelişen “karın ağrısı” doğrudan ağrı olarak değerlendirilip analjezi sağlanması

(analjezik kullanımı) gibi bir yaklaşım akılcı olmayacaktır. Semptomatik tedavi ile kastedilen varolan tüm semptomları tek tek ele alarak tedavi vermek değil neden-sonuç ilişkisi içerisinde hasta için tedavinin yarar-zarar oranı dikkate alınarak seçili semptomlara yönelik tedavi olarak anlaşılmalıdır. Her ne kadar rehberlerde ve alanyazında yer almasa da vakaların bir kısmında gastroenteritin nedenine bağlı olarak gelişen yüksek ateş, bir semptom olarak ağrıdan farklı olarak ele alınabilecek ve duruma göre değişmekle birlikte antimikrobiyal tedavinin semptomatik tedavi ile beraber ya da ayrı ayrı uygulanabileceği bir semptom olarak karşımıza çıkmaktadır.

**POPI:** Metoklopramid ve domperidonun kullanımı **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

Loperamidin 3 yaş altında ve invazif ishali olan hastalarda kullanımı **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

Saccharomyces boulardii'nin toz formunda ya da midede önce açılan kapsül formunda santral venöz kateteri veya immün yetmezliği olan hastalara verilmesi **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

Bağırsak antiseptiklerinin kullanımı **UYGUN OLMAYAN** reçetelemedir.

ORS kullanımına yer verilmemesi de reçeteleme **İHMALİDİR**.

36

#### **AİK 4.ADIM:**

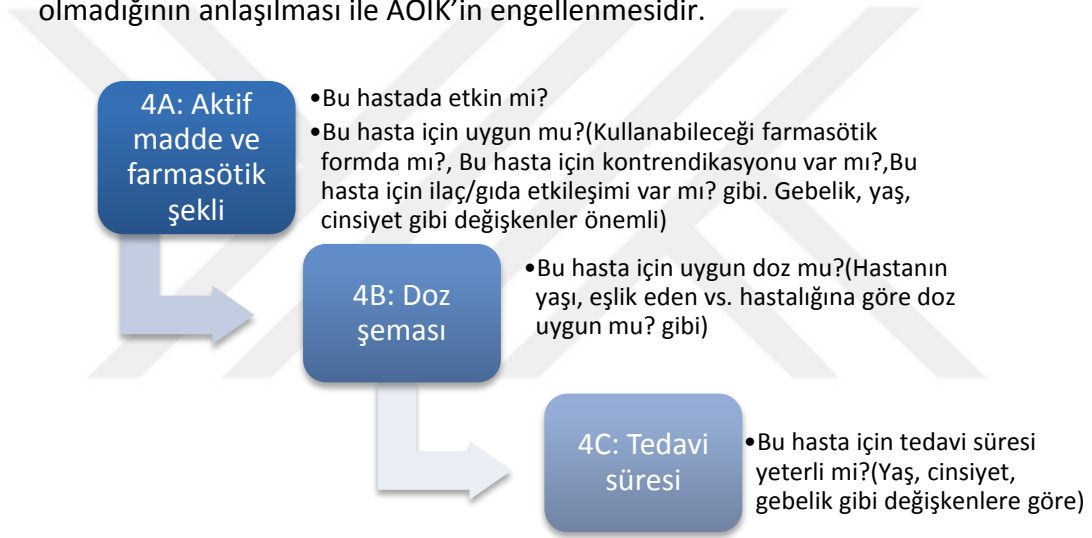
Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

Her ne kadar akut enfeksiyöz gastroenterit için genel bir tedavi yaklaşımı verilmeye çalışılsa da hastalık özelinde tedavi yaklaşımları değişebilmektedir ve bu tabloya neden olabilecek çok sayıda etmen bulunabilmektedir. Geniş kapsamlı bir endikasyon olması nedeniyle çeşitli klinik tablolar oluşabilmesi, bunun yanı sıra ortak yaklaşımların bulunması fakat benzer klinik tabloya yol açabilen yine çok sayıda etmen olması, hasta özelinde AİK 2.adımdaki terapötik hedefin ve AİK

3.adımda yer alan K tedavisinin ya da K ilacının ve ilaç seçim ölçütlerinin değişmesine neden olmaktadır.

Akut enfeksiyöz gastroenterit için vurgulanması gereken bir diğer nokta K tedavisinin hastaya uygulanması düşünülen tek tedavi olmayabileceğidir. Yine bahsedildiği gibi hasta özelinde bu tedavilerden yalnızca biri uygulanabileceği gibi tümünün uygulanabileceği hastalarla karşılaşılması da olasıdır. Burada AİK uygulaması ile amaçlanan hastaya tedavi amacıyla ilk ne yapılması gerektiğinin belirlenmesi, bu amaç doğrultusunda ilk uygulanması gereken tedavinin belirlenmesi ve tedavi amacıyla hastaya nelerin yapılmasına/uygulanmasına gerek olmadığının anlaşılması ile AOİK'in engellenmesidir.



Akut enfeksiyöz gastroenterit endikasyonunda E-G-U-M değerlendirilmesi ile seçilecek olan K tedavisi birbirinin yerini tutmayacak, genel olarak hekimin tedavi yaklaşımı olarak önem sıralamasını ortaya koymaya yönelik olarak yapılmaktadır. Bu endikasyon için E-G-U-M değerlendirilmesi sonrasında tedavi ile hedeflenen yaklaşım açığa çıkacaktır. Antibakteriyel tedavi K tedavisi ise ya da hasta açısından değerlendirildiğinde K1 tedavi oluyor ise, enfeksiyona neden olan etkenin kültür ile gösterilip gösterilmemesine göre tedavi ile hedeflenen kesin tedavi ya da ampirik tedavi olarak değişebilmektedir. Kültür sonucu ile kanıtlanmış olgularda tedavi açısından netlik mevcut iken ampirik tedavide, aslında hangi olguların bu kapsamda değerlendirilmesi gerektiği konusuna açıklık getirilmesinde fayda vardır. Akut ishal özelinde değerlendiresek<sup>8</sup>:

- >8 defa/gün dışkılaması olan olgular,
- İleri düzeyde dehidratasyonu olan olgular (Bu olgularda kolera açısından uyanık olunmalıdır.),
- Genel durumu bozuk ve iltihabi ishali olan olgular,
- Yakın zamanda antimikrobiyal kullanımı olan ya da antimikrobiyal kullanımına bağlı ishal gelişen olgular,
- İmmün yetmezlikli kişilerde/immün yetmezliği olan kişilerde görülen ishal olguları için ampirik antimikrobiyal tedavi gerekmektedir.

Oral rehidratasyon tedavisi için gerek etyolojik olarak (ishal için) gerekse yaş grubu olarak herhangi bir kısıtlama bulunmamaktadır<sup>27</sup>.

Tedavi öncesi hastaneye sevki gereken olgular <sup>27</sup>:

### Tedavi öncesi hastaneye sevki gereken olgular

- Evde yeterli bakımın sağlanamadığı olgular,
- Eşlik eden hastalık şüphesi olan olgular,
- Tanıdan emin olunamayan olgular,
- Genç yaş, beklenmeyen irritabilitesi ya da uyuşukluk (drowsiness), semptomların kötüleştiği olgular,
- İleri düzeyde dehidratasyonu olan olgular

27

Semptomatik tedavi ise, hastanın mevcut semptomuna yönelik olarak antiidiareik, antiemetik ve faydalı olabilecek diğer ilaçlar (çinko, probiyotik vb.) kastedilmektedir.

Sevk kriterleri tedavi sonrası (pediatrik yaş grubu) <sup>27</sup>:

## ORT tedavisi sonrası hastaneye sevki gereken olgular

- ORT uygulamasında güçlük yaşanan olgular (inatçı kusma, ORS reddi, yetersiz ORS alımı gibi),
- ORS tedavisinde başarısızlık yaşanan olgular (yeterli sıvı desteğine rağmen dehidratasyonun devam etmesi, diarenin/ishalin kötüleşmesi gibi),

27

Tahmin edilen sıvı kaybı göz önüne alınarak:

- %3 ile %5 arası hafif dehidratasyon (DSÖ'ye göre <%3-%5 dehidratasyon belirtisi yok.)
- %6 ile %9 arası orta derecede dehidratasyon (DSÖ'ye göre %5-%10 bazı dehidratasyon belirtileri var.)
- >%10 ciddi dehidratasyon veya şok (DSÖ'ye göre >%10 ise ciddi dehidratasyon var.) olarak değerlendirilmektedir.

Tahmin edilen sıvı kaybına göre yapılan dehidratasyon değerlendirmesi, hafif ve orta dereceli dehidratasyonun semptomlara bakılarak ayırımında güçlük yaşanması ve semptomların ortaya çıkması için meydana gelmesi gereken sıvı kayıplarının değişkenlik göstermesi nedeniyle (%3'ten %9'a kadar) klinik pratikte kullanışlı olamamıştır. Bu nedenle hastanın kilo kaybına ve semptomlarına (bu semptomları araştırınız.) bakılarak yeni bir derecelendirme yapılmıştır. Bu derecelendirmeye göre<sup>27</sup>:

- <%3 kilo kaybı asgari düzeyde dehidratasyon ya da dehidratasyon yok
- %3-%9 kilo kaybı hafif ya da orta düzeyde dehidratasyon
- >%9 kilo kaybı ileri düzeyde dehidratasyon olarak değerlendirilmektedir.

**Asgari düzeyde dehidratasyonda**, ishal var ise sıvı alımı artırılmalıdır. ORS kullanımı önerilebilir. Sıvı kaybının tam olarak ortaya konulamadığı çocuklarda her ishal sonrası kiloya 10 ml sıvı alımı ya da her kusma sonrası kiloya 2 ml sıvı alımının eklenmesi gibi bir yaklaşım tercih edilebilir. Bir başka yaklaşım ise her ishal ya da kusma sonrasında <10 kg çocuklarda 60-120 ml, >10 kg çocuklarda ise 120-240 ml sıvı eklenmesi tercih edilebilir<sup>27</sup>.

**Hafif ya da orta düzeyde dehidratasyonda**, ORT'nin rehidratasyon fazı ile tedaviye başlanmalıdır. Pediatrik hasta grubunda kiloya 50-100 ml ORS, 2 ila 4 saat içinde tamamlanacak şekilde verilmelidir. Öncelikle 1 çay kaşığı gibi küçük ölçülerle rehidratasyona başlanmalı, bu ölçü çocuğun tolere edebildiği miktara kadar kademeli olarak artırılmalıdır. Belirlenmiş ORS miktarından daha fazlasını alabilecek olan çocuklarda ORS miktarının artırılmasında bir sakınca olmamakla beraber, kusması olan çocuklarda artan ORS miktarlarının kusmayı tetikleyebileceği unutulmamalıdır<sup>27</sup>.

**İleri düzeyde dehidratasyon durumunda**, artık ORS değil i.v. yol tercih edilmelidir. Tercih edilecek sıvı serum fizyolojik ya da laktatlı ringer olmalıdır. Pediatrik hasta grubu için kiloya 20 ml, hastanın durumu normale dönene kadar uygulanmalıdır. İleri düzeyde dehidratasyonun acil bir durum olduğu hatırlanmalı, bu nedenle yakın takibi yapılmalı ve birden fazla infüzyon yolu hazır tutulmalıdır. Bununla beraber aşırı hidrasyondan da kaçınılmalı, göz çevresi ve ekstremitelerde ödem olup olmadığı gözlenmelidir. Hastanın bilinç durumu düzeldiğinde ise oral tedaviye geçilmelidir<sup>27</sup>.

Diyet açısından akut enfeksiyöz gastroenterit değerlendirildiğinde, bilinenin aksine laktozdan yoksun beslenme; ileri düzeyde dehidratasyonu, laktoz intoleransı, önceki tedaviden yarar görmeyen hastalar ya da bazı malnütrisyon olguları haricinde herhangi bir yarar sağlamamaktadır. Mama ya da sütlerin sulandırılması da yine gereksiz ve iyileşmeyi geciktirici bir müdahaledir. Erken beslenme ise hastalığın süresinin kısaltılması açısından önemlidir, beslenme kesilmemelidir<sup>27,37</sup>.

Orta düzeyde ya da şiddetli ishali olan hastalarda antiemetiklerin kullanımı ile ishal sıklığının artması söz konusu olduğu için dikkatli olunmalıdır<sup>33</sup>.

Bu endikasyon için özellikle belirtilmelidir ki seçimi yapılacak K tedavisi tek başına yeterli olmayabilir. Hastaya ya da hastada gözlenen klinik durumun özelliğine göre K1 tedavisinin yanında K2 ve hatta K3 tedavisinin de uygulanması gerekebilir. Burada yapılan AİK çalışması, önceliklendirme amacını gütmektedir.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

ORS tedavisi belirli standartları olan ve halen yeni formülleri geliştirilmeye çalışılan bir sıvıdır. ORS ülkemizde hazır toz preparat olarak bulunabilmektedir. ORS'nin evde hazırlanması ile ilgili olarak tarifler bulunmakta olup doğru hazırlanabilmesi açısından endişeler bulunması nedeniyle genel olarak hazır preparatların kullanılması önerilmektedir.

### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>35</sup>:

Dehidratasyon derecesi	İlaç-Uygulama	Dozlam
Hafif-orta	ORS-Rehidratasyon fazı	Çocuklarda 50-100 ml/kg, dört saat boyunca $\geq 30$ kg çocuklarda ve erişkinlerde 2-4 l
	ORS-İdame fazı	<10 kg, 60-120 ml, her kusma ya da ishal sonrasında (günlük en fazla 500 ml olacak şekilde) > 10 kg, 120-240 ml, her kusma ya da ishal sonrasında (günlük en fazla 1 L olacak şekilde) Erişkinlerde ihtiyaç halinde günde en fazla 2 l olacak şekilde
Şiddetli	ORS-Rehidratasyon fazı	Bebeklerde sık sık 10 ml/kg şeklinde kalbe yük binmeyecek şekilde Çocuklarda ve erişkinlerde i.v. rehidratasyon sağlanarak genel durum düzeltilir (nabız, mental durum gibi) 20 ml/kg'ye kadar nabız, mental durum düzelinceye kadar verilir.
	ORS-Rehidratasyon fazı	<10 kg, 60-120 ml, her kusma ya da ishal sonrasında (günlük en fazla 500 ml olacak şekilde) > 10 kg, 120-240 ml, her kusma ya da ishal sonrasında (günlük en fazla 1 L olacak şekilde) Erişkinlerde ihtiyaç halinde günde en fazla 2 l olacak şekilde Ağızdan alamayacak durumda olanlara nazogastrik tüp ile verilebilir ya da i.v. yol (%5 dekstroz, 0.25 normal salin 10 mEq/l kullanılabilir).

Kanlı ishal özel olarak ele alınmamış olsa da bu vakaların bir kısmında ampirik tedavi verilmesi gerekebilir. Bu hastalar; < 3 yaş ve bakteriyolojik etkenden şüphelenilen olgular, Shigella'nın etken olduğundan şüphelenilen olgular, seyahat öyküsü olup ateşin  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  ve/veya sepsis bulgularının görüldüğü olgular ve immün yetmezliği olan hastalar olarak sıralanabilir<sup>35</sup>.

### Sevkin önerildiği durumlar

- <2 aylık hasta
- Altta yatan ciddi hastalığı (diabet, böbrek yetmezliği gibi) olan çocuk
- İnatçı kusması olan çocuk
- Dışkı sıklığı ve miktarı fazla olan çocuk
- Aile tarafından şiddetli dehidratasyonu olduğu bildirilen çocuk

6

### Hastaneye yatışın gerektiği durumlar

- Şok tablosunun gelişmesi
- Tespit edilmiş şiddetli dehidratasyon
- Aşırı veya safralı kusma
- Nörolojik bozuklukların ortaya çıkması (nöbet geçirme gibi)
- ORT'de başarısız olunması
- Cerrahi müdahale gerektiren durumlar

6

### AİK 5.ADIM:

Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- *K TEDAVİSİ İLE İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

### AİK 6.ADIM:

Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*



Akut enfeksiyöz gastroenteritte tedavinin izlenmesi, belirlenen terapötik hedefe ve seçilen K tedavisine göre değişkenlik gösterebildiği gibi hasta özelinde akut enfeksiyöz gastroenterit nedenine bağlı olarak da değişmektedir. ORS tedavisi için dehidratasyonun düzeltilmesi, semptomatik tedavi için ise doğrudan asemptomatik olunmasından ziyade hastalığın nedeni göz önüne alınarak buna bağlı semptomatik dönemin sona erdiğinin anlaşılması ile tedavinin sonlandırılmasını gerekmektedir. Antimikrobiyal tedavi için tedavisi verilen klinik duruma ve nedenine göre tedavi protokolü değişeceği için genelleme yapmak doğru olmayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Webb, A. & Starr, M. Acute gastroenteritis in children. *Aust. Fam. Physician* **34**, 227–231 (2005).
2. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi: Akut gastroenterit*. 1–6 (2011).
4. Schlossberg, D. *Clinical Infectious Disease*. Cambridge University Press (2015).
5. Wanke, C. A. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings. *UpToDate*. 1–22 (2017). at <<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-resource-rich-settings>> (son erişim tarihi: 21.02.2017)
6. Guarino, A. *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **59**, 132–152 (2014).
7. Managing suspected infectious diarrhoea | PHE/DH/DWP guideline | Guidelines. at <<https://www.guidelines.co.uk/infection/managing-suspected-infectious-diarrhoea/252651.article>>
8. Özütemiz, A. Ö. Birinci basamakta ishalleri hastaya yaklaşım. *Güncel gastroenteroloji*. **19**, 2–4 (2015)
9. World Health Organization. *The Treatment of Diarrhoea A Manual for physicians and other senior health workers* 1–50 (2005). doi:ISBN 92 4 159318 0
10. Lewis, S. J. & Heaton, K. W. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand. J. Gastroenterol.* **32**, 920–924 (1997).
11. Thiagarajah, J. R. & Martin, M. G. Pathogenesis of acute diarrhea in children. *UpToDate*. 1–15 (2011). at <<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-diarrhea-in-children>> (son erişim tarihi: 02.11.2017)
12. Johnston, B. C., Shamseer, L., da Costa, B. R., Tsuyuki, R. T. & Vohra, S. Measurement issues in trials of pediatric acute diarrheal diseases: a systematic review. *Pediatrics* **126**, e222–31

- (2010).
13. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at < <https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcdc13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
  14. Matson, D. O. Acute viral gastroenteritis in children in resource-rich countries: Management and prevention. *UpToDate*. 1–14 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-gastroenteritis-in-children-in-resource-rich-countries-management-and-prevention>> (son erişim tarihi: 07.04.2017)
  15. Guerrant, R. L. *et al.* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 331–351 (2001).
  16. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
  17. Oh, D. Y., Gaedicke, G. & Schreier, E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: Prevalence and molecular diversity. *J. Med. Virol.* **71**, 82–93 (2003).
  18. Wilhelmi, I., Roman, E. & Sánchez-Fauquier, A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin. Microbiol. Infect.* **9**, 247–262 (2003).
  19. Elliott, E. J. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* **334**, 35–40 (2007).
  20. Musher, D. M. . b d & Musher, B. L. . Contagious acute gastrointestinal infections. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2417–2427+2466 (2004).
  21. Adachi, J. A., Ostrosky-Zeichner, L., DuPont, H. L. & Ericsson, C. D. Empirical Antimicrobial Therapy for Traveler’s Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 1079–1083 (2000).
  22. Mabadeje, A. F. A controlled clinical trial of trimethoprim-sulphamethoxazole in shigella dysentery. *J. Trop. Med. Hyg.* **77**, 50–4 (1974).
  23. Anders, B., Paisley, J., Lauer, B. & Barth Reller, L. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of Campylobacter enteritis. *Lancet* **319**, 131–132 (1982).
  24. Rossignol, J.-F., Abu-Zekry, M., Hussein, A. & Santoro, M. G. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* **368**, 124–129 (2006).
  25. Lanata, C. F. & Franco, M. Nitazoxanide for rotavirus diarrhoea? *Lancet* **368**, 100–101 (2006).
  26. Wong, C. S., Jelacic, S., Habeeb, R. L., Watkins, S. L. & Tarr, P. I. The Risk of the Hemolytic–Uremic Syndrome after Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1930–1936 (2000).
  27. King, C. K., Glass, R., Bresee, J. S. & Duggan, C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* **52**, 1–16 (2003).
  28. Atherly-John, Y. C., Cunningham, S. J. & Crain, E. F. A randomized trial of oral vs intravenous rehydration in a pediatric emergency department. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **156**, 1240–3 (2002).
  29. Munos, M. K., Walker, C. L. F. & Black, R. E. The effect of oral rehydration solution and recommended home fluids on diarrhoea mortality. *Int. J. Epidemiol.* **39**, i75–i87 (2010).
  30. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).

31. Tomasiak, E., Ziółkowska, E., Kołodziej, M. & Szajewska, H. Systematic review with meta-analysis: ondansetron for vomiting in children with acute gastroenteritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **44**, 438–446 (2016).
32. Carter, B. & Fedorowicz, Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: An updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open* **2**, 1–11 (2012).
33. Cubeddu, L. X. *et al.* Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **11**, 185–191 (1997).
34. The National Institute for Health and Care Excellence. Management of vomiting in children and young people with gastroenteritis: ondansetron | Guidance and guidelines | NICE. at <<https://www.nice.org.uk/advice/esuom34/chapter/Key-points-from-the-evidence>>
35. Shane, A. L. *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* **65**, e45–e80 (2017).
36. Prot-Labarde, S. *et al.* POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* **9**, (2014).
37. Brown, K. H., Peerson, J. M. & Fontaine, O. Use of Nonhuman Milks in the Dietary Management of Young Children With Acute Diarrhea: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Pediatrics* **93**, 17–27 (1994).
38. Rossignol, J.-F., Lopez-Chegne, N., Julcamoro, L. M., Carrion, M. E. & Bardin, M. C. Nitazoxanide for the empiric treatment of pediatric infectious diarrhea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **106**, 167–173 (2012).

## 12.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PARAZİTOZLARI ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Gastrointestinal sistem parazitolojisi, dünya çapında neden olduğu morbidite ve mortalite nedeniyle önem arz eden enfeksiyon hastalıklarındandır<sup>1</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Gastrointestinal sistem parazitolojisi, birden fazla etkenin neden olduğu ve değişen klinik görünümde olabilen enfeksiyöz durumları içerdiği için burada etkene göre sınıflama yapılmaktadır<sup>1</sup>.

**Kapsam:** Gastrointestinal sistem parazitolojisi, Ulusal ÇEP’te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>2</sup>. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında en sık görülen GİS parazitolojisinden “amebiyazis” ve “giardiyazis” kapsama alınmıştır.

### AMEBİYAZİS

Amebiyazis, Entamoeba histolytica’nın neden olduğu birden fazla klinik görünüme yol açabilen enfeksiyon hastalıklarındandır. Amebiyazisi yalnızca GİS enfeksiyonu olarak düşünmemek gerekmektedir. Entamoeba histolytica’nın yaşam döngüsüne bakıldığında GİS dışında da enfeksiyona neden olabilmektedir<sup>1</sup>.

Entamoeba histolytica (ampli dizanteri), bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde<sup>3</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• AMEBİYAZİS

\* Bildirim zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

**Amebiyaziste etkenler:** Belirtildiği gibi amebiyaziste etken Entamoeba histolytica'dır. Entamoeba dispar, dışkı incelemesinde Entamoeba histolytica ile karıştırılabilen ama patojenik olmayan Entamoeba türüdür, bu nedenle dikkat edilmesinde fayda vardır<sup>1</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• **PARAZİTİN ERADİKASYONU**

Amebiyazisin kliniği asemptomatik taşıyıcılıktan akut veya kronik kolite, dizanteriden toksik megakolona ve hatta perforasyona kadar giden geniş bir spektrumda olabilmektedir. GİS dışı amebiyazis denilince karaciğer tutulumunun ön plana çıkmaktadır<sup>4</sup>. Burada GİS parazitolojisi endikasyonu içerisinde GİS tutulumu ile giden amebiyazis olguları değerlendirilecektir. GİS tutulumu olan amebiyaziste en çok asemptomatik taşıyıcılık, hastalık görünümü olarak ise ishal ön plana çıkmaktadır<sup>5</sup>.

Amebiyazisin kliniği hakkında fikir sahibi olabilmek için E.histolytica'nın yaşam döngüsü içerisinde dönüştüğü formları ve özelliklerini hatırlamakta fayda vardır. E.histolytica yaşam döngüsü içerisinde iki farklı formda görülmektedir: Enfektif olan kist formu ve invazif olan trofozoit formu<sup>1</sup>.

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Amebiyaziste tedavi, laboratuvar testleri ile doğrulama sonrasında gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle yapılan tedavi de **kesin (definitive)** olacaktır. Terapötik hedefin parazitin eradikasyonu olması nedeni ile **radikal** tedavi kapsamına girmektedir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

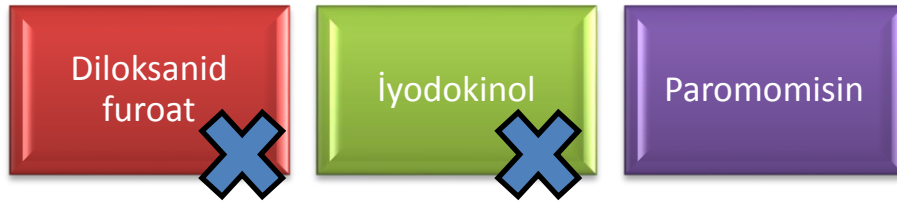
#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M Puanlama:	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
	%					

Amebiyaziste tedavi iki farklı amaç için iki farklı protokolde uygulanmaktadır. İlki bağırsak lümeni içindeki kistlerin eradike edilmesi için intralüminal tedavi, diğeri ise invazif hastalık için yapılacak tedavidir.

**Amebiyaziste intralüminal ajan olarak kullanılabilen ilaçlar:**



**X** Diloksanid furoat ve iyodokinol, Türkiye’de bulunmamaktadır<sup>6</sup>.

**Amebiyaziste invazif hastalıkta kullanılabilen ilaçlar:**



**X** Tinidazolün oral formu Türkiye’de bulunmamaktadır<sup>6</sup>.

Intralüminal tedavi için tek bir ajanın bulunması nedeniyle AİK çalışmasının 3.adımı invazif tedavi için ilaç seçimi üzerinden devam edecektir.

KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Metronidazol	Ornidazol	Nitazoksanid
<b>ETKİLİLİK</b> İnvazif enfeksiyonda etkililik (parazit eradikasyonu, klinik iyileşme)				
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)				
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, ilaç-gıda etkileşimi, karaciğer-böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasının gerekliliği, kontrendike durumlar gibi)				
<b>MALİYET</b>				
<b>TOPLAM</b>				

İnvazif amebiyazis tedavisine, tedaviye lümen içi ilaç (paromomisin) tedavisinin de eklenmesi önerilmektedir. Her ne kadar metronidazolün lümen içi parazitlere de etki gösterdiği yönünde görüşler bulunsa da (bu kaynaklarda yine de tedbir amaçlı lümen içi ilaç kullanımı önerilmekte)<sup>7</sup> nitroimidazol grubu (metronidazol, ornidazol) ilaçlarla tedavide hastaların %40-%60'ında lümen içinde parazitin varlığını sürdürdüğü bildirilmektedir<sup>5</sup>. Nitazoksanid için ise parazitin hem lümen içi hem de invazif formuna etkili bir ajan olduğu öne sürülse de<sup>8</sup> muhtemelen metronidazolden daha etkili olmadığı<sup>9</sup> ve klinik çalışmaların yetersiz oluşu<sup>5</sup> nedeniyle de kaynaklarda ismen yer alan bir ilaç olmaktadır.

Nitroimidazol grubu ilaçlar, GİS yan etkileri azaltmak için besinlerle beraber alınmalıdır<sup>9</sup>.

Metronidazolün metalik tat oluşturma, bulantı gibi yan etkilerinin yanı sıra varfarin gibi K vitamini antagonistleri ile beraber verildiğinde INR (International normalized

ratio) uzamasına neden olabileceği unutulmamalıdır<sup>10</sup>. Alkol ile beraber alındığında disülfiram benzeri etki oluşturmaktadır, bu nedenle metronidazol tedavisi boyunca alkol kullanımından kaçınılmalıdır<sup>4</sup>.

Metronidazolün ve nitazoksanidin gebelik kategorisi B'dir<sup>9</sup>.

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>6</sup>:

İlaçlar	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Paromomisin</b> 15.04.2018	250 mg (16 tab): <b>24,25 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>
<b>Metronidazol</b> 13.06.2018	500 mg (20 tab): <b>14,02 TL</b> 250 mg (20 tab): <b>6,98 TL</b>	200 mg/5 ml (100 ml): <b>10,66 TL</b> 120 mg/5 ml (120 ml): <b>8,00 TL</b> 50 mg/5 ml (100 ml): <b>4,19 TL</b>
<b>Ornidazol</b> 13.06.2018	500 mg (10 tab): <b>26,46 TL</b> 500 mg (3 tab): <b>10,21-12,21 TL</b> 250 mg (20 tab): <b>26,46 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Nitazoksanid</b> 13.06.2018	500 mg (30 tab): <b>953,64 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Paromomisin ve nitazoksanid YDİ listesinde yer almaktadır.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
<b>Metronidazol</b>						
<b>Ornidazol</b>						
<b>Nitazoksanid</b>						

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**



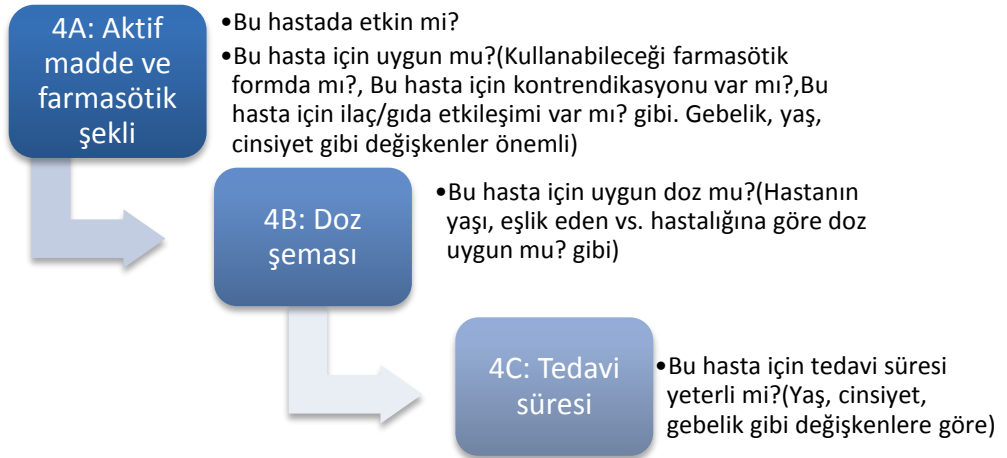
Amebiyaziste hangi hastaların tedavi edileceği ile ilgili olarak, tespit edilen asemptomatik taşıyıcılar dahil tüm hastaların tedavisi önerilmektedir. Asemptomatik taşıyıcıların tedavisi, invazif hastalığın gelişmesini önlemek açısından önemlidir<sup>11</sup>. Asemptomatik taşıyıcıların tedavi edilmesinin bir diğer faydası ise yayılımın önlenmesidir<sup>7</sup>.

Amebiyazis tedavisinin hastaya göre bireyselleştirilmesi aşamasında yapılması gereken ayırım, hastanın kliniğine bakılarak invazif tedaviye ihtiyacı olup olmadığının değerlendirilmesidir (invazif enfeksiyonda intralüminal tedavi ve invazif tedavi beraber verilirken; invazif olmayan enfeksiyonda intralüminal tedavi yeterlidir.).

Amebiyazisin endemik olduğu bölgelerde yapılan taramalarda ya da herhangi bir nedenle tesadüfen E.histolytica tespit edilen hastalarda bir diğer ifadeyle asemptomatik hastalarda intralüminal tedavi yeterlidir<sup>7</sup>.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

E.histolytica ile E.dispar'ın mikroskopik olarak ayırt edilmesi önemlidir. Böylece doğru hastaların doğru tedaviyi alması sağlanabilir.



## İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>5,7,12</sup>:

İlaç	Dozlam
Paromomisin	30 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir, 5-10 gün (10 gün olarak ifade eden kaynaklar da bulunmaktadır.)
Metronidazol	500-750 mg, 8 saatte bir, 10 gün 35-50 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir, 7-10 gün
Ornidazol	500 mg, 12 saatte bir, 10 gün 25 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 10 gün
Nitazoksanid	500 mg, 12 saatte bir, üç gün 2-3 yaş: 100 mg 12 saatte bir; 4-11 yaş: 200 mg 12 saatte bir, üç gün

Paromomisin aminoglikozid grubu bir ilaç olarak, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektiren, nefrotoksisite ve ototoksisiteye neden olabilen fakat GİS yan etkileri ön planda olan ve gebelik kategorisi C olan bir ilaçtır<sup>5,13,14</sup>.

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

• **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Paromomisin ve metronidazol, amebik ishalde olgularında aynı anda verilmemelidir. Paromomisin yan etki olarak ishale neden olur, bu da tedavide metronidazole olan cevabın değerlendirilmesini zorlaştırır.

5

## AİK 6.ADİM: Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*

Amebiyaziste tedavi sonrası ikinci haftada kontrol için dışkı tetkiki (eradikasyonun kontrolü) yapılması önerilmektedir<sup>13</sup>.

## GIARDİYAZİS

**Hastalığın tanımı:** Giardiyazis, ince bağırsak protozoal paraziti *Giardia lamblia*'nın etken olduğu ishal ile seyreden GİS parazitolojilerinden biridir<sup>15</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Giardiyazis belirtilerin görülme süresine göre akut (dört haftaya kadar) ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Bu aynı zamanda giardiyazisin klinik görünümünü de oluşturmaktadır. Giardiyazis kliniği asemptomatik, akut giardiyazis ve kronik giardiyazis olarak üç farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır<sup>15</sup>.

*Giardia intestinalis*, bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır<sup>†3</sup>.

## AİK 1.ADİM: Problemin tanımlanması

- *GIARDİYAZİS*

**Giardiyaziste etkenler:** Tanımında da belirtildiği gibi giardiyaziste etken *Giardia lamblia*'dır. Alanyazında rastlanabilecek *Giardia intestinalis* ve *Giardia duodenalis*,

<sup>†</sup> Bildirim zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

farklı bir Giardia türü olmayıp G.lambli'a'nın diğ'er isimleri olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>15</sup>.

**AİK 2.ADİM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- *PARAZİTİN ERADİKASYONU*

G.lambli'a yaşam döngüsü içerisinde iki farklı formda görülmektedir: Enfektif olan kist formu ve hastalıktan sorumlu trofozoit formu<sup>5</sup>. Giardiyaziste enfeksiyonun gelişebilmesi için 10 kadar kistin bile alınması yeterli olabilmektedir (genellikle 10-25 kistin alınması ile enfeksiyon gelişmektedir)<sup>1</sup>. G.lambli'a kisti ile karşılaşan kişilerin %5-%15'de asemptomatik taşıyıcılık, %25-%50'sinde akut giardiyazis gelişmekte, kişilerin %35-%70'inde ise herhangi bir enfeksiyon gelişimi gözlenmemektedir<sup>5</sup>.

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLENEN YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Giardiyaziste tedavi, laboratuvar testleri ile doğrulama sonrasında gerçekleşmektedir. Bu nedenle yapılan tedavi de **kesin (definitive)** olacaktır. Terapötik hedefin parazitin eradikasyonu olması nedeni ile **radikal** tedavi kapsamına girmektedir.

**AİK 3.ADİM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

- *E-G-U-M DEĞERLENDİRME*

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

Giardiyaziste kullanılabilir ilaçlar:



Furazolidin, mepakrin ve tinidazol ülkemizde bulunmamaktadır<sup>6</sup>.



Metronidazol, ülkemizde giardiyazis tedavisi için endike değildir (endikasyon dışı, onaysız endikasyon, *off-label*)<sup>6</sup>. Ayrıca FDA (US Food and Drug Administration)'da da aynı şekilde metronidazol giardiyazis tedavisi onaylı endikasyon değildir<sup>5</sup>. Buna rağmen ilgili literatür ve kaynak kitaplarda giardiyazis tedavisinde sıklıkla yer almaktadır, endikasyon dışı kullanımı yaygındır. Ornidazol, giardiyazis tedavisinde onaylı endikasyondur<sup>6</sup>. Oral süspansiyon formülasyonu gerektiğinde metronidazol kullanılabilir. Mebendazol, giardiyazis tedavisinde kimi kaynaklara göre yeterli etkililik göstermektedir<sup>5</sup>. Bununla birlikte albendazol ile aynı ilaç grubundan olup ülkemizde tek bir formu (tablet formu) ve bu formun da tek bir preparatı bulunmaktadır<sup>6</sup>, bu nedenle farmasötik çeşitlilik bakımından albendazol

listeye dahil edilmiştir. Seknidazol için de aynı durum geçerlidir<sup>6</sup>. Seknidazol alternatif bir ilaç olarak nitroimidazol grubunda yer alması nedeniyle kaynaklarda yer verilmektedir.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Albendazol	Metronidazol	Nitazoksanid	Ornidazol	Paromomisin
Giardiazis üzerine etkililik Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)						
<b>TOPLAM</b>						

İlaç	Hesaplanan etkililik
Albendazol (200-400 mg/gün, 5-7 günlük tedavi için)	%94-%100
Metronidazol (500-750 mg/gün, 5-10 gün için) (pediatrik hasta grubunda 15-22.5 mg/kg/gün, 5-10 gün için)	%65-%95 %88-%100 (pediatrik grup için olan)
Nitazoksanid	-
Ornidazol (1-2 g, tek doz için)	%96-%100
Paromomisin (10-50 mg/kg/gün, 5-10 gün için)	%55-%88

Nitazoksanid, etki spektrumunun genişliği (birçok bağırsak parazitine etkili olmanın yanında Clostridium difficile ve Helicobacter pylori gibi bazı bakterilere de etkilidir.) nedeniyle paraziter hastalıklar açısından ikincil faydalar sağlayabilmektedir. Burada etki spektrumunun genişliği olumlu bir özellik olarak ifade edilmektedir. Giardiyaziste etkililiği %65-%85 arasında değişmektedir<sup>5</sup>.

Direnç açısından duyarlılık testi rutin pratikte yapılmamakla birlikte çapraz direnç de göz önüne alınarak genel olarak nitroimidazol grubu ilaçlara karşı direnç

bildirilmiştir<sup>17</sup>. Ayrıca giardiyaziste ilaç direnci ile ilgili olarak yapılan *in vitro* duyarlılık test sonuçları klinik durumu yansıtmayabilir ve bunun tam tersi de olasıdır<sup>5</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Albendazol	Metronidazol	Nitazoksanid	Ornidazol	Paromomisin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler						
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki						
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı						
Alerji durumu*						
TOPLAM						

Albendazolün, nitroimidazol grubu ilaçlara göre görece daha az yan etki profiline sahip olduğu ifade edilmektedir<sup>17</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Albendazol	Metronidazol	Nitazoksanid	Ornidazol	Paromomisin
Her popülasyonda kullanılabilmesi						
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu						
İlaç-gıda etkileşimi varlığı						
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)						
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi						
Kontrendike olduğu durumlar						
TOPLAM						

Gebelerde giardiyazis tedavisi ile ilgili olarak gelişmiş bir tedavi önerisi bulunmamakla birlikte genellikle paromomisin ve metronidazolün kullanımı

yaygındır. Metronidazolün gebelerde kullanımı tartışmalı olsa da CYBH içinde trikomoniyaziste kullanılması nedeniyle giardiyazis tedavisinde de kullanılabilceği öne sürülmektedir<sup>5</sup>. Yine de metronidazolün gebelik ilk trimestrında kullanımından kaçınılması gerekmektedir<sup>5</sup>.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Albendazol	Metronidazol	Nitazoksanid	Ornidazol	Paromomisin
Toplam tedavi maliyeti						
<b>TOPLAM</b>						

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>6</sup>:

İlaçlar	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Albendazol</b> 13.06.2018	400 mg (60 tab): <b>74,72 TL</b> 400 mg (60 tab): <b>6,71 TL</b> 200 mg (40 tab): <b>33,46 TL</b> 200 mg (6 tab): <b>6,71 TL</b>	200 mg/10 ml (60 ml): <b>8,00 TL</b>
<b>Ornidazol</b> 13.06.2018	500 mg (10 tab): <b>26,46 TL</b> 500 mg (3 tab): <b>10,21-12,21 TL</b> 250 mg (20 tab): <b>26,46 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Paromomisin</b> 15.04.2018	250 mg (16 tab): <b>24,25 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Paromomisin ve nitazoksanid YDİ listesinde yer almaktadır.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
<b>Albendazol</b>						
<b>Metronidazol</b>						
<b>Nitazoksanid</b>						
<b>Ornidazol</b>						
<b>Paromomisin</b>						



#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K tedavisini/ ilacını değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Giardiyaziste tedavi semptomatik olgularında tümünde verilebilir. Bazı giardiyazis olgularının kendini sınırlayıcı niteliğe sahip olmasına istinaden semptomların hafif olduğu ya da antiparaziter tedavi için kontrendikasyonu bulunan hastalarda yalnızca destek tedavi uygulanması yeterli olabilir<sup>17</sup>.

Asemptomatik olup Giardia saptanan hastalarda tedavi ile ilgili olarak, hangi hastaların tedavi edileceği, yayılımın önlenmesinin önemli olduğu durumları içermektedir. Bu durumlar<sup>17</sup>:

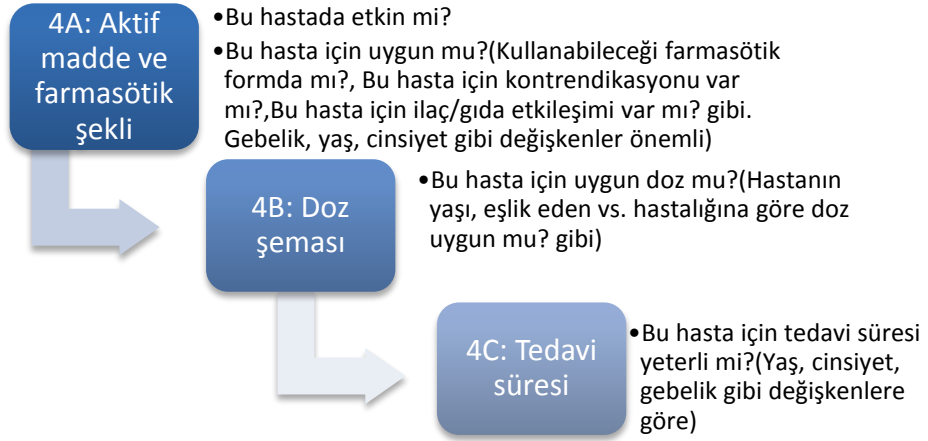
- Ev halkında immün sistemi baskılanmış kişiler ya da gebeler olan bireyler
- Kreş gibi kalabalık gruplarla temasta olabilecek kişiler
- Mutfak çalışanları (aşçı gibi yemek hazırlayıcılar)

#### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Giardiyaziste antimikrobiyal tedavinin yanı sıra sıvı-elektrolit desteğinin de verilmesi gerekmektedir.

17

Bulaşı engellemek için, yayılımının meydana gelebileceği alanlarda çalışan kişilerin tedavi ile asemptomatik hale geldikten sonra iki gün kadar izole edilmeleri önerilmektedir<sup>17</sup>.



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>16,17</sup>:

İlaç	Dozlam
<b>Albendazol</b>	10-15 mg/kg, günde bir defa, 5 gün (günlük doz 400 mg'yi geçmeyecek şekilde) 400 mg, günde bir defa, 5 gün
<b>Metronidazol (onaysız endikasyon)</b>	15 mg/kg, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir, 5-7 gün (her bir doz 250 mg'yi geçmeyecek şekilde verilmesi önerilmektedir.) 250 mg, 8 saatte bir veya 500 mg, 12 saatte bir, 5-7 gün
<b>Nitazoksanid</b>	1-3 yaş: 100 mg 12 saatte bir, 3 gün 4-11 yaş: 200 mg 12 saatte bir, 3 gün ≥12 yaş-Erişkin doz: 500 mg, 12 saatte bir, üç gün
<b>Ornidazol</b>	40-50 mg/kg, tek doz (2 g'ı geçmeyecek şekilde) 2 g, tek doz
<b>Paromomisin</b>	10-15 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir, 5-10 gün (diğer kaynaklarda doz 10-50 mg/kg/gün olarak da verilebilmektedir.)

**ADIM 5. ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

**ADIM 6. ADIM:**  
Tedaviyi izleme

- **TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI**

Akut giardiyaziste tedaviden beklentiler; hastaların üç-beş gün içerisinde dışkı ile parazit atılımının da sonlanması ve beş-yedi gün içerisinde asemptomatik hale

gelmeleri beklenmektedir<sup>16</sup>. Amebiyazisin aksine giardiyaziste semptomatik iyileşme görülen hastalarda kontrol için dışkı tetkiki yapılmasına gerek yoktur<sup>17</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Noyer, C. M. & Brandt, L. J. Parasitic infections of the gastrointestinal tract. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **1**, 282–291 (1999).
2. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014)
3. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at < <https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcde13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
4. Kucik, C. J., Martin, G. L. & Sortor, B. V. Common Intestinal Parasites. *Am. Fam. Physician* **69**, 1161–1168 (2004).
5. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone editor, seventh edition 1*, (2009).
6. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
7. Leder, K. & Weller, P. F. Intestinal Entamoeba histolytica amebiasis. *UpToDate*. 1-14 (2018) at < <https://www.uptodate.com/contents/intestinal-entamoeba-histolytica-amebiasis>> (son erişim tarihi: 16.04.2018).
8. Pritt, B. S. & Clark, C. G. Amebiasis. *Mayo Clin. Proc.* **83**, 1154–1160 (2008).
9. Treatment Guidelines from The Medical Letter. *Drugs for Parasitic infections*. The Medical Letter **11**, e1-e31 (2013).
10. Sobel, J. D. Bacterial vaginosis: Treatment. *UpToDate*. 1–18 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/bacter?al-vag?nos?s-treatment/pr?nt?cs?=2f4b5cde-e2ff-46fd-bf4e-e59273e1aa09&source=contentShare>> (son erişim tarihi: 10.06.2018).
11. Haque, R. *et al.* Current concepts amebiasis. *Review Article. N. Eng. J. Med.* **348**, 1565-1573 (2003).
12. Schlossberg, D. *Clinical Infectious Disease. Cambridge University Press* (2015).
13. Yakut, M. & Özden, A. Amip , Amebiasis ve İlişkili Hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji*. **12**, 81–97 (1993).
14. Petri, W. a & Singh, U. Diagnosis and Management of Amebiasis. *Clin. Infect. Dis.* **29**, 1117–1125 (1999).
15. Leder, K. & Weller, P. F. Giardiasis: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. (2018) at <<https://www.uptodate.com/contents/giardiasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>> (son erişim tarihi: 08.05.2018).
16. Gardner, T. B. & Hill, D. R. Treatment of giardiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 114–128 (2001).
17. Bartelt, L. A. Giardiasis: treatment and prevention. *UpToDate*. 1–14 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/giardiasis-treatment-and-prevention>> (son erişim tarihi: 08.05.2018).

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**1. BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİ İÇİN AKILCI İLAÇ KULLANIMI İLKELERİ  
DOĞRULTUSUNDA BİREYSEL FORMÜLER OLUŞTURMA REHBERİ VE**

**KAYNAK KİTAP**

**Dr. Emire Ayşe ŞAHİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ EK-2**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Özden PALAOĞLU**

**ANKARA**

**2018**

## ÖNSÖZ

Elinizde bulunan bu kitap, birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hekimler ile bu basamakta çalışacak hekim adaylarının kullanımı için hazırlanmıştır. Temel amacı hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecinin “Akılcı İlaç Kullanımı” ilkeleri doğrultusunda yönetilmesini sağlamaya yönelik bireysel formler oluşturulmasını teşvik etmek ve kolaylaştırmaktır.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışacak hekim adayları için temel kaygı, hekimlik uygulamalarına geçiş döneminde kendilerini yeterli ve yetkin hissetmemeleridir. Bu kaygı aslında evrensel, diğer bir deyişle tıp fakültesinden mezun olan hemen her hekimin ortak kaygısıdır. Dünya genelinde sağlık otoritelerinin temel kaygısı ise ilaçların akılcı olmayan kullanımı ve bunun zararları üzerinedir. Dünya Sağlık rgt’nün “Akılcı İlaç Kullanımı” olarak kavramsallaştırdığı ve yeterli ölçüde hekimlik uygulamalarına yerleştiremediği ilkesel yaklaşım ile hekim adaylarının ortak kaygısını aynı çizgide buluşturan bu kitap hazırlanmıştır.

Çalışma kitabı niteliğinde hazırlanan bu kitap, hastanın tanıdan tedaviye kadar olan sürecini AİK ilkeleri sistematığı içinde kullanıcıya sunmaktadır. Hekim adayları bu çalışma kitabını kullanarak karşılaşmaları muhtemel hastalıkların tedavisi için önceden deneyimleme (simülasyon) imkanı bulacaklardır. Böylece hem eksiklerini tamamlayarak olası durumlara yönelik zihinsel bir ön hazırlık yapmakta hem de bireysel formüllerini oluşturarak kaygılarını azaltabileceklerdir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hekimler için ise bireysel formler hazırlanması, hastanın tedavi yönetimini kolaylaştırması ve hekimlerin bu kitap aracılığıyla bilgilerini yenileme ve/veya gözden geçirme fırsatı bulabilmelerini sağlayacak bir çalışma kitabı olacaktır.

Özveri ve yoğun bir emek sonucunda ortaya çıkan bu çalışma kitabının siz kullanıcılara “Akılcı İlaç Kullanımı” ilkelerini benimsetebilmesi ve bireysel formllerinizi hazırlama açısından yardımcı olabilmesi temenni edilmektedir. Çalışma

kitabı olması nedeniyle ancak siz kullanıcıların isteği ve azmi ile bu temenninin gerçekleşmesi söz konusudur. Bu alışma kitabında yer alan eylemlerin hemen hepsini her hasta için uygulama sorumluluğunda olduğunuzun ve bunun için her zaman yeterli zamanınızın olmayacağı öngörüsü ile hareket etmeniz, kitabı kullanma aşamasında teşvik edici olacaktır.

Kitabın ilk kullanımında, kitapta yer alan sistematığe alışma aşaması geçildikten sonra kitabın kullanımının kolaylaşacağı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca kitap içerisinde belirli bilgilere ulaşılmasının istenmesi, hem bilgiye ulaşma becerisini hem de gereksinim duyulan bilgilerin ulaşılacağı “başvuru kaynakları”nın belirlenmesini sağlaması bakımından da önemlidir. Böylece kitap içerisinde yer alan ve yer almayan her etmen, siz kullanıcıların gelişimini sağlamaya yönelik olarak kurgulanmıştır.

Takdiri siz kullanıcılara kalmıştır. Kitabı kullanmanız ve yararlanabilmeniz dileğiyle...

**Emire Ayşe ŞAHİN**

**ANKARA**

**2018**

## İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
TEZ EKİ-2	
BÖLÜM 2: ENFEKSİYON HASTALIKLARI ÇALIŞMALARI	(Devamı)
13.İNFLUENZA ÇALIŞMASI	193
14.KONJONKTİVİT ÇALIŞMASI	205
AKUT BAKTERİYEL KONJONKTİVİT	206
15.MONİLİAZİS ÇALIŞMASI	222
16.OTİTİS EKSTERNA ÇALIŞMASI	230
AKUT BAKTERİYEL OTİTİS EKSTERNA	231
17.OTİTİS MEDİA ÇALIŞMASI	238
AKUT OTİTİS MEDİA	239
18.PNÖMONİ ÇALIŞMASI	255
TOPLUM KAYNAKLI TİPİK PNÖMONİ	256
19.SALMONELLA ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI	274
ENTERİK ATEŞ	276
20.ŞİSTOZOMİYAZİS ÇALIŞMASI	290
21.ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI-İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI	298
KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL SİSTİT	301
KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL PİYELONEFRİT	318
22.ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI- TONSİLLOFARENJİT	329
AKUT STREPTOKOKSİK TONSİLLOFARENJİT	331
23.ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI- RİNOSİNÜZİT	350
RİNOSİNÜZİT	351
24.ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI- SOĞUK ALGINLIĞI	367
25.YENİDOĞANDA KONJONKTİVİT ÇALIŞMASI	372
EKLER	

**KONTROL LİSTESİ**

**381**

**K İLAÇ LİSTESİ FORMU**

**382**





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**°C:** Santigrat derece

**µg:** Mikrogram

**A:** Acil

**AAFP:** “American Academy of Family Physicians”

**AAP:** “The American Academy of Pediatrics”

**ABRS:** Akut bakteriyel rinosinüzit

**ADME:** Absorbsiyon-dağılım-metabolizme-eliminasyon

**AİK:** Akılcı ilaç kullanımı

**AOE:** Akut otitis eksterna

**AOİK:** Akılcı olmayan ilaç kullanımı

**AOM:** Akut otitis media

**ARA:** Akut romatizmal ateş

**BDFÖ:** Bristol Dışkı Formu Ölçeği

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**BUN:** “Blood Urea Nitrogen”/ Kan üre azotu

**BV:** Bakteriyel vajinozis

**caps:** Kapsül

**CDC:** “Centers for Disease Control and Prevention”/ Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

**cm.:** Santimetre

**Cmaks:** Serum tepe derişimi

**CRB-65:** "Confusion-Respiratory rate-Blood pressure-65"

**CURB-65:** "Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-65"

**CYBH:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

**dk:** Dakika

**dl:** Desilitre

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EAA:** Eğri altında kalan alan

**EAU:** "European Association of Urology"

**E-G-U-M:** Etkililik-Güvenlilik-Uygunluk-Maliyet

**ESBL:** "Extended-spectrum beta-lactamases"

**ESPU:** "European Society for Paediatric Urology"

**FDA:** "U.S. Food and Drug Administration"

**FeverPAIN:** "Fever-purulence-attend rapidly-severely inflamed tonsils-no cough or coryza"

**g:** Gram

**GABHS:** Grup A beta hemolitik streptokok

**GIS:** Gastrointestinal sistem

**GÜS:** Genitoüriner sistem

**HIV:** "Human Immunodeficiency Virus"

**HKP:** Hastaneden kazanılmış pnömoni

**HSV:** Herpes simpleks virüs

**HÜS:** Hemolitik üremik sendrom

**IDSA:** "Infectious Diseases Society of America"

**Ig E:** İmmünglobulin E

**INR:** "International Normalized Ratio"

**ISAP:** "The International Society of Anti-Infective Pharmacology"

**IU:** "International unite"

***i.m.:*** *intramuskuler*

***i.v.:*** *İntravenöz*

**İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

***K ilaç:*** *Kişisel ilaç*

**K:** Koruma

**KBB:** Kulak burun boğaz

**kg:** Kilogram

**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**l:** Litre

**LAP:** Lenfadenopati

**LGV:** Lenfogradüloz venerum

**MBK:** Minimal bakterisidal konsantrasyon

**MDSA:** Metisilin dirençli S.aureus

**mEq:** Miliekivalan (*Miliequivalent*)

**mg:** Miligram

**MIK:** Minimal inhibitör konsantrasyon

**ml:** Mililitre

**mmHg:** Milimetre civa

**mmol:** Milimol

**MR:** Manyetik rezonans görüntüleme

**MRSA:** "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus"

**MSSA:** "Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus"

**Na:** Sodyum

**NICE:** "The National Institute for Health and Care Excellence"

**NIH:** "National Institutes Of Health"

**OE:** Otitis eksterna

**OM:** Otitis media

**ORS:** Oral rehidratasyon sıvısı

**ORT:** Oral rehidratasyon terapisi/tedavisi

**PAE:** Postantibiyotik etki

**PANDAS:** "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections"

**PCR:** "Polimerase chain reaction"

**pH:** "Power of Hydrogen"

**PIH:** Pelvik inflamatuvar/iltihabi hastalık

**POPI:** Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions

**RNA:** Ribonükleik asit

**RSV:** Respiratuvar sinsityal virüs

**Rx:** Farmakolojik tedavi

**SAHP:** "Sinus and Allergy Health Partnership"

**SGLT1:** Na-glikoz kotransporter 1

**SIRS:** "Systemic Inflammatory Response Syndrome"/ Sistemik İltihabi Cevap Sendromu

**SpO<sub>2</sub>:** Oksijen satürasyonu

**START:** Screening Tool to Alert to Right Treatment

**STOPP:** Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

**SUT:** Sağlık Uygulama Tebliği

**T:** Zaman

**tab:** Tablet

**TİTCK:** Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

**TKP:** Toplumdan kazanılmış pnömoni

**TL:** Türk Lirası

**TT:** Tanı ve tedavi

**TTD:** Türk Toraks Derneği

**U:** "Unite"

**Ulusal ÇEP:** Ulusal Çekirdek Eğitim Programı

**USG:** Ultrasonografi

**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonları

**var.:** Varyant

**vb. :** ve benzeri

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**Vs.:** Vesaire

**YDi:** Yurt dışı ilaç



## 13.İNFLUENZA ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Grip ya da diğer adıyla influenza, salgınlara, epidemilere ve hatta pandemilere yol açmasıyla bilinen akut bir viral solunum yolu enfeksiyonudur. Mevsimsel karakter göstermesinin yanı sıra genellikle kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) nitelikte olduğu da bilinmektedir<sup>1</sup>.

İnfluenza, bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde<sup>2</sup>.

**Kapsam:** İnfluenza Ulusal ÇEP’te TT ve K grubu içinde yer alan bir endikasyon<sup>3</sup> olup birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınacak kapsam da yine “**influenza**” olarak belirlenmiştir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **İNFLUENZA**

**İnfluenza’da etkenler:** İnfluenza’da etken, enfeksiyona adını veren influenza virüslerden İnfluenza A ya da İnfluenza B virüstür. İnfluenza C virüs, çocuklarda influenza benzeri bir hastalığa neden olmaktadır<sup>4</sup>.

İnfluenza A virüsünün iki yüzey antijeni olan nöraminidaz ve hemaglütinin, bu virüsün alt tiplendirmesinde kullanılmakta olup aynı zamanda tedavi hedefi olabilmesi yönüyle önemlidir<sup>4</sup>.

İnfluenza’nın epidemiy ve pandemilere yol açması, influenza virüslerin yüzey antijenlerindeki değişim ile ilişkilidir. Bu yüzey antijenlerindeki değişim, “antijenik drift” olarak adlandırılan, sıklıkla görülen, küçük değişimler (aynı zamanda influenza aşılarının her sene değiştirilme nedeni) ve “antijenik shift” olarak adlandırılan daha

\* Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

az sıklıkta görülen, büyük değişimler (bu değişimler pandemilere neden olan) olarak ikiye ayrılabilir<sup>4</sup>. İnfluenza A’da her iki tip antijenik değişim görülebilirken İnfluenza B’de yalnızca “antijenik drift” görülmektedir<sup>4</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- *KLİNİK İYİLEŞMENİN SAĞLANMASI*

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

İnflenzada tedaviye tanısal test sonuçlarını beklemeden **ampirik** olarak başlanmaktadır. Yapılan tedavi ile etkeni ortadan kaldırmaya yönelik olduğu için aynı zamanda **radikal** tedavi olmaktadır.

Antiviral tedaviden beklenti, semptomların süresinin ve şiddetinin azalması bir diğer ifadeyle klinik iyileşmenin görülmesidir<sup>1</sup>. Tedavi ile komplikasyon gelişiminin önlenmesi ya da şiddetinin azaltılması gibi bir yarar beklentisi olup olmadığı konusu netlik kazanmamaktadır. Yapılan çalışmaların bir kısmı bu beklentiye karşılayabilen sonuçlara sahip iken<sup>5</sup> bir kısmı da komplikasyon gelişimi üzerine herhangi bir etki olmadığı yönündedir<sup>6,7</sup>.



### AİK 3.ADIM:

K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M Puanlama:	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
	%					

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

İnflanzada etken İnfluenza A ya da İnfluenza B virüsü olabilmektedir. Bu nedenle seçilecek antimikrobiyal ajanın hem İnfluenza A'ya hem de İnfluenza B'ye etkili olması istenmektedir.

**İnflanzada kullanılacak ilaç grupları:**

Adamantanlar

Nöraminidaz  
inhibitörleri

İnfluenza A virüs zarında bulunan ve iyon kanalı oluşturabilen M2 proteini, M2 (matrix-2) inhibitörleri olarak da bilinen adamantanların etki yeridir. M2 proteinin oluşturduğu iyon kanalı virüsün çoğalmasında (replikasyonunda) elzem olduğu bildirilmektedir<sup>8,9</sup>.

## İnflenzada kullanılabilir grup içi ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amantadin	Oseltamivir	Zanamivir
İnfluenza A üzerine etkililik				
İnfluenza B üzerine etkililik				
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)				
TOPLAM				

Amantadin, yalnızca influenza A üzerine etkili iken oseltamivir ve zanamivir hem influenza A hem de influenza B virüs üzerine etkilidir<sup>8</sup>.

Amantadinin etki gösterdiği M2 protein aslında hem influenza A hem de influenza B virüste bulunmaktadır. Bununla birlikte amantadinin influenza B virüs üzerine etkisiz oluşu bu virüste bulunan M2 proteininde amantadinin bağlanacağı bölgedeki aminoasitlerin polar oluşu nedeniyle amantadine afinitesinin az olması olarak açıklanmaktadır<sup>9</sup>.

Amantadin ile ilgili olarak, her ne kadar yüksek direnç oranları nedeniyle kullanımı önerilmesede amantadine duyarlı influenza A suşlarının ortaya çıkması ile kullanımının yeniden gündeme gelmesi söz konusu olabilecektir<sup>11</sup>.

Oseltamivir ve zanamivir ile ilgili olarak, influenzada saptanan suşların neredeyse tamamının duyarlı olduğu, bununla birlikte tek tük de olsa özellikle nöraminidaz inhibitörü antivirallere dirençli suşlara rastlanabildiği bilinmektedir<sup>11</sup>. Bu durumlarda amantadinin alternatif bir ilaç olarak kullanılma durumu söz konusu olabilecektir<sup>12</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amantadin	Oseltamivir	Zanamivir
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler				
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki				
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı				
Alerji durumu*				
TOPLAM				

Oseltamivir, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir<sup>8</sup>. Oseltamivirin nadir de olsa nöropsikiyatrik yan etkilere (psikiyatrik bozukluklar, deliryum, halüsinasyon, anormal davranışlar, konvülsiyon gibi) neden olabildiği bildirilmiştir<sup>13</sup>.

Zanamivir, solunum yolu hastalıkları bulunan kişiler tarafından kullanılmamalıdır. Özellikle astım ya da KOAH'ı olan kişilerde atak ya da alevlenmelere yol açma riski göz önüne alınmalıdır. Zanamivir, süt proteinleri içermesi nedeniyle süt proteinlerine alerjisi olan kişilerde alerjiyi de tetikleyebilmektedir<sup>14</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amantadin	Oseltamivir	Zanamvir
Her popülasyonda kullanılabilmesi				
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu				
İlaç etkileşimi varlığı				
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)				
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi				
Kontrendike olduğu durumlar				
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu				
<b>TOPLAM</b>				

Oseltamivir ve zanamivirin influenza tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak ABD’de onaylı yaş sınırı oseltamivir için  $\geq 2$  hafta, zanamivir için ise  $\geq 7$ yaş olarak belirlenmiştir. Bu yaş sınırları influenza profilaksisi için değişmektedir<sup>15</sup>. Influenza tedavisinde amantadin için belirlenmiş yaş sınırı ise  $\geq 1$  yaştır<sup>12</sup>.

Amantadin, oseltamivir ve zanamivir için gebelik kategorisi C’dir<sup>10</sup>. Gebelerde influenza tedavisinde tercih edilen ajan oseltamivirdir. Zanamivirin inhalasyon yolu ile kullanılması nedeniyle duyarlı gebelerde solunumsal komplikasyon riskini artırabilme riski nedeniyle gebelerde tercih edilmemesi yönünde görüşler bulunmaktadır<sup>11,16</sup>. Doz ile ilgili olarak ise herhangi bir değişiklik olmamakta, gebelerde de erişkin dozu ile aynı doz ilaç kullanılabilir<sup>15</sup>. Amantadinin gebelerde kullanımı kontrendike olmamakla birlikte<sup>16</sup> etkililik ölçütünde bahsedildiği

<sup>†</sup> Influenza profilaksisi için yaş sınırları zanamivir için beş yaş ve üstüdür. Oseltamivir için ise FDA tarafından bir yaş ve üstü olarak belirlenmiş olmakla birlikte CDC ve AAP (The American Academy of Pediatrics) bu sınırı 3 ay ve üstü olarak daha aşağı çekmektedir<sup>15</sup>.

gibi direnç nedeniyle kullanımı sadece gebelerde değil popülasyonun tümünde önerilmemektedir<sup>11</sup>.

Zanamivir inhalasyon yolu ile kullanılan bir antiviral olduğu için pediatrik hasta grubunda kullanımda zorluk yaşanabileceği göz önüne alınmalıdır. Yine inhalasyon yoluyla kullanılması nedeniyle hava yolu hastalığı bulunan hastalarda kontrendikedir<sup>4</sup>.

Oseltamivir kullanımında böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlanması gerekirken zanamivir için doz ayarlamasına gerek yoktur<sup>4,17</sup>. Zanamivirin inhalasyon yoluyla kullanılması ilaç etkileşimleri ve organ toksisitesi bakımından avantajlı olmasını sağlar<sup>17</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi'nde influenza tedavisi için yalnızca oseltamivir bulunmaktadır<sup>18</sup>.

**SUT:** Oseltamivir, ayaktan raporsuz olarak yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir. Uzman hekim raporu var ise ayaktan tedavide tüm hekimlerce reçete edilebilir, bu rapora istinaden geri ödemeye tabi olur. Zanamivir için de aynı durum geçerli olmakla birlikte zanamivir ayrıca YDİ'dir. Amantadin de YDİ olup bu ilacın geri ödemesi ayaktan tedavide yoktur. İnfluenza A salgını durumlarında profilaktik kullanım için sağlık kurulu raporu ile verilebilmektedir.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amantadin	Oseltamivir	Zanamivir
Toplam tedavi maliyeti				
<b>TOPLAM</b>				

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>10</sup>:

İlaçlar	Oral tablet/kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	İnhaler (kutu)-(TL)
<b>Amantadin</b> 16.05.2018	100 mg (90 tab): <b>145,41 TL (YDi)</b> 100 mg (30 tab): <b>48,77 TL (YDi)</b>	YOK	YOK
<b>Oseltamivir</b> 16.05.2018	75 mg (10 caps): <b>37,43 TL</b> 45 mg (10 caps): <b>30,35-48,81 TL</b> (48, 81 TL olan ithal ilaç) 30 mg (10 caps): <b>18,62 TL</b>	120 mg/1 ml (75 ml): <b>37,63 TL</b>	YOK
<b>Zanamivir</b> 16.05.2018	YOK	YOK	5 mg 5 disk + 1 diskhale: <b>42,18 TL (YDi)</b>

İlaçlar	Etklilik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
<b>Amantadin</b>						
<b>Oseltamivir</b>						
<b>Zanamivir</b>						

#### **AİK 4.ADIM:**

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

İnfluenza'nın kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) nitelikte olduğu düşünülmektedir. Buna istinaden, antiviral tedavi alması gereken hastaların belirlenmesi önemlidir. İnflenzada antiviral tedavi uygulama kararı; altta yatan hastalık durumuna, semptomların süresine ve enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir<sup>12</sup>. Ayrıca yüksek risk grubunda olan hastalar için de antiviral tedavi önerilmektedir. Yüksek risk grubunda yer alan hastalar <sup>1,12</sup>:

- Bakımevlerinde yaşayan hastalar
- Yaşlı hastalar (65 yaş ve üstü)
- Beş yaş altı çocuklar (özellikle iki yaş ve yine özellikle hastanede kalma ve ölüm oranlarının yüksekliği nedeniyle < 6 aylık bebekler)
- Gebe kadınlar (postpartum ilk iki hafta dahil)
- Morbid obez hastalar (Vücut kitle indeksi-VKİ 40 ve üstü)
- İmmün sistemi hastalık veya ilaçla baskılanmış hastalar
- Uzun dönemli aspirin kullanımı olan <19 yaş hastalar
- Belirli ek hastalığı bulunan (akciğer hastalıkları, izole hipertansiyon hariç kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, hemoglobinopatiler, immünsüpresif durumlar, solunum salgılarının kontrolünü engelleyen nörolojik durumlar) hastalardır.

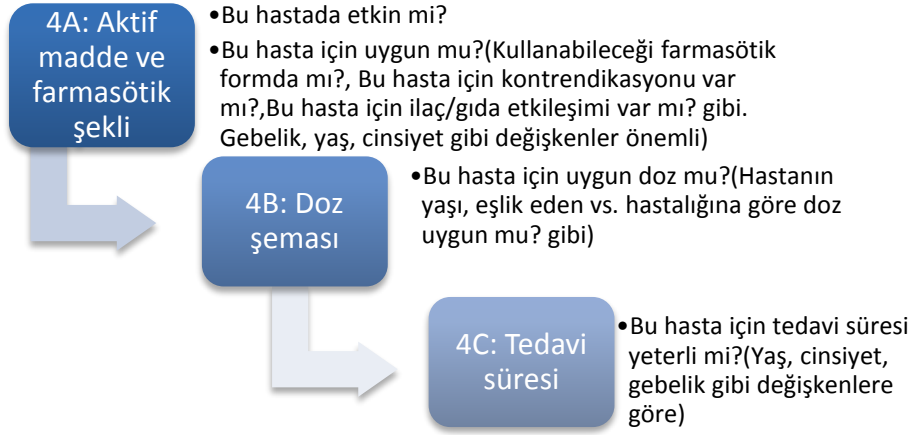
Yüksek risk grubunda yer alan hastalar, genellikle hastaneye yatışı gerekebilecek hasta grubunu da oluşturmaktadır<sup>1</sup>.

Astım ya da KOAH'ı olan hastalarda zanamivir kullanımı, hastalığın süresini kısaltmamakla birlikte bronkospazma yol açması ve akciğer fonksiyonlarını azaltması nedeniyle kaçınılması gereken bir ilaç olmaktadır<sup>14</sup>.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

İnfluenzada antiviral tedaviye başlanma zamanı, tedavinin etkililiği açısından oldukça önemlidir. Antiviral tedavi verilmesine karar verilen hastalarda tedaviye hemen başlanması önerilmektedir. İdeal zamanlama ise semptomlar görülmeye başladıktan sonra en geç iki gün içerisinde tedaviye başlanmasıdır.

12



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>19</sup>:

İlaç	Dozlam
<b>Oseltamivir</b>	Yenidoğan <38 haftalık, 1mg/kg 12 saate bir, beş gün 38-40 haftalık, 1.5 mg/kg, 12 saate bir, beş gün Bebekler (bir günlük-12 aylık) 3mg/kg, 12 saate bir, beş gün ≤15 kg çocuklarda 30 mg, 12 saate bir, beş gün >15-23 kg çocuklarda 45 mg, 12 saate bir, beş gün > 23-40 kg çocuklarda 60 mg, 12 saate bir, beş gün >40 kg çocuklarda 75 mg, 12 saate bir, beş gün ≥13 yaş: 75 mg, 12 saate bir, beş gün
<b>Zanamivir</b>	≥7 yaş: 10 mg (2 fis, 2x5 mg), 12 saate bir, beş gün

Amantadininin influenza tedavisinde kullanımı rehberlerde yer almamaktadır<sup>11</sup>. Bu nedenle burada dozlama yer verilmeyecektir. Eğer ki K ilaç listenizde amantadin son sırada yer almıyorsa değerlendirmenizi tekrar gözden geçirmenizde fayda vardır. Amantadin, K ilaç listesinde bulunması ve değerlendirme aşamasının akılcılığını kontrol etme ögesi olarak özellikle listeye alınmıştır.

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

• **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**



## AİK 6.ADİM: Tedaviyi izleme

- TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI

Nöraminidaz inhibitörleri ile tedavi beş gündür<sup>4</sup>, tedavi ile semptomların görülme süresinin bir ile üç güne kadar kısalabildiği bilinmektedir<sup>12</sup>. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda, eğer tanıdan da emin olunmuş ise direnç durumu göz önüne alınmalıdır<sup>12</sup>. Direnç durumunda, K ilaç listesindeki ikinci ilaca geçilmesi önerilir.

### KAYNAKLAR

1. Zachary, K. C. Treatment of seasonal influenza in adults. *UpToDate*. 1–20 (2013). at < <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults>> (son erişim tarihi: 06.12.2017)
2. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at < <https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcde13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
3. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
4. Kimberlin, D.W. *Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. (2015).
5. Dobson, J., Whitley, R. J., Pocock, S. & Monto, A. S. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* **385**, 1729–1737 (2015).
6. Jefferson, T. *et al.* Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* **348**, g2545 (2014).
7. Heneghan, C. J. *et al.* Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* **348**, g2547 (2014).
8. Zachary, K. Pharmacology of antiviral drugs for influenza. *UpToDate*. 1–23 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiviral-drugs-for-influenza>> (son erişim tarihi: 06.12.2017).
9. Pinto, L. H. & Lamb, R. A. The M2 proton channels of influenza A and B viruses. *J. Biol. Chem.* **281**, 8997–9000 (2006).
10. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
11. Acip, I. P. *et al.* Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on. *Centers Dis. Control - Morb. Mortal. Wkly. Rep. - Recomm. Reports* **60**, 1–28 (2011).
12. Munoz, F. M. Seasonal influenza in children: Prevention and treatment with antiviral drugs. *UpToDate*. 1–23 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-prevention-and-treatment-with-antiviral-drugs>> (son erişim tarihi: 06.12.2017).

13. Hoffman, K. B., Demakas, A., Erdman, C. B., Dimbil, M. & Doraiswamy, P. M. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA adverse event reporting system, 1999-2012. *BMJ* **347**, 1–2 (2013).
14. U S Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. *Zanamivir for inhalation*. 0–349 (2006).
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Influenza Antiviral Medications : A Summary for Clinicians Antiviral Medications Recommended for Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza*. 1–6 (2012). at < <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>>
16. Rasmussen, S. A. *et al.* Pandemic influenza and pregnant women: Summary of a meeting of experts. *Am. J. Public Health* **99**, 248–254 (2009).
17. Freund, B., Gravenstein, S., Elliott, M. & Miller, I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf.* **21**, 267–81 (1999).
18. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines. World Health Organization technical report series*. (2017).
19. Blumberg, L. *et al.* Influenza NICD Recommendations for the diagnosis, prevention, management and public health response. 1–19 (2017). at <[http://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2017/03/Influenza-guidelines-final\\_24\\_05\\_2017.pdf](http://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2017/03/Influenza-guidelines-final_24_05_2017.pdf)>

## 14.KONJONKTİVİT ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Konjonktivit, konjuktivanın\* iltihabı olarak tanımlanmaktadır. Bu iltihap, konjuktivanın birincil (primer) iltihabı olabileceği gibi gözde meydana gelen diğer iltihabi durumlara ikincil de gelişebilmektedir. Konjonktivit genel olarak “kırmızı göz” olarak adlandırılmakta ise de kırmızı göz yapan diğer nedenlerin olduğunu da unutmamak gerekmektedir<sup>1</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Konjonktivitler, enfeksiyöz olan ve enfeksiyöz olmayan konjonktivitler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Ayrıca belirtilerin görülme süresine göre konjonktivitler; hiperakut, akut ve kronik olarak üç gruba ayrılarak da incelenebilmektedir<sup>2</sup>. Akut konjonktivitler üç haftadan daha kısa, kronik konjonktivitler ise üç haftadan daha uzun sürmektedir<sup>3</sup>. Enfeksiyöz konjonktivitler, bakteriyel<sup>†</sup> ve viral olarak ikiye ayrılmakta, fungal ve paraziter konjonktivitlere de rastlanabilmektedir<sup>4,5</sup>.

**Kapsam:** Konjonktivitler Ulusal ÇEP’te TT ve K grubu içerisinde yer almaktadır<sup>6</sup>. Enfeksiyon hastalıklarının ele alınması nedeniyle burada enfeksiyöz konjonktivitlere yer verilecektir. Enfeksiyöz konjonktivitler genel olarak bakteriyel ve viral olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır. Viral konjonktivitlerin tedavisinde, herpes simpleks konjonktiviti<sup>‡</sup> haricinde antiviral ajan kullanımı bulunmaması ve destek tedavisinin yeterli olması nedeniyle bakteriyel konjonktivitler önceliklendirilmiştir<sup>7</sup>.

Hiperakut bakteriyel konjonktivit, sıklıkla neonatal dönemde görülmekle birlikte erişkinlerde de görülebilmektedir. Hiperakut bakteriyel konjonktivitte hastanın

---

\* Konjuktiva, saydam bir tabaka olarak hem skleranın önünde bulunmakta hem de göz kapaklarının iç yüzeyini kaplamaktadır. Konjuktiva bulbar ve palpebral olarak iki parçaya değerlendirilmektedir. Bulbar parça skleranın önündeki konjuktivayı, palpebral parça ise göz kapağını kaplayan konjuktivayı ifade etmektedir<sup>2</sup>.

† Klamidyal konjonktivitlerin bakteriyel konjonktivitlerden ayrı olarak değerlendirildiğine sıklıkla rastlanmaktadır<sup>3,5</sup>.

‡ Herpes simpleks konjonktivitinde, öncelikle diğer viral konjonktivitlerden ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Herpes simpleks konjonktiviti olduğundan emin olunduktan sonra ise seçili vakalarda antiviral kullanımı önerilmektedir<sup>3</sup>. Alanyazında herpes simpleks konjonktivitinden şüphelenilen olguların göz doktoruna sevkı önerilmektedir<sup>4</sup>.

yakın takibi ve laboratuvar testleri ile izlemi gerekmektedir<sup>1,7</sup>. Özellikle bir durum olması nedeniyle burada hiperakut bakteriyel konjonktivite yer verilmeyecektir<sup>5</sup>.

Kronik konjonktivitler ise oftalmolojik muayene araçları gerektirmesi ve eşlik eden patolojiler olabilmesi nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına alınamamaktadır. Yenidoğan konjonktiviti de ayrı bir TT endikasyon olarak ele alınmaktadır. Burada yer verilecek kapsam “**akut bakteriyel konjonktivit**” olarak belirlenmiştir.

## **AKUT BAKTERİYEL KONJONKTİVİT**

Akut bakteriyel konjonktivit, genellikle kendini sınırlayan (*self-limiting*) ve hasar bırakmadan iyileşebilen bir enfeksiyondur<sup>4</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **AKUT BAKTERİYEL KONJONKTİVİT**

**Akut bakteriyel konjonktivitte etkenler:** Akut bakteriyel konjonktivitte etken spektrumu geniştir. Gram pozitif etkenler Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium diphtheria; gram negatif etkenler ise Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas türleri Moraxella türleri ve enterik basiller olarak sıralanabilmektedir<sup>5,8,9</sup>. Literatürde çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen etkenlerle ilgili bilgi veriliyor olsa da

<sup>5</sup> Hiperakut bakteriyel konjonktivitte Neisseria türleri, özellikle Neisseria gonorrhoeae, sorumlu tutulmaktadır (daha az sıklıkta Neisseria meningitidis ve Staphylococcus aureus, Streptococcus türleri, Haemophilus türleri, and Pseudomonas aeruginosa gibi diğer bakteriler) Etken endojen kaynaklı olabildiği gibi eksojen kaynaklı da olabilmektedir ve eksojen kaynaklı tablolarda menenjit ve septisemi gelişme ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca bu enfeksiyonun yetersiz tedavisinin körlükle sonuçlanabilmesi nedeniyle hiperakut konjonktivit özel dikkat gerektirmektedir. Hastanın yakın takibi ve laboratuvar testleri ile izlemi gerekmektedir, hastane yatışı önerilmektedir<sup>1,7,8</sup>. Bu nedenle hiperakut konjonktivitlerin birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamı içinde ele alınmamıştır.

asında çocuklarda dahi yaş grubuna bağlı olarak görülen etkenler değişmekte ve en sık görülen etkenler bahsinde alanyazında fikir birliği bulunmamaktadır<sup>4,9</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

Akut bakteriyel konjonktivit kendini sınırlayıcı nitelikte olsa da hasta açısından düşünüldüğünde, avantajları nedeniyle tedavi edilmesi önerilmektedir<sup>4</sup>. Yapılan meta-analizlerde lokal antibakteriyel ilaç kullanan hastalarda erken dönem klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranlarının plasebo alan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>10</sup>. Akut bakteriyel konjonktivitte verilen antibakteriyel tedavi ile enfeksiyonun süresi kısalmakta, böylece hayat kalitesi artmaktadır<sup>10</sup>. Ayrıca, enfeksiyonun tekrarlama ve yayılma ihtimali ile enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkabilecek komplikasyonların (keratit, anterior üveit gibi) görülme riski de azalmaktadır. Akut bakteriyel konjonktivitin kronikleşme ihtimalinin bulunmaktadırl<sup>1,4,8,11,12</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Akut bakteriyel konjonktivitte tanı klinik olarak konulmaktadır. Bu nedenle yapılan tedavi **ampirik** olmaktadır. Aynı durum hastalar göz doktoruna sevk edildiklerinde de geçerlidir. Göz doktoru da akut bakteriyel konjonktivitten şüpheleniyor ise tedaviyi ampirik olarak yapmaktadır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için yapılan tedavi aynı zamanda **radikal**dir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Akut bakteriyel konjonktivitte, topikal tedavi tercih edilmektedir. Topikal tedavide ise merhem/pomad veya damla/oftalmik solüsyon seçenekleri bulunmaktadır.

E-G-U-M  
Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

#### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Akut bakteriyel konjonktivitte, etken spektrumunun geniş olması nedeniyle verilecek antibakteriyel ilacın hangi etkenleri hedeflemesi gerektiği gibi bir genelleme yapılamamaktadır. Akut bakteriyel konjonktivitte genel olarak gram pozitif bakterilerin etken olduğu, bununla birlikte lens kullanan hastalarda bu spektrumun gram negatif bakterilere kaydığı bildirilmektedir. Yine de belirtildiği gibi genelleme yapılması yanlış olacaktır.

13

**Akut bakteriyel konjonktivitte kullanılabilecek ilaç grupları:**

Amfenikoller	Aminoglikozidler	Florokinolonlar
Makrolidler	Polimiksinler ve kombinasyonları	Steroid yapıli antibakteriyeller

**Akut bakteriyel konjonktivitte kullanılabilecek grup içi ilaçlar:**

Azitromisin	Basitrasin + Neomisin	Fusidik asit
Gentamisin	Kloramfenikol	Ofloksasin
Siprofloksasin	Tobramisin	Trimetoprim + Polimiksin sülfat B

Birinci basamak sağlık kurumlarının imkanları ve uzmanlık gerektiren muayene yöntemleri nedeniyle eğlik eden ya da doğrudan enfeksiyonun kendisinin viral etyoloji içermesi durumda ciddi sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle steroidle kombine göz damlalarının birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında reçete edilmesini nermemekteyiz. Bu nedenle burada steroid ile kombine ilaçlara yer verilmemektedir.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Basitrasin + Neomisin	Fusidik asit	Gentamisin	Kloramfenikol	Ofloksasin	Siprofloksasin	Tobramisin	Trimetoprim + Polimiksin
Gram pozitif bakteriler üzerine etkililiği										
Gram negatif bakteriler üzerine etkililiği										
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)										
<b>TOPLAM</b>										

Bakteriyel konjonktivit tedavisinde dikkat edilmesi gereken durumlardan biri etkenlerin tümünü kapsayacak geniş spektrumda bir antibakteriyel ilaç bulunmadığıdır. Bakteriyel konjonktivitlerde etken genellikle gram pozitif bakterilerdir. Verilecek tedavinin özellikle Staphylococcus türleri üzerine etkili olması, ampirik tedavisi yapılan bu endikasyona gerekli gibi gözükmetedir<sup>4</sup>. Fusidik asit için etkililik gram pozitif bakteriler ile sınırlıdır<sup>13</sup>.

Genel olarak aminoglikozid grubu ilaçların gram negatif etkenlerin birçoğunu kapsamaması fakat gram pozitif etkenleri kapsama açısından zayıf kalması dikkate değerdir<sup>4</sup>. Florokinolonlar ise Streptococcus türlerini kapsama açısından yetersiz kalabilmektedir<sup>4</sup>. Kloramfenikolün etki spektrumu geniştir.

Bahsi geçen ilaçların etkili olduğu mikroorganizmaların bilinmesi, diğer tüm AİK çalışmalarında olduğu gibi burada da kullanıcılara bırakılmıştır. Bu bilgiler gerek



farmakoloji kaynak kitaplarda gerekse İlaç Bilgi Sistemleri'nden\*\* kolayca ulaşılabilir. Aşağıda örneği verilmiş tablo doldurulabilir.

<b>Antibakteriyel ilaç/ilâç grubu</b>	<b>Etkili olduğu gram pozitif bakteriler</b>	<b>Etkili olduğu gram negatif bakteriler</b>
<b>Aminoglikozid (Gentamisin, tobramisin)</b>	Staphylococcus türleri, Streptococcus türleri	Haemophilus türleri, Escherichia coli, Moraxella türleri, Pseudomonas türleri
<b>Azitromisin</b>		
<b>Basitrasin + neomisin</b>		
<b>Florokinolon (Ofloksasn, Siprofloksasin)</b>	Staphylococcus türleri, Streptococcus türleri	Haemophilus türleri, Pseudomonas türleri
<b>Fusidik asit</b>		-
<b>Kloramfenikol</b>	Staphylococcus türleri	Haemophilus türleri
<b>Polimiksin B + netilmisin</b>		

Florokinolon grubu antibakteriyel ilaçlarda, S.aureus ve Pseudomonas türlerine karşı direnç gelişimi olabilmektedir<sup>14</sup>. Özellikle MRSA kolonizasyonuna neden olabilmesi, florokinolon kullanımı nedeniyle oluşabilecek büyük bir risktir<sup>13,15</sup>. Ayrıca azitromisin için de direnç gelişme endişesi bulunmaktadır<sup>7</sup>.

\*\* Kitapta sıkça başvurduğumuz RxMedia Pharma bu bilgi sistemlerinden biridir. Kullandığımız bu ilaç veri tabanı programı akademik çalışmalarda yardımcı olması açısından üniversitemize ücretsiz olarak dağıtılmaktadır.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Basitrasin + Neomisin	Fusidik asit	Gentamisin	Kloramfenikol	Ofloksasin	Siprofloksasin	Tobramisin	Trimetoprim + Polimiksin
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler										
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki										
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı										
Alerji durumu*										
<b>TOPLAM</b>										

Aminoglikozid grubu göz damlaları epitele toksiktir<sup>14</sup>.

Neomisin içeren ilaçlarda, bir haftadan uzun süren kullanımlarda alerjik reaksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca korneada erozyona neden olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır<sup>16</sup>.

Kloramfenikol kullanan hastaların bir kısmında aplastik anemi geliştiği bildirilmiştir<sup>4</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Basitrasin + Neomisin	Fusidik asit	Gentamisin	Kloramfenikol	Ofloksasin	Siprofloksasin	Tobramisin	Trimetoprim + Polimiksin
Her popülasyonda kullanılabilmesi										
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)										
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi										
Kontrendike olduğu durumlar										
<b>TOPLAM</b>										

Çocuklarda formülasyon olarak uygulama kolaylığı açısından daha çok merhemler tercih edilmektedir. Bu açıdan hem merhem hem damla formülasyonu olan ilaçlar popülasyonun geneline hitap edebilecektir.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Azitromisin	Basitrasin + Neomisin	Fusidik asit	Gentamisin	Kloramfenikol	Ofloksasin	Siprofloksasin	Tobramisin	Trimetoprim + Polimiksin
Toplam tedavi maliyeti										
<b>TOPLAM</b>										

Maliyet hesabı ile ilgili olarak, farmasötik formülasyon olarak damlalar ile ilgili miktar tayini hususunda zorlanılmaktadır. Miktar olarak 1 ml= $\sim$ 20 damla olarak düşünölmelidir<sup>17</sup>.

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>18</sup>:**

İlaçlar	Göz damlası (ml/kutu)- (TL)	Göz merhemi (tane/kutu)-(TL)
<b>Azitromisin 06.06.2018</b>	15 mg/g (6 flakon): <b>15,31 TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>
<b>Basitrasin (+ Neomisin) 06.06.2018</b>	<b>YOK</b>	2500 IU/5 g (tüp): <b>4,94 TL</b>
<b>Fusidik asit 06.06.2018</b>	%1'lik 5 g (tüp): <b>11,38- 11,99 TL (YDİ, yerli)</b>	<b>YOK</b>
<b>Gentamisin 06.06.2018</b>	%0.3'lük 5 ml: <b>3,42-12,25 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Kloramfenikol 06.06.2018</b>	<b>YOK</b>	%1'lik 5 g (tüp): <b>5,91 TL</b>
<b>Tobramisin 06.06.2018</b>	%0.3'lük 5 ml: <b>7,29-13,27 TL (YDİ, yerli)</b>	%0.3'lük 5 g: <b>7,59 TL</b> %0.3'lük 3.5 g: <b>10,31 TL (YDİ)</b>
<b>Ofloksasin 06.06.2018</b>	%0.3'lük 5 ml: <b>12,16 TL (YDİ, yerli)</b>	<b>YOK</b>
<b>Siprofloksasin 06.06.2018</b>	%0.3'lük 5 ml: <b>3,64-8,49 TL (YDİ, yerli)</b>	%0.3'lük 3.5 g: <b>11,91 TL (YDİ)</b>
<b>Trimetoprim + Polimiksin B sülfat 06.06.2018</b>	1 mg/ml (5 ml): <b>5,59TL (YDİ)</b>	<b>YOK</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Azitromisin						
Basitrasin+ Neomisin						
Fusidik asit						
Gentamisin						
Kloramfenikol						
Ofloksasin						
Siprofloksasin						
Tobramisin						
Trimetoprim + Polimiksin B sülfat						

#### AİK 4.ADİM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

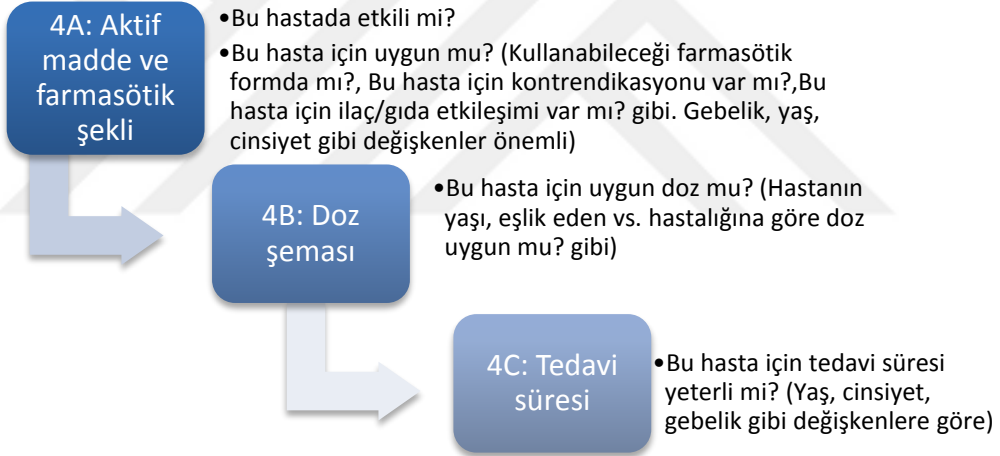
Kontakt lens kullanan hastalarda, etken olarak Pseudomonas başta olmak üzere, gram negatif etkenler ön plana çıkabilmektedir<sup>7,11</sup>. Bu nedenle kontakt lens kullanımının sorgulanması ve oluşturulan K ilaç listesinden ilaç seçimi yapılırken bu hususa dikkate edilmesi gerekmektedir.

## Hastaneye sevk önerildiği durumlar

- Görme keskinliğinde azalma
- Fotofobi
- Korneal opasite/opaklık/saydamlık kaybı
- Şiddetli baş ağrısı ve bulantı
- Siliyer enjeksiyon
- Fikse pupil (pupillerin sabitlenmesi? )
- Yabancı cisim hissi nedeniyle gözünü açamayan hasta
- Gözde şiddetli ağrı olması

7,11

Yenidoğan ve bebeklerde görülen akut bakteriyel konjonktivitte kültür alınmasının önerilmesi nedeniyle, kültür yapma imkanı yok ise bu hastalar sevk edilebilir<sup>8</sup>.



Göz damlasının kullanımının zorluğundan dolayı çocuklarda göz merhemi kullanımı tercih edilebilir. Göz damlası-göz merhemi tercihi ile ilgili olarak bir diğer öneri gündüzleri damla geceleri ise merhem kullanımı yönündedir<sup>8</sup>. Göz merhemi kullanımı ile ilgili olarak dikkat edilmesi gereken bir husus olarak göz merheminin uygulama sonrası yaklaşık 20 dk. kadar görmede bulanıklığa yol açmasıdır<sup>7</sup>.

**İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>7,13,18</sup>:**

İlaç	Dozlam
<b>Azitromisin</b>	1 damla, günde iki kez, 3 gün (RxMedia Pharma) İlk iki gün sabah-akşam bir damla, sonraki üç gün günde bir damla, toplam 5 günlük tedavi (uptodate) 3 günlük tedavinin yeterli olduğu bildirilmektedir (mandell) Günde iki defa, bir iki damla, üç günlük tedavi
<b>Basitrasin + Neomisin</b>	Günde 3-4 kez (RxMedia Pharma)
<b>Fusidik asit</b>	Günde iki defa bir damla olmak üzere, göz normale döndükten sonra iki gün daha devam edilmelidir. Her bir göze günde iki defa 1'er damla damlatılır. Tedaviye göz normal haline geldikten sonra en az iki gün daha devam edilir (RxMedia Pharma)
<b>Gentamisin</b>	Etkilenmiş göze günde en fazla 6 kere ya da gerektiğinde daha sık olmak üzere her defasında 1 ila 2 damla (RxMedia Pharma) Her dört saatte bir bir-iki damla.
<b>Kloramfenikol</b>	günde 3 ile 4 defa etkilenen göze yaklaşık 1 cm uygulanır. (RxMedia Pharma) Her üç saatte bir etkilenen göze iki damla kullanılır. Tedaviye göz normale döndükten sonra iki gün daha devam edilir.
<b>Ofloksasin</b>	Günde 4 kere bir-iki damla, 5-7 gün (UpToDate) İlk 2 gün her 2-4 saatte bir 1-2 damla, sonraki günler günde 4 kez 1-2 damla olacak şekilde en fazla 10 gün (RxMedia Pharma) İlk iki gün etkilenen göze bir ya da iki damla her iki ya da dört saatte bir, sonraki günlerde günde dört defa kullanılır, tedavi süresi 10 günü geçmemelidir.
<b>Siprofloksasin</b>	Günde 4 kere bir-iki damla, 5-7 gün (UpToDate) Günde dört defa, bir-iki damla olarak kullanılmalıdır. Tedavi süresi üç haftayı geçmemelidir. günde 4 kere 1 veya 2 damla dozunda uygulanır. Tedavi 7-14 gündür. (RxMedia Pharma) ilk iki gün üç kez sonraki beş gün iki kez 1.25 cm.lik şeritler uygulanır. Tedavi 7-14 gündür. (RxMedia Pharma)
<b>Trimetoprim + Polimiksin B sülfat</b>	Günde 4 kere bir-iki damla, 5-7 gün (UpToDate) Hasta olan göze normal olarak günde dört kez bir damla damlatılır. Günlük uygulama sayısı ve tedavi süresi hekimin vereceği karara göre ayarlanır. Gözün tedavisine, görünüşte normale dönmesinden 2 gün sonraya kadar devam edilmelidir. (RxMedia Pharma)
<b>Tobramisin</b>	7 gün boyunca her dört saatte bir veya iki damla damlatılarak uygulanır (RxMedia Pharma) Düzelme olana kadar, her saat bir damla, 5-15 günlük tedavi. Hafiften orta ciddiyete kadar olan rahatsızlıklarda günde iki-üç kez bir miktar (1.5 cm uzunluğunda, Tedavi süresi genellikle 7-10 gündür. (RxMedia Pharma)

**AİK 5.ADİM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

• *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

Göz damlası ya da göz merheminin göze uygulanışı hastaya ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Bu nedenle burada da uygulama ile ilgili önemli noktalara değinilecektir<sup>8,17</sup>:

-Göz damlası ya da merhemi uygulanmadan önce göz çevresindeki sekresyonlar ve krutlar nazikçe temizlenmelidir.

-Göz damlası ya da merhemi uygulaması öncesinde uygulayıcı ellerini yıkamalıdır. Uygulama için tek kullanımlık eldivenler de kullanılabilir lakin elzem değildir, ellerin yıkanması yeterlidir.

-Göz damlası ve göz merhemi, göz içine uygulanmalıdır. Özellikle göz merheminin göz içine uygulanması gerektiği vurgulanmalıdır. Göz merhemini göz içi yerine göz çevresine uygulamak aynı etkiyi göstermeyecektir.

-Damlayı ya da merhemi uygularken damlalığın ucunun ya da merhemi içeren tüpün çevresinin herhangi bir alana temas ettirilmemesi önemlidir, bu alanlar içine uygulayıcının elleri de dahildir. Temas olur ise damla ya da merhem içinde mikroorganizma üreme ihtimali olabileceği için ilaç çöpe atılıp yenisi alınmalıdır.

-Damla ya da merhem uygulanırken alt göz kapağı aşağı doğru çekilerek kese oluşturulmalı ve ilaç bu kesenin içine uygulanmalıdır. Küçük çocuklarda tarif edildiği şekilde uygulama yapılamıyor ise çocuk düz olarak yatırılmalı, gözleri kapalı iken damla gözün köşesine uygulanmalıdır. Merhem uygulaması uyum gösteremeyen çocuklarda pek mümkün gözükmemektedir.

-Damla ya da merhem uygulaması sonrası göz kapatılmalı, en az iki dakika gözler açılmamalıdır. Sonrasında ilacın fazlası temiz bir mendil ile alınabilir.



-Birden fazla damla uygulaması yapılacak ise damla uygulamaları arasında en az beş dakika beklenmelidir.

-Göz damlası uygulanmış hastada yanma hissi olabilir, bu yanma hissinin birkaç dakikadan uzun sürmemesi gerekmektedir.

-Göz damlasını ya da merhemi uygulayan kişi, işlem sonrasında eldiven giymiş dahi olsa ellerini tekrar yıkamalıdır. Enfeksiyonun yayılımının engellenmesi açısından bu husus atlanmamalıdır.

Etki bölgesine ulaşamayan ilaç hastayı tedavi edemeyecek ve sonuçta hekimi yanlış yönlendirecektir. Ayrıca verilen göz damlalarının soğukta muhafaza edilmemesi durumunda ilacın birkaç hafta içinde kontamine olabileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir<sup>17</sup>. Göz damlası ve göz merheminin bireysel kullanılan ilaçlar olduğu, başkalarına ait ilaçların kullanılmaması ya da hastaya verilmiş bu ilaçların başkaları ile paylaşılmaması, başkaları tarafından kullanımına izin verilmemesi hususunda hasta uyarılmalıdır.

## **AİK 6.ADİM:** Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Akut bakteriyel konjonktivitte antibakteriyel tedavi ile dört günde semptomatik iyileşme beklenmektedir<sup>3</sup>. Tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesi ile ilgili olarak bir haftalık tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda; tedavinin etki spektrumunun hastadaki etkeni kapsamayabileceği ve bu nedenle tedavinin yetersiz olabileceği, tedaviye direnç gelişmiş olma durumu, viral konjonktivit ya da yanlış tanı konulması gibi olasılıklar akla getirilmelidir<sup>3</sup>. Tedaviye rağmen düzelme görülmeyen hastaların göz doktoruna sevk de düşünülebilir<sup>4</sup>.

Kontakt lens kullanan hastalar için lensin tekrar kullanılmaya başlama zamanı ile ilgili olarak öncelikle antibakteriyel tedavinin bitmesi beklenmelidir. Antibakteriyel

tedavi bittikten sonra eğer gözde kızarıklık ve akıntı yok ise bir gün sonra lens kullanılmaya başlayabilir<sup>7</sup>.

Enfeksiyöz konjonktivitlerde kişisel hijyene dikkat edilmesi gerekmektedir. Hasta kişilerin de ellerini sık sık su ve sabun ile yıkaması ve ortak havlu kullanımının engellenmesi, tedavi için olmasa da yayılımı engellemek adına önemlidir. Bu kurallar her ne kadar epidemik adenoviral konjonktivitlerin yayılımını engellemek için kritik olsa da, enfeksiyöz konjonktivitli hastaların da dikkat etmesinde fayda vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Quinn, C. J. *et al.* Care of patients with conjunctivitis. *Optom. Clin. Pract. Guidel. care patient with conjunctivitis* 1–5 (2002).
2. Azari, A. A. & Barney, N. P. Conjunctivitis: A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. *JAMA* **310**, 1721–1729 (2013).
3. Akal, A. & Oğuz, H. Konjonktivitler Conjunctivitis. 48–51 (2012).
4. Morrow, G. L. Conjunctivitis. *Am. Fam. Physician* **57**, 735-746. (1998).
5. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone editor, seventh edition* **1**, (2009).
6. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
7. Jacobs, D. S. Conjunctivitis. *UpToDate*. 1–22 (2017). at<<https://www.uptodate.com/contents/conjunctivitis>> (son erişim tarihi: 23.08.2017)
8. Köhle Ü. & Kükner, Ş. Bakteriyel Konjonktivitler. *İnönü Univ Tıp Derg.* **10**, 167–171 (2003).
9. Türk Oftalmoloji Derneği. *Akut Bakteriyel Konjunktivitler*. at<[http://www.todnet.org/tod-rehber/?rehber=Akut\\_Bakteriyel\\_Konjunktivitis](http://www.todnet.org/tod-rehber/?rehber=Akut_Bakteriyel_Konjunktivitis)> 1–2 (2017). (son erişim tarihi: 05.09.2017)
10. Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck C. P., McLean, S. & Nurmatov, U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2**, CD001211 (2006).
11. Hutnik, C., Mohammad, H. & Mohammad-Shahi, M. Bacterial conjunctivitis. *Clin. Ophthalmol.* **4**, 1451–1457 (2010).
12. Jackson, W. B., Easterbrook, W. M., Connolly, W. E. & Leers, W. D. Treatment of blepharitis and blepharoconjunctivitis: comparison of gentamicin-betamethasone, gentamicin alone and placebo. *Can. J. Ophthalmol.* **17**, 153–6 (1982).
13. Bremond-Gignac, D., Chiambaretta, F. & Milazzo, S. A European Perspective on Topical Ophthalmic Antibiotics: Current and Evolving Options. *Ophthalmol. Eye Dis.* **3**, 29–43 (2011).
14. Chaplin, S. & Tey, A. Recommended choice of antibacterial eye preparations. *Prescriber* **21**, 58–59 (2010).
15. Tacconelli, E., De Angelis, G., Cataldo, M. A., Pozzi, E. & Cauda, R. Does antibiotic exposure

- increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 26–38 (2007).
16. Friedlaender, M. H. A review of the causes and treatment of bacterial and allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **17**, 800–10; discussion 779 (1995).
  17. de Vries, T. P. G. M., Henning, R. H., Hogerzeil, H. V. & Fresle, D. A. *Reçete Yazma Rehberi Pratik el kitabı*. (Türkçe çeviri T. C. Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, 2003).
  18. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).



## 15.MONİLİAZİS ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Moniliazis, halk arasında bilinen adıyla pamukçuk, Candida cinsi mantarın neden olduğu orofaringeal/oral kandidiyazis tablolarındandır<sup>\*1</sup>.

Candida cinsi mantarlar, vücudumuzda normal florada bulunmaktadır<sup>2</sup>. Bu nedenle Candida'nın etken olduğu enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar olarak da bilinmektedir<sup>3</sup>. Moniliazis her ne kadar bebeklerde daha sık olmak üzere pediatrik yaş grubunda sıklıkla görülse de fırsatçı enfeksiyon olması nedeniyle bağışıklığın yetersiz olduğu ya da baskılandığı her durumda her yaş grubunda görülebilir<sup>4</sup>. Ayrıca, geniş spektrumlu antibakteriyel ilaç kullanımı ya da inhale kortikosteroid kullanımı gibi durumlarda da moniliazis açısından dikkatli olunmalıdır<sup>3</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Moniliazis tanımında da bahsedildiği gibi kandidiyazisin oral/orofaringeal formudur, bu nedenle moniliazise ait bir alt sınıflandırma bulunmamaktadır. Moniliazisin, kandidiyazis sınıflandırması içerisindeki yerini anlayabilmek için kandidiyazis sınıflandırmasına kısaca göz atmak gerekmektedir.

Kandidiyazis, yüzeysel-mukozal ve invazif kandidiyazis olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilmektedir. Bu sınıflandırmanın yanı sıra kandidiyazis, tutulum yerine göre de sınıflandırılabilir. Moniliazis, yüzeysel-mukozal kandidiyazis içerisinde tutulum yerine göre orofaringeal/oral kandidiyazisler içerisinde yer alan akut psödomembranöz kandidiyazisi ifade etmektedir<sup>1</sup>. Oral kandidiyazisler içinde yer alan diğer klinik tablolar ise akut eritamatöz kandidiyazis, kronik eritamatöz kandidiyazis ve kronik hiperplastik kandidiyazistir.

---

\* Tanımda "orofaringeal/oral kandidiyazis" ifadesine yer verilmiştir. Burada terminolojiyi netleştirmekte fayda vardır. Kandidiyazis, Candida enfeksiyonunu ifade etmektedir. Tanımda da olduğu gibi kandidiyazis teriminin başına getirilen anatomik bölge, Candida enfeksiyonunun yerini bildirmektedir. Alanyazında karşılaşılabilecek bir başka terim olan "kandidoz" da aynı şekilde Candida enfeksiyonu için kullanılmaktadır (örneğin oral kandidoz). Monilia ismi ise doğrudan Candida'nın karşılığı (örneğin Monilia albicans) olarak tarihsel süreçte kullanılmış olup her ne kadar moniliazis bazı kaynaklarda kandidiyazis yerine kullanılsa da günümüzde moniliazis denilince oral/orofaringeal kandidiyazis, daha da özelleştirir ise ağız içinde görülen akut psödomembranöz kandidiyazis tablosu anlaşılabilir<sup>2,17</sup>.

**Kapsam:** Moniliazis Ulusal ÇEP’te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>5</sup>. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam da yine “**moniliazis**” olarak belirlenmiştir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- *MONİLİAZİS*

**Moniliaziste etkenler:** Moniliazisten sorumlu olan etken Candida cinsi mantarlardır. Yaklaşık 150-200 Candida türü olduğu tahmin edilmekte olup insanda daha virülan olduğu düşünülen ve kandidiyazis olgularının yarısından sorumlu olan tür Candida albicans’tır<sup>2,4</sup>. Ağız içi/oral kandidiyaziste saptanan diğer Candida türleri C.dubliniensis, C.glabrata, C.guilliermondii, C.kefyr, C.krusei, C.lusitaniae, C.parapsilosis, C.pseudotropicalis, C.stellatoidea ve C.tropicalis olarak sıralanabilir<sup>6,7</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- *ETKENİN ERADİKASYONU*

Moniliaziste terapötik hedef etkenin yani Candida cinsi mantarın eradikasyonu (ağız içinden) olarak belirlenmiştir. Candida cinsi mantarların ağız içi florada bulunması nedeniyle bu eradikasyonunun kısa süreli olacağı akılda tutulmalıdır.

<b>TEDAVİ ŞEKLİ</b>	<b>HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)</b>
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Moniliaziste tanı, lezyonların tipik olması nedeniyle klinik olarak konulabilmektedir. Bu nedenle tedavi çoğunlukla **ampirik** olarak yapılmaktadır. Tanıdan emin olunamaması ya da hekimin tercihinin bağlı olarak etkenin belirlenmesinin ardından tedavi yapılması söz konusu olduğunda ise yapılan tedavi **kesin (definitive)** olacaktır. Terapötik hedef etkenin eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M  
Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Komplike olmayan moniliazis olgularında her zaman topikal tedaviye öncelik verilmelidir. Şiddetli ya da inatçı enfeksiyon olgularında sistemik (oral) tedavi düşünülmelidir.

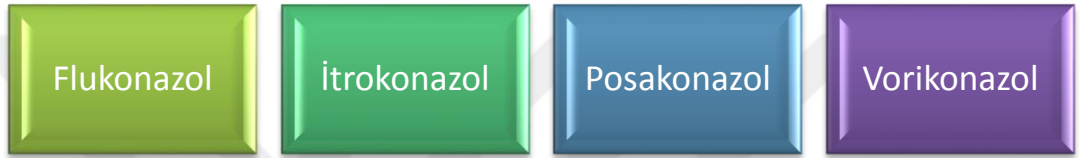
8

**Moniliaziste topikal tedavide kullanılacak ilaçlar:**



**X** Moniliazisin topikal tedavisi için alanyazında bu üç ilacın kullanımı önerilmekle<sup>9</sup> birlikte ülkemizde nistatinin oral süspansiyonu bulunmaktadır. Klotrimazolün ise yalnızca kremi ve vajinal tableti bulunmaktadır, doğrudan ağız içi kullanım için formülasyonu bulunmamaktadır. Mikonazolün de yine doğrudan ağız içi kullanım için formülasyonu ülkemizde bulunmamaktadır. Ülkemizde mikonazolün ovül formu ile jel, ovül ve vajinal tablet olarak kombine formları bulunmaktadır<sup>10</sup>.

#### Moniliaziste sistemik (oral) tedavide kullanılabilecek ilaçlar:



KARŞILAŞTIRMA	Puan %	Flukonazol	İtrokonazol	Posakonazol	Vorikonazol
<b>ETKİLİLİK</b> Candida albicans üzerine etkililiği C.albicans dışı diğer Candida cinsi mantarlar üzerine etkililiği Direnç durumu (negatif olarak puanlanmalıdır.)					
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)					
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılmayacağı, kontrendike durumlar gibi)					
<b>MALİYET</b>					
<b>TOPLAM</b>					

Flukonazol ve itrokonazol arasında etkililik açısından fark bulunmazken gastrointestinal yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimi itrokonazolde flukonazolden daha

sık görülmektedir. Vorikonazol için de etkililik açısından flukonazole kıyasla belirgin fark bulunmamaktadır. Posakonazolün ve vorikonazolün, flukonazol ve itrokonazole cevapsız vakalarda kullanımı ön plana çıkmaktadır<sup>8,11,12</sup>.

Direnç durumu ile ilgili olarak özellikle flukonazole karşı direnç gelişimi sıklıkla bildirilmektedir<sup>13,14</sup>. Bu durumlarda diğer ilaçların tercihi önerilse de listede yer alan bütün ilaçların aynı gruptan oldukları unutulmamalıdır.

Bu ilaçlar teratojenik olduğu için gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmamalıdır<sup>8</sup>. Vorikonazolün gebelik kategorisi D, diğerlerinin ise C'dir<sup>10</sup>.

**SUT:** İtrokonazol, yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde ayaktan raporsuz olarak geri ödemeye tabidir. Ayaktan tedavide uzman hekim raporu var ise tüm hekimlerce reçete edildiğinde geri ödemeye tabi olur. Posakonazol, YDİ sistemi çerçevesinde temin edilebilir. Vorikonazol de yine YDİ sistemi içerisinde temin edilebilir. Yerli üretim oral tableti ise ayaktan raporsuz olarak geri ödemeye tabi değildir, ayaktan raporlu olarak geri ödemeye tabidir. Ayaktan raporlu olarak tüm hekimlerce reçete edildiğinde geri ödemeye tabi olur.

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>10</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Flukonazol</b> 10.05.2018	200 mg (7 caps): <b>58,04 TL</b> 150 mg (12 caps): <b>75,38 TL</b> 150 mg (2 caps): <b>11,59- 16,63 TL</b> 150 mg (1 caps): <b>7,15- 8,10 TL</b> 100 mg (7 caps): <b>25,65- 35,62 TL</b> 50 mg (7 caps): <b>16,37- 17,87 TL</b>	50 mg/10 ml (70 ml): <b>19 TL</b>
<b>İtrokonazol</b> 10.05.2018	100 mg (30 caps): <b>56,09 TL</b> 100 mg (28 caps): <b>52,34 TL</b> 100 mg (15 caps): <b>28,09 TL</b> 100 mg (4 caps): <b>7,15 TL</b>	10 mg/ml (150 ml): <b>305 TL (YDİ)</b>
<b>Nistatin</b> 28.04.2018	<b>YOK</b>	<b>Süspansiyon:</b> 100.000 U/ml (48 doz şişe): <b>8,10-9,16 TL</b>
<b>Posakonazol</b> 10.05.2018	100 mg (24 tab): <b>2317,69 TL (YDİ)</b>	40 mg/ml (105 ml): <b>1828,14 TL (YDİ)</b>
<b>Vorikonazol</b> 10.05.2018	200 mg (30 tab): <b>1385,37- 1524,33 TL (YDİ)</b> 200 mg (28 tab): <b>1422,41 TL</b> 50 mg (30 tab): <b>398,41- 438,67 TL (YDİ)</b>	40 mg/ml (45 g şişe): <b>995,11 TL (YDİ)</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.



İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Flukonazol						
İtrokonazol						
Posakonazol						
Vorikonazol						

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

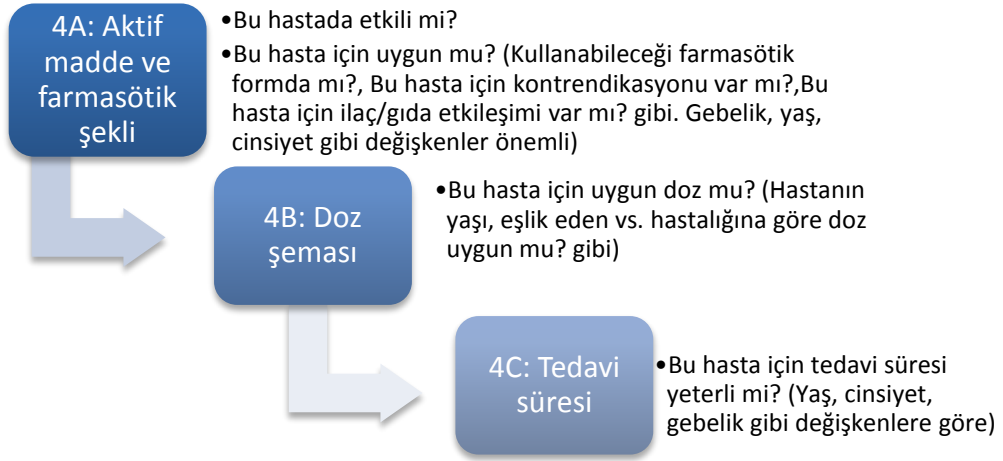
- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Komplike olmayan oral kandidiyazis olgularında ağız hijyenine dikkat edilmesi ve topikal tedavi yapılması yeterli olabilmektedir<sup>15</sup>.

Bebeklerde moniliazis tedavisi tercihen beslenme sonrası yapılmalıdır. Tedavinin süresi ile ilgili olarak, bebeklerde ağız içi lezyonların kaybolmasından sonra tedaviye iki gün daha devam edilmelidir. Bu yaklaşım enfeksiyonun tekrarlamasının önlenmesi açısından önemlidir<sup>16</sup>. Dikkatli olunması gereken bir durum olarak, bebeğin anneye enfeksiyon bulaştırmasıdır<sup>16</sup>. Erişkinlerde de immün sistemin baskılandığı durumlarda görülebildiği için erişkinler için oral tedavi, ilaç-Dozlam Tablosu'nda yer almaktadır.

#### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>9</sup>:

İlaç	Dozlam
Nistatin	100 000 U/ml süspansiyondan 4-6 ml, 6 saatte bir, 7-14 gün
Flukonazol	100-200 mg, günde bir defa, 7-14 gün
İtrokonazol	200 mg, günde bir defa, 7 gün
Posakonazol	15 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 5-7 gün (epidemi durumlarında 3 günlük tedavi yeterlidir.)
Vorikonazol	75 mg/kg/gün, günde bir defa, 10-14 gün



**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

• **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

• **TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI**

Bebeklerde bir haftalık tedavi sonrasında lezyonların kaybolması beklenmektedir<sup>16</sup>. Lezyonların bir haftalık tedaviye rağmen kaybolmaması durumunda öncelikle tedavinin uygulanışı gözden geçirilmelidir. Ayrıca topikal tedavinin bebek beslendikten sonra uygulanıp uygulanmadığı (tedavinin etkililiği ve yan etkileri azaltmak için) sorgulanmalıdır. Tedavinin uygulanması açısından sorun yok ise tanının gözden geçirilmesi, tanıdan da emin olunur ise topikal tedavi uygulanan olgularda sistemik tedaviye geçilmesi gerekmektedir<sup>16</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Öncel, E. K. *Kandidemili hastalarda risk faktörlerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi*. Yan dal uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. (2013).
2. Seyedmousai, S. *et al.* Candida ve kandidoz: epidemiyoloji, tanı, tedavi, antifungal ilaç direnci

- ve konağın genetik yatkınlığında güncel durum. *Türk Mikrobiyoloji Cem. Derg.* **45**, 1–11 (2015).
3. A.Akpan & Morgan, R. Oral Candidiasis. *Postgr. Med. J.* **78**, 455-459 (2002).
  4. Garcia-Cuesta, C., Sarrion-Perez, M. & Bagan, J. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J. Clin. Exp. Dent.* **6**, e576–e582 (2014).
  5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
  6. Behzadi, P., Behzadi, E. & Ranjbar, R. Pediatric oral thrush. *Anul. X.* **34**, 36-39 (2014).
  7. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi-Kandidoz.* 1–3 (2017).
  8. Kauffman, C. A. Treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *UpToDate.* 1–12 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-oropharyngeal-and-esophageal-candidiasis>> (son erişim tarihi: 10.05.2018).
  9. Pappas, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **62**, e1–e50 (2016).
  10. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.* (2018).
  11. Skiest, D. J. *et al.* Posaconazole for the Treatment of Azole-Refractory Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis in Subjects with HIV Infection. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 607–614 (2007).
  12. Perfect, J. R. *et al.* Voriconazole Treatment for Less-Common, Emerging, or Refractory Fungal Infections. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 1122–1131 (2003).
  13. Sangeorzan, J. A. *et al.* Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am. J. Med.* **97**, 339–46 (1994).
  14. Maenza, J. R. *et al.* Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: Prevalence and microbiology. *Clin. Infect. Dis.* **24**, 28–34 (1997).
  15. Ertekin, B. & Aytimur, D. Oral Mukozanın Fungal Hastalıkları ve Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klin. J Dermatol* **15**, 189–199 (2005).
  16. NHS Choices. Treating Oral Thrush in Babies. *Heal. Serv. Exec.* **1** (2017). at <<http://www.hse.ie/eng/health/az/C/Candidiasis,-oral-babies-/Treating-oral-thrush-in-babies.html>>
  17. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).

## 16.OTİTİS EKSTERNA ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Otitis eksterna (OE), dış kulak yolunun yaygın iltihabı olarak tanımlanmaktadır. Bu iltihaba kulak kepçesi ve/veya kulak zarı da dahil olabilmektedir<sup>1</sup>.

Dış kulak yolunu kaplayan derinin çok ince olması nedeniyle travmalara açık oluşu ve dış kulak yolunun ılık, karanlık ve nemli olmaya eğilimli ortamı bakteriyel ve fungal etkenlerin üremesi için uygun bir ortam oluştururken; dış kulak yolunda bulunan serümenin (kulak kirinin) muhteviyatı (antibakteriyel ve antifungal özelliği) ve hidrofobik özelliği (lipidden zengin içeriğinin su girişini görece engellemesi) ise bir savunma mekanizması olarak işlev görmektedir<sup>2</sup>. Otitis eksterna ile sonuçlanan durumun oluşması için savunma mekanizmalarının yetersiz kalması ya da ortadan kalkması veya kanal epitelinin hasarlanması gibi hazırlayıcı etmenler bulunmalıdır<sup>2</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Otitis eksterna, enfeksiyöz olup olmamasına göre sınıflandırılabilirdiği gibi belirtilerin görülme süresine göre akut ve kronik olarak da ikiye ayrılabilir. Akut otitis eksterna\* (AOE)'da enfeksiyon 6 haftadan kısa süreli iken kronik otitis eksterna için bu süre  $\geq 3$  aydır<sup>3</sup>.

Enfeksiyöz OE'de etkenin kökenine göre (bakteriyel, fungal) sınıflama da yapılabilmektedir. Enfeksiyöz OE olgularının neredeyse tamamına yakınında (en az %98'inde) etken bakteriyel olarak bildirilmiştir<sup>3</sup>. Fungal etkenler ise kronik OE'de ya da bakteriyel AOE'nin uzamış tedavisi sonucu dış kulak yolu florasının değişmesi nedeniyle görülmektedir<sup>1</sup>.

**Kapsam:** Otitis eksterna Ulusal ÇEP'te TT grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>4</sup>. Otitis eksterna vakalarının %98'nin akut ve aynı zamanda bakteriyel olması<sup>1</sup> nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam "**akut bakteriyel otitis eksterna**" olarak belirlenmiştir.

---

\* Akut OE, yüzücü kulağı olarak da bilinmektedir.

## **AKUT BAKTERİYEL OTİTİS EKSTERNA**

Akut bakteriyel OE’de tanı klinik olarak konulmaktadır. Tanı için kullanılacak kriterler aşağıdaki gibidir<sup>1</sup>:

- Hızlı başlangıç
  - İki gün içerisinde başlamış olmalı
  - Son üç hafta içerisinde görülmeli VE
- Dış kulak yolunda iltihaba işaret eden semptomlar
  - Kulak ağrısı (otalji), kaşıntı veya kulakta doluluk hissi
  - İşitme kaybı ya da çene ağrısı eşlik edebilir, etmeyebilir VE
- Dış kulak yolunda iltihaba işaret eden bulgular
  - Kulak kepçesi ve/veya tragusta hassasiyet
  - Dış kulak yolunda yaygın ödem ve/veya kızarıklık
  - Kulakta akıntı, bölgesel LAP, kulak zarında kızarıklık veya kulak kepçesi ve komşu deride selülit eşlik edebilir, etmeyebilir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **AKUT BAKTERİYEL OTİTİS  
EKSTERNA**

**Akut bakteriyel otitis eksternada etkenler:** Enfeksiyonda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* etken olarak ön plana çıkmaktadır. Enfeksiyonun polimikrobiyal olma durumu da söz konusu olabilmektedir<sup>1</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

• **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

Akut bakteriyel OE'nin tedavisinde üç ana amaç ön plana çıkmaktadır: Ağrının kontrolü, enfeksiyonun kontrolü ve enfeksiyona zemin hazırlayan etkenlerden kaçınma<sup>3</sup>. Ağrı kontrolü, tek başına bir AİK uygulaması olarak ele alınmaktadır. Enfeksiyona zemin hazırlayan etkenler ise genel olarak kişinin hikayesine göre değişebilen, nedene göre öneri şeklinde yapılabilmektedir. Enfeksiyonun kontrolü AİK uygulaması içerisinde ele alınacaktır. Enfeksiyonun kontrolü aşamasında ön plana çıkan bir yaklaşım olarak dış kulak yolunun temizlenmesi<sup>5</sup>, dikkate alınması ve tedavinin etkililiğini doğrudan etkileyen bir husustur.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Akut bakteriyel OE'de tanının klinik olarak konulması<sup>3</sup> nedeniyle tedavi de **ampirik** olarak uygulanmaktadır. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için yapılan tedavi aynı zamanda **radikal**dir.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Akut bakteriyel OE'de tedavide kullanılacak antibakteriyel ilaçlar S.aureus ve P.aeruginosa'ya karşı etkili olmalıdır.

1

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

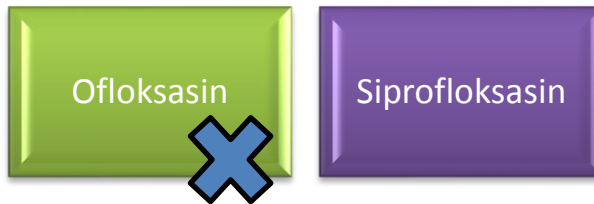
Akut bakteriyel OE'de tedavinin topikal olarak yapılması önerilmektedir<sup>1</sup>. İlgili dokuya ulaşabilen ilaç miktarının, topikal tedavide sistemik tedaviye kıyasla 100 ila 1000 kat daha fazla olduğu ifade edilmektedir<sup>1,6</sup>. Ayrıca sistemik tedavide enfeksiyonun tekrarlama oranı topikal tedaviye göre daha yüksek bulunmuştur<sup>7</sup>.

**Akut bakteriyel OE'de kullanılabilir ilaç grupları:**



**X** Aminoglikozidler rehberlerin tümünde olmasa da bir kısmında akut bakteriyel OE'nin tedavisinde kullanımı önerilen ilaç grubudur<sup>2</sup>. FDA tarafından AOE'de kullanım endikasyonu olmadığı bilinmektedir<sup>1</sup>. Ototoksisite potansiyeli bulunmaktadır. Aynı problem kulak antiseptikleri (asetik asit) için de geçerlidir<sup>2</sup>. Aminoglikozidlere ve kulak antiseptikleri ait preparatlar ülkemizde bulunmamaktadır<sup>8</sup>.

**Akut bakteriyel OE'de kullanılabilir grup içi ilaçlar:**



**X** Ülkemizde ofloksasine ait otik preparat bulunmamaktadır<sup>8</sup>.

E-G-U-M	Siprofloksasin otik preparatın değerlendirmesi
<b>Etkililik</b>	<p>Antibakteriyel etki spektrumu açısından bakıldığında siprofloksasin hem P.aeruginosa hem de S.aureus üzerine etkilidir<sup>5</sup>. Bakteri eradikasyonu açısından florokinolonların, steroidle kombine diğer antimikrobiyal ilaçlara (neomisin, polimiksin B, tobramisin ve bu ilaçlar) kıyasla daha başarılı olduğunu ortaya koyan çalışmalar olmasına karşın<sup>9</sup> alanyazında genel olarak kulak antiseptikleri de dahil olmak üzere otik preparatlar arasında klinik çıktılar açısından bir fark olmadığı kabul edilmektedir<sup>5,6</sup>. AOE'de enfeksiyonun şiddetine göre bir ayırım yapılır ise siprofloksasin orta şiddetli ve şiddetli olgularda da kullanılabilen bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>5</sup>.</p> <p>Florokinolon grubu ilaçlara karşı artan direnç gelişimi sıklığı, bu grupta yer alan ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Hasta ya da endikasyon izin verdiği müddetçe diğer ilaç gruplarının tercih edilmesi, elzem ise florokinolonların ilk tercih olarak kullanılması daha akılcı olacaktır.</p>
<b>Güvenlilik</b>	Bölgesel irritasyona ya da duyarlılığa neden olma potansiyeli düşüktür. Ototoksisite riski bulunmamaktadır <sup>2</sup> .
<b>Uygunluk</b>	Dozlam olarak günde iki kere kullanılmaktadır <sup>2</sup> . Tedavi süresi 7-10 gündür <sup>1</sup> .
<b>Maliyet</b>	Siprofloksasin otik preparatı %0.3 derişimde 5 ml şişe olup güncel fiyatı (22.06.2018) 7, 53 TL'dir <sup>8</sup> .

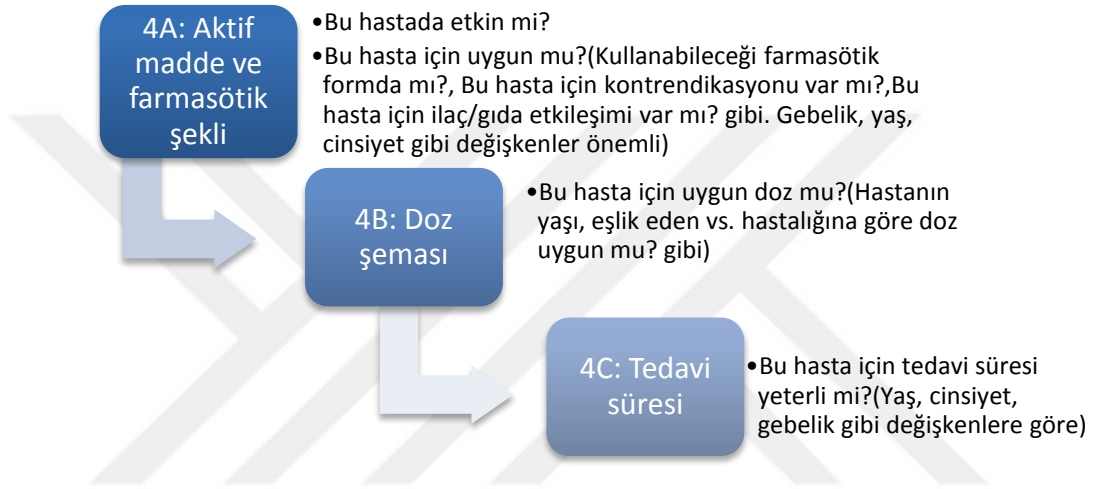


## AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- **HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ**

Kulak zarının perfore olduğu hastalar, KBB (kulak burun boğaz) uzmanına sevk edilmelidir<sup>5</sup>.



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>1,3</sup>:

İlaç	Dozlam
Siprofloksasin	3-4 damla, 12 saatte bir, 7-10 gün

## AİK 5.ADIM:

Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

Kulak damlalarının kullanılması konusunda hasta eğitilmelidir. Tercihen bir başka kişinin kulak damlasının uygulaması daha etkili olsa da tüm uygulayıcıların bazı temel bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir<sup>3,6</sup>:

-Hasta enfekte kulak yukarıda kalacak şekilde uzanmalı ya da kafasını bu tarafa eğmelidir.

-Kulak damlası kulak kanalı tamamen dolana kadar uygulanmalıdır. Eğer kişi kendi uyguluyor ise, ayna yardımıyla kontrol edebilir.

-Kulak damlasının uygulanmasında zorluk çekiliyor ise kulak kepçesi çekilerek damlanın kulağa dolması sağlanabilir.

-Hasta, kulak damlasının uygulanmasının ardından beş dk. süresince aynı pozisyonda kalmalıdır.

Dış kulak yoluna uygulanacak herhangi bir ilacın etki edebilmesi için dış kulak yolunun temiz olması böylece ilacın epitel ile buluşması gerekmektedir<sup>3</sup>. Hekimlerin otoskopik muayene esnasında ilacın etkililiğini azaltabilecek bu tip etkenlere dikkat etmeleri gerekmektedir.

## **AİK 6.ADIM:** Tedaviyi izleme

- **TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI**

Akut bakteriyel OE'de tedavi bir hafta kadar sürmektedir. Tedavinin başarısı semptomların iyileşmesi ile belirlenmekte olup bir haftalık tedavi sonrasında halen semptomatik olan hastalarda genel öneri semptomlar geçene kadar bir hafta daha tedaviye devam edilmesidir. Eğer bu iki haftalık süre boyunca tedaviye rağmen klinik iyileşme görülüyorsa bu aşamada tedavinin başarısız olduğuna kanaat getirilebilir<sup>3</sup>.

Tedavi başarısızlığı durumunda öncelikle hastaların ilacı doğru kullanıp kullanmadığı, tedaviye uyuncu ve enfeksiyonlara zemin hazırlayan unsurlardan kaçınıp kaçınmadığının sorgulanması gerekmektedir. Tedavi başarısızlığında göz önüne alınması gereken bir diğer durum ise direnç gelişimidir. Akut bakteriyel OE'de

toplum kaynaklı MRSA görülme sıklığı artmaktadır. Hastaya başlanan ilk tedavi MRSA'ya yönelik değil ise bu durum göz önüne alınabilir. Tedavi başarısızlığı sonrasında düşünülmesi gereken bir diğer durum ise her ne kadar AİK 1.adımda problemi akut bakteriyel OE olarak tanımlamış olsak da fungal etkenler nedeniyle gelişen AOE'dir. Tedavi ampirik olarak verildiği için hastalarda bakteriyel olarak öngörülen AOE'nin fungal olma durumu klinikte karşılaşılan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>6</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Rosenfeld, R. M. *et al.* Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Otolaryngol. Neck Surg.* **150**, S1–S24 (2014).
2. Robert Sander, M.D., Medical College of Wisconsin, Milwaukee, W. Otitis Externa: A Practical Guide to Treatment and Prevention. *March 1* **63**, 941–2 (2001).
3. Wipperman, J. Otitis Externa. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* **41**, 1–9 (2014).
4. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
5. Goguen, L. A. External otitis: Treatment. *UpToDate.* at <<https://www.uptodate.com/contents/external-otitis-treatment>> (son erişim tarihi 14.06.2018)
6. Schlossberg, D. *Clinical Infectious Disease.* (Cambridge University Press, 2015).
7. S., R., H., D., C., S. & R., H. Otitis externa in UK general practice: A survey using the UK General Practice Research Database. *Br. J. Gen. Pract.* **51**, 533–538 (2001).
8. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.* (2018).
9. Mösges, R., Nematian-Samani, M., Hellmich, M. & Shah-Hosseini, K. A meta-analysis of the efficacy of quinolone containing otics in comparison to antibiotic–steroid combination drugs in the local treatment of otitis externa. *Curr. Med. Res. Opin.* **27**, 2053–2060 (2011).

## 17. OTİTİS MEDIA ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Otitis media (OM) orta kulağın iltihabı olup bu iltihaptan orta kulak yolu mukozası ve bazen de kulak zarı etkilenebilmektedir.

Otitis media ile ilgili olarak iki temel ayrıma dikkat etmek gerekmektedir. Bahsi geçen tanım ve bu tanıma istinaden akut iltihaba ait semptom ve bulgular akut OM için geçerli iken efüzyonlu OM<sup>\*</sup>'de iltihaba ait semptom ve bulgular bulunmaksızın orta kulakta yalnızca seröz sıvı birikimi görülmektedir. Efüzyonlu OM genellikle asemptomatik olup otoskopi ile muayene esnasında tesadüfen saptanabilmektedir. Semptomatik efüzyonlu OM'de semptom olarak kulakta dolgunluk hissi, değişen düzeylerde işitme kaybı ve efüzyona bağlı değişen derecelerde ağrı görülebilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken husus, efüzyonlu OM denilince kastedilmek istenen durumun anlaşılmasıdır. Akut OM<sup>†</sup>'de de orta kulakta efüzyon yani sıvı birikimi olduğu unutulmamalıdır<sup>1-3</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Otitis mediada sınıflandırma, tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir. Otitis media, belirtilerin görülme süresine göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır. Kulak zarının perforasyon olup olmaması ve buna istinaden otorenin varlığı, akut-kronik OM ayrımına eklenen bir ifadedir (bazen perforasyon bazen de otore olarak)<sup>2</sup>. Etkenin kökenine (viral, bakteriyel gibi) göre bir ayırım teorik olarak yapılabilir olsa da pratikte kullanımına rastlanmamaktadır.

Efüzyonlu OM ayrı bir durum olarak ele alınmakta ve efüzyonun üç aydan uzun süre sebat etmesi, kronik/persistan efüzyonlu OM olarak adlandırılmaktadır<sup>2</sup>.

Akut OM kendi içinde komplike olup olmamasına göre ikiye ayrılmaktadır<sup>3</sup>.

**Kapsam:** Otitis media Ulusal ÇEP'te TT grubu içinde yer alan bir endikasyondur<sup>4</sup>. Efüzyonlu OM'de, tedavisi başta olmak üzere hastanın tanısı, değerlendirilmesi ve

---

\* Efüzyonlu OM; seröz OM, sekretuar OM ya da "glue ear/yapışkan kulak" olarak da bilinmektedir.

† Akut OM, süperatif OM ve pürülan OM olarak da bilinmektedir.

takibi açısından birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamını aşabilmektedir. Burada ele alınması uygun bulunan kapsam “**akut otitis media**” olarak belirlenmiştir.

## **AKUT OTİTİS MEDİA**

Akut OM, pediatrik yaş grubu enfeksiyonlarından olup ilk enfeksiyonun üç yaşına kadar geçirildiği (çocukların %90'ının iki yaşına kadar), en sık görülme yaşının ise 6-18/24 aylar arasında olduğu bilinmektedir. Yaşla beraber enfeksiyonun görülme sıklığı da azalmaktadır<sup>5,6</sup>. Bu nedenle klinik rehberler ve ilgili alanyazın pediatrik yaş grubuna yoğunlaşmakta, bu kaynaklardan/çalışmalardan yapılan çıkarımlar yoluyla da erişkin akut OM tedavisi yapılmaktadır<sup>7</sup>.

**AİK 1.ADİM:**  
Problemin  
tanımlanması

• *AKUT OTİTİS MEDİA*

**Akut OM'de etkenler:** Akut OM'de bakteriyel etkenlere bakıldığında, tüm yaş grupları için *S.pneumoniae* ve *H. influenzae* ön plana çıkmaktadır. Pnömonok aşısının yaygınlaşması (ülkemizde de 2008 kasım ayında yedi bileşenli, 2011 nisan ayında ise 13 bileşenli pnömokok aşısı aşı takvimine girmiştir<sup>8</sup>.), akut OM'de bu etkenin görülme sıklığını azaltmamış, yalnızca enfeksiyona neden olan serotipler değişmiştir (aşı kapsamına girmeyen *S.pneumoniae* serotipleri ile enfeksiyon artmıştır.)<sup>6</sup>. *H.influenzae* ile enfeksiyonda ise yine aşılama nedeniyle (ülkemizde *H. influenzae* tip b aşısı 2006 yılında aşı takvimine girmiştir<sup>8</sup>.) tiplendirilemeyen *H. influenzae* nedenli akut OM görülme sıklığı artmıştır. Bir diğer sık görülen bakteriyel etken *M.catarrhalis* olarak bilinmektedir. En sık izole edilen bu üç bakteriyel etkenin dışında GABHS ve *S.aureus*, nadiren de olsa görülebilmektedir<sup>5,6</sup>.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Akut OM'de bakteriyel ve viral etkenler birarada bulunabilmektedir (koenfeksiyon). Yapılan çalışmalar, viral enfeksiyonun akut OM gelişiminde başlatıcı olay olabileceğini düşündürmektedir.

6,9,10

Akut OM'de viral etkenlere bakıldığında, respiratuvar virüslerin orta kulak sıvısında saptanma oranı %25 olarak bildirilmiş ve genellikle bakteriyel etkenlerle birliktelik gösterdiği görülmüştür<sup>6,10</sup>.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Pediyatrik akut OM olgularının elde edilen orta kulak efüzyonlarındaki etkenlerin incelendiği çalışmalar derlendiğinde; %55'inde sadece bakteri, %15'inde bakteri+virüs, %5'inde sadece virüs saptanması, antibakteriyel tedavi uygulanması açısından kanıt niteliği oluşturmaktadır.

11

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin belirlenmesi

• **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Akut OM'de diğer enfeksiyon hastalıklarından farklı olarak etkenin kesin olarak saptanması pek de kolay olmamaktadır. Tanı için örnek, kulak zarı perfore ise otoreden yapılabiliyorken kulak zarının perfore olmadığı olgularda timpanosentez ile alınabilmektedir. İnvazif bir yöntem gerektirebilmesi ve bu enfeksiyonun pediatrik yaş grubu hastalığı olduğu hatırlandığında niçin kolay yapılamayacağı daha net anlaşılmaktadır. Bu nedenle bu endikasyonda altın standart bir tanı yöntemi bulunmadığı kabul edilmektedir<sup>10</sup>.

Akut OM, kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) niteliktedir<sup>12</sup>. Yapılan çalışma pnömokokal akut OM vakalarının 1/5'inden azının, H.influenzae vakalarının ise yarısının kendiliğinden düzelebildiğini göstermiştir<sup>13</sup>. Bu oran M.catarrhalis ile enfekte çocuklarda ¾'tür<sup>14</sup>. Pnömokok-H.influenzae arasındaki kendiliğinden düzeme oranlarındaki farklılık immün sistemin H.influenzae'dan kurtulmayı pnömokoktan kurtulmaya tercih ettiği şeklinde yorumlanmaktadır<sup>6</sup>. M.catarrhalis'in yüksek kendiliğinden düzeme oranları ise düşük virülansı ile açıklanmaya çalışılmaktadır<sup>5</sup>. Bu nedenlerle uluslararası rehberler de bu endikasyonda antibakteriyel ilaç kullanımını sınırlandırmaya yönelik önerilerde bulunmaktadır. Örnek vermek gerekirse Birleşik Krallık ulusal rehberi NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) karakterdeki solunum yolu enfeksiyonlarında antibakteriyel kullanımını genel olarak sınırlandırmakta, akut OM'de bu genel başlık içerisinde yer almaktadır<sup>15</sup>. Yine Amerika kökenli pediatrik akut OM rehberlerinde, antibakteriyel tedavi alması gereken hastaların belirlenmesine yönelik bir şablon oluşturularak her hastada antibakteriyel tedavinin gerekemeyeceğini vurgulamıştır<sup>10</sup>. Burada belirlenen terapötik hedef (ve önerilen diğer terapötik hedef) halen geçerli olup AİK adımları uygulanacak, hangi hastaların bu gruba alınması gerektiği ise AİK 4.adımda irdelenecektir.

### AİK 3.ADIM:

K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Seçilecek antimikrobiyal ajan S.pneumoniae, H. influenzae ve M.catarrhalis'e etkili olmalıdır.

6

Akut OM'de kullanılabilir ilaç grupları:

Penisilinler ±Beta  
laktamaz  
inhibitörleri

Sefalosporinler


Makrolidler


Sülfonamidler ve  
Trimetoprim



### Akut OM'de kullanılabilir grup içi ilaçlar:



 Akut OM tedavisinde FDA tarafından kullanımı onaylanmış 19 adet ilaç bulunmaktadır<sup>6</sup>. Bu ilaçlar içerisinde rehberlerde de yer alan ve kullanımı önerilen ilaçlar seçilmiştir. Klindamisin ve eritromisin, rehberlerde yer almasına rağmen FDA'nın onayladığı ilaçlar içerisinde bulunmamaktadır.

 Üçüncü kuşak sefalosporinlerin de listeye alınıp alınmaması, kendini sınırlayıcı nitelikteki bu enfeksiyonda gerekli görülmeyebilir.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaritromisin	Ko-amoksilav	Sefdinir	Sefpodoksim	Sefuroksim	
Etki spektrumunun olası etkenleri kapsayıp kapsamaması									
Akut OM'de tedavi için hedeflenen etkenler üzerine etkililiği									
Dar spektrumlu olup olmaması									
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)									
TOPLAM									

Antibakteriyel tedavi ile eradike etmeyi hedeflediğimiz üç patojen (*S.pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M.catarrhalis*) bulunmaktadır. Ko-amoksilav'ın etki spektrumu amoksisilinden daha geniştir. Yine sefalosporinler açısından bakıldığında üçüncü kuşak sefalosporinlerin etki spektrumu ikinci kuşaktan daha geniştir. Burada istenilen üç patojene etkili ve etki spektrumu dar olan ilacı ön plana çıkarmak halk sağlığı açısından yerinde bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca antibakteriyelerde etki spektrumu genişledikçe, istenilen patojen üzerine olan etkililiğin sınırlanabildiğine dair çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle spektrumu geniş tutmak pek de akılcı gözükmemektedir. Ayrıca akut OM tedavisi için belirlenmiş olan üç ana ilaç grubunu (penisilin, sefalosporin, makrolid) içeren bir meta-analiz sonucu, bu ilaç grupları arasında etkililik bakımından belirgin bir fark olmadığını ortaya koymuştur (pediatrik akut OM meta-analizi) <sup>16</sup>. Etkililik aşamasında, *H. influenzae* ve *M.catarrhalis* suşlarında beta laktamaz üretimi olabileceği dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte yine etkililik değerlendirmesi yaparken *H.influenzae* vakalarının yarısının, *M.catarrhalis* vakalarının ise ¼'ünün kendiliğinden düzelebildiği de hatırlanmalıdır<sup>13,14</sup>.

Akut OM rehberlerinde bu endikasyonda direnç nedeniyle ciddi sorunlar yaşandığına dair alanyazın bilgisi bulunmamaktadır. Pnömonokokun amoksisilin direnci, dozu iki katına çıkararak aşılmaya çalışılmaktadır<sup>6</sup>. Direnç durumunda ülkesel ve bölgesel değişimler bulunabileceği ifade edilmektedir<sup>10</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaritromisin	Ko-amoksilav	Sefdinir	Sefpodoksim	Sefuroksim	
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
<b>TOPLAM</b>									

Penisilin alerjisi durumunda alternatif ilaç olarak hem sefalosporin grubu hem de makrolid grubu ilaçlar düşünülmelidir. Penisilin-sefalosporin grubu ilaçlar için bilinen çapraz reaksiyon, birinci kuşak sefalosporinlerde yüksek iken, burada yer verilen ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler için ihmal edilebilecek düzeyde olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni ise kimyasal yapılarındaki farklılık olarak açıklanmaktadır<sup>10</sup>. NICE rehberi ise penisilin alerjisi durumunda yalnızca makrolid grubu ilaçları önermektedir<sup>12</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaritromisin	Ko-amoksilav	Sefdinir	Sefpoksım	Sefuroksim	
Her popülasyonda kullanılabilmesi									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu									
İlaç etkileşimi varlığı									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu									
<b>TOPLAM</b>									

\*son 3ü hariç hepsinde oral solüsyon mevcut.

**POPI:** Alerji açısından sorunu teşkil etmeyen hastalarda akut

OM'de amoksisilin harici bir ilacın ilk tercihte yer alması **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Etkili amoksisilin dozu, pnömokok için 80-90 mg/kg/gün, streptokok için 50 mg/kg/gün'dür\*.

Akut OM'de kulak damlası verilmesi **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Akut OM'de kortikosteroid verilmesi **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Akut OM'si olan <2 yaş çocuklarda, semptomlar çok az ise birinci tercih olarak antibakteriyel tedavinin tercih edilmesi **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Kulak enfeksiyonu olan hastada ağrı kontrolü için parasetamol verilmesinin **UNUTULMAMASI** gerekmektedir.

Amoksisilin oral süspansiyonlarındaki dozlara **DİKKAT EDİLMESİ** gerekmektedir.

17

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>18</sup>	
Grup 1	Grup 2
Amoksisilin	Makrolidler (Azitromisin, klaritromisin, eritromisin gibi)
Azitromisin*	3.kuşak sefalosporinler
Klaritromisin*	
Ko-amoksilav	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli <b>YÜKSEK</b> olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaritromisin	Ko-amoksilav	Sefdinir	Sefpoksim	Sefuroksim	
Toplam tedavi maliyeti									
TOPLAM									

**SUT:** Sefdinir, sefpodoksim ve seftriakson, rehberlerde yer almasına rağmen SUT gereği reçete kısıtlamasına tabidir. Bu antibakteriyelleri ayaktan tedavide uzman hekimler ve uzman hekim raporu bulunması durumunda pratisyen hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir.

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>19</sup>:**

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Amoksisilin</b> <b>01.03.2018</b>	1000 mg (16 tab): <b>12-14 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>8-10 TL</b>	250 mg/5 ml (80-100 ml): <b>6,5-8 TL</b> 125 mg/ 5ml (80 ml): <b>5 TL</b>	
<b>Azitromisin</b> <b>01.03.2018</b>	500 mg (3 tab): <b>13-14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b> 250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	
<b>Klaritromisin</b> <b>29.03.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>56,45-57,17 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>18,44-44,09 TL</b> 500 mg (7 tab): <b>20,06-25,57 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>23,87-37,00 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>24,54-25,37 TL</b> (ithal ilaç 84,14 TL) 250 mg/5 ml (50 ml): <b>12,27-16,42 TL</b> 125 mg/ 5ml (70 ml): <b>7,15-9,19 TL</b>	
<b>Ko-amoksilav</b> <b>03.06.2018</b>	1 g (875 mg+125mg) (14 tab): <b>14,02 TL</b> 1 g (875 mg+125mg) (10 tab): <b>11,24-13,64 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (14 tab): <b>13,56 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (10 tab): <b>10,37-11,80 TL</b> <b>Toz-(YDİ)</b> 400mg/57mg (20 poşet): <b>16,01 TL</b> (10 poşet): <b>8,04 TL</b>	600 mg+42.9 mg/5 ml (150 ml): <b>40,43-41,67 TL</b> 600 mg+42.9 mg/5 ml (100 ml): <b>28,88-30,84 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (140 ml): <b>15,32 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (70 ml): <b>13,92-14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (35 ml): <b>8,75 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (70 ml): <b>10,31-13,02 TL</b>	
<b>Sefdinir</b> <b>15.08.2018</b>	300 mg (20 caps): <b>62,12-123,15 TL</b> 300 mg (10 caps): <b>31,90-54,54 TL</b> 600 mg (10 tab): <b>72,05-97,56 TL</b> 300 mg (20 tab): <b>62,12-115,92 TL</b> 300 mg (10 tab): <b>34,54-58,01 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>67,13-121,87 TL</b> 125 mg/ 5ml (100 ml): <b>29,25-45,43 TL</b>	

<b>Sefpodoksım</b> 15.08.2018	400 mg (10 tab): <b>49,47 TL</b>	100 mg/5 ml (100 ml): <b>26,94-44,21 TL</b>	
	200 mg (20 tab): <b>39,22-48,13 TL</b> 200 mg (15 tab): <b>27,38-30,11 TL</b> 200 mg (14 tab): <b>27,55-33,74 TL</b>	50 mg/ 5ml (100 ml): <b>18,63 TL</b>	
	100 mg (20 tab): <b>24,11 TL</b> 100 mg (10 tab): <b>12,12 TL</b>	40 mg/ 5ml (100 ml): <b>13,68 TL</b>	
<b>Sefuroksım</b> 15.08.2018	500 mg (20 tab): <b>39,07-39,92 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>20,12-20,94 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>16,74-19,71 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>20,56 TL</b>	1.5 g (1 flakon): <b>12,21 TL</b>
	250 mg (14 tab): <b>26,94 TL</b> 250 mg (10 tab): <b>14,02 TL</b>	125 mg/ 5ml (100 ml): <b>19,86-20,12 TL</b> 125 mg/ 5ml (50 ml): <b>14,02TL</b>	750 mg (1 flakon): <b>10,55-13,89</b> 500 mg (1 flakon): <b>4,34-6,29TL</b> 250 mg (1 flakon): <b>5,03-6,35 TL</b>

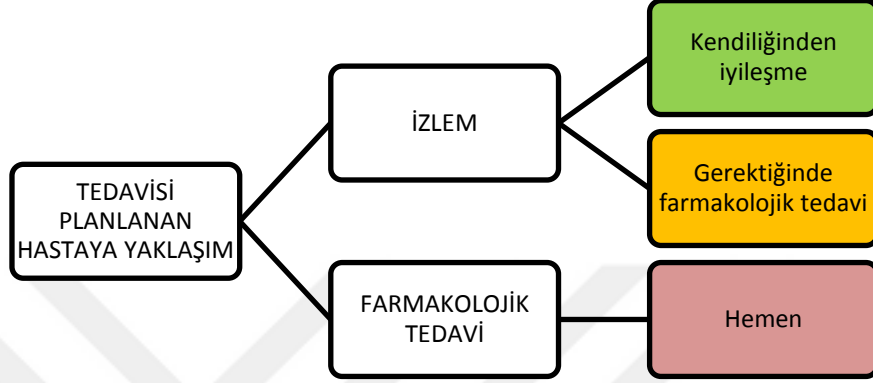
#### K İlaç Listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Amoksisilin						
Azitromisin						
Klaritromisin						
Ko-amoksilav						
Sefdinir						
Sefpodoksım						
Sefuroksım						

## AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

• HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN  
BİREYSELLEŞTİRİLMESİ



Hastaya göre tedaviyi bireyselleştirme aşamasında geldiğimizde, sık görülen ve kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) nitelikteki enfeksiyon hastalıklarının bir kısmında özellikle Avrupa kaynaklı rehberler başta olmak üzere, antimikrobiyal tedavisi yerine “Bekle-gör” ya da “İzlem” adı altında enfeksiyonun gidişatına göre davranılması önerilmektedir. Bu yaklaşımın endikasyon özelinde değişmekle birlikte genellikle hastaların ya da hasta yakınlarının da bilgisi ve izni dahilinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Akut OM tanısı olan varsayımsal hasta için iki ayrı yaklaşım mevcuttur. Hasta özelinde tedavinin bireyselleştirilmesi adına, rehberlerde tanımlanmış varsayımsal “hasta-önerilen yaklaşım” şablonları göz önüne alınarak hastanın uygun olduğu grup belirlenmeye çalışılır.

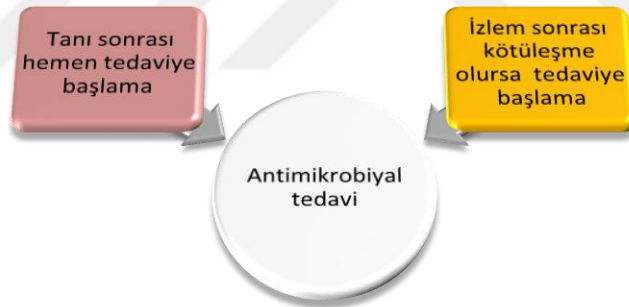
**Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)/ Hasta grupları ve öneriler-rehbere ait tablo<sup>10</sup>:**

Yaş	Otore +AOM	Tek taraflı/ taraflı AOM Ciddi semptomlar	İki AOM + (otore yok)	İki taraflı AOM (otore yok)	Tek taraflı AOM (otore yok)
6 ay- 2yaş	Antimikrobiyal tedavi	Antimikrobiyal tedavi	Antimikrobiyal tedavi	Antimikrobiyal tedavi/ İzlem	Antimikrobiyal tedavi/ İzlem
≥ 2 yaş	Antimikrobiyal tedavi	Antimikrobiyal tedavi	Antimikrobiyal tedavi/ İzlem	Antimikrobiyal tedavi/ İzlem	Antimikrobiyal tedavi/ İzlem

Ciddi semptomlar; toksik görünümlü çocuk, 2 gündür süren kulak ağrısı (otaljisi) olan hasta, 2 gündür ateşi  $\geq$  bulunan hasta akla gelmelidir. Ayrıca izleme gelmesi beklenmeyen hasta grubu da bu kategoride gibi değerlendirilmelidir.

Akut OM'de yaklaşım iki tiptedir:

- Antimikrobiyal tedaviye hemen başlama
- Gözlem yapma (2-3 gün içinde iyileşme gözlenmez ise ya da semptomlarda kötüleşme görülürse hemen antimikrobiyal tedaviye başlama)



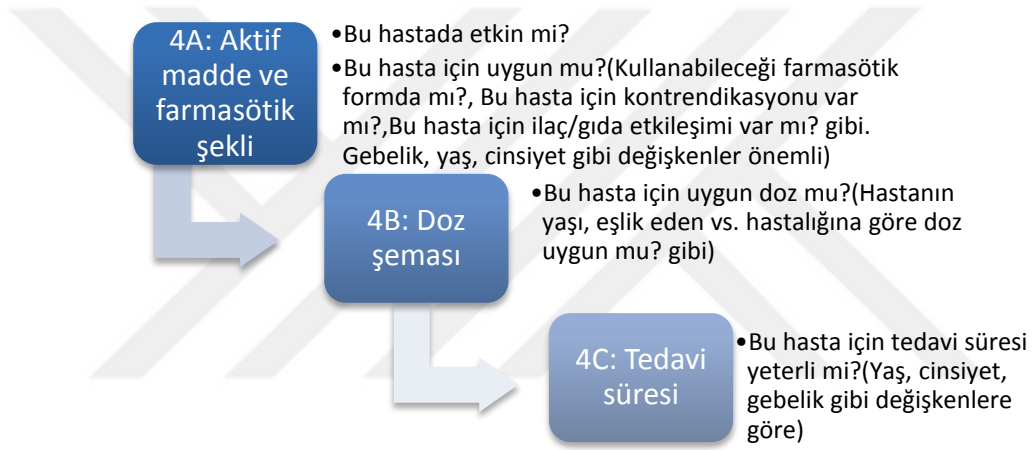
Burada K ilacının/tedavisinin hastaya uygunluğunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle antimikrobiyal tedavi yapılması önerilen hasta grubunun belirlenmesi önemlidir.

Akut OM tanısı konmuş hastalarda ağrı yakınması mevcut ise ağrının giderilmesi gerekmektedir<sup>10</sup>. Antibakteriyel tedavi ile ağrının azalması beklenmemelidir. Özellikle ilk 24 saatte antibakteriyel tedavinin semptomatik rahatlama sağlayamadığı ve özellikle iki yaş altı çocuklarda ağrının üç ile yedi güne kadar uzayabildiği bilinmektedir<sup>20,21</sup>. Bu nedenle ağrının antibakteriyel tedaviden bağımsız olarak ele alınması ve analjezikler ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Dikkat edilmesi



gereken bir diğer nokta, “izlem” kararı verilen hastada da eğer ağrı var ise özellikle ilk 24 saat içinde analjezinin sağlanması yani ağrı tedavisinin antibakteriyel tedaviden bağımsız olarak değerlendirilmesinin gerekliliğidir<sup>10,22</sup>.

Klinik rehberlerde vurgulanan bir diğer durum, K ilacının hastaya göre bireyselleştirilmesi aşamasında, hastanın son bir ay içinde amoksisilin kullanımının sorgulanmasıdır. Antimikrobiyal tedavisi planlanan hastanın son bir ay içerisinde amoksisilin kullanımı var ise, amoksisilin ve amoksisilin içeren diğer ilaçların (kombinasyon) kullanımı önerilmemektedir<sup>10</sup>. Hastada bu durumu sorgulamanız ve K ilaç listenizde buna göre bir seçim yapmanız gerekmektedir.



#### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>5,10</sup>:

İlaç	Dozlam
Amoksisilin	80-90 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir
Azitromisin	10 mg/kg/gün, günde tek doz, toplam üç günlük tedavi
Klaritromisin	15 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir
Ko-amoksilav	90 mg/kg/gün amoksisilin + 6.4 mg/kg/gün klavulanat olacak şekilde, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir
Sefdinir	14 mg/kg/gün, tek doz olarak veya hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir
Sefpodoksim	10 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir
Sefuroksim	30 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir

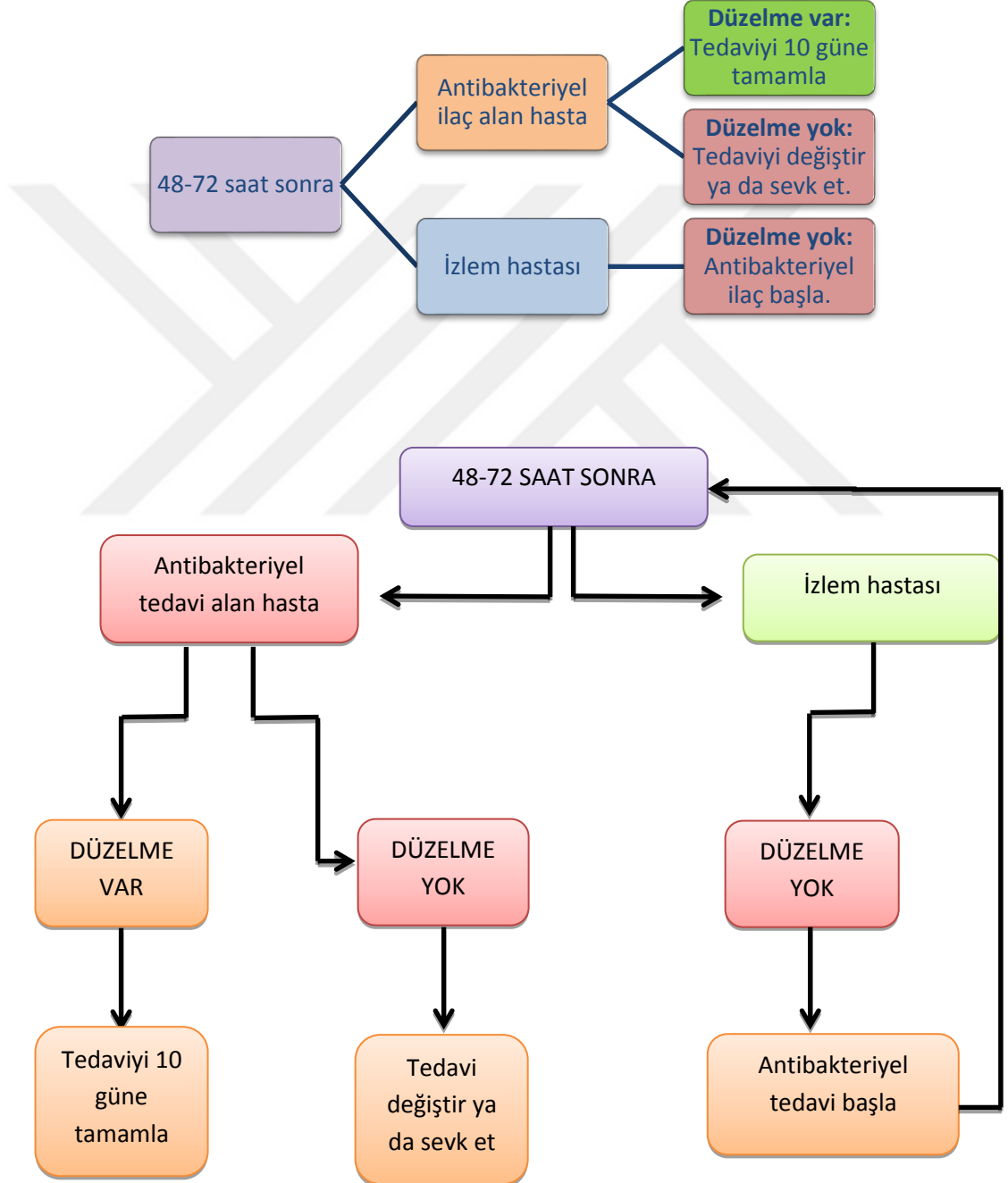
**ADIM 5. ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

• **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

## AİK 6.ADIM: Tedaviyi izleme

- TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI

Hastanın kontrolü, 48 saat sonra yapılmaktadır. İzlem kararı verilen hastada 48. saatte:



## KAYNAKLAR

1. Klein, J. O. & Pelton, S. Otitis media with effusion (serous otitis media) in children: Management. *UpToDate*. 1–24 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/otitis-media-with-effusion-serous-otitis-media-in-children-management>> (son erişim tarihi: 05.02.2018)
2. Morris, P. *et al.* Aboriginal and Torres Strait Islander Health, Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra, ACT. *Recommendations for clinical care guidelines on the management of otitis media in Aboriginal and Torres Strait Islander populations*. (2010).
3. Klein, J. O. & Pelton, S. Acute otitis media in children: Treatment. *UpToDate* 1–25 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-treatment>> (son erişim tarihi: 05.02.2018)
4. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
5. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği. *Akut süpüratif otitis media*. at <<http://kbb.org.tr/tr/files/download/p1c544a3mk9sk10se44q123rhv54.pdf>> (son erişim tarihi: 05.02.2018).
6. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition 1, (2009).
7. Limb, C. J., Lustig, L. R. & MD, Klein, O. J. Acute Otitis Media in Adults. *UpToDate* 1-27 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-adults>> (son erişim tarihi: 05.02.2018).
8. Milli Pediatri Derneği. Ülkemizde güncel aşılama. (2013). at <<http://millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/asilama.pdf>>
9. Ruohola, A. *et al.* Microbiology of Acute Otitis Media in Children with Tympanostomy Tubes: Prevalences of Bacteria and Viruses. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1417–1422 (2006).
10. Lieberthal, A. S. *et al.* The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. **131**, e964-999 (2013).
11. Heikkinen, T. & Chonmaitree, T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin Microbiol Rev* **16**, 230–241 (2003).
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Otitis media (acute): antimicrobial prescribing*. *NICE Clin. Guidel (NG91)* (2018). at <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/resources/visual-summary-pdf-4787282702>>.
13. Howie, V. M. & Ploussard, J. H. Efficacy of Fixed Combination Antibiotics versus Separate Components in Otitis Media: Effectiveness of Erythromycin Estolate, Triple Sulfonamide, Ampicillin, Erythromycin Estolate-Triple Sulfonamide, and Placebo in 280 Patients with Acute Otitis Media Und. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **11**, 205–214 (1972).
14. Barnett, E. D. & Klein, J. O. The Problem of Resistant Bacteria for the Management of Acute Otitis Media. *Pediatr. Clin. North Am.* **42**, 509–517 (1995).
15. NHS & Centre for Clinical Practice at NICE. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. *NICE Clin. Guidel*. **69**, 1–240 (2008).

16. Shekelle, P. G. *et al.* Management of Acute Otitis Media : update. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep)*. **198**, 1-426 (2010).
17. Prot-Labarthe, S. *et al.* POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* **9**, (2014).
19. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines. World Health Organization technical report series 2017*, (2017).
20. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
21. Alberta Medical Association. *Updated guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media*. **6**, 1-12 (2014).
22. Rovers, M.M., Glasziou, P., Appelman, C.L., *et al.* Predictors of pain and/ or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics*.**119**, 579-585 (2007).
23. Venekamp, R. P., Sanders, S., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B. & Rovers, M. M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Syst. Rev.* (ed. Venekamp, R. P.) **1**, CD000219 (2013).

## 18.PNÖMONİ ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Pnömoni\*, akciğer parankiminin iltihabı olarak tanımlanmakta olup alveoller, bu iltihaptan etkilenen birincil bölge olmaktadır. Pnömoni denilince genellikle enfeksiyöz iltihap kastedilmekte ve anlaşılmakta ise de, idiyopatik interstisyel pnömoni, aspirasyon pnömonisi gibi enfeksiyöz olmayan pnömonilerin varlığı da unutulmamalıdır.

**Hastalığın sınıflandırması:** Pnömoni için, alanın ihtiyacına göre birden fazla sınıflama yapılabilmektedir. Bu sınıflandırma gerek yapan kuruma (DSÖ, National Institutes of Health-NIH gibi) gerekse temel alınan duruma (klinik, patolojik, mikrobiyolojik, göğüs grafisine göre, lokalizasyona/anatomik yerleşime göre gibi) göre de çeşitlendirilebilmektedir<sup>1</sup>. Sık kullanılan sınıflandırmalardan biri olan epidemiyolojik sınıflandırma, olası etkenlerin tahminini kolaylaştırması açısından kullanışlıdır. Epidemiyolojik sınıflandırmada pnömoni<sup>2</sup>:

-Toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP)

-Hastaneden kazanılmış (nozokomiyal) pnömoni (HKP)

-Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni olmak üzere üç ana başlık altında toplanmaktadır.

Öğrenme kolaylığı bakımından pnömonileri etkene göre sınıflandırmak da mümkündür (Pnömokoksik pnömoni, Klebsiella pnömonisi gibi). Özellikle bakteriyel etkenler için sık kullanılan bu sınıflandırma, etkenin bilinmesini gerektirmesi nedeniyle, tedavinin ampirik olarak başladığı bu endikasyonda tedavi açısından sınırlı bir kullanıma sahiptir.

---

\* Bilinenin aksine alt solunum yolları steril olmayıp burada en sık Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarına rastlanmaktadır (bunların içinden de Streptococcus, Prevotella ve Veillonella cinsine ait bakterilerin bulunmaktadır.)<sup>28</sup>.

Pnömoni için sıklıkla karşımıza çıkan bir diğer ayırım, tipik ya da atipik pnömoni olması durumudur. Semptomların farklılığı ve tedavi kolaylığı nedeniyle klinik pratikte pnömoni için yapılan en temel ayırım olmasına rağmen, bu ayrımı kendi başına bir sınıflandırma olarak kabul etmek yerine, epidemiyolojik sınıflandırmanın ana başlıkları altında alt başlıklar olarak ele almak daha uygundur.

**Kapsam:** Pnömoniler Ulusal ÇEP’te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>3</sup>. Burada bahsi geçen pnömonilerde, enfeksiyöz olmayan nedenler göz ardı edilecektir. Zaten enfeksiyöz olmayan pnömonilerin de genel olarak birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına girmesi mümkün gözükmemektedir (tanı koyulması açısından yaşanabilecek zorluklar vb. nedenlerle). Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında bakteriyel TKP, bu grubun içinde de tanı açısından sınırlılıklar nedeniyle tipik pnömoniler önceliklendirilmiştir. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında ele alınması planlanan kapsam **“toplum kaynaklı tipik pnömoni”** olarak belirlenmiştir.

## **TOPLUM KAYNAKLI TİPİK PNÖMONİ**

Toplum kaynaklı pnömoni, toplumda sık görülen ve morbidite ve mortalite açısından ciddiye arz edebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Kavramsal olarak son iki hafta içerisinde hastaneye yatış hikayesi olmayan kişilerde (hastaneden kazanılmayan, toplumdan kazanılan) görülen pnömoniyi ifade eder<sup>4</sup>. Özellikle ileri yaşta, eşlik eden hastalıklar da var ise dikkate değer bir morbidite ve mortalite oranına sahip olması yönüyle önemlidir<sup>5,6</sup>.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **TOPLUM KAYNAKLI TİPİK  
PNÖMONİ**

**Toplum kaynaklı tipik pnömonide etkenler:** Toplum kaynaklı tipik pnömonide bahsi geçen etkenler bakteriler olup tipik pnömoni deyince aklımıza gelmesi gereken bakteriler; Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Grup A streptokoklar, gram negatif aerobik bakteriler ve anaeroplardır<sup>7</sup>. Toplum kaynaklı tipik pnömonide en sık saptanan etken, tüm yaş grupları için Streptococcus pneumoniae'dır<sup>5,8</sup>.

Viral pnömonide antiviral kullanımı gerekebilmektedir. Antiviral ilaçların sayısı sınırlı olup genellikle tek bir seçenek bulunması nedeniyle AİK uygulaması tam anlamıyla yapılamamaktadır. Ayrıca bazı antiviraller için SUT kuralları açısından sınırlamalar olması nedeniyle burada viral pnömonilere yer verilmemiştir.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Toplum kaynaklı tipik pnömonide verilecek tedavinin S.pneumoniae'ye etkili olması elzemdir.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin belirlenmesi

• **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

Toplum kaynaklı tipik pnömonide temel terapötik hedef akciğerde bulunan patojen bakterilerin eradikasyonudur<sup>9</sup>. Diğer terapötik hedefler, oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, hastanın kliniğinin iyileşmesi ve dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasının önlenmesidir<sup>8,10</sup>. Bu endikasyon için terapötik hedef patojen bakterinin eradikasyonu olmakla birlikte klinik iyileşmenin sağlanması ve verilecek uygun tedavi ile dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasının önlenmesi de ikincil hedefler arasında yer almaktadır.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Enfeksiyon hastalıklarında temel prensip etkenin belirlenmesi ve etkene göre kesinleştirilmiş tedavinin yapılmasıdır. Fakat bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, etkenin belirlenmesini beklemeden ampirik tedaviye başlamak esastır. Yine bazı enfeksiyon hastalıklarında etkenin belirlenmesi, maliyet etkin olmamaktadır. Toplum kaynaklı tipik pnömonide etkenin belirlenmesi gerekmele birlikte, hastaların belirli bir kısmında etkenin belirlenememesi durumu da söz konusudur<sup>11</sup>.

Pnömonide **ampirik** tedavi esastır. Eğer tanı için örnek alındı ise etkenin izolasyonu sonrasında tedavi etkene yönelik olarak değiştirilebilmekte ve böylece enfeksiyonun **kesin (definitive)** tedavisi yapılabilmektedir. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etklilik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Her ne kadar kapsam toplum kaynaklı tipik pnömoni olarak sınırlandırılmış olsa da erişkin hastaların bir kısmı ile pediatrik hasta grubunda tipik-atipik etkenlerin beraber görüldüğü karma pnömonilere de rastlanabilmektedir<sup>8,12</sup>. Bu nedenle ampirik tedavide başarısız olunabileceği de bilinmelidir.




E-G-U-M

Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

Toplum kaynaklı tipik pnömonide kullanılabilecek ilaç grupları:



 Pediatrik hasta grubunun ayaktan tedavisinde makrolidler ve beta laktam grubu antibakteriyeller kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Tetrasiklinler içerisinde doksisisiklin, erişkin hastaların ayaktan tedavisinde seçili olgularda doğrudan (tek başına) verilecek bir antibakteriyel olmayıp tedaviye eklenebilmesi olası ilaçlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda makrolid grubu bir ilacın da tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Yine kombinasyon tedavisinin düşünüldüğü hastalarda tek ilaç olarak florokinolonların tercih edilmesi de söz konusudur<sup>12</sup>. Burada hem erişkin hem de pediatrik hasta grubu beraber ele alınmakta ve bu nedenle tetrasiklinlerin liste dışı bırakılması gündeme gelmektedir. Belirtildiği gibi tetrasiklin grubu ilaçlar, seçili olgularda kombinasyon tedavisi içerisinde yer alabilecek bir alternatiftir. DSÖ Temel İlaç Listesi'nde doksisisikline yer vermekte ve hafif-orta şiddette TKP olgularında kullanımını önermektedir<sup>13</sup>. Fakat pediatrik yaş grubundan tetrasiklinlerin kemik gelişimi üzerine olumsuz etkisinin yanı sıra Türk Toraks Derneği (TTD)'nin ilgili uzlaşma raporunda pediatrik hastaların ayaktan tedavisinde yer almaması ve direnç gelişimi nedeniyle tetrasiklin grubu ilaçlar için uyarı bulunması nedeniyle liste dışı bırakılması uygun

bulunmuştur<sup>8</sup>. Bahsi geçen florokinolon grubu ilaçlar ise artan direnç oranları nedeniyle kullanımı bu endikasyonda ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerine bırakılmıştır, o nedenle listede bulunmamaktadır.

**Toplum kaynaklı tipik pnömonide kullanılabilir grup içi ilaçlar:**



**SUT:** TTD rehberinde önerilen 3. kuşak sefalosporinler (sefiksim, sefditoren, seftriakson) ayaktan raporsuz olarak yalnızca uzman hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaritromisin	Ko-amoksilav	Sefuroksim	Seftriakson		
Streptococcus pneumoniae üzerine etkililiği									
Diğer tipik pnömoni etkenleri üzerine etkililiği									
Dar spektrumlu olması									
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)									
Tipik-atipik etken ayırımının yapılamadığı olgularda olası etkenleri karşı etkili olabilmesi									
<b>TOPLAM</b>									

Genel farmakoloji bilgisi olarak makrolidler ve florokinolonlar geniş bir dağılım hacmine sahip iken beta laktamlar ve aminoglikozidler daha ziyade interstisyel

sıvıda birikim göstermektedirler, bu nedenle dağılım hacimleri daha küçüktür. Bu bilgiye dayanarak akciğer dokusuna birikim açısından beta laktam antibiyotiklerin pnömonideki etkililiği konusunda tereddütler olabilmektedir. Fakat, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan patojen bakterilerin çoğunun interstisyel sıvıya yerleşim gösterme eğiliminde olması ve beta laktam antibiyotiklerin akciğer dokusundaki derişiminin hemen hemen serum düzeylerine eşit olması nedeniyle pnömonide etkililiği açısından klinikte sorun yaşanmamaktadır<sup>9</sup>.

Amoksisilin, etki spektrumu açısından bakıldığında serumda ve ilgili dokuda yeterli derişime ulaşabilmekte ve olası etkenler üzerine etkili olabilmektedir. Pnömonoklarda amoksisiline karşı direnç gelişimi gözlenmekte olup amoksisilin yine orta düzeyde olarak ifade edilen direnç durumunda da etkili olabilmekte ve ayaktan tedavide beta laktamaz eklenmesine gerek olmamaktadır<sup>8</sup>.

Pnömoni tedavisinde makrolid grubu ilaçlar arasında herhangi bir etkililik farkı bildirilmemiştir<sup>8</sup>.

Kür eldesi açısından bakıldığında pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmalarda amoksisilin ile elde edilen sonuçların ko-amoksilav ve sefpodoksimden daha iyi olduğu ifade edilmektedir<sup>13</sup>.

Yoğun bakımda takip edilmeyen büyük hasta gruplarının yer aldığı Hollanda'da yapılan bir çalışmada (CAP-START olarak isimlendirilen klinik çalışma) TKP'nin ampirik tedavisinde beta laktam grubu antibakteriyel (*amoksisilin, ko-amoksilav veya üçüncü kuşak sefalosporin*), beta laktam (*penisilin, amoksisilin, ko-amoksilav veya üçüncü kuşak sefalosporin*) + makrolid (*azitromisin, eritromisin veya klaritromisin*) kombinasyonu ve florokinolon (*moksifloksasin veya levofloksasin*) tedavisi alan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Beta laktam grubu antibakteriyel tedavi alan hastaların, hastenede yatış süresi, komplikasyon riski ve üç aylık mortalite izleminde mortaliteyi önleme açısından beta laktam + makrolid kombinasyonu ya da florokinolon tedavisi alan hasta gruplarından farklı sonuçlara sahip olmadığı (benzer etkililiğe sahip olduğu) görülmüştür<sup>14</sup>.

Her ne kadar burada tipik TKP ele alınıyor olsa da tedavi ampirik başlanacağı için bazı hastalarda tipik-atipik ayrımının yapılamaması söz konusu olmaktadır. Burada tipik pnömoni etkenlerini içeren daha dar spektrumlu antibakteriyel ilaçların kullanımı etkililikte bir alt ölçüt olarak ele alınsa da tipik-atipik ayrımının yapılamadığı durumlarda etki spektrumunun genişliği bakımından makrolid grubu ilaçlar ön plana çıkabilmektedir. Yine sefalosporinler (birinci kuşak harici) ve ko-amoksilav da bu hasta grubunun tedavisinde akla gelmesi gereken diğer ilaçlardandır<sup>12</sup>.

Penisilin grubu antibakteriyellere dirençli pnömokok suşları görülebilmektedir<sup>15</sup>. Fakat görülen bu direnç durumunda verilen antibakteriyel ilacın değiştirilmesi yerine antibakteriyel ilacın dozunun artırılması, rehberlerde pediatrik hasta grubu için önerilen bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>8</sup>. Direnç açısından dikkatli olunması gereken bir diğer ilaç grubu da makrolidler olup bölgesel direnç durumunun bilinmesi bu gruptaki ilaçların kullanımında esas belirleyici olmaktadır<sup>12</sup>.

Ülkemizde pnömokoklarda penisiline karşı gelişen orta düzeyde direnç oranının %25, yüksek düzeyde direnç oranının ise %8 civarında olduğu bildirilmiştir. Makrolidlere karşı gelişen direncin penisilinlerden daha yüksek olduğu da ifade edilmektedir. Pnömokokların büyük çoğunluğunun ko-amoksilava duyarlılığı %99 civarında tespit edilmiştir<sup>16</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaitromisin	Ko-amoksilav	Sefuroksim	Seftriakson		
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
<b>TOPLAM</b>									

Amoksisilinde dozu artırımına bağlı (3 g/gün gibi) ishal gibi yan etkiler, azitromisin ve klaritromisine kıyasla daha sık görülmektedir<sup>17</sup>.

Azitromisin ile görülebilecek ciddi bir yan etki olarak QT uzaması, özellikle kardiyovasküler hastalığı olan ya da risk taşıyan hasta grubunda ölümcül olabilmesi yönüyle önemlidir<sup>18</sup>.

Penisilin grubu antibakteriyellere karşı alerjik reaksiyon gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca gelişen çapraz reaksiyon nedeniyle sefalosporin grubu antibakteriyellere karşı da alerji gelişebilmesi söz konusudur.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Klaitromisin	Ko-amoksilav	Sefuroksim	Seftriakson		
Her popülasyonda kullanılabilirliği									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu									
İlaç etkileşimi varlığı									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu									
<b>TOPLAM</b>									

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>19</sup>	
Grup 1 (ACCESS)	Grup 2 (WATCH)
Amoksisilin	Makrolidler (Azitromisin, klaritromisin, eritromisin gibi)
Azitromisin*	Üçüncü kuşak sefalosporinler
Klaritromisin*	
Ko-amoksilav	
Seftriakson*	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli <b>YÜKSEK</b> olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Amoksisilin	Azitromisin	Klaitromisin	Ko-amoksilav	Sefuroksim	Seftriakson		
Toplam tedavi maliyeti								
TOPLAM								

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>20</sup>:**

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Amoksisilin</b> <b>01.03.2018</b>	1000 mg (16 tab): <b>12-14 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>8-10 TL</b>	250 mg/5 ml (80-100 ml): <b>6,5-8 TL</b> 125 mg/ 5ml (80 ml): <b>5 TL</b>	
<b>Azitromisin</b> <b>01.03.2018</b>	500 mg (3 tab): <b>13-14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b>  250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	
<b>Klaritromisin</b> <b>29.03.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>56,45-57,17 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>18,44-44,09 TL</b> 500 mg (7 tab): <b>20,06-25,57 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>23,87-37,00 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>24,54-25,37 TL</b> (ithal ilaç 84,14 TL) 250 mg/5 ml (50 ml): <b>12,27-16,42 TL</b>  125 mg/ 5ml (70 ml): <b>7,15-9,19 TL</b>	
<b>Ko-amoksilav</b> <b>03.06.2018</b>	1 g (875 mg+125mg) (14 tab): <b>14,02 TL</b> 1 g (875 mg+125mg) (10 tab): <b>11,24-13,64 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (14 tab): <b>13,56 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (10 tab): <b>10,37-11,80 TL</b> <b>Toz-(YDi)</b> 400mg/57mg (20 poşet): <b>16,01 TL</b> (10 poşet): <b>8,04 TL</b>	600 mg+42.9 mg/5 ml (150 ml): <b>40,43-41,67 TL</b> 600 mg+42.9 mg/5 ml (100 ml): <b>28,88-30,84 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (140 ml): <b>15,32 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (70 ml): <b>13,92-14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (35 ml): <b>8,75 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (70 ml): <b>10,31-13,02 TL</b>	
<b>Sefuroksim</b> <b>15.08.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>39,07-39,92 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>20,12-20,94 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>16,74-19,71 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>26,94 TL</b> 250 mg (10 tab): <b>14,02 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>20,56 TL</b>  125 mg/ 5ml (100 ml): <b>19,86-20,12 TL</b> 125 mg/ 5ml (50 ml): <b>14,02TL</b>	1.5 g (1 flakon): <b>12,21 TL</b> 750 mg (1 flakon): <b>10,55-13,89</b> 500 mg (1 flakon): <b>4,34-6,29TL</b> 250 mg (1 flakon): <b>5,03-6,35 TL</b>
<b>Seftriakson</b> <b>10.06.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	2 g (1 flakon): <b>26,46-21,78 TL</b> 1 g (3 flakon): <b>31,03-32,67 TL</b> 1 g (1 flakon): <b>14,02-11,77 TL</b> 0.5 g (3 flakon): <b>30,44-28,82 TL</b> 0.5 g (1 flakon): <b>14,02-7,78 TL</b>

#### K İlaç Sıralaması Tablosu:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K tedavi sıralaması
Amoksisilin						
Azitromisin						
Klaritromisin						
Ko-amoksilav						
Sefuroksim						
Seftriakson						

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Toplum kaynaklı tipik pnömonide erişkinlerin ve çocukların tedavisi farklılık göstermektedir. Pediatrik hasta grubunda TKP, ayaktan tedavi alacak hasta-hastaneye yatışı gereken hasta olarak ikiye ayrılmakta olup tipik-atipik pnömoni ayrımı daha geri planda kalmaktadır<sup>8</sup>. Erişkin grupta ise yine ayaktan tedavinin yapıldığı hasta grubu bulunmakta olup hastaya ait birtakım değiştirici faktörlerin varlığı, önerilen antibakteriyel tedaviyi değiştirmektedir<sup>12</sup>.

Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınacak pnömoni olguları için bu endikasyonda, diğerlerinden farklı olarak uluslararası bir skorlama sistemi ile hastalığın ciddiyeti ve ölüm riski üzerinden değerlendirme yapılarak hangi hastanın nerede tedavi edilmesinin daha uygun olacağı öngörülmektedir<sup>21</sup>. CURB-65 olarak bilinen bu skorlamada<sup>22</sup>:



-C: Konfüzyon (*Confusion*)

-U: Üre (*Urea*)> 42.8 mg/dl veya kan üre azotu (BUN)>20 mg/dl veya 7 mmol/l

-R: Solunum sayısı (*Respiratory rate*)≥ 30 dk.

-B: Kan basıncı (*Blood pressure*): Sistolik<90 mmHg veya diastolik≤60 mmHg

-65: Yaş≥65 ölçütlerinden her biri 1 puan olmak üzere, bu ölçütler açısından 0 veya 1 puan alan hastaların birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında tedavi edilip edilemeyeceği değerlendirilir (CURB-65≥ 2 olan hastalar sevk edilmelidir.). CURB-65 skoru 0 veya 1 olan hastaların da stabil olup olmadığı, komorbiditesi/eşlik eden hastalık (bunlar değiştirici faktörler\* olarak da ele alınabilir) veya sosyal nedenler göz önüne alınarak hastane yatışı gerektirmeyen hasta grubunun birinci basamakta tedavisi söz konusudur<sup>21</sup>. Bazı kaynaklar birinci basamak sağlık hizmetleri için mortalite riski değerlendirmesini CRB-65 ile yapmakta olup 0 puanı düşük risk, 1-2 puanı orta ve 3-4 puanı yüksek risk olarak değerlendirmektedir. Üre ya da BUN ölçümünün yapılamadığı birinci basamak sağlık kurumlarında CRB-65 üzerinden değerlendirme yapılabilir. CRB-65 skorlamasında birinci basamak hizmetleri düzeyinde tedavi edilecek grup, düşük risk grubudur (orta risk grubunun hastaneye sevk edilme ihtiyacı/olasılığı bulunmaktadır)<sup>22,23</sup>.

Toplum kaynaklı pnömonide hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için, genişletilmiş CURB-65 (CURB-65, laktat dehidrogenaz, trombosit ve albümin) ve başka diğer skorlama sistemleri bulunmakta olup genişletilmiş CURB-65'in basit ve öngörü açısından daha üstün olduğu bildirilmiştir. Genişletilmiş CURB-65'te 0-2 puan düşük risk olarak değerlendirilmekte ve birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına girmektedir<sup>24</sup>.

Birinci basamak sağlık kurumunun imkanları dahilinde CRB-65, CURB-65 ya da genişletilmiş CURB-65 kullanımı arasında tercih yapılabilir.

Pediyatrik grup ile ilgili kapsam alanyazında değişebilmekle birlikte burada da yine erişkinde olduğu gibi toplum kaynaklı tipik pnömoni ele alınacaktır. CRB-65/CURB-

65/genişletilmiş CURB-65 ile ilgili olarak belirli bir yaş grubu sınırlaması belirtilmemekle birlikte pediatri alanında yayımlanan makalelerde ve rehberlerde bu skorlama sistemlerine yer verilmemektedir<sup>4</sup>. Dolayısıyla bu skorlama sistemlerinin pediatrik grubu kapsamadığı sonucuna varılmaktadır. DSÖ'nün çocukluk çağı pnömonileri ile ilgili eski rehberine bakıldığında; hızlı soluk alıp vermesi olan çocuk hastalar pnömoni olarak kabul edilip evde oral antibiyotik tedavisi alabilir iken, göğüs retraksiyonları/içe çekilmeleri olan çocuklar hızlı soluk alıp verme olup olmasına bakılmaksızın ciddi pnömoni olarak değerlendirilip hastaneye sevk edilmesi gereken grubu oluşturmaktadır. Genel tehlike sinyallerinden\*\* herhangi biri tespit edilen çocuklar ise ilk oral dozu almalarının ardından hemen hastaneye sevk edilmelidir<sup>25</sup>. DSÖ'ye ait çocukluk çağı pnömonilerine olan bu yaklaşım, yenilenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün çocukluk çağı pnömonileri rehberinde gözden geçirip yeniden düzenlediği bölümlerden biri pnömoni sınıflamasıdır. Yeni sınıflamada göğüs retraksiyonları önemini yitirmekte olup pnömoni; hızlı soluk alıp verme ve/veya göğüs retraksiyonları bulunan ve evde oral tedavi alabilen "pnömoni" ile tehlike sinyallerinden herhangi birini içeren ve hastaneye yönlendirilip parenteral (enjeksiyon/injectable therapy) tedavi ve destek tedavi alması gereken "ciddi pnömoni" olarak iki gruba ayrılmıştır<sup>25</sup>. DSÖ'ye ait rehber, çocukluk çağı pnömonileri içerisinde beş yaşa kadar olan süreci ele almaktadır. DSÖ'ye ait rehberde sadece "pnömoni" olarak belirlenen vakaların birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınması mümkün olmaktadır. TTD, DSÖ'nün pnömoni gruplamasını, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle önermemektedir<sup>8</sup>. TTD, pnömoninin şiddetinin hafif ve ağır\*\*\* olmak üzere yaşa göre değerlendirilmesi yer vermekte ve bu değerlendirmeye göre bakteriyel-hafif şiddetteki TKP'lerin birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına alınması söz konusu olabilmektedir<sup>8</sup>.

\*Değiştirici faktörler: ≥65 yaş, eşlik eden hastalıklar (malignite, diyabet, nörolojik hastalıklar, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kistik fibrozis, bronşiektazi, KOAH), influenza sonrası gelişen pnömoni, aspirasyon şüphesi,

son bir yıl içinde pnömoni tanısı ile hastaneye yatış öyküsü, bakımevinde yaşama, splenektomi, alkolizm, malnütrisyon, bağışıklığı baskılayıcı/immünsüpresif tedavi, kortikosteroid kullanımı (prednizolon $\geq$ 10 mg/gün, 3 ay)<sup>12</sup>.

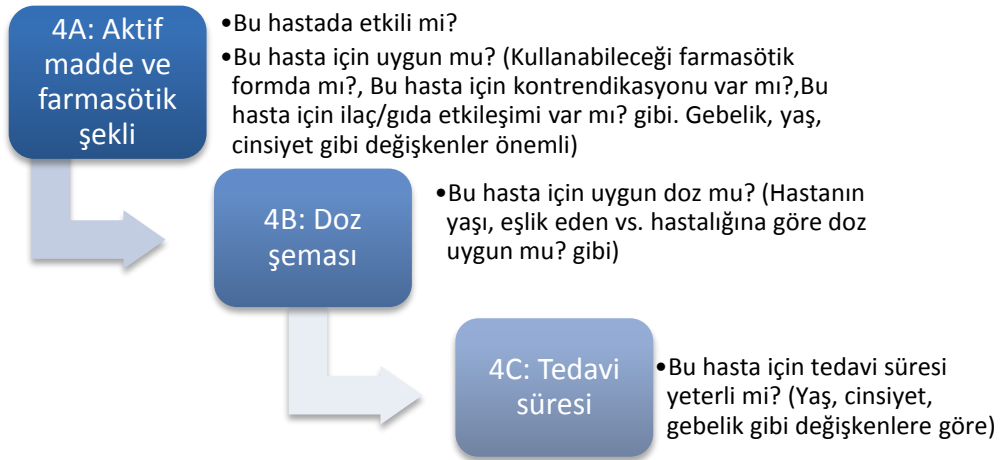
\*\*Genel tehlike sinyalleri: Letarjik ya da bilincin kapalı olması, mevcut hastalık nedeniyle konvülsiyon geçirmesi, devamlı kusması olması/her şeyi kusması, emmemesi ya da herhangi bir şeyi içmemesi, dinlenme halinde stridoru olması, ciddi malnütrisyonu olması.

\*\*Süt çocuğu-hafif pnömoni: Ateş $<$ 38.5 °C, solunum sayısı $<$ 50/dk, hafif retraksiyon/çekilme, oral beslenme mevcut.

Çocuk-hafif pnömoni: Ateş $<$ 38.5 °C, solunum sayısı $<$ 50/dk, hafif solunum güçlüğü, kusma yok.

Süt çocuğu-ağır pnömoni: Ateş $>$ 38.5 °C, solunum sayısı $>$ 70/dk, orta ya da ağır düzeyde retraksiyon/çekilme, burun kanadı solunumu mevcut, siyanoz veya hipoksemi mevcut, intermittan apneler gözlenmekte, inleme mevcut, oral beslenme yok.

Çocuk-ağır pnömoni: Ateş $>$ 38.5 °C, solunum sayısı $>$ 50/dk, ciddi solunum güçlüğü, burun kanadı solunumu mevcut, siyanoz veya hipoksemi mevcut, inleme mevcut, dehidratasyon bulguları gözlenmekte.



## İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>8</sup>:

İlaç	Dozlam
Amoksisilin	25-50 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir (pnömokok direnci düşük ise) 90 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir (pnömokok direnci yüksek ise)
Azitromisin	Tedavinin birinci günü 10 mg/kg/gün günde bir kere, tedavinin takip eden diğer üç gününde 5 mg/kg/gün günde bir kere
Doksisiklin	4 mg/gün, iki dozda, maksimum doz 200 mg olacak şekilde
Klaritromisin	15-20 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, oral ya da i.v. uygulanabilir
Ko-amoksilav	45 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye ya da üçe bölünerek
Sefuroksim	20-30 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir
Seftriakson	80-100 mg/kg/gün, i.v., hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir ya da tek doz olarak

Tedavi süreleri pediatrik hasta grubunda komplike edici bir faktör yok ise 7-10 gün olarak verilebilir. Tedavi süresinin belirlenmesi açısından bir diğer seçenek ateşin düşmesinden sonra beş-yedi gün daha tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Her ne kadar ampirik tedavi başlanıyor olsa da etkenin izole edildiği olgularda stafilokok tespit edildi ise klinik cevaba göre tedavinin iki-üç haftaya kadar uzatılması, gram negatif etken varlığında ise tedavi süresinin 10-21 gün arasında değişmesi söz konusu olabilmektedir<sup>8,12</sup>. Burada, azitromisin ile tedavide belirtilen sürenin değişimi ve üç-beş günlük bir tedavinin yeterli olabileceği unutulmamalıdır<sup>8</sup>.

### Sevkin önerildiği durumlar

- Pnömoni tanısı alan <2 ay, bebek
- Pnömoni tanısı alan >2 ay bebek/çocuklarda belirli durumlar\*
- Genel tehlike sinyalleri bulunan bebekler/çocuklar
- Bilgisayarlı tomografi çekilmesi gereken hasta (örneğin ek patoloji düşünülüyorsa)
- CRB-65>0, CURB-65>1, genişletilmiş CURB-65>2 olan hastalar
- Hastanın klinik duruma göre hekimin hastane yatışı gerektiğini düşündüğü hastalar (CRB-65, CURB-65, genişletilmiş CURB-65 ve diğer indeks sonuçlarına bakılmaksızın)

\*Pnömoni tanısı alan >2 ay bebek/çocuklarda; hipoksemi (Pulse oksimetri oksijen doygunluğu-SpO<sub>2</sub> ≤ %92), solunum gücüne ait bulgular olması, takipne varlığı (Süt çocuğunda solunum sayısı>70/dk, büyük çocuklarda ise solunum sayısı>55/dk ise takipne kabul edilir.), bilinç düzeyinde bozulma varlığı, ağızdan beslenememesi/oral alamama, dehidratasyon bulguları olması, toksik görünüm,oral antibiyotiklere cevapsızlık ve sosyal endikasyon (Evde bakım koşullarının uygun/yeterli olmaması) sevkini gerektirdiği durumlardır<sup>8</sup>.

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*

Tedaviden beklenti; öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve balgam üretiminde tedavinin ilk dört gününde olmak üzere günden güne iyileşme olması diğer bir ifadeyle semptomlarda azalma görülmesidir<sup>5</sup>. Bazı rehberler bu süreyi iki ya da üç gün olarak kısaltmakta olup TTD'nin pnömoniyle ilgili uzlaşma raporunda bu süre "Üç günlük antibiyotik tedavisine karşın ateşin düşmemesi halinde hastaneye sevk" olarak bildirilmektedir<sup>12</sup>. Hastanın semptomlarında kötüleşme uyarıcı nitelikte olmalıdır<sup>26</sup>. Tedavinin etkililiğinin ilk üç günde tespit edilmesi nedeniyle ampirik olarak başlanan tedavi bu süre içerisinde değiştirilmemelidir<sup>12</sup>.

Tedavide başarısızlık var ise dikkat edilmesi gereken ana unsurlar yanlış tanı koyulmuş olması, verilen antibiyotiğe dirençli mikroorganizma varlığı, altta yatan hastalık varlığı, komplikasyon gelişmesi ve ilaç uygulamasında yapılan hatalar (doz, verilme yolu vb.) olarak sıralanabilir<sup>27</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Mackenzie, G. The definition and classification of pneumonia. *Pneumonia* **8**, 14 (2016).
2. Çalangu, S. Pnömoni: tedavi kılavuzu-2000. *ANKEM Derg.* **14**, 310-313 (2000).
3. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
4. Özdoğan, Ş. Çocuklarda toplum kökenli pnömoniye yaklaşım: Amerikan çocuk enfeksiyon derneği rehberi. *Sıslı Etfal Hastan. Tıp Bul.* **49**, 163-173 (2015).
5. File, T. M. Antibiotic studies for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *UpToDate.* 1–26 (2017). at <<https://www.uptodate.com/contents/antibiotic-studies-for-the-treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>> (son erişim tarihi: 23.05.2017).
6. Mandell, L. A. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* **44**, S27–S72 (2007).
7. Marrie, T. J. & File, T. M. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. *UpToDate.* 1–28 (2017). at <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>> (son erişim tarihi: 12.06.2017).
8. Türk Toraks Derneği. *Türk Toraks Derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu.* **10**, 1-24 (2009). at <
9. Smith, C. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations in Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. *J. Pharm. Pract.* **16**, 313–323 (2003).
10. File, T. M. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **39 Suppl 3**, S159–S164 (2004).
11. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
12. Türk Toraks Derneği. *Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu.* **10**, 1-16 (2009).
13. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. *WHO Policy Perspect. Med. Sel. Essent. Med.* **21th edition**, 334 (2017).
14. Postma, D. F. *et al.* Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1312–1323 (2015).
15. Jadavji, T. *et al.* A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* **156**, S703–S711 (2007).
16. Şener, B. *et al.* A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004–2005. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**, 587–593 (2007).
17. Pakhale, S. *et al.* Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10**: CD002109 (2014).
18. U S Food and Drug Administration. *Safety Azithromycin (Zithromax or Zmax): drug safety*

- communication - risk of potentially fatal heart rhythms*. FDA. 1-3 (2013). at < <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>>
19. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines*. World Health Organization technical report series 2017. (2017).
  20. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
  21. Shen Lim Chairman, W. *et al*. Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Br. Thorac. Soc. Reports* **1**, 1275–1281 (2009).
  22. Lim, W. S. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* **58**, 377–382 (2003).
  23. The National Institute for Health and Care Excellence. *Pneumonia in adults: diagnosis and management*. NICE CG191. 1–27 (2014). at < <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>>
  24. Liu, J. L. *et al*. Expanded CURB-65: A new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Sci. Rep.* **6**, 1–7 (2016).
  25. World Health Organization. *Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries*. (2014). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264162/>>
  26. Lim, W. S. *et al*. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* **64**, iii1-iii55 (2009).
  27. Hunter New England. *Clinial practice guideline-Adult Pneumonia Guideline ( Community and Hospital-acquired)* Hunt. New Engl. 1–12 (2012).
  28. Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J. & Huffnagle, G. B. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* **78**, 481-504 (2016).

## 19.SALMONELLA ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Salmonella enfeksiyonları, gram negatif hareketli bir basil olan Salmonella türlerinin neden olduğu, farklı anatomik bölgeleri tutabilen ve böylelikle farklı klinik tablolar oluşturabilen enfeksiyöz durumları ifade etmektedir. Salmonella enfeksiyonları beş ana başlık altında incelenmektedir<sup>1,2</sup>:

- **Enterik ateş-TİFO, PARATİFO-**( Salmonella typhi ve Salmonella paratyphi'nin neden olduğu, ateş ve abdominal ağrı ile karakterize sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır.)
- **Salmonella gastroenteriti** (Tifoidal olmayan Salmonella türlerinin neden olduğu, kendini sınırlayıcı özellikteki akut gastroenterit tablosudur. Klinik olarak diğer enfeksiyöz gastroenteritlere benzemektedir, ayırım yapmak güçtür.)
- **Kronik taşıyıcılık** (Salmonella'nın >1 yıl boyunca idrar veya dışkıda bulunmasıdır. Kronik taşıyıcılık genellikle asemptomatiktir.)
- **Bakteriyemi ve vasküler enfeksiyon** (Tifoidal olmayan Salmonella türlerinin neden olduğu gastroenterit sonucunda %5-%8 oranında bakteriyemi gelişebilmektedir. Bakteriyemi nedeniyle gelişen vasküler enfeksiyon, Salmonella'nın vasküler dokuları enfekte etmeye eğilimli olması ile açıklanmaktadır.)
- **Lokal enfeksiyon** (Salmonella bakteriyemisi gelişen hastalarda, gastrointestinal sistem dışındaki alanlarda oluşan enfeksiyon odağıdır. Vasküler enfeksiyon da gastrointestinal sistem dışı alan olmasına rağmen lokal enfeksiyonlardan ayrı olarak, bakteriyemi ile beraber değerlendirilmektedir. Salmonella bakteriyemisi olan hastaların %5-%10 kadarında lokal enfeksiyon gelişebilmektedir.)



Enterik ateş dışındaki Salmonella enfeksiyonları “tifoidal olmayan Salmonella enfeksiyonları” olarak da bilinmektedir.

Salmonella enfeksiyonları, bildirimi zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Tifoidal olan ve olmayan Salmonella enfeksiyonlarının bildirim grupları farklılık göstermektedir\*<sup>3</sup>.

**Kapsam:** Salmonella enfeksiyonları beş ana başlığa ayrılarak değerlendirilmektedir. Bunlar içerisinde vasküler enfeksiyon ve bakteriyemi ile lokal enfeksiyon genel olarak ele alındığında, hem tanı hem de tedavi düzeyinde<sup>†</sup> birinci basamak sağlık hizmetleri yetersiz kalmaktadır. Salmonella gastroenteriti<sup>‡</sup>, klinik olarak diğer gastroenteritlerden ayıramaması nedeniyle “Gastroenterit Çalışması” içerisinde değerlendirilecektir. Salmonella taşıyıcılığı, tanının tarama testleri (örneğin yemek işi ile uğraşan/uğraşacak kişilere yapılan zorunlu tarama testleri) ile tesadüfen ya da şüphe ile koyulduğu bir durumdur<sup>2,4</sup>. Ulusal ÇEP’te TT ve K grubunda yer alan Salmonella enfeksiyonları<sup>5</sup> içerisinde birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında “**enterik ateş (tifo, paratifo)**” ele alınacaktır.

---

\* Bildirimi zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.

<sup>†</sup> Tanı açısından bakıldığında, öncelikle çoğunda kültür ile tanının doğrulanması gerekmektedir. Kültür için materyal eldesi ise lumbal ponksiyon ya da abse drenajı gibi uygulamalar gerektirmekle birlikte BT, MR ve USG (ekokardiyografi de dahil) gibi görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilmektedir. Tedavi açısından bakıldığında ise, vasküler enfeksiyonlarda erken dönem cerrahi müdahalenin yanı sıra antibakteriyel tedavi de gerekmektedir. Lokal enfeksiyonlarda, materyal eldesinde de olduğu gibi abse drenajı gerekmekte ve antibakteriyel tedavi uygulanmaktadır. Burada tedavi süreleri değişmekle birlikte iki haftadan kısa olmamakta ve tedavinin en azından bir bölümü parenteral tedaviyi içermektedir. Hastane yatışı gerektirebilmesi de göz önüne alındığında, AİK çalışması içerisinde yer verilmemiştir.

<sup>‡</sup> Salmonella gastroenteritinde seçili olgular dışında antibakteriyel tedavi önerilmemektedir.

## ENTERİK ATEŞ

Enterik ateş, bu enfeksiyonun endemik olduğu bilinen yerlerde yaşayan ya da o bölgelere seyahat eden kişilerde şüphelenilmesi gereken bir enfeksiyon hastalığıdır. Türkiye için enterik ateşin görülme sıklığı verilerine bakıldığında, 2000 yılı için enterik ateş olduğu kesin olarak saptanmış olan hasta sayısı yaklaşık 26 binlere ulaşırken bu sayı 2015 için 12 olarak saptanmıştır. Aynı dramatik düşüş mortalite hızında da görülmektedir<sup>6</sup>. Enterik ateş ülkemizde bildirim zorunlu enfeksiyon hastalıkları içerisinde yer almaktadır<sup>3</sup>.

### **AİK 1.ADIM:** Problemin tanımlanması

- **ENTERİK ATEŞ\***

*\*Komplike olmayan enterik ateş vakaları ele alınacaktır. Komplike vakalarda hastane yatışı gerekebilmektedir.*

**Enterik ateşte etkenler:** Enterik ateş, tifo ve paratifo enfeksiyonlarına verilen genel isimdir. Tifoya neden olan bakteri, hastalığa ismini de veren, Salmonella typhi'dir. Tifoya benzer fakat tifodan daha hafif seyirli olan paratifoya neden olan Salmonella paratyphi (S.paratyphi A başta olmak üzere daha nadir olarak S.paratyphi B ve C, yine etken hastalığa ismini vermektedir.), bir diğer enterik ateş etkenidir<sup>7,8</sup>.

### **AİK 2.ADIM:** Terapötik hedefin belirlenmesi

- **KOMPLİKASYON GELİŞİMİNİ  
ENGELLEMEK**

Enterik ateşte hastalığın seyri konağa ait immün sistemi etkileyen etmenlere, konağın yaşına, maruziyet ve aşılama geçmişine, bakterinin virulansına, inoküle edilen miktara, antibakteriyel ilaç seçimine ve enfekte olunmasından tedaviye başlanmasına kadar geçen zamana bağlıdır<sup>8</sup>. Bu etmenlere bağlı olarak enterik ateş daha şiddetli olabilir, gastrointestinal kanama ve intestinal perforasyon gibi hayatı

tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir<sup>2</sup>. Bu nedenle enterik ateşte terapötik hedef, bakteri eradikasyonundan ziyade enfeksiyonun şiddetlenmesinin önlenmesi ve böylece hayati tehdit eden komplikasyonların engellenmesidir. Enterik ateş geçiren hastaların %1 ile %4'ünde kronik S.typhi taşıyıcılığı gelişmektedir, antibakteriyel tedavi ile bu taşıyıcılık da azaltılabilmektedir<sup>2</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Enterik ateşte tanı kültür ile konulmaktadır. Bu nedenle **kesin (definitive) tedavi** yapılmaktadır<sup>7</sup>. Bununla birlikte şüphelenilen hastalarda, kültür ve antibiyogram sonuçları çıkana kadar enterik ateş tedavisi **ampirik** olarak uygulanabilir<sup>4</sup>. Yapılması planlanan tedavi küratif de denilen **radikal** tedavi kapsamına girmektedir.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Enterik ateş hastane yatışının elzem olduğu bir enfeksiyon hastalığı değildir. Hastaların %90'ı oral antibakteriyel ilaçlarla evde tedavi edilebilir. Hastaların yakın takibi yeterlidir (komplikasyonlar ve tedaviye cevapsızlık durumları için).

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Süreğen kusması, şiddetli ishali ve abdominal distansiyonu olan hastaların hastaneye yatırılması gerekebilir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M	Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
Puanlama:	%					

Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Seçilecek antimikrobiyal ajan Salmonella typhi ve Salmonella paratyphi'ye etkili olmalıdır.

2

Enterik ateşte kullanılacak ilaç grupları:

Penisilinler	Sefalosporinler	Florokinolonlar
Makrolidler	Amfenikoller	Sülfonamidler (Trimetoprim ± Sülfametoksazol)

### Enterik ateşte kullanılabilir grup içi ilaçlar\*:



\*Seçimi yapılmış olan ilaçların örnek teşkil ettiğini ve hekimin isterse bu ilacı, akılcı bir nedene dayandırarak, değiştirebileceği bilinmelidir. Hasta sorumluluğunun reçeteyi yazan/ilacı veren hekime ait olduğu unutulmamalıdır.

**SUT:** Sefotaksim, ayaktan raporsuz olarak uzman hekimlerce reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir. Ayrıca yatarak tedavi edilen hastaların ayaktan tedavisine devam edileceği özel durumlarda da reçete edilebilmektedir, tifo bu özel durumlardan biri değildir (Özel durumlar: "Kanser hastalarında, tüberküloz hastalarında, bronşiektazide, pnömonide, diyaliz tedavisi gören ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında, nefrotik sendromda, osteomyelitte, tromboflebitte, kistik fibroziste, antibiyotik kullanımı gerektiren immün bozukluğu olan hastalarda, kronik karaciğer hastalıklarında, diyabetli hastalarda, bir aydan küçük yenidoğan bebeklerdeki enfeksiyonlarda, orbital selülitte").

Sefiksım ve seftriakson, rehberlerde yer almasına rağmen SUT gereği reçete kısıtlamasına tabidir. Bu antibakteriyeller, ayaktan tedavide uzman hekimler ve uzman hekim raporu bulunması durumunda pratisyen hekimler tarafından reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Kloramfenikol	Ko-trimoksazol	Sefiksım	Seftriakson	Siprofloksasin/Ofloksasin
Etki spektrumunun olası etkenleri kapsayıp kapsamaması								
Salmonella taşıyıcılığını önleyebilmesi								
Nükse neden olmaması								
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)								
<b>TOPLAM</b>								

Enterik ateşte direnç durumu, tedavinin etkililiğini belirleyen önemli bir etmen olarak ön plana çıkmaktadır. Enterik ateşte direnç denilince iki ayrı direnç durumundan bahsedilmektedir<sup>7</sup>:

- Çoklu ilaç direnci; ampicilin, kloramfenikol ve ko-trimoksazol gibi antibakteriyellere karşı gelişen dirençtir.
- Kinolon direnci, adından anlaşılacağı üzere florokinolon grubu antibakteriyel ilaçlara karşı gelişen dirençtir. Florokinolonlara karşı gelişen direnç tam ya da kısmi direnç olabilmektedir. Bu direncin göstergesi olarak, her ne kadar nalidiksik asit enterik ateş tedavisinde kullanılmıyor olsa da, nalidiksik aside dirençli olup olmaması üzerinden yorum yapılmaktadır.

Hem çoklu ilaç direnci hem de kinolon direnci görülen enterik ateş olgularının tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler etkili olabilmektedir<sup>2</sup>.

Kloramfenikol ile nüks oranları daha yüksek olabilmektedir, bu oran %5-%7 arasında değişmektedir<sup>7</sup>. Ko-trimoksazol de nüks görülebilmesi açısından dikkatli olunması gereken bir diğer antibakteriyel ilaçtır<sup>10</sup>.

Enterik ateş tedavisinde, kloramfenikol ve ko-trimoksazol için *in vitro* duyarlılık saptanmış olsa dahi tedavide başarısızlık olabileceği bildirilmiştir<sup>10</sup>.

Kloramfenikol kullanan erişkinlerde asemptomatik taşıyıcılık sıklıkla görülmektedir<sup>7</sup>. Bakterinin duyarlı olması koşuluyla amoksisilin, ko-trimoksazol ve siprofloksasin ile hastaların 4/5'inde taşıyıcılığın önlenebildiği bildirilmiştir<sup>2</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Kloramfenikol	Ko-trimoksazol	Sefiksım	Seftriakson	Siprofloksasin / Ofloksasin	
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
TOPLAM									

Yan etki hatırlatması; kloramfenikol için agranülositoz, makrolidler için pilor stenozu ve florokinolonlar için kıkırdak toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Kloramfenikol	Ko-trimoksazol	Sefiksım	Seftriakson	Siprofloksasin / Ofloksasin
Her popülasyonda kullanılabilmesi								
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmemesi								
İlaç-gıda, ilaç-ilaç etkileşimi varlığı, sıklığı (az olması)								
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)								
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi								
Kontrendike olduğu durumlar								
DSÖ Temel İlaç Listesi'nde yer aldığı grup (Birinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanılacak ilaçların mümkünse Grup 1'de yer alan ilaçlardan seçilmesi tercih edilir.)								
<b>TOPLAM</b>								

Gebeler ve emziren kadınlar ile çocuklar, burada ön plana çıkan iki önemli gruptur. Gebelikte vücut fizyolojisinin bir miktar değişmesi (peristaltik aktivitenin azalması gibi) nedeniyle gastrointestinal enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır, bu nedenle enterik ateş daha sık görülebilmektedir<sup>11</sup>. Gebelerle ilgili olarak, elde bulunan veriler sınırlı olmakla birlikte beta laktam grubu antibakteriyellerin daha güvenli olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>. Gebelerde yapılan çalışmalar, ampicilin, seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinleri ve kloramfenikolü içermektedir. Bu antibakteriyellerin



etkililiği gösterilmiş olmakla birlikte ampisilinin gebe ve emziren kadınlarda güvenli olduğu bildirilmiştir. Çoklu ilaç direnci ya da şiddetli enterik ateş olgularında ise önerilen antibakteriyel ilaç seftriakson olmaktadır<sup>7,12-14</sup>. Gebelerde yapılan çalışmalarda kloramfenikole yer verilmesine rağmen bu ilacın gebelerde kullanımı önerilmemektedir<sup>14</sup>.

Çocuklarda florokinolonların kullanımı, kırıldak dokuya toksisitesi (artropatiler) nedeniyle önerilmemektedir. Bununla birlikte pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda florokinolonların eklemler üzerine beklenen yan etkiler görülmemiştir<sup>15</sup>. Pediatrik yaş grubunda siprofloksasinin ve ofloksasinin enterik ateşte etkili olduğu ve yan etki açısından olumsuzluk yaşanmadığı (metabolik asidoz, intrakraniyal hipertansiyon, artralji gibi) bildirilmiştir<sup>16-18</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>19</sup>	
Grup 1	Grup 2
Amoksisilin	Florokinolonlar (Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin gibi)
Azitromisin*	Makrolidler (Azitromisin, klaritromisin, eritromisin gibi)
Kloramfenikol	3.kuşak sefalosporinler (Sefiksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim)
Ko-trimoksazol	
Sefiksim*	
Seftriakson*	
Siprofloksasin*	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2: Direnç</b> gelişme <b>potansiyeli YÜKSEK</b> olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Kloramfenikol	Ko-trimoksazol	Sefiksim	Seftriakson	Siprofloksasin / Ofloksasin	
Toplam tedavi maliyeti									
<b>TOPLAM</b>									

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>9</sup>:**

İlaçlar	Oral tablet (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Amoksisilin</b> <b>01.03.2018</b>	1000 mg (16 tab): <b>12-14 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>8-10 TL</b>	250 mg/5 ml (80-100 ml): <b>6,5-8 TL</b> 125 mg/ 5ml (80 ml): <b>5 TL</b>	Yalnızca şiddetli enterik ateş olguları için kullanımı önerilmiştir.
<b>Azitromisin</b> <b>01.03.2018</b>	500 mg (3 tab): <b>13-14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b> 250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	Rehberlerde parenteral kullanımı önerilmemiştir.
<b>Kloramfenikol</b> <b>22.03.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	1000 mg (1 flakon/kutu): <b>7,51 TL</b>
<b>Ko-trimoksazol</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg + 80 mg (30 tab): <b>12,94-13,68 TL</b> 800 mg + 160 mg (20 tab): <b>13,68 TL</b>	200 mg + 40 mg /5 ml (100 ml): <b>8,54 TL</b>	Yalnızca şiddetli enterik ateş olguları için kullanımı önerilmiştir.
<b>Sefiksım</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg (5 tab): <b>11,80-17,20 TL</b> 400 mg (10 tab): <b>23,53-34,19 TL</b>	100 mg/5 ml (50 ml): <b>7,31-9,18 TL</b> 100 mg/5 ml (100 ml): <b>14,70-18,36 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Seftriakson</b> <b>23.03.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	500 mg (1 flakon/kutu): <b>7,38-13,68 TL</b> 500 mg (3 flakon/kutu): <b>28,82-30,44 TL</b> 1000 mg (1 flakon/kutu): <b>11,49-13,68 TL</b> 1000 mg (3 flakon/kutu): <b>31,03-32,67 TL</b> 2000 mg (1 flakon/kutu): <b>21,78-26,46 TL</b>
<b>Siprofloksasin</b> <b>23.03.2018</b>	250 mg (14 tab): <b>8,19 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>9,03-17,92 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>11,33-25,11 TL</b> 750 mg (10 tab): <b>25,60 TL</b> 750 mg (14 tab): <b>14,70-19,51 TL</b>	<b>YOK</b>	Yalnızca şiddetli enterik ateş olguları için kullanımı önerilmiştir.
<b>Ofloksasin</b> <b>23.03.2018</b>	200 mg (10 tab): <b>11,30-16,39 TL</b> 400 mg (5 tab): <b>16,39 TL</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Tıbbi müstahzarlar arası fiyat farklarının fazla olduğu durumlarda tıbbi müstahzar seçiminde dikkatli olunmalıdır.

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Amoksisilin						
Azitromisin						
Kloramfenikol						
Ko-trimoksazol						
Sefiksim						
Seftriakson						
Siprofloksasin Ofloksasin						

### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

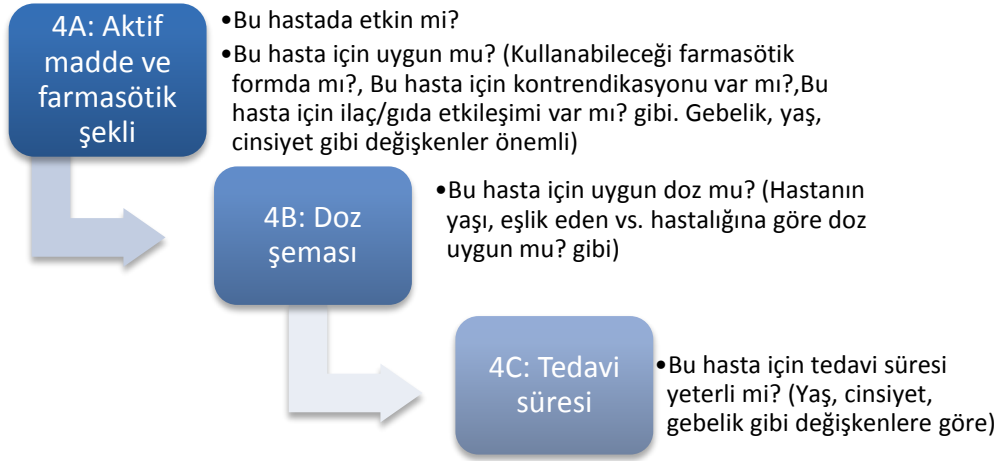
- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Enterik ateşin kesin tanısı kültür ile konulmaktadır fakat gelişmekte olan ülkelerde tanı halen klinik olarak konulmaktadır. Özellikle pediatrik yaş grubunda belirgin olmak üzere, enterik ateşin klinik bulgularının diğer ateşli hastalıklarla karıştırılması olasılığı oldukça yüksektir<sup>8</sup>. Bu nedenle enterik ateşin endemik olduğu bölgelerde, hastaların tanısını klinik olarak koyabilmek için klinik kestirim tabloları geliştirilmeye

çalışılmıştır. Burada amaç enterik ateşi diğer ateşli (febril) hastalıklardan klinik olarak ayırmak ve tedaviye ampirik olarak başlayarak tanı için harcanacak maliyeti en aza indirmektedir. Bu aşamada enterik ateşin endemik olduğu bölgelerde kullanılmak üzere hastanın ateşinin yedi günden uzun ya da kısa olma durumuna göre iki ayrı klinik kestirim tablosu geliştirilmeye çalışılmış olsa da tabloların duyarlılığının yeterli olmaması nedeniyle enterik ateşin klinik tanısını koymak için rutin kullanıma girememiştir<sup>20</sup>. Bu aşamada, enterik ateş için geliştirilmiş güvenilir ve hızlı tanı testi bulunmaması nedeniyle hekimin tanı koyma becerisi ön plana çıkmaktadır<sup>21</sup>.

Her ne kadar enterik ateşin daha hızlı maliyeti düşük bir yöntemle tanısını koymaya yönelik çabalar bulunsa da enterik ateşte tanı kan kültürüyle konulmaktadır. Kemik iliği kültürü, duyarlılığı kan kültürüne kıyasla daha yüksek olmasına rağmen materyal eldesinin zorluğu nedeniyle nadiren kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Bildirimi zorunlu bir hastalık olması nedeniyle enterik ateşten şüphelenilen hastalar için tanı koyulması aşamasında birinci basamak sağlık kurumlarının bağlı olduğu üst kuruluşlardan yardım talep edilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün enterik ateşin tanı koyulma yöntemine göre geliştirdiği iki ayrı tanım bulunmaktadır: Muhtemel enterik ateş olguları ve kesin enterik ateş olguları. Muhtemel enterik ateş olguları, etkenin izole edilmediği fakat en az üç gündür  $\geq 38$  °C ateşi olan ve laboratuvar testlerinin (antijen saptama ya da serolojik diğer testler) pozitif olduğu olgulardır. Kesin enterik ateş olguları ise kültürü yapılan yani etkenin izolasyonu gerçekleştirildiği olgulardır<sup>7</sup>.



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>2,7</sup>:

Duyarlılık	İlaç	Dozlam
Tamamen duyarlı vakalarda	Amoksisilin	75-100 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek 8 saatte bir, 14 gün
<b>Çoklu ilaç direncinde</b>	Sefiksım	Çoklu ilaç direncinde:15-20 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 7-14 gün Kinolon direncinde: 20 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 7-14 gün (kinolon direncinde tedavi süresi ile ilgili fikir birliği yoktur.)
<b>Kinolon direncinde</b>		
<b>Çoklu ilaç direncinde</b>	Azitromisin	8-10 mg/kg/gün, günde bir defa, 7 gün
<b>Kinolon direncinde</b>		
Tamamen duyarlı vakalarda	Siprofloksasin/ Ofloksasin	15 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 5-7 gün (epidemi durumlarında 3 günlük tedavi yeterlidir.)
<b>Çoklu ilaç direncinde</b>		
<b>Kinolon direncinde</b>	Seftriakson	75 mg/kg/gün, günde bir, 10-14 gün
Tamamen duyarlı vakalarda	Kloramfenikol	50-75 mg/kg/gün, hesaplanan doz dörde bölünerek 6 saatte bir, 14-21 gün fakat Türkiye’de oral preparatı yoktur. Parenteral kloramfenikol kullanımı şiddetli enterik ateş olgularında önerilmektedir (100 mg/kg/gün, hesaplanan doz dörde bölünerek 6 saatte bir, 14-21 gün).
Tamamen duyarlı vakalarda	Kotrimoksazol	8-40 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir, 14 gün

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

• **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME**

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

• **TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI**

Enterik ateşte tedavi oral antibakteriyellerle evde yapılabilmektedir, hastane yatışı şart değildir. Bununla birlikte ayaktan tedavisi yapılan hastaların komplikasyon ve tedavi başarısızlığı olabilme ihtimali nedeniyle yakın takibi gerekmektedir. Burada komplike olmayan enterik ateşe yönelik AİK çalışması yapılmıştır. Şiddetli enterik ateş olgularında parenteral tedavi gerekmektedir<sup>7</sup>.

Enterik ateşte tedavi başarılı olsa dahi %5-%20 oranında nüks görülebilmektedir. Nüks olgularında daha hafif seyirli bir hastalık tablosu gözlenmektedir, bu olgularda da aynı K ilaç listesi kullanılabilir, özellikli bir durum söz konusu değildir. Nüks olgularında dikkat edilmesi gereken bir husus, hastada şistozomiyazis olup olmadığıdır<sup>7</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Greene, C. L. & Verrier, E. Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Overview of open surgical repair of the thoracic aorta. 1–14 (2018). doi:10.1007/s11920-014-0463-y
2. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition 1, (2009).
3. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at <  
<https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcde13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
4. ET, R. Treatment and prevention of enteric (typhoid and paratyphoid) fever. 1–16 (2018). doi:10.1007/s11920-014-0463-y
5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).

6. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatiksel Verileri. at <<http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatiksel-veriler/bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-istatiksel-veriler.html>>
7. WHO. Background document : The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. *Commun. Dis. Surveill. Response Vaccines Biol.* 2–48 (2003). at <[www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)>
8. Bhutta, Z. A. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* **333**, 78–82 (2006).
9. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
10. Portnoy, D. & Seah, S. trimethoprim- sulfamethoxazole and chioramphenicol therapy.
11. Touchan, F., Hall, J. D. & Lee, R. V. Typhoid fever during pregnancy : case report and review. *Changes* 161–163 (2009). doi:10.1258/om.2009.090020.
12. Buongiorno, R. & Schiraldi, O. Treatment of typhoid fever in pregnancy. *Chemioterapia* **3**, 136–9 (1984).
13. Seoud, M., Saade, G., Uwaydah, M. & Azoury, R. Typhoid fever in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **71**, 711–4 (1988).
14. Figueroa Damian, R., Segura Cervantes, E., García Arce, T. & de la Cruz Bolaños, R. [Typhoid fever in pregnancy. Clinical course, treatment and perinatal repercussions]. *Ginecol. Obstet. Mex.* **62**, 362–7 (1994).
15. Doherty, C. P., Saha, S. K. & Cutting, W. A. M. Typhoid fever, ciprofloxacin and growth in young children. *Ann. Trop. Paediatr.* **20**, 297–303 (2000).
16. Dutta, P., Rasaily, R. & Saha, M. R. Ciprofloxacin for treatment of severe typhoid fever in children. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 1197–1199 (1993).
17. Seçmeer, G. *et al.* Ofloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of typhoid fever in children. *Acta Paediatr. Jpn. Overseas Ed.* **39**, 218–21 (1997).
18. Cao, X. T. *et al.* A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. The Dong Nai Pediatric Center Typhoid Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **18**, 245–8 (1999).
19. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines. World Health Organization technical report series* **2017**, (2011).
20. Vollaard, A. M. *et al.* Identification of typhoid fever and paratyphoid fever cases at presentation in outpatient clinics in Jakarta, Indonesia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **99**, 440–450 (2005).
21. Kalra, S. P., Naithani, N., Mehta, S. R. & Swamy, A. J. Current trends in the management of typhoid fever. *Med. J. Armed Forces India* **59**, 130–135 (2003).

## 20.ŞİSTOZOMİYAZİS ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Şistozomiyazis (bilhariyazis), kanda bulunan trematodların neden olduğu genitoüriner sistem (GÜS) ve/veya GİS organlarını etkileyebilen bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>1,2</sup>.

Şistozomiyaziste enfeksiyon, larvaların cilt yoluyla vücuda girişi ile meydana gelir. Bu larvalar girdikleri bölgelerde geçici kaşıntılı döküntüler oluşturabilir, böylece “yüzücü kaşıntısı” olarak da bilinen alerjik reaksiyon olan serkaryal dermatit oluşur<sup>3</sup>. Cilt yoluyla vücuda giren parazit, kan dolaşımına girerek GİS ve/veya GÜS’te de enfeksiyonlarına neden olur<sup>4</sup>.

Şistozomiyazis ülkemizde bildiri zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır<sup>5</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Şistozomiyazis, belirtilerin görülme süresine göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir.

**Kapsam:** Şistozomiyazis Ulusal ÇEP’te TT ve K grubunda yer alan bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>6</sup>. Şistozomiyazisin akut ya da kronik olması tedaviyi değiştirmemektedir, bu nedenle endikasyon özelinde kapsamın değiştirilmesine gerek yoktur. Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınacak kapsam “**şistozomiyazis**” olarak belirlenmiştir.

**AİK 1.ADİM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **ŞİSTOZOMİYAZİS**

**Şistozomiyaziste etkenler:** Şistozomiyaziste tutulan bölge, enfekte olunan parazit türü ile yakından ilişkilidir. Schistosoma japonicum, S.intercalatum, S.mansoni ve

\* Bildiri zorunlu hastalıklar dört gruba ayrılmakta olup her gruba ait bildirim protokolü değişebilmektedir. Gruplara göre bildirimlerin nasıl yapılacağına dair algoritmalar, ilgili tebliğde yer almaktadır.



S.mekongi GiS enfeksiyonuna neden olurken S.haematobium GÜS enfeksiyonuna neden olmaktadır<sup>3</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- **PARAZİT YÜKÜNÜ AZALTMAK**

Şistozomiyaziste semptomların ciddiyeti, parazit yükü ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle terapötik olarak parazit yükünün azaltılması hedeflenmektedir. Parazit yükünü azaltarak parazitin yumurta üretiminin engellenmesi, parazit yumurtalarının akciğere embolize olarak pulmoner komplikasyonlara yol açması ya da santral sinir sistemine yerleşerek ciddi nörolojik komplikasyonlara neden olmasının engellenmesi yönüyle de önem arz etmektedir<sup>4</sup>. Bu endikasyonda parazitin eradikasyonu da terapötik olarak hedeflenebilmekle birlikte parazit yükünü azaltmanın morbidite ve mortaliteyi azaltılabilmek için yeterli olması nedeniyle parazitin eradike edilmesinin terapötik olarak hedeflenmesine gerek duyulmamaktadır<sup>7</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Şistozomiyaziste tedavi, tanısal testler ile şistozomiyazisin tanımlanması sonrasında yapılmaktadır. Bu nedenle tedavi ampirik değil **kesin (definitive)** tedavi olacaktır. Yapılan tedavi parazit yükünü azaltmak amacıyla parazitin eradikasyonuna yöneliktir, bu yönüyle yapılan tedavi **radikal**dir.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

#### Şistozomiyaziste kullanılabilir ilaçlar:



Artemisinin, artesunat, meflokin, metrifonat ve oksamnikin, şistozomiyazis tedavisinde kullanılabilir ilaçlardan olup bu ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır<sup>8</sup>. Diğer ülkelerde de bu ilaçların bulunma durumu değişebilmektedir.

#### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Şistozomiyazis tedavisinde, tüm Schistosoma türleri üzerine etkili antiparaziter ilaç olan prazikuantel kullanılmaktadır.

3

**SUT:** Prazikuantel YDİ ilaç listesinde yer almaktadır.

E-G-U-M	Prazikuantel değeriendirmesi
<b>Etkililik</b>	<p>Prazikuantelin etki mekanizması, <u>erişkin</u> parazitlerin membran yapısını bozarak membranın kalsiyum iyonlarına geçirgenliğini artırması olarak açıklanmaktadır. Hücre içinde miktarı artan kalsiyum iyonunun paraliye neden olması ve bozulan membran yapısı nedeniyle açığa çıkan parazit antijenlerinin konak immün sistemi indüklemesi ile hem ilaca hem de konak immün sisteme bağlı bir etki mekanizması öne sürülmektedir<sup>9</sup>.</p> <p>Prazikuntel, tüm Schistosoma türleri üzerine etkilidir<sup>3</sup>. Direnç durumu ile ilgili olarak, prazikuntele karşı azalmış duyarlılık olduğuna dair bildirimler mevcuttur<sup>10,11</sup>.</p>
<b>Güvenlilik</b>	<p>Prazikuantel tedavisi sırasında bildirilen yan etkiler ‘hafif şiddette’ olarak tanımlanmaktadır. Bu yan etkiler; baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, ishal, karın ağrısı ve kaşıntı olarak sıralanabilir. Her ne kadar prazikuantelin yan etkisi olarak ifade edilse de bu semptomların ilaçtan mı yoksa tedavi sonucu ölen parazitlerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir<sup>3,7</sup>.</p>
<b>Uygunluk</b>	<p>Prazikuantelin gebelik kategorisi B’dir<sup>8</sup>. Prazikuantelin gebe ve emziren kadınlarda kullanılabileceği bildirilmektedir<sup>12</sup>. Emziren kadınların tedavisi sırasında emzirmenin bırakılması ve yeniden emzirmeye tedavi bitiminden üç gün sonra başlanması önerilmektedir<sup>7</sup>.</p> <p>Prazikuantelin çocuklarda kullanımına ilişkin kontrendikasyon bulunmamakta, çocuklarda kullanımının güvenli olduğu bildirilmektedir<sup>2,13</sup>.</p> <p>Prazikuantelin sitokrom p450 ile etkileşimi vardır, diğer ilaçların dikkatli kullanımı önerilmektedir<sup>1</sup>.</p>
<b>Maliyet</b>	<p>Tek bir preparat mevcuttur, YDİ listesinde<sup>8</sup>.</p>

## AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

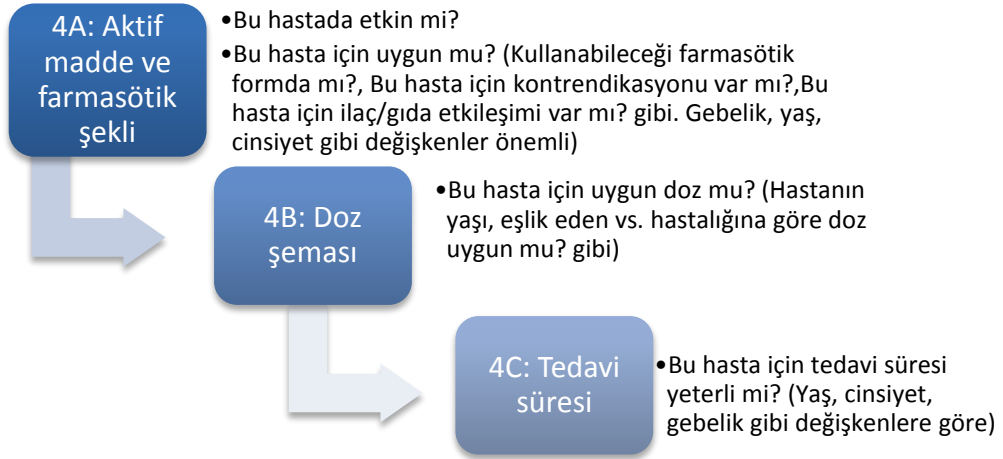
- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN  
BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

Şistozomiyazis, üç farklı klinik tabloyla karşımıza çıkmaktadır: Serkaryal dermatit, akut şistozomiyazis ve kronik şistozomiyazis. Serkaryal dermatitin kendini sınırlayan (*self-limiting*) nitelikte olduğu ve semptomatik tedavinin (örneğin kaşıntı için) yeterli olduğu bilinmektedir. Cilt reaksiyonunun şiddetli olduğu durumlarda oral kortikosteroid kullanımı önerilmektedir<sup>4,7</sup>.

Prazikuantelin, maruziyet sonrası (larvaların girişi) erken dönemde (10-15 gün) verilmesinin herhangi bir faydası bulunmamaktadır. Prazikuantel maruziyet sonrası 28-40. günlerde verildiğinde, akut şistozomiyazis (Katayama ateşi) gelişimini önleyebilmekte fakat kronik şistozomiyazis gelişimini önleme üzerine etkisi bulunmamaktadır<sup>7,14</sup>.

Akut şistozomiyaziste prazikuantel tedavisi öncesi iltihabı baskılamak için oral kortikosteroid (prednizon) kullanımı önerilmekle birlikte ideal doz ve süre açısından belirsizlik mevcuttur. Aynı belirsizlik prazikuantel tedavisinin başlanma zamanı ile ilgili de bulunmaktadır<sup>7</sup>. Oral kortikosteroid tedavisi sonrası prazikuantelin başlama zamanı ile ilgili olarak hastalığın akut fazında verilmemesi gerektiği yönünde öneriler mevcuttur<sup>14,15</sup>. Muhtemel nedeni ise oral kortikosteroidlerle prazikuantelin beraber verilmesi durumunda, kortikosteroidlerin prazikuantelin plazma düzeylerini düşürmesidir<sup>15</sup>.

Oral kortikosteroid tedavisinin kesin olarak önerildiği bir diğer durum santral sinir sistemi şistozomiyazisi (nöroşistozomiyazis) olgularıdır. Oral kortikosteroid tedavisinin süresi ile ilgili burada da belirsizlik olmakla birlikte iki haftadan altı aya kadar kullanılabilmesi söz konusudur<sup>2,7</sup>.



#### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU:

İlaç	Dozlam
Prazikuantel	<p><b>S. japonicum ve Smekongi</b> için 60 mg/kg/gün, hesaplanan doz üçe bölünerek sekiz saatte bir</p> <p><b>S.haematobium, S.intercalatum ve S.mansoni</b> için 40 mg/kg/gün, hesaplanan dozun tamamı ya da hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir</p>

#### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Şistozomiyazis tedavisinde, prazikuantel dozlamının Schistosoma türlerine göre değişebildiğine dikkat edilmelidir.

#### **AİK 5.ADIM:** Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME**

## AİK 6.ADIM: Tedaviyi izleme

- TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI

Şistozomiyazis tedavisinde beklenti komplikasyonların önlenmesi ve enfeksiyon bölgesinde (örneğin GIS) ortaya çıkan patolojik değişikliklerin kısmen ya da tamamen gerilemesidir<sup>3</sup>. Prazikuantelin gelişmekte olan parazitleri öldürememesi nedeniyle, özellikle akut şistozomiyazis olguları tedaviden bir iki ay sonra tedavinin tekrarı önerilmektedir<sup>4</sup>. Tedavi sonrası idrar ya da dışkıda yumurta olup olmadığının kontrolünün gerekip gerekmediği konusunda fikir ayrılıkları mevcuttur. Kimi kaynaklar verilen tedavinin küratif olması nedeniyle kontrol testleri önermemektedir<sup>1</sup>. Kronik şistozomiyaziste tek doz tedavinin %65-90 oranında kür sağladığı ve >%90 oranında yumurta atılımını önlediğine dair veriler, muhtemelen kontrol testlerin gerekli olmadığına gerekçe olarak gösterilmektedir<sup>2,3,7</sup>. Kimi kaynaklar ise hem akut hem de kronik şistozomiyazis vakalarında tedavi sonrası altıncı ayda idrar ya da dışkıda yumurta kontrolünü önermektedir<sup>3</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Kay, M. *Schistosomiasis*. Clinical Advisory Group 1-3 (2015).at <<http://www.materonline.org.au/MaterOnline/media/materonline/PDFs/Schistosomiasis-final-June-2015.pdf>>
2. Gryseels, B., Polman, K., Clerinx, J. & Kestens, L. Human schistosomiasis. *Lancet* **368**, 1106–1118 (2006).
3. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
4. Kimberlin, D. W. *Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. (2015).
5. Bildirimi zorunlu hastalıklar. at <<https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/d7fdcde13eca42a78d4b65bfd30ef590.pdf>>
6. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
7. Soentjens, P. & Clerinx, J. Treatment and prevention of schistosomiasis. *UpToDate*. 1–11 (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-schistosomiasis>> (son erişim tarihi: 21.02.2018).
8. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).

9. Cupit, P. M. & Cunningham, C. What is the mechanism of action of praziquantel and how might resistance strike? *Future Med. Chem.* **7**, 701–705 (2015).
10. Stelma, F. F. *et al.* Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **53**, 167–70 (1995).
11. Cioli, D. Chemotherapy of schistosomiasis: an update. *Parasitol. Today* **14**, 418–22 (1998).
12. Olds, G. R. Administration of praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Trop.* **86**, 185–95 (2003).
13. Ross, A. G., Vickers, D., Olds, G. R., Shah, S. M. & McManus, D. P. Katayama syndrome. *Lancet Infect. Dis.* **7**, 218–224 (2007).
14. Grandière-Pérez, L. *et al.* Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travelers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **74**, 814–818 (2006).
15. Jauréguiberry, S., Paris, L. & Caumes, E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin. Microbiol. Infect.* **16**, 225–231 (2010).

## 21.ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI - İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

**Hastalığın tanımı:** İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), idrar yollarının herhangi bir bölümünü/bölemlerini tutan, mikroorganizma kaynaklı iltihabıdır.

İdrar akımının kendisi, yıkama ve durulama fonksiyonu ile mikroorganizmalara karşı bir savunma mekanizması<sup>1</sup> oluşturmasına rağmen İYE, solunum ve gastrointestinal enfeksiyonlardan sonra sıklık bakımından üçüncü sırada yer almaktadır<sup>2</sup>.

İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalara baktığımızda, enterik köken dikkati çekmekte ve bu durum yukarı çıkan (asendan) enfeksiyon meydana gelmesi şeklinde açıklanmaktadır. Bu açıklama aynı zamanda İYE'nin neden kadınlarda daha sık görüldüğüne de açıklık getirmekte olup genel olarak anatomik yakınlık (anüs ile) ve nemli ortam suçlanmaktadır<sup>3</sup>. Erkeklerde ise üretral uzunluk, anatomik mesafe, ortamın kuru olması ve prostat sıvısının antibakteriyel özelliğı gibi nedenler, İYE'nin erkeklerde daha nadir görölmesini açıklar niteliktedir<sup>4</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** İYE, tanımı gereğı idrar yollarının tümünü içermesi nedeniyle geniş bir kapsama sahiptir. Bu nedenle İYE'nin sınıflandırılması, verilecek tedavinin belirlenebilmesi açısından önemlidir.

İdrar yolu enfeksiyonu genel olarak; tutulan bölgeye, semptomlara, epizotuna (ilk enfeksiyon, rekürrens yani tekrarlayan) ve komplike eden etmenlerin varlığına göre sınıflandırılabilir<sup>5</sup>.

İdrar yolu enfeksiyonu için yapılması gereken ilk ayırım, komplike olup olmadığının belirlenmesidir<sup>3</sup>. İYE'de enfeksiyonun komplike olmaması demek, enfeksiyon görülen kişilerde herhangi bir üriner sistem anomalisinin fonksiyonel ve anatomik olarak bulunmadığı ve buna istinaden böbrek fonksiyonlarının da normal olduğı ve immün sisteminin normal çalışır durumda olduğunu ifade etmektedir<sup>5</sup>. Enfeksiyonun komplike olup olmaması, hem seçilecek antimikrobiyal tedaviyi hem de tedavi



amaçlarını değiştirmektedir. Komplike olmayan İYE'de yalnızca mikroorganizmanın eradikasyonu hedeflenirken, komplike İYE için antimikrobiyal tedavinin yanı sıra enfeksiyonu komplike eden etmenlerin de tedavisi gerekebilmektedir\*<sup>6</sup>. İYE'nin komplike olup olmaması ile ilgili olarak, toplumdan kazanılan İYE'nin genellikle komplike olmayacağını, hastaneden kazanılmış İYE'nin ise hemen hepsinin komplike olabileceğini göz önünde bulundurmak önemlidir<sup>6</sup>.

İdrar yolu enfeksiyonları sınıflandırmasında bir diğer önemli husus belirtilerin görülme süresine göre sınıflandırma yapılması yani akut mu kronik mi olduğunun belirlenmesidir<sup>5</sup>. Tutulum yerine göre İYE sınıflandırması, alt İYE ve üst İYE olarak yapılabildiği gibi, daha da özelleştirilerek sistit, üretrit, prostatit, epididimit, orşit ve piyelonefrit gibi organ düzeyine de indirilebilmektedir<sup>3</sup>. İYE'de etken çoğunlukla bakteriyel olmakla beraber viral, fungal ve paraziter etkenler de söz konusu olabilmektedir<sup>7</sup>. Burada etkene yönelik sınıflandırmadan ziyade enfeksiyonun bakteriyel olup olmadığını belirtilmesi yeterli gibi gözükmektedir (Aksi belirtilmedikçe bakteriyel etkenlerin kastedildiği farzedilebilir.). İYE için yapılan bir başka ayırım ise semptomatik olup olmadığıdır<sup>8</sup>. İYE'de, asemptomatik olguların bazıları (gebe, transplantasyon hastası gibi) da tedavi kapsamına alınmaktadır.

Epizotuna göre İYE, ilk enfeksiyon ya da tekrarlayan (rekürren) olarak ikiye ayrılmakta olup tekrarlayan enfeksiyon; yeniden enfeksiyon (re-enfeksiyon) ve inatçı (persistan) enfeksiyon olarak iki alt gruba ayrılabilir<sup>5</sup>.

İdrar yolu enfeksiyonunu sınıflandırmasını genelleyecek olursak, EAU (Avrupa Üroloji Derneği)'nin önerisi doğrultusunda<sup>3</sup>:

- Klinik görünüm (üretrit, sistit, piyelonefrit, ürosepsis, erkek genital bezlerinin enfeksiyonu)

---

\*Enfeksiyonun komplike eden etmenlerin bir kısmı tedavi edilebilir özelliktedir. Komplike İYE'de ayrıca, enfeksiyonun yayılımını ve dirençli suşların ortaya çıkmasını önlemek gibi terapötik hedefler de söz konusu olabilmektedir<sup>6</sup>.

† Akut-kronik olmasının tedavi açısından önemi ile ilgili olarak, örneğin akut İYE'de tedavi açısından en önemli parametrelerin tutulum yeri ve ciddiyeti olmasıdır<sup>5</sup>.

- Enfeksiyonun şiddetinin derecelendirilmesi (Sistit için düşük; piyelonefrit için orta veya şiddetli; ürosepsis için SIRS<sup>‡</sup>, organ disfonksiyonu veya organ yetmezliği düzeyinde şiddet)
- Risk faktörleri (risk faktörü yok, rekürren/tekrarlayıcı risk faktörü, ürogenital dışı risk faktörü, nefropatik risk faktörü, ürolojik risk faktörü, katater risk faktörü)
- Patojenler (türlerine ve duyarlılık derecelerine göre-duyarlı, azalmış duyarlılık, çoklu direnç)

**Kapsam:** İdrar yolu enfeksiyonu (üriner sistem enfeksiyonları), Ulusal ÇEP’te TT ve K grubu içinde yer almakta<sup>9</sup> olup geniş bir bölgenin enfeksiyonunu kapsamı nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetleri açısından tedavi edilebilecek İYE olgularının belirlenmesi gerekmektedir. İYE’yi tutulum yerine göre sınıflandırdığımızda; sistit, birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına alınabilir iken piyelonefrit için durum çok da net değildir. Piyelonefrit, ciddiyetine göre ayaktan ya da hastane yatışı ile tedavi edilebilmektedir<sup>10</sup>. Hastalığın ciddiyeti açısından bakıldığında, hafif piyelonefrit vakaları birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamına uygun gibi görünmesine rağmen piyelonefrit düşünülen vakalarda idrar kültürü ve antibiyogram yapılmasının önerilmesi<sup>10</sup> nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamı içine alınması zorlaşmaktadır. Komplike İYE-komplike olmayan İYE açısından değerlendirdiğimizde ise komplike vakalar tanı ve tedavi açısından birinci basamak sağlık hizmetleri sınırları dahil edilememektedir. Burada ele alınacak kapsam **“komplike olmayan akut bakteriyel sistit”** ve kısaca yer verilmek üzere **“komplike olmayan akut bakteriyel piyelonefrit”** olarak belirlenmiştir.

---

<sup>‡</sup> SIRS, *systemic inflammatory response syndrome* açılımıdır.

## KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL SİSTİT

Akut bakteriyel sistit, mesanenin akut bakteriyel enfeksiyonudur. Bu enfeksiyonun komplike olmaması demek ise enfeksiyon görülen kişilerde fonksiyonel ya da anatomik bir anomali bulunmadığını, kısaca normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde görülen enfeksiyonu ifade etmektedir<sup>5</sup>.

### **AİK 1.ADIM:** Problemin tanımlanması

- **KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL SİSTİT\***

\*Komplike olmayan akut bakteriyel sistit yazının kalan kısmında kısaca sistit olarak ifade edilecektir.

**Sistitte etkenler:** Sistitte en sık saptanan etken (%70-95) Escherichia coli'dir. Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella türleri, Proteus türleri, Enterokok türleri ve Enterobakter türleri de sistite neden olan diğer bakteriyel etkenler olarak sıralanabilir<sup>5,3</sup>. Komplike olmayan akut bakteriyel sistitte genellikle tek etken ile enfeksiyon söz konusudur.

Sistitte etkenler, genellikle mesane içinde (mesane içi bakteri birikimi ml'de yaklaşık  $10^6$  ve üzeri olarak bildirilmiştir.)<sup>6</sup> bulunmakla birlikte mesane epiteline de invaze olabildiklerine dair veriler bulunmaktadır<sup>11,12<sup>§</sup></sup>.

### **AİK 2.ADIM:** Terapötik hedefin belirlenmesi

- **BAKTERİNİN ERADİKASYONU**

<sup>§</sup> Aynı durum, piyelonefrit için de geçerlidir.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Sistit tedavisinde, tedaviye en kısa sürede başlanması önerilmektedir<sup>6</sup>. Bunun en önemli nedenlerinden biri olarak da İYE'nin çocuklarda renal skar oluşumuna neden olabilmesi gösterilmektedir<sup>13</sup>. Bu nedenle sistitte tedavi genellikle **ampirik** olarak başlanmaktadır<sup>6</sup>. Bununla birlikte, eğer hastadan tanı için örnek alındı ise etkenin izolasyonu sonrasında tedavinin etkene yönelik olarak değiştirilebilmesi söz konusu olmakta ve böylece hastanın tedavisine **kesin (definitive)** tedavi ile devam edebilmektedir. Sistitte terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal** tedavi olmaktadır.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:


Sistitte tedavi için verilecek antibakteriyel ilacın E.coli üzerine etkili olması gerekmektedir. Diğer bakteriyel etkenler ise özellikle durumlarda terapötik olarak hedeflenmektedir. Sistitte genel olarak E.coli'ye etkili ve dar spektrumlu antibakteriyellerin tercih edilmesi akılcı olacaktır.

14

Sistitte, enfeksiyon özelinde mesane içi bakteri birikimi söz konusu olduğu için antibakteriyel etkililik değerlendirmesi de değişebilmektedir. Farmakokinetik ilkeler gereği, bir ilacın atılımı aşamasında ilacın metabolize edilerek ya da değişmeden atılması söz konusudur<sup>15</sup>. Kuramsal olarak bakıldığında, aynı bakterinin sistemik enfeksiyonunda etkililiği az olan ya da olmayan bir antibakteriyel ilaç eğer idrar yoluyla değişmeden vücuttan atılıyor ise, bu ilacın idrardaki derişimi plazmada ölçülen derişiminden çok daha yüksek olacağı için aynı bakteriye karşı sistemik olan görülmeyen etki bölgesel olarak görülebilecektir<sup>16</sup>.

### Sistitte kullanılabilir ilaç grupları:



 Sistit, EAU sınıflandırmasında da yer aldığı gibi ciddiyeti düşük, hafif seyirli bir enfeksiyondur<sup>3</sup>. Kimi kaynaklarda basit sistit olarak bahsedildiğine de

rastlanabilmektedir. Sistit tedavisinde kullanılacak ilaç grupları içerisinde aminoglikozidler ve karbapenemlere yer veren kaynaklar bulunabilmekle birlikte tedaviye esas alınan klinik rehberlerde sistit tedavisinde bu ilaç gruplarına yer verilmediği görülmektedir<sup>3,17</sup>. Bu nedenle sistit gibi hafif seyirli bir enfeksiyon hastalığının birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında tedavisi için bu iki ilaç grubunun liste dışı bırakılması uygun görülmüştür.



İdrar yolu enfeksiyonlarında direnç durumu önemli bir sorundur. Bu nedenle florokinolonlar, İYE içerisinde piyelonefrit için saklanması özellikle önerilen ilaç grubudur. Yine bu nedenle komplike olmayan akut bakteriyel sistitte kullanımından kaçınılması akılcı olacaktır<sup>14,10</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>18</sup>	
Grup 1 (ACCESS)	Grup 2 (WATCH)
Ko-amoksilav	Florokinolonlar
Ko-trimoksazol	Karbapenemler
Nitrofurantoin	Üçüncü kuşak sefalosporinler
Sefalekssin	
Siprofloksasin*	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli <b>YÜKSEK</b> olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

#### Sistitte kullanılacak grup içi ilaçlar:

Amoksisilin, Ko-amoksilav	Fosfomisin	Ko-trimoksazol
Levofloksasin, Ofloksasin, Siprofloksasin	Nitrofurantoin	Sefalekssin, Sefdinir, Sefpodoksim, Sefaklor

Eğik harfler ile yazılmış olan ilaçlara E-G-U-M puanlama listesinde, değerlendirmeyi zorlaştıracığı için yer verilmeyecektir. Kullanıcılar listeye istedikleri ilaçları yazabilir.

Sistitte penisilin grubu antibakteriyellerden amoksisilin ve ampisilin, görece düşük efikasi/etkililik ve yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik tedavide kullanımı önerilmeyen ilaçlardır<sup>17</sup>. Fakat DSÖ'nün Temel İlaçların Seçimi ve Kullanımı (The Selection and Use of Essential Medicines) Raporu'nda alt İYE için amoksisiline (ampisiline değil) yer verildiği görülmektedir<sup>19</sup>. Penisilin grubunda yer alan bir diğer ilaç olan pivmesilinam, sistit tedavisi için rehberlerde<sup>3,17</sup> önerilen bir ilaç olmasına rağmen birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de bulunmamaktadır<sup>20</sup>. Penisilin grubu ilaçlardan ko-amoksilav burada listeye dahil edilmiştir. Her ne kadar burada yer verilse de amoksisilin listeye dahil edilme durumu kullanıcıya bırakılmıştır.

Florokinolonlar içerisinde norfloksasin bazı rehberlerde sistit tedavisi içerisinde dahil edilmekle birlikte<sup>3</sup> yine ülkemizde bulunmayan ilaçlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>20</sup>. Rehberlerde sistit tedavisinde yer almayan florokinolonlardan biri olan moksifloksasin, böbreklerden atılımının az olması nedeniyle idrarda yeterli derişime ulaşamamaktadır, bu da neden rehberlerde yer almadığını açıklar niteliktedir<sup>21</sup>.

İdrar yolu antiseptikleri içerisinde nitrofurantoin, bu grupta sistit tedavisinde rehberlerde önerilen ilaç olması nedeniyle seçilmiştir<sup>3,17</sup>.

Sefalosporinler içerisinde sistit tedavisinde kullanılacak ilaçların seçimi konusu rehberlerde uzlaşı bulunmamaktadır. Alanyazında genellikle IDSA'nın rehberinde yer alan sefalosporinlerin tercih edildiği görülmektedir<sup>14</sup>. Buradaki listede her kuşaktan sefalosporinlere yer verilmiştir.

İlgili kaynak (rehber, alanyazın) ve yer verildiği endikasyon	Grup içinde yer verilen ilaçlar
EAU- Akut komplike olmayan sistit-premenopozal kadınlar <sup>3</sup>	<b>Florokinolonlar:</b> Levofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin <b>Sefalosporinler:</b> Sefpodoksim
EAU- Akut komplike olmayan piyelonefrit-premenopozal kadınlar <sup>3</sup>	<b>Florokinolonlar:</b> Levofloksasin, siprofloksasin <b>Sefalosporinler:</b> Sefpodoksim, seftibuten
EAU- İYE-3 aylık-12 yaş arası çocuklar <sup>3</sup>	<b>Sefalosporinler:</b> Sefalekssin, sefaklor, sefiksim, seftriakson
<b>Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Nefroloji Derneği Ortak Kılavuzu- İYE- çocuklar<sup>13</sup></b>	<b>Sefalosporinler:</b> Sefalekssin, sefiksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefprozil, sefuroksim, sefpodoksim

<b>EAU ve ESPU (European Society for Paediatric Urology) rehberleri derlemesi- İYE-çocuklar<sup>5</sup></b>	<b>Florokinolonlar:</b> Siprofloksasin <b>Sefalosporinler:</b> Sefotaksim, seftazidim, seftriakson, seftibuten, sefiksim, sefuroksim, sefpodoksim, sefaklor (sefalosporinler grup halinde ele alınmış ve her bir gruptan bir örnek verilmiştir.)
<b>IDSA- Akut komplike olmayan sistit-kadınlar<sup>17</sup></b>	<b>Florokinolonlar:</b> Levofloksasin, ofloksasin, siprofloksasin <b>Sefalosporinler:</b> Sefdinir, sefpodoksim, sefaklor
<b>IDSA- Akut komplike olmayan piyelonefrit- kadınlar<sup>17</sup></b>	<b>Florokinolonlar:</b> Levofloksasin, siprofloksasin

<b>ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)</b>	<b>Puan %</b>	<b>Fosfomisin</b>	<b>Ko-amoksilav</b>	<b>Ko-trimokszol</b>	<b>Nitrofurantoin</b>	<b>Siprofloksasin</b>	<b>Sef...</b>	<b>Sef...</b>	<b>Sef...</b>
<b>Etki spektrumunda E.coli bulunması</b>									
<i>Etki spektrumunda sık görülen diğer sistit etkenlerinin bulunması (gerekli olan durumlarda bu ölçütü kullanınız.)</i>									
<b>Etki spektrumunun dar olması</b>									
<b>İdrarda yüksek derişimlere erişebilmesi</b>									
<b>Hem asidik hem alkalik idrarda etkili olabilmesi</b>									
<b>Klinik kür oranının yüksek olması</b>									
<b>Mikrobiyolojik kür oranının yüksek olması</b>									
<b>Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)</b>									
<b>TOPLAM</b>									

*Eğik yazılmış olanlar, ölçüt olarak ele alınabilir, kullanıcı karar vermelidir. Değerlendirmede elzem olan ölçütler değildir.*

Sistit tedavisinde verilecek ilaçların etkili olabilmesi için mesane içinde yüksek derişime ulaşmasının yeterli olup olmadığı, dokuda da belirli bir derişime ulaşmasının gerekliliği ile ilgili alanyazında farklı görüşler bulunmaktadır. Bununla ilgili olarak, idrarda yüksek derişime ulaşabilmesi nedeniyle kullanılan antibakteriyel



bir ilacın etkililiğinin mesane boşalana kadar sürdüğü (antibakteriyel ilacın bir buçuk saat içinde lümeni bakterilerden temizlediği bildirilmiştir.) ve mesaneye invaze olan bakterilere etki etmediği, bu nedenle mesaneye invaze olmuş bakteriler üzerine etkililik görülebilmesi için verilecek olan antibakteriyel ilacın dokuda da belirli bir derişime ulaşması gerektiği savunulmuştur<sup>1,22</sup>. Buna karşıt hipotez olarak ise, komplike olmayan akut bakteriyel sistitte, mesane içi bakteriyel eradikasyonun yeterli olduğu, invaze olmuş bakteri eradikasyonunun ise immün sistem tarafından başarılabilceği düşünölmektedir. Buna kanıt olarak da sistit tedavisinde kullanılan nitrofurantoinin, kanda ya da dokuda yeterli derişime ulaşamamasına rağmen yüksek idrar derişimi nedeniyle kür sağlanabilmesi gösterilmektedir<sup>6</sup>. Yine idrarda antibakteriyel derişimi ile serumda antibakteriyel derişiminin kür üzerine etkisinin incelendiği bir klinik çalışmada, hastalarda kür eldesinin ilacın serum derişiminden ziyade idrardaki derişimiyle daha ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır<sup>23</sup>.

Listede yer alan ilaçların idrar derişimleri ile ilgili olarak amoksisilin, ko-amoksilav, fosfomisin, sefalekssin, siprofloksasin, levofloksasin ve ko-trimoksazolün böbrekten atılımlarının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir<sup>24</sup>. Nitrofurantoinin de idrarda yüksek derişimlere erişebildiğine dair bilgi mevcuttur<sup>6</sup>. Genel olarak listede yer alan ilaçların neredeyse tamamının idrarda yeterli derişime ulaşabildiği kabul edilebilir.

Sistitte kullanılan ilaçlar ve ilaç gruplarına ait, alanyazın çalışmalarından derlenmiş olan klinik ve mikrobiyolojik etkililik öngöröleri IDSA rehberinde tablo haline getirilmiştir. Her ne kadar bu veriler çalışma ile ilgili birçok etmene bağlı olmakta ve bölgesel direnç durumları nedeniyle değişkenlik gösterse de fikir vermesi açısından burada yer verilmesi uygun görölmüştür<sup>17</sup>:

Saptanmış etkililik yüzdeleri	Beta laktamlar	Florokinolonlar	Fosfomisin	Ko-trimoksazol	Nitrofurantoin
<b>Klinik etkililik (ortalama)</b>	79-98 (ort: 89)	85-98 (ort: 90)	91 (ort: 91)	90-100 (ort: 93)	84-95 (ort: 93)
<b>Mikrobiyolojik etkililik (ortalama)</b>	74-98 (ort: 82)	81-98 (ort: 91)	78-83 (ort: 80)	91-100 (ort: 94)	86-92 (ort: 88)
Beta laktamlar içerisinde ko-amoksilav ile 2. ve 3.kuşak sefalosporinler; florokinolonlar içerisinde ise ofloksasin, norfloksasin ve siprofloksasin yer almaktadır.					

Direnç durumu bu endikasyon için sorun oluşturan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla ilgili olarak, rehberlerde önerilen birinci tercih ilacın zaman içinde ilaca karşı gelişen direnç nedeniyle kimi rehberlerde neredeyse rehberlerde çıkartılma noktasına gelebilmesi dramatiktir<sup>3,17</sup>.

Ampirik tedavide direnç ile ilgili olarak, alt İYE için kabul edilebilir direnç oranı <%20 olarak belirlenmiştir. Florokinolonların birçok ülkede bu direnç oranlarını tutturamadığı, kimi kaynaklarda ise florokinolonlar için direnç oranının %10, ko-trimoksazol için ise %20 dolaylarında olduğu bildirilmektedir<sup>19</sup>.

Pediatrik yaş grubu İYE etkenler ve direnç durumu-2016 <sup>25</sup>					
Etkenler (görülme yüzdeleri)	Florokinolon	Nitrofurantoin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Ko-amoksilav
<b>E.coli</b> (%68.5)	S:%10 O:%11 L:%10	%7	%37	%6	%33
<b>Proteus türleri</b> (%13)	S: %3 O: %6 L: %4	%7	%45	%28	%22
<b>Stafilokoklar</b> (koagülaz negatif, %6)	S: %25 L:%30		%25		
<b>Enterokoklar</b> (%5)	S: %25 L:%28			%19	
<b>Klebsiella türleri</b> (%4.5)	S: %6 O: %6 L: %6	%22	%38	%10	%29
<b>Psödomanas türleri</b> (%1.5)	S: %6 O: %8 L: %8				
Siprofloksasin (S), Oflokasin (O), Levofloksasin (L)					

Tablo 3: Erişkin yaş grubu E.coli (kadınlarda %65, erkeklerde %49, toplamda %61) için direnç durumu-2010 <sup>28</sup>	
%45	Siprofloksasin
%45	Ko-trimoksazol
%32	Ko-amoksilav
%9	Nitrofurantoin

Pediatrik yaş grubu ESBL üretimi olan/olmayan İYE etkenlerinde direnç durumu-2012 <sup>26</sup>		
İlaçlar	ESBL üreten etkenler	ESBL üretmeyen etkenler
Florokinolonlar	%47	%10
Nitrofurantoin	%18	%5
Ko-trimoksazol	%83	%62
1.kuşak sefalosporinler	%100	%16
2.kuşak sefalosporinler	%100	%35
3.kuşak sefalosporinler	%99	%2
Ko-amoksilav	%99	%49

ESBL: *Extended spectrum beta lactamases*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Fosfomisin kullanıldığı ESBL üreten E.coli ile enfekte hastaların yer aldığı vaka-kontrol çalışmasında direnç saptanmamış olup klinik etkililik %93 gibi yüksek bir düzeyde saptanmıştır<sup>27</sup>.

İdrar pH'sı ile antibakteriyel aktivitenin değişebildiği, hem genel farmakoloji bilgisi (Henderson-Hasselbach eşitliği, iyon tuzağı) hem de konuyla ilgili alanyazın bilgisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte idrar pH'sının klinik pratikte ilaç seçiminde dikkate alınan bir ölçüt olup olmadığı net değildir. Farmakoloji açısından bakıldığında, bu ölçütün ilaç seçiminde akılcılığı desteklemek adına dikkate alınması gerektiğini söylenebilir. Buna istinaden 6 üropatojen ile 24 antibiyotik kullanılarak yapılan çalışma esas alınarak<sup>29</sup>: Florokinolonların, aminoglikozidlerin, makrolidlerin, trimetoprimin ve ko-trimoksazolün alkali pH'da (pH 7 ve üzeri); tetrasiklinlerin, nitrofurantoinin ve beta laktam antibiyotiklerin ise asidik pH'da (pH 6 ve altı) daha etkili olduğu söylenebilmektedir. pH değişimi ile etkililiğinde değişiklik görülmeyen antibiyotikler ise sülfometoksazol, ko-amoksilav, oksasilin, imipenem, vankomisin ve klindamisin olarak sıralanabilir.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Fosfomisin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Nitrofurantoin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
Ekolojik yan etki									
<b>TOPLAM</b>									

Güvenlilik ölçütü içerisinde bu endikasyonda, antimikrobiyal tedavinin ekolojik yan etkisi olarak tarif edilen ikincil hasar ("*collateral damage*")<sup>17</sup> alt ölçüt olarak yer almaktadır. IDSA'nın rehberinde<sup>17</sup> dikkati çeken bu kavramda ikincil hasar ile anlatılmak istenen, verilen antimikrobiyal tedavi ile tedaviye (ilaca) dirençli mikroorganizmaların seçilmesi (baskın hale gelmesi) ve bunun sonucunda çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar ile kolonizasyon ya da enfeksiyon gelişmesidir<sup>30</sup>. Sistit tedavisinde kullanılacak ilaçlar içerisinde fosfomisin, ko-trimoksazol ve nitrofurantoin görece olarak daha az ikincil hasara yol açtığı düşünülen antibakteriyellerdir<sup>17</sup>. Sefalosporinler ile florokinolonlar ise ikincil hasar açısından dikkatli olunması gereken antibakteriyeller olarak ön plana çıkmaktadır<sup>30</sup>.

Komplike olmayan akut bakteriyel sistitin genel olarak iyi seyirli olması ve piyelonefrite ilerleyişinin nadiren görülmesi, bu endikasyonda antibakteriyel ilaçların kullanımına yönelik sorular oluşmasına neden olmakta ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı\*\* ya da antibakteriyel ilaçların geciktirilmiş kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmasına ön ayak olmaktadır (Burada dikkat edilmesi gereken husus,

\*\* Komplike olmayan akut bakteriyel sistitte antibakteriyel tedavi yerine antiinflamatuvar tedavi ile başlanmasına yönelik olarak yapılan çalışmalar<sup>37,38</sup> mevcut olup yine de yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle böyle bir yaklaşım önerilmemektedir<sup>10</sup>.

antibakteriyel tedavi ile ilgili bu türden sorgulamaların erişkin yaş grubu için söz konusu olmasıdır. Pediatrik yaş grubu için bu türden uygulamalar önerilmemektedir.)<sup>10,31</sup>. Bu nedenle de ikincil hasar gibi yan etkilere, sistit gibi hafif seyirli enfeksiyonlarda özellikle dikkat edilmelidir.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Fosfomisin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Nitrofurantoin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Her popülasyonda kullanılabilirliği									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu									
İlaç etkileşimi varlığı									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu									
<b>TOPLAM</b>									

Sistit tedavisinde gebeler ve çocuklar, popülasyonda özellik gösteren gruplar olarak dikkati çekmektedir. Gebelerde kullanılacak ilaçlar ile ilgili olarak gebelik kategorilerine göre karar verilebilir. Gebelerde kısa süreli tedavide ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler ile fosfomisin kullanılabileceği, yedi günlük tedavi için ise nitrofurantoin, amoksisilin ve sefaleksinin kullanılabileceği yönünde öneriler mevcuttur. Ko-trimoksazol ve florokinolon grubu ilaçların ise gebelikte kullanılmaması gerekmektedir<sup>6</sup>. Çocuklarda kullanılacak ilaçlar ile ilgili olarak ise ilaç-Dozlam Tablosu incelenebilir. Listede yer alan ilaçlardan özellikle fosfomisin

ve siprofloksasin dışında diğer florokinolonların bu tabloda yer almadığı dikkati çekmelidir<sup>5,32</sup>.

**POPI:** Nitrofurantoinin altı yaş altı çocuklarda kullanılması **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

33

**Beers:** Kreatin klerensi < 60 ml/ dk olan hastalarda nitrofurantoin kullanımından **KAÇIN**. Akciğer toksisitesine neden olabilir, daha güvenli alternatif ilaçlar mevcuttur. Kreatin klerensi < 60 ml/dk olan hastalarda idrarda yeterli derişime ulaşamadığı için etkili olmayacaktır.

34

Böbrek yetmezliği durumunda böbreğin antibakteriyel ilaçları idrara konsantre edebilmesi azalır, bu da ilaçların etkililiğinin azalması ile sonuçlanabilmektedir. Penisilinlerin, sefalosporinlerin ve florokinolonların büyük kısmının böbrek yetmezliği durumlarında dahi idrarda yeterli derişimlere ulaşabildiği ifade edilmektedir<sup>35</sup>.

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Fosfomisin	Ko-amoksilav	Ko-trimokszazol	Nitrofurantoin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Toplam tedavi maliyeti									
<b>TOPLAM</b>									

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>20</sup>:**

İlaçlar	Oral Tablet/Toz/Kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)
<b>Fosfomisin</b> <b>03.06.2018</b>	3 g (2 şase/poşet): <b>20,56 TL</b> 3 g (1 şase/poşet): <b>12,53-14,02 TL</b>	<b>YOK</b>
<b>Ko-amoksilav</b> <b>03.06.2018</b>	1 g (875 mg+125mg) (14 tab): <b>14,02 TL</b> 1 g (875 mg+125mg) (10 tab): <b>11,24-13,64 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (14 tab): <b>13,56 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (10 tab): <b>10,37-11,80 TL</b> <b>Toz-(YDi)</b> 400mg/57mg (20 poşet): <b>16,01 TL</b> (10 poşet): <b>8,04 TL</b>	600 mg+42.9 mg/5 ml (150 ml): <b>40,43-41,67 TL</b> 600 mg+42.9 mg/5 ml (100 ml): <b>28,88-30,84 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (140 ml): <b>15,32 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (70 ml): <b>13,92-14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (35 ml): <b>8,75 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (70 ml): <b>10,31-13,02 TL</b>
<b>Kotrimoksazol</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg + 80 mg (30 tab): <b>12,94-13,68 TL</b> 800 mg + 160 mg (20 tab): <b>13,68 TL</b>	200 mg + 40 mg /5 ml (100 ml): <b>8,54 TL</b>
<b>Nitrofurantoin</b> <b>03.06.2018</b>	50 mg (30 caps): <b>5,63 TL</b> 100 mg (30 tab): <b>7,69 TL</b>	25 mg/5 ml (100 ml): <b>7,09 TL</b>
<b>Siprofloksasin</b> <b>23.03.2018</b>	750 mg (14 tab): <b>14,70-19,51 TL</b> 750 mg (10 tab): <b>25,60 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>11,33-25,11 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>9,03-17,92 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>8,19 TL</b>	<b>YOK</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**K İlaç Listesi:**

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
<b>Fosfomisin</b>						
<b>Ko-amoksilav</b>						
<b>Ko-trimoksazol</b>						
<b>Nitrofurantoin</b>						
<b>Siprofloksasin</b>						
<b>Sef...</b>						
<b>Sef...</b>						

#### **AİK 4.ADIM:**

Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

- *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN  
BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

İdrar yolu enfeksiyonu genel olarak kadın popülasyonunda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde cinsiyete ait özellikler olarak üretranın daha uzun olması, prostatik sıvının antibakteriyel özellikte olması ve üretra çevresinin kuru bir ortam olması nedeniyle İYE görülme sıklığı daha az olup erkeklerde görülen İYE'nin komplike kabul edilip görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilebilmektedir. Fakat 15-50 yaş arası erkeklerin az bir kısmında komplike olmayan sistitin görülebileceğini de unutmamak gerekir. Bu nedenle erkek popülasyonda tespit edilen sistit vakalarını doğrudan sevk etmek yerine, daha dikkatli yaklaşılması daha akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Sistit endikasyonu için birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında müdahale sınırı iki yaş olarak belirlenmiştir. Nedeni ise iki yaş altında piyelonefrit ile sistiti ayırmanın pek mümkün olmamasıdır.

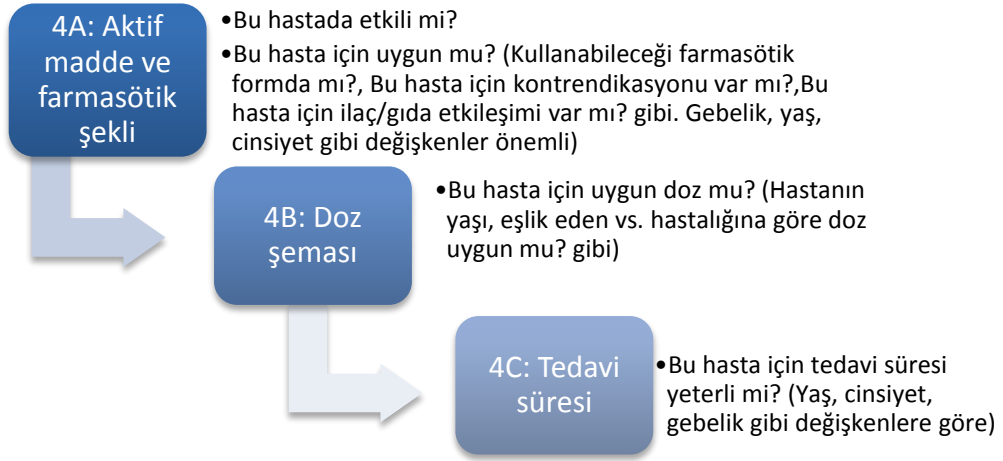
#### **Sevkin önerildiği durumlar**

- <3 aylık bebek hasta
- < 2 yaş ateşli İYE (USG gerektirir.)
- Altta yatan patoloji şüphesi olan hastalar

13

Birinci basamak sağlık hizmetleri çerçevesinde idrar kültürü yapılabilirliği tartışmalı olsa da (dış merkeze gönderilebilir) idrar kültürü alındı ise verilecek tedavi kültür-antibiyoğrama göre belirlenir. Böylece hem bakteriyel etken tanımlanarak etkene uygun antibiyotik seçilmiş hem de antibiyotik duyarlılığı ortaya konularak direnç sorunu ortadan kalkmış olur.





### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>5,3,17</sup>:

İlaç	Dozlam
<b>Amoksisilin</b>	0-12 yaş: 50-100 mg/kg, hesaplanan doz ikiye ya da üçe bölünerek >12 yaş: 1.5-6 g ikiye ya da üçe bölünerek
<b>Fosfomisin</b>	3 g tek doz
<b>Ko-trimoksazol</b>	160/800 mg, 12 saatte bir, üç gün (IDSA) 0-12 yaş: Trimetoprim kısmı 5-6 mg/kg, hesaplanan doz ikiye bölünerek >12 yaş 320 mg, ikiye bölünerek
<b>Levofloksasin</b>	250 mg tek doz, üç gün (EAU)
<b>Ofloksasin</b>	200 mg, 12 saatte bir, üç gün (EAU)
<b>Siprofloksasin</b>	250 mg, 12 saatte bir, üç gün (EAU)
<b>Nitrofurantoin</b>	100 mg, 12 saatte bir, beş gün (IDSA) 0-12 yaş: 3-5 mg/kg/gün, hesaplanan doz tek doz ya da ikiye bölünerek, 12 saatte bir, 10-14 gün

İlaç Dozlam Tablosu'nda görüldüğü üzere, günümüzde sistit tedavisi 'mümkün olduğunca kısa süreli tedavi' şekline evrilmiştir. Yalnızca bu yaklaşımın kendisi, tedavinin akılcılığını (daha az yan etki, daha az ekolojik yan etki, uyuncu artması, direnç gelişiminin azalması, maliyetin azalması gib) sağlayan unsurlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>35</sup>. Bununla birlikte bu kısa süreli tedavi yaklaşımı yalnızca kadın hastalarda geçerli olup çocuklarda ve erkek hastalarda<sup>††</sup> tedavi süresi yedi güne kadar çıkmaktadır<sup>32,35,4</sup>.

†† Çocuklarda İYE'nin renal skara neden olabilmesi, erkeklerde ise sistitin nadiren görülmesi ve görüldüğü durumlarda inceleme gerektirmesi gibi nedenler tedavi süresinin bu iki hasta grubunda kısa tutulmaması için olası nedenler olarak düşünülebilir.

İlaç Dozlam Tablosu'nda yer verilmeyen diğer ilaçlar AİK 6.adımda yer almaktadır. Kullanıcılar istedikleri ilacı istedikleri rehberine uygun olarak bu tablodan seçebilir.

**AİK 5.ADİM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

İlaca bağlı görülebilecek ve hastaya bildirilmesi gereken özelliklerden biri, nitrofurantoinin idrarın rengini değiştirmesi, kahverengiye boyamasıdır<sup>36</sup>.

**AİK 6.ADİM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM ETME/DEĞİŞTİRME YA DA BİTİRME KARARI*

Genel olarak İYE'de tedaviye cevap dört farklı şekilde olabilmektedir: Kür, sebat etme (persistan), relaps ve yeniden enfeksiyon olması (re-enfeksiyon). Tedavinin etkililiği ile ilgili olarak tedaviye başlandıktan iki gün sonra alınan idrar numunesinde bakteri sayısında azalma olması kanıtlanabilir tedavi başarısı olarak görülebilir<sup>35</sup>. Terapötik hedefin bakteri eradikasyonu olarak belirlendiği bu endikasyonda mikrobiyolojik kür arzulanmaktadır. Bununla birlikte terapötik hedefe ulaşıp ulaşılmadığının kontrolü her hastada yapılamamakta, yapılması ise maliyeti/ artıran bir uygulama olmaktadır. Bu nedenle genel olarak klinik iyileşme yani semptomların azalması bir tedavi çıktısı olmakla birlikte genel olarak tedavi başarısını değerlendirmenin masrafsız bir yolu olarak ön plana çıkmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, idrar yolu enfeksiyonlarında semptomların kendi kendine de çözülebilmesi ve böylece verilen tedavi başarısız olsa dahi hastanın asemptomatik olabilmesidir<sup>35</sup>.

Gebeler, çocuklar ve renal skar riski yüksek hastalar, asemptomatik olmasına rağmen idrar kültürü ile takibi yapılması önerilen hasta grubunu oluşturmaktadır. İdrar kültürünün alınma zamanı, tedavi bitimini takiben ikinci hafta olarak önerilmektedir<sup>3,35</sup>.

<b>Pediyatrik yaş grubu ve verilen sefalosporinler için dozlam<sup>5,3</sup></b>				
<b>İlaç</b>	<b>Dozlam</b>	<b>Rehber</b>	<b>Hedef kitle</b>	<b>Endikasyon</b>
Gentamisin	5 mg/kg, tek doz (en fazla 400 mg)	EAU/ESPU	Çocuk	İYE
Gentamisin	5-7.5 mg/kg, hesaplanan doz üçe kadar bölünebilir	EAU	3 aylık-12 yaş çocuk	İYE
Ko-amoksilav	37.5-75 mg/kg, hesaplanan doz iki ya da üçe bölünerek	EAU	3 aylık-12 yaş çocuk	İYE
Ko-amoksilav	500 mg+125 mg, günde iki defa 12 saatte bir, 14 gün	EAU	Kadın	Akut komplike olmayan piyelonefrit
Sefpodoksim	200 mg, günde iki defa 12 saatte bir, 10 gün	EAU	Kadın	Akut komplike olmayan piyelonefrit
Sefpodoksim	0-12 yaş: 8-10 mg/kg, hesaplanan doz ikiye bölünerek >12 yaş 400 mg, iki doza bölünerek	EAU/ESPU	Çocuk	İYE
Seftibuten	400 mg, günde bir defa, 10 gün	EAU	Kadın	Akut komplike olmayan piyelonefrit
Seftibuten	0-12 yaş: 9 mg/kg, hesaplanan doz tek doz ya da ikiye bölünerek >12 yaş 400 mg, bir ya da iki doza bölünerek olarak	EAU/ESPU	Çocuk	İYE
Sefalekssin	50-100 mg/kg, hesaplanan doz üçe bölünerek	EAU	3 aylık-12 yaş çocuk	İYE
Sefaklor	50-100 mg/kg, hesaplanan doz üçe bölünerek	EAU	3 aylık-12 yaş çocuk	İYE
Sefaklor	0-12 yaş: 50-100 mg/kg, hesaplanan doz iki ya da üçe bölünerek >12 yaş 150-400 mg, iki ya da üçe bölünerek	EAU/ESPU	Çocuk	İYE
Sefiksime	8-12 mg/kg, hesaplanan doz tek doz ya da ikiye bölünerek	EAU	3 aylık-12 yaş çocuk	İYE

## KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL PİYELONEFRİT

Piyelonefrit, birleşik bir kelime olarak böbreği ve böbrek pelvisinin enfeksiyöz iltihabını ifade etmekte olup İYE'nin üst üriner sisteme (idrar yollarının üst bölümüne) ulaşmış halidir. Piyelonefrit, klinik olarak şiddeti değişebilen ve bu nedenle hastanın durumuna bağlı olarak hem ayaktan tedavinin hem de hastane yatışının gerçekleştirilebildiği bir endikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ayaktan tedavi edilen ve komplike olmayan piyelonefrit olgularına yönelik bir AİK çalışması yapılacaktır.

Komplike olmayan akut bakteriyel piyelonefrit, komplike olmayan akut bakteriyel sistit AİK çalışması üzerinden daha kısa olarak ele alınmaya çalışılacaktır.

### **AİK 1.ADIM:** Problemin tanımlanması

- *KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL PİYELONEFRİT\**

\*Komplike olmayan akut bakteriyel piyelonefrit yazının kalan kısmında kısaca piyelonefrit olarak ifade edilecektir.

**Piyelonefritte etkenler:** Piyelonefritte etkenler, komplike olmayan sistit ile benzerdir. Escherichia coli, en sık saptanan etken (%70-95) olup Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella türleri, Proteus türleri, Enterokok türleri ve Enterobakter türleri sistite neden olan diğer bakteriyel etkenler olarak sıralanabilir<sup>5,3</sup>.

### **AİK 2.ADIM:** Terapötik hedefin belirlenmesi

- *BAKTERİNİN ERADİKASYONU*

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Piyelonefritte tedaviye **ampirik** olarak başlanabilmekle birlikte piyelonefrit şüphesi olan her hastada idrar kültürü ve antibiyogram yapılması ve bu sonuçlar doğrultusunda **kesin (definitive)** tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir<sup>17</sup>. Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için her iki durumda da yapılan tedavi **radikal**dir.

### AİK 3.ADİM:

K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

## Akılca ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

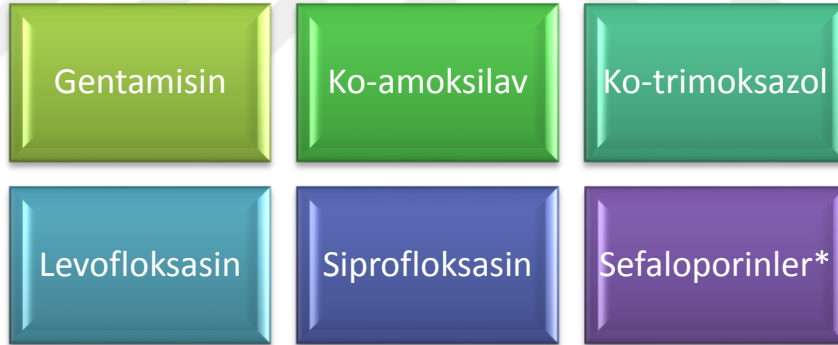
Sistitte olduğu gibi piyelonefritte de verilecek antibakteriyel ilacın E.coli üzerine etkili olması beklenmektedir. Burada diğer etkenleri de içine alacak Şekilde daha geniş spektrumlu antibakteriyellerin tercih edilmesi ampirik tedavinin başarısı için önemlidir.

14

Komplike olmayan akut bakteriyel sistitte kullanılan fosfomisin ve nitrofurantoin, piyelonefrit tedavisinde kullanılmamaktadır. Nedeni ise bu ilaçların böbrek dokusunda yeterli derişime ulaŐamamasıdır<sup>10</sup>.

Dünya Sağlık rgt Temel İlaç Listesi'nde piyelonefrit tedavisi için sefotaksim, siprofloksasin ve seftriaksona yer vermiştir<sup>19</sup>.

### Piyelonefritte kullanılabilecek grup içi ilaçlar:



\*Sistitte yer verilen tabloda da grldĞu gibi sefalosporinler içerisinden hangisinin seileğeği ile ilgili olarak, rehberlerin ya da alanyazının ortak olarak önerdiği belirli ilaçlar ön plana çıkamamaktadır. Bu nedenle burada grup olarak yer verilmiştir.

Komplike olmayan akut bakteriyel piyelonefrit endikasyonundaki E-G-U-M kriterlerinin değerlendirilmesinde "komplike olmayan akut bakteriyel sistit" endikasyonunda yer alan bilgilerden faydalanınız.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Gentamisin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Levofloksasin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Etki spektrumunda E.coli bulunması									
<i>Etki spektrumunda sık görülen diğer sistit etkenlerinin bulunması (gerekli olan durumlarda bu ölçütü kullanınız.)</i>									
Böbrek dokusunda yüksek derişimlere ulaşabilmesi ve böbrekte enfeksiyonu eradike edebilmesi									
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)									
<b>TOPLAM</b>									

Penisilin ve sefalosporin gibi bakterinin hücre duvarına etki eden ajanların böbrekteki enfeksiyonu eradike etmede yetersiz olduğuna dair kanıtların arttığı bildirilmektedir. Bu aşamada florokinolonlar, ko-trimoksazol ve aminoglikozidlerin kullanımı ön plana çıkmaktadır<sup>35</sup>.

Direnç durumu ile ilgili olarak özellik oluşturan ilaçlar ko-amoksilav, ko-trimoksazol ve florokinolon grubu ilaçlardır. Direnç durumu nedeniyle ko-amoksilavın ve ko-trimoksazolün ampirik tedavide kullanımı önerilmemektedir<sup>3</sup>. Fakat bu ilaçların pediatrik yaş grubunun tedavisinde kullanılabilmesi nedeniyle bu listede bulunmaları söz konusudur. Florokinolonların piyelonefrit tedavisinde kullanılabilmesi için belirlenmiş olan direnç sınırı <%10'dur<sup>17</sup>.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Gentamisin	Ko-amoksilav	Ko-trimokszazol	Levofloksasin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
TOPLAM									

Sistit tedavi içerisinde yer alan ekolojik yan etki olarak da ifade edilen ikincil hasar ("collateral damage"), bu endikasyonda göz ardı edilmektedir. Bunun nedeni ise komplike olmayan akut bakteriyel piyelonefritin daha ciddi bir enfeksiyon olması ve etkililiğin ön planda tutulma isteğidir<sup>17,10</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Gentamisin	Ko-amoksilav	Ko-trimokszazol	Levofloksasin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Her popülasyonda kullanılabilirliği									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu									
İlaç etkileşimi varlığı									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
TOPLAM									



MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Gentamisin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Levofloksasin	Siprofloksasin	Sef...	Sef...	Sef...
Toplam tedavi maliyeti									
<b>TOPLAM</b>									

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>20</sup>:

İlaçlar	Oral Tablet/Toz/Kapsül (tane/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (tane/kutu)-(TL)
<b>Gentamisin 04.06.2018</b>	YOK	160 mg/2 ml (1 ampul): <b>2,66-7,44 TL</b> 120 mg/2 ml (1 ampul): <b>5,56 TL</b> 80 mg/2 ml (50 ampul): <b>23,14 TL</b> 80 mg/2 ml (1 ampul): <b>1,04-3,70 TL</b> 40 mg/1 ml (50 ampul): <b>17,74 TL</b> 40 mg/1 ml (1 ampul): <b>0,79-1,48 TL</b> 20 mg/2 ml (50 ampul): <b>19,29 TL</b> 20 mg/2 ml (1 ampul): <b>0,73 TL</b> 20 mg/1 ml (1 ampul): <b>1,48 TL</b>
<b>Levofloksasin 04.06.2018</b>	750 mg (7 tab): <b>38,48-41,23 TL</b> 750 mg (5 tab): <b>29,48 TL</b> 500 mg (7 tab): <b>31,49-31,51 TL</b> 500 mg (5 tab): <b>22,50 TL</b> 250 mg (10 tab): <b>20,56 TL</b> 250 mg (7 tab): <b>15,80 TL</b>	750 mg/150 ml (1 flakon): <b>56,63 TL</b> 500 mg/100 ml (1 flakon): <b>33,21-37,78 TL</b> <b>Levofloksasinin i.v. formu için SUT kısıtlaması bulunmaktadır.</b>

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Levofloksasinin parenteral formu uzman hekimler ve özel koşullarda ayaktan tedavide reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir. Özel koşullar "Ancak; Kanser Hastalarında, Tüberküloz Hastalarında, Bronşektaziye, Pnömonide, Diyaliz tedavisi gören ve Kronik Böbrek Hastalarında, Nefrotik Sendromda, Osteomyelitte, Tromboflebitte, Kistik Fibroziste, Antibiyotik kullanımı gerektiren immun bozukluğu olan hastalarda, Kronik Karaciğer Hastalıklarında, Diyabetli Hastalarda, Bir aydan küçük yenidoğan bebeklerdeki enfeksiyonlarda, Orbital selülitte, yatarak tedavide başlanan antibiyotiğin hastaneden çıkışta devamı gerektiğinde bu ilaç antibiyotik tablosunda belirtilen şartlarda ayaktan verilebilecektir." Uzman hekimi raporu var ise tüm hekimlerce reçete edildiğinde geri ödemeye tabidir.

İlaçlar	Etklilik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Gentamisin						
Ko-amoksilav						
Ko-trimoksazol						
Levofloksasin						
Siprofloksasin						
Sef...						
Sef...						
Sef...						

#### AİK 4.ADIM:

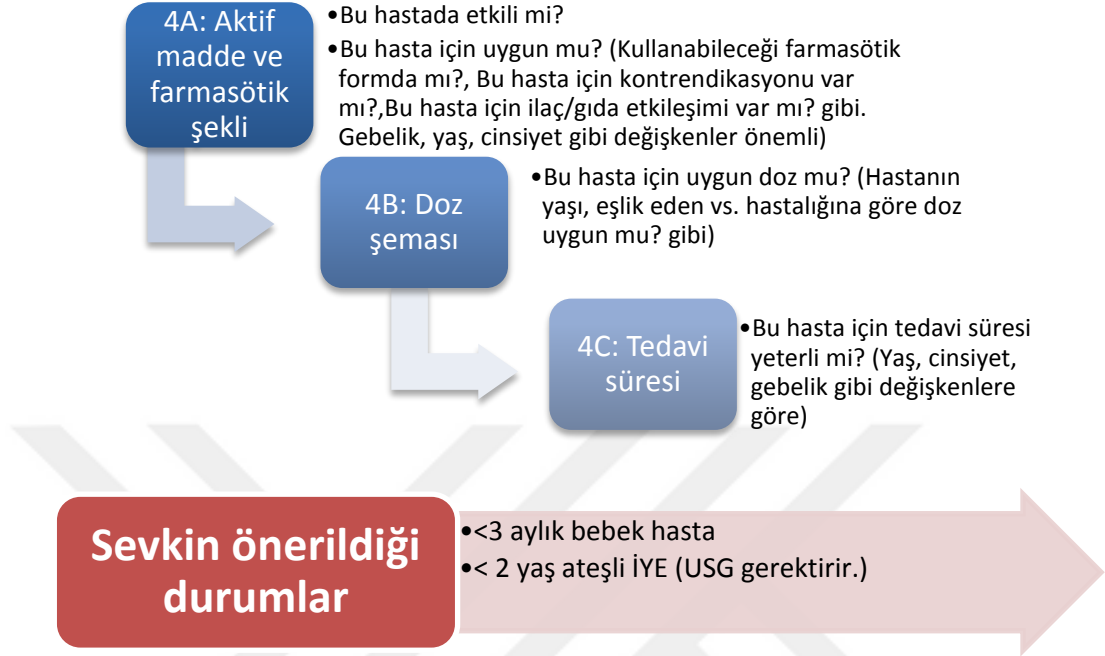
Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Piyelonefrit tedavisinin en önemli noktalarından biri hastanın semptomatik olmasını takiben bir-iki gün içerisinde tedaviye başlanmasıdır<sup>6</sup>. Piyelonefrit olguları, hem ayaktan tedavi edilebilen hem de hastaneye yatırılıp yapılabilen bir enfeksiyon olarak ön plana çıkmaktadır. Ayaktan tedavi alması uygun hastalarda enfeksiyon şiddetinin hafif ya da orta düzeyde olması beklenmektedir<sup>10</sup>. Enfeksiyonun şiddeti, hastane yatışını olduğu kadar tedavi süresini de değiştirmesi bakımından önemlidir<sup>6</sup>.

Rehberlerde oral tedavi verilmesi planlanan hastalarda başlangıç olarak tek dozluk intravenöz antibakteriyel uygulamasından bahsedilmektedir. Bu uygulama için florokinolon, aminoglikozid ya da grup içi ilaç olarak seftriakson ön plana çıkmakta, florokinolon direncinin %10'nun üzerinde olduğu biliniyor ya da düşünülüyor ise diğer iki seçenek ilaç düşünülmelidir<sup>17</sup>.

Bahsedildiği gibi piyelonefrit için florokinolon direncinde kullanılma durumu sınırı direncin <%10 olmasıdır<sup>17</sup>.



İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>3,17</sup>:

İlaç	Dozlam
Ko-trimoksazol	160/800 mg, 12 saatte bir, 14 gün (IDSA, EAU)
Levofloksasin	750 mg, günde bir defa, beş gün (IDSA)
Siprofloksasin	500 mg, 12 saatte bir, yedi gün (IDSA) 1000 mg uzun salımlı günde bir defa, yedi gün (IDSA)

Liste dışı ilaçlar için “komplike olmayan akut bakteriyel sistit” endikasyonunda yer alan tablodan faydalanılabilir.

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI BİLDİRME*

## AİK 6.ADİM: Tedaviyi izleme

- TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI

Tedavinin başarısı ile ilgili olarak, tedavinin ikinci-üçüncü günlerinde semptomatik iyileşme beklenmektedir. Semptomların halen devam etmesi ya da tedavi bitimini takip eden birkaç hafta içerisinde hastanın tekrardan semptomatik hale gelmesi durumunda tekrar idrar kültürü alınması ve bir başka antibakteriyel ilaç ile ampirik tedaviye başlanması önerilmektedir<sup>4</sup>. Bu hastalar ayrıca komplike enfeksiyon açısından da değerlendirilmelidir. Semptomatik iyileşme görülen hastalarda kontrol için idrar kültürü alınmasına genellikle gerek yoktur<sup>10</sup>. Yalnızca gebelerde ve çocuklarda tedavi bitiminden iki hafta sonra kontrol için idrar kültürü alınması önerilmektedir<sup>35</sup>.

Ampirik olan başlanan tedavi idrar kültürü ve antibiyogram sonucuna göre değiştirilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Frimodt-Moller, N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* **19**, 546–553 (2002).
2. Najar, M. S., Saldanha, C. L. & Banday, K. a. Approach to urinary tract infections. *Indian J. Nephrol.* **20**, 129–139 (2010).
3. Naber, K. G. *et al.* EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur. Urol.* **40**, 576–88 (2015).
4. Hooton, T. M. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in men. *UpToDate.* 1–6 (2016). at < [https://www.uptodate.com/contents/acute-uncomplicated-cystitis-and-pyelonephritis-in-men-source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/acute-uncomplicated-cystitis-and-pyelonephritis-in-men-source=see_link)> (son erişim tarihi: 09.11.2016).
5. Stein, R. *et al.* Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.* **67**, 546–558 (2015).
6. Wagenlehner, F. M. E. & Naber, K. G. Antibiotic treatment for urinary tract infections: pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2**, 923–31 (2004).
7. Palazzi, D. L. & Campbell, J. R. Acute cystitis: Clinical features and diagnosis in children older

- than two years and adolescents. *UpToDate*. 1–17 (2017). at <<https://www.uptodate.com/contents/acute-cystitis-clinical-features-and-diagnosis-in-children-older-than-two-years-and-adolescents>> (son erişim tarihi: 02.08.2017)
8. Saltoğlu, N. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarına yaklaşım. *Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar-sempozyum dizisi No:61*. **61**, 139–150 (2008).
  9. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
  10. Hooton, T. M. & Gupta, K. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. *UpToDate*. 1-14 (2016). at <[https://www.uptodate.com/contents/acute-uncomplicated-cystitis-and-pyelonephritis-in-women-source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/acute-uncomplicated-cystitis-and-pyelonephritis-in-women-source=see_link)> (son erişim tarihi: 09.11.2016).
  11. Mulvey, M. A., Schilling, J. D. & Hultgren, S. J. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect. Immun.* **69**, 4572–4579 (2001).
  12. Chippendale, G. R., Warren, J. W., Trifillis, A. L. & Mobley, H. L. Internalization of *Proteus mirabilis* by human renal epithelial cells. *Infect. Immun.* **62**, 3115–21 (1994).
  13. Hasanoğlu, E. *et al.* *Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Nefroloji Derneği ortak kılavuzları*. **13**, 1-11 (2014).
  14. Johansen, T. E. B. & Naber, K. G. Antibiotics and Urinary Tract Infections. *Antibiotics*. **3**, 1-153 (2014).
  15. Quintiliani, R. Using pharmacodynamic and pharmacokinetic concepts to optimize treatment of infectious diseases. *Infections in Medicine* **21**, 219–232 (2004).
  16. Kayaalp, O. *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2*. (Pelikan Kitabevi, 2012).
  17. Gupta, K. *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 103–120 (2011).
  18. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines. World Health Organization technical report series 2017*. (2017).
  19. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. *WHO Policy Perspect. Med. Sel. Essent. Med. 21th edition* (2017).
  20. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
  21. Leekha, S., Terrell, C. L. & Edson, R. S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin. Proc.* **86**, 156–167 (2011).
  22. Fridodt-Møller, N., Maigaard, S. & Madsen, P. O. Effect of urine concentration versus tissue concentration of ampicillin and mecillinam on bacterial adherence in the rat bladder. *Invest. Urol.* **18**, 322–5 (1981).
  23. Stamey, T. A. *et al.* Serum versus Urinary Antimicrobial Concentrations in Cure of Urinary-Tract Infections. *N. Engl. J. Med.* **291**, 1159–1163 (1974).
  24. UCLA Health. Urinary Tract Infections Management of patients without a urinary catheter. 1-6. at <<https://www.asp.mednet.ucla.edu/files/view/guidebook/UrinaryTractInfections.pdf>>

25. Yilmaz, Y., Tekkanat Tazegun, Z., Aydin, E. & Dulger, M. Bacterial uropathogens causing urinary tract infection and their resistance patterns among children in Turkey. *Iran. Red Crescent Med. J.* **18**, 4–7 (2016).
26. Kizilca, O. *et al.* Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr. Int.* **54**, 858–862 (2012).
27. Rodríguez-Baño, J. *et al.* Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1897 (2008).
28. Doğru, A., Karatoka, B., Ergen, P., Aydin, Ö. Ş. & Tigen, E. T. The resistance rates of urinary tract infections: data from year 2010. *Turk J. Urol.* **39**, 237–243 (2013).
29. Yang, L., Wang, K., Li, H., Denstedt, J. D. & Cadieux, P. A. The influence of urinary pH on antibiotic efficacy against bacterial uropathogens. *Urology* **84**, 731.e1-731.e7 (2014).
30. Paterson, D. L. “Collateral Damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* **38**, S341–S345 (2004).
31. Little, P. *et al.* Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* **340**, c199 (2010).
32. Palazzi, D. L. & Campbell, J. R. Acute cystitis: Management and prognosis in children older than two years and adolescents. *UpToDate*. 1–8 (2016). at<  
[https://www.uptodate.com/contents/acute-cystitis-management-and-prognosis-in-children-older-than-two-years-and-adolescents-source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/acute-cystitis-management-and-prognosis-in-children-older-than-two-years-and-adolescents-source=see_link)> (son erişim tarihi: 09.11.2016)
33. Prot-Labarthe, S. *et al.* POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* **9**, (2014).
34. Campanelli, C. M. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am. Geriatr. Soc.* **60**, 616-631 (2012).
35. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).
36. Brunton, L., Chabner, B. A., & Knollman, B. *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (McGraw-Hill Education / Medical, New York, 2011).
37. Bleidorn, J., Gágyor, I., Kochen, M. M., Wegscheider, K. & Hummers-Pradier, E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* **8**, 30 (2010).
38. Gágyor, I. *et al.* Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* **351**, h6544 (2015).

## 22.ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI- TONSİLLOFARENJİT

**Hastalığın tanımı:** Tonsillit, tonsillerin (tonsilla palatina.); farenjit farinkslerin (nazofarinks ve orofarinks); tonsillofarenjit ise hem tonsillerin hem de farinkslerin iltihabı olarak tanımlanmaktadır.

Üst solunum yollarında enfeksiyonlar, dış ortam ile temasın fazla olması nedeniyle sık görülen enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, yakın komşuluk nedeniyle üst solunum yollarındaki enfeksiyonlar izole enfeksiyon olmaktan ziyade aynı etkenler ile birden fazla alanın enfeksiyonu söz konusu olabilmektedir<sup>1</sup>. Bu nedenle, tonsillit ya da farenjit gibi ifadelerden ziyade tonsillofarenjit ifadesini kullanmak, gerek olası etken gerekse uygulanması muhtemel farmakolojik tedaviyi\* değiştirmeyecektir.

**Hastalığın sınıflandırması:** Tonsillofarenjit, enfeksiyöz olan ve enfeksiyöz olmayan tonsillofarenjit olmak üzere ikiye ayrılabilir. Oral kavite ve farinks mukozasının dış ortam ile yakın ilişki içinde bulunması, travmalara açık hale gelmesine neden olmaktadır<sup>1</sup>. Mukozanın hasarlanmaya açık oluşu enfeksiyöz olmayan tonsillofarenjit olgularının da görülme sıklığını artıran bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tonsillofarenjit için, belirtilerin görülme süresine göre de bir sınıflandırma söz konusudur. Tonsillofarenjit 3 haftadan kısa sürüyor ise akut; 3 hafta ile 3 ay arasında sürüyor ise subakut; 3 aydan uzun sürüyor ise kronik olarak sınıflandırılmaktadır<sup>1</sup>.

Enfeksiyöz tonsillitlerde etkenin kökenine göre (bakteriyel, viral gibi) yapılan alt bir sınıflandırma da mevcuttur ve bu sınıflandırma tedaviyi kolaylaştırmak adına gerekli olabilmektedir.

---

\* Burada özellikle “farmakolojik tedavi” ifadesi kullanılmıştır. Genel bir ifade olarak “tedavi” denildiğinde her tür tedavi bu kapsama girebilmekte ve tonsillit olgularında endike vakalarda cerrahi tedavi olarak tonsillektomi de uygulanabilmektedir.

Enfeksiyöz tonsillofarenjit için dört durum olasıdır: Aktif enfeksiyon, inatçı (persistan) enfeksiyon, tekrarlayan (rekürren) enfeksiyon ve kronik taşıyıcılık<sup>2</sup>. İnatçı enfeksiyon için tedavinin başarısızlığa uğradığı enfeksiyon da denilebilmektedir. Tekrarlayıcı enfeksiyonda aynı ya da farklı etkenlerle enfeksiyon söz konusudur<sup>2</sup>. Akut tonsillofarenjitin tekrarlayıcı olarak değerlendirilebilmesi için 3 yıllık bir süreçte yılda  $\geq 3$  kere veya 2 yıllık bir süreçte yılda  $\geq 5$  kere veya yılda  $\geq 7$  kere görülmesi gerektiği kabul edilmektedir<sup>1</sup>.

**Kapsam:** Tonsillofarenjit, Ulusal ÇEP’te doğrudan yer almayan bir endikasyon olup tonsillofarenjitin içinde bulunduğu üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) endikasyonu Ulusal ÇEP’te TT ve K grubu içerisinde yer almaktadır<sup>3</sup>. Burada enfeksiyon hastalıkları içerisinde enfeksiyöz tonsillofarenjit olguları için AİK uygulaması yapılacaktır. Tonsillofarenjitin kendini sınırlayan (*self-limiting*) nitelikte olması nedeniyle seçili olgularda antimikrobiyal tedavi gerekmektedir.

Viral tonsillofarenjit olgularında, birçok viral etkenli enfeksiyon hastalığında (tümü değil) olduğu gibi semptomatik tedavinin yeterli olması, viral-bakteriyel ayrımının yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Bakteriyel tonsillofarenjit olgularına baktığımızda GABHS etkenli tonsillofarenjit olguları, “Akut Romatizmal Ateş (ARA)” gibi önlenemez komplikasyon oranlarının yüksek olması nedeniyle antimikrobiyal tedavinin elzem olduğu grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle ele alınacak kapsam “**akut streptokoksik tonsillofarenjit**” olarak belirlenmiştir.

Corynebacterium diphtheriae ve Neisseria gonorrhoeae’nin etken olduğu tonsillofarenjit olguları da nadiren görülmekte olup antibakteriyel tedavi gerektirebilmektedir. Bunun haricinde streptokok türleri dışındaki diğer bakteriyel etkenler nedeniyle gelişen tonsillofrenjitte antimikrobiyal kullanımının faydalı olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır<sup>4</sup>.



## AKUT STREPTOKOKSİK TONSİLLOFARENJİT

### **AİK 1.ADIM:** Problemin tanımlanması

- **AKUT STREPTOKOKSİK  
TONSİLLOFARENJİT**

### **AİK 2.ADIM:** Terapötik hedefin belirlenmesi

- **AKUT ROMATİZMAL ATEŞ  
GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ**

Streptokoksik tonsillofarenjit tedavisi ile semptomların şiddeti ve süresi azaltılabilir, bulaşıcılık engellenebilir. Tedavi ile ayrıca akut ve gecikmiş komplikasyonların gelişimi de engellenebilir<sup>2</sup>.

Tedavi ile sağlanabilen yararlar içerisinde terapötik hedef olarak hangisinin seçileceği konusu, bu endikasyonda farklılık göstermektedir. Semptomatik iyileşme terapötik olarak hedeflenmemiştir çünkü daha önce de bahsedildiği gibi enfeksiyon kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) niteliktedir. Antimikrobiyal ilaç kullanımının semptomlarda orta derecede bir azalmaya neden olabildiği ve plasebo ile karşılaştırıldığında ise süre olarak ortalama 16 saatlik bir erken düzelme sağlayabildiği bildirilmiştir<sup>5</sup>. Böyle bir terapötik hedef, antimikrobiyal ilaç kullanımını savunabilmek için yeterli ya da tatmin edici düzeyde değildir.

Grup A beta hemolitik streptokok tonsillofarenjit olgularında yakın temas ile bulaşıcılık oranı %35 olarak saptanmıştır<sup>4</sup>. Bulaşıcılığın önlenmesi, tedaviye başladıktan bir gün sonra hastaların >%80'inde boğaz kültürünün negatifleşmesi yani bakteriyolojik kürün sağlanması ile gerçekleşmektedir<sup>6</sup>. Dolayısıyla bakterinin eradikasyonu ile bulaş da engellenmektedir. Ayrıca bulaşıcılığı önlenmek için izolasyon gibi başka çözümler üretilebileceği için yarar/zarar oranı

değerlendirildiğinde böyle bir terapötik hedef için antimikrobiyal kullanımı tartışmalı da olacaktır.

Streptokoksik tonsillofarenjitte komplikasyonlar süpüratif olan ve süpüratif olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Süpüratif komplikasyonlar, enfeksiyonun yayılımı nedeniyle meydana gelirken süpüratif olmayan komplikasyonlar immünolojik (antijenik) yanıt nedeniyle gelişmektedir. Süpüratif olmayan komplikasyonlar ARA, poststreptokoksik glomerülonefrit, PANDAS (Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar) sendrom olarak sıralanabilir. PANDAS sendromunun antimikrobiyal tedavi ile önlenip önlenemeyeceği net olarak ortaya konulamamıştır. Yedi yaşından küçük hastalar için önemli risk oluşturan poststreptokoksik glomerülonefritin antibakteriyel tedavi ile önlenebilirliği de yine net değildir<sup>2</sup>. Süpüratif komplikasyonların ise antimikrobiyal tedavi ile önlenildiği bilinmektedir<sup>7</sup>.

Bakteri eradikasyonu, alanyazında bu endikasyonda için belirlenmiş ana terapötik hedeftir. Burada alanyazından farklı bir yaklaşım sergilenmekte ve terapötik hedef olarak bakteri eradikasyonu olarak belirlenmemektedir. Burada belirlenen “ARA gelişiminin önlenmesi” terapötik hedefi, dolaylı olarak bakteriyel eradikasyon ile de gerçekleşebilmekle birlikte, bakteri eradikasyonunu en iyi sağlayan antibakteriyel ilacın aynı zamanda ARA gelişimini önlemede en başarılı ilaç olduğuna dair doğrudan veriler bulunmamaktadır. Tonsillofarenjitin kendini sınırlayan (*self-limiting*) nitelikte olması nedeniyle antimikrobiyal tedavi elzem değildir, kendiliğinden iyileşebilmektedir. Bakteri eradikasyonu ile asıl hedeflenen ise hastalığın iyileşmesidir, bu nedenle kendiliğinden iyileşme ihtimali olan bir enfeksiyon hastalığında bakteri eradikasyonu ikincil faydaları nedeniyle yapılabilir ama şart değildir. Ancak rekürren/tekrarlayan/tekrarlayıcı olgularda böyle bir terapötik hedef akılcı olacaktır. Ayrıca, bakteri eradikasyonu birincil olarak hedeflendiğinde, bu hedefe yönelik antimikrobiyal seçimi ile ARA'nın önlenmesi hedefine yönelik antimikrobiyal seçimi arasında farklılıklar bulunabilmesi de bahsedilen nedenden (bakteriyi eradike etme başarısı-ARA'yı önleme başarısı) ötürü mümkün

olabilmektedir. Bakteriyel eradikasyon oranı yüksek olan bir antimikrobiyal, ARA'nın önlenmesinde aynı düzeyde etkililik göstermeyebilir ya da elde veri bulunmayabilir. Aynı şekilde ARA'nın önlenmesinde etkililiği kanıtlanmış bir antimikrobiyal ilaç bakteri eradikasyonu açısından mevcut ilaçlara göre daha zayıf kalabilmektedir. Kendini sınırlayan (*self-limiting*) nitelikteki bir enfeksiyon hastalığı için bakteri eradikasyonunun hedeflenmesinden kalıcı hasar oluşturan (genetik olarak yatkın kişilerde romatojenik GABHS suşları ile<sup>†</sup>) ve önlenabilir bir komplikasyonun gelişimini engellemek daha akılcı olacaktır<sup>4</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	±
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Tonsillofarenjit olgularında ampirik tedavi yapılması konusunda görüş farklılıkları bulunmaktadır. Nedeni ise antimikrobiyal tedavi gerektiren GABHS tonsillofarenjitinin diğer tonsillofarenjit olgularından semptomatik olarak ayrılamaması ve GABHS tonsillofarenjiti olduğu ispatlanmadıkça tedaviye başlanmaması gerektiği düşüncesidir<sup>2,8</sup>. Bu düşüncüyü destekleyen ise antibakteriyel tedavinin kısa bir süre için de olsa geciktirilmesinin ARA gelişme ihtimalini artırmamasıdır<sup>2</sup>. Tonsillofarenjit olgularının tedavisi ile ilgili bir diğer yaklaşım tedaviye ampirik olarak başlanması, kültür sonuçları ile etkenin GABHS olmadığı anlaşıldığında tedavinin bırakılması şeklindedir<sup>4</sup>. Tedaviye ampirik olarak başlanıp gerektiğinde bırakılması sadece maliyet-etkililik açısından dahi ele alındığında akılcı olmayacaktır. Bu konu AİK 4.adımda daha detaylı olarak ele alınacaktır.

Tonsillofarenjitte tedavi, belirli klinik şüphe doğrultusunda etkenin tanımlanmasına yönelik tetkikler öncesinde yapılıyor ise verilen tedavi **ampirik**, etkenin izole edilmesi sonrasında başlanıyor ise **kesin (definitive)** tedavi olarak yapılmaktadır.

<sup>†</sup> Romatojenik GABHS suşları ile enfeksiyonun azalmasıyla eş zamanlı olarak ARA komplikasyonunun görülme sıklığının azalması, ikisi arasında ilişki (korelasyon) olabileceğini düşündürmektedir<sup>18</sup>.

Her iki durumda da bakterinin eradikasyonuna yönelik bir tedavi yapılacağı için bu tedavi aynı zamanda **radikal** bir tedavi olacaktır.

### AİK 3.ADIM: K tedavisinin / ilacının seçilmesi

#### • E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M  
Puanlama:

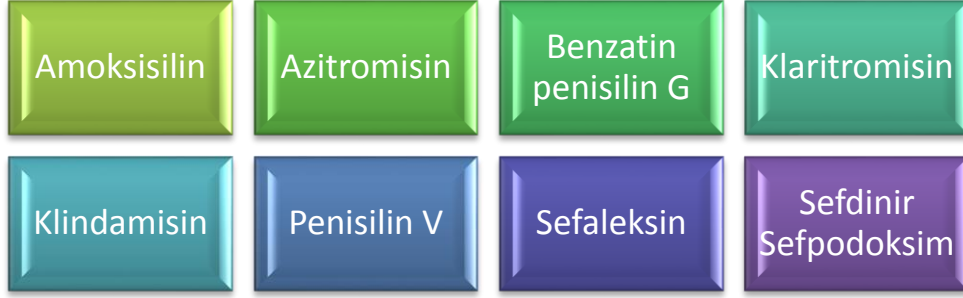
Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

GABHS tonsillofarenjitinde kullanılabilen ilaç grupları:



**X** GABHS tonsillofarenjitinde tetrasiklinler yüksek direnç oranları, sülfonamidler ve florokinolonlar ise GABHS tonsillofarenjitinde etkililiğinin yetersiz olması nedeniyle kullanılmamaktadır<sup>7,9</sup>.

**GABHS tonsillofarenjiti tedavisinde kullanılabilir grup içi ilaçlar\*:**



Burada alanyazın ve rehberde yer alan ilaçlar esas alınarak aynı ilaç grubundan birden fazla ilaca (örneğin makrolidlerden hem azitromisin hem klaritromisin bu listede yer almaktadır.) yer verilmiştir. Çalışma içerisinde kullanıcı tercihinin göre bu ilaçları seçebilir.

ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Benzatin penisilin G	Klaritromisin	Klindamisin	Penisilin V	Sefaleksim	Sefdinir /Sefpodoksim
ARA'yı önleyip önleyememesi									
GABHS eradikasyonunun sağlanması									
Dar spektrumlu olması									
Direnç durumu* (Direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)									
<b>TOPLAM</b>									

Penisilin grubu antibakteriyeller, ARA gelişimini önlediği kanıtlanmış ilaç grubu olması bakımından önem arz etmektedir<sup>10,11</sup>. Bununla birlikte bakteri eradikasyonu bakımından kür oranları sefalosporinlere kıyasla daha düşük kalabilmektedir<sup>4,10</sup>.

Birincil ARA gelişiminin<sup>‡</sup> önlenmesinde kullanılabilecek antibakteriyeller listesinde amoksisilin, azitromisin, benzatin penisilin, klaritromisin, klindamisin, penisilin V ve dar spektrumlu (sefaleksim gibi) sefalosporinler yer almaktadır<sup>12,13</sup>. Yine de ARA'nın önlenmesi açısından penisilin grubu ilaçlar ile karşılaştırılmalı çalışmalara rastlanmamaktadır<sup>2</sup>.

Etki spektrumu açısından sefalosporinler ve makrolidler, penisilinlere kıyasla daha geniş spektrumlu antibakteriyellerdir<sup>7</sup>. Birinci kuşak sefalosporin olan sefaleksim daha dar spektruma sahip iken üçüncü kuşak sefdinir ve sefpodoksim için etki spektrumu genişlemektedir<sup>7</sup>.

Bakteriyel etki spektrumları açısından burada kısa bir bilgilendirme yapılmış olup farmakoloji kaynak kitaplarından ya da ilaç veri tabanlarından daha detaylı bilgiye erişilebilir.

Semptomatik düzelme açısından bakıldığında, sefalosporinler ve makrolidler penisilin tedavisi ile karşılaştırılmış ve klinik olarak aralarında anlamlı bir farklılık ortaya konamamıştır<sup>14</sup>.

Direnç açısından bakıldığında penisiline dirençli GABHS suşu bulunmadığı fakat GABHS'nin penisiline toleransının arttığı (yani daha yüksek dozda penisilin kullanılması gerektiği) bilinmektedir<sup>10</sup>. Buna karşılık GABHS suşlarında artan direnç oranlarının bildirildiği antimikrobiyaller makrolidlerdir<sup>15</sup>.

---

<sup>‡</sup> Birincil ARA, ARA gelişmemiş hastaları, ikincil ARA ise ARA gelişmiş ve sekeli bulunan hastaları ifade etmektedir.

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Benzatin penisilin G	Klaritromisin	Klindamisin	Penisilin V	Sefaleksim	Sefdinir /Sefpodsım
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
TOPLAM									

Alerji bakımından, özellikle penisilinler grubu ilaçlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Penisilin grubu ilaçlara karşı alerji gelişen hastalarda çapraz reaksiyon gelişimi nedeniyle sefalosporinlere karşı da alerji gelişmesi söz konusudur. Bununla birlikte gelişen alerji Ig E aracılı bir reaksiyon olmadığı müddetçe sefalosporinlerin kullanılabilceği de ifade edilmektedir<sup>16</sup>. Penisilin grubu ilaçlara karşı alerji geliştiğinde ve sefalosporin grubu ilaçların da kullanılmadığı durumlarda (örneğin anafilaksi durumu), ilaç listesinde yer alan makrolid grubu antibakteriyeller ve klindamisin kurtarıcı olabilmektedir<sup>2</sup>.

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Benzatin penisilin G	Klaritromisin	Klindamisin	Penisilin V	Sefaleksim	Sefdinir /Sefpodoksim
Her popülasyonda kullanılabilirliği (özellikle çocuk)									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu									
İlaç etkileşimi varlığı									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu									
<b>TOPLAM</b>									

İlaç-Dozlam Tablosu'nda (AİK 4.adımda) da yer aldığı gibi tonsillofarenjit tedavisinde antibakteriyeller kullanım süresi 10 gün kadardır. Sürenin bu kadar uzun tutulmasının nedeni, GABHS eradikasyonunun tam olarak sağlandığından emin olma arzusudur<sup>2,7</sup>. Bazı antibakteriyeller için bu süre beş güne inerken özellikle uyunç sorunu hastalarda benzatin penisilin G uygun bir alternatif olabilmektedir.

Tonsillofarenjitin pediatrik yaş grubunda sıklıkla görülmesi nedeniyle rehberlerde ilaçların tadı ile ilgili bilgiler de yer almaktadır. Amoksisilin, penisilin V gibi oral kullanılabilirliği ve tadı açısından daha iyi olması nedeniyle pediatrik hasta grubunda daha tercih edilebilir olması yönüyle rehberlerde penisilin V'nin yerini alan oral penisilin alternatifi olarak ön plana çıkmaktadır<sup>7</sup>.



Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>15</sup>	
Grup 1 (ACCESS)	Grup 2 (WATCH)
Amoksisilin	Makrolidler (Azitromisin, klaritromisin, eritromisin gibi)
Azitromisin*	Üçüncü kuşak sefalosporinler
Benzatin penisilin	
Sefaleksin	
Klaritromisin*	
Klindamisin	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli <b>YÜKSEK</b> olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Benzatin penisilin G	Klaritromisin	Klindamisin	Penisilin V	Sefaleksin	Sefdinir /Sefpodoksim
Toplam tedavi maliyeti									
<b>TOPLAM</b>									

**İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>17</sup>:**

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Amoksisilin</b> <b>01.03.2018</b>	1000 mg (16 tab): <b>12-14 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>8-10 TL</b>	250 mg/5 ml (80-100 ml): <b>6,5-8 TL</b> 125 mg/ 5ml (80 ml): <b>5 TL</b>	
<b>Azitromisin</b> <b>01.03.2018</b>	500 mg (3 tab): <b>13-14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b> 250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	
<b>Benzatin penisilin G</b> <b>05.06.2018</b>	<b>YOK</b>	<b>YOK</b>	Benzatin penisilin G 2.400.000 IU (1 flakon): <b>11,38 TL</b> Benzatin penisilin G 1.200.000 IU (1 flakon): <b>11,38 TL</b>
<b>Klaritromisin</b> <b>29.03.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>56,45-57,17 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>18,44-44,09 TL</b> 500 mg (7 tab): <b>20,06-25,57 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>23,87-37,00 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>24,54-25,37 TL</b> (ithal ilaç 84,14 TL) 250 mg/5 ml (50 ml): <b>12,27-16,42 TL</b> 125 mg/ 5ml (70 ml): <b>7,15-9,19 TL</b>	
<b>Klindamisin</b> <b>11.06.2018</b>	150 mg (10 caps): <b>10,83-12,34 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Penisilin V</b> <b>05.06.2018</b>	Benzatin penisilin V 1.000.000 IU (24 tab): <b>15,56 TL</b> Penisilin V potasyum 1.200.000 IU (20 tab): <b>25,48 TL</b>	Benzatin penisilin V 400.000 IU/5 ml (160 ml): <b>19,39 TL</b> Benzatin penisilin V 400.000 IU/5 ml (80 ml): <b>11,61 TL</b> Penisilin V potasyum 300.000 IU/5 ml (150 ml): <b>25,47 TL</b>	
<b>Sefaleksim</b> <b>16.06.2018</b>	1000 mg (20 tab): <b>29,49-33,69 TL</b> 1000 mg (16 tab): <b>25,94-26,24 TL</b> 1000 mg (10 tab): <b>16,88 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>17,86 TL</b>	500 mg /5 ml (100 ml): <b>20,56 TL</b> 250 mg /5 ml (100 ml): <b>14,02-16,34 TL</b> 250 mg /5 ml (80 ml): <b>13,39 TL</b>	
<b>Sefdinir</b> <b>15.08.2018</b>	300 mg (20 caps): <b>62,12-123,15 TL</b> 300 mg (10 caps): <b>31,90-54,54 TL</b> 600 mg (10 tab): <b>72,05-97,56 TL</b> 300 mg (20 tab): <b>62,12-115,92 TL</b> 300 mg (10 tab): <b>34,54-58,01 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>67,13-121,87 TL</b> 125 mg/ 5ml (100 ml): <b>29,25-45,43 TL</b>	
<b>Sefpodoksim</b> <b>15.08.2018</b>	400 mg (10 tab): <b>49,47 TL</b> 200 mg (20 tab): <b>39,22-48,13 TL</b> 200 mg (15 tab): <b>27,38-30,11 TL</b> 200 mg (14 tab): <b>27,55-33,74 TL</b> 100 mg (20 tab): <b>24,11 TL</b> 100 mg (10 tab): <b>12,12 TL</b>	100 mg/5 ml (100 ml): <b>26,94-44,21 TL</b> 50 mg/ 5ml (100 ml): <b>18,63 TL</b> 40 mg/ 5ml (100 ml): <b>13,68 TL</b>	

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

## K İlaç Listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Amoksisilin						
Azitromisin						
Benzatin penisilin G						
Klaritromisin						
Klindamisin						
Penisilin V						
Sefaleksim						
Sefdinir						
Sefpodoksim						

### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Akut streptokoksik tonsillofarenjit olguları, gerek “boğaz ağrısı<sup>§</sup>” gerekse tonsillofarenjit olguları içerisinde antibakteriyel tedavi alması gereken yegane grubu oluşturmaktadır. Bununla birlikte GABHS etkenli tonsillofarenjit tanısının klinik olarak koyulmasında zorluklar yaşanmaktadır.

<sup>§</sup> Klinik tanı ve tedavi rehberleri, bu endikasyonu tonsillit/farenjit/tonsillofarenjit gibi ele almaktan ziyade kapsamı genişleterek (yakın komşuluk nedeniyle enfeksiyonların ayırt edilememesi ya da ayırt edilmesinin farmakolojik tedavi açısından özellik teşkil etmemesi nedeniyle) semptom özelinde ele almayı tercih etmektedir, bu semptom “akut boğaz ağrısı” olarak belirlenmiştir.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Tonsillofarenjit tanısı alan hastaların yarısından fazlasına (pediatrik hasta grubunun >%50'sine, erişkin hastaların ise %64'üne) antibakteriyel ilaç reçete edilmektedir. GABHS prevalansı ise pediatrik hastalar için %15-36, erişkin hastalar için ise %10-14 olarak bildirilmiştir. Tonsillofarenjit tanısında antibakteriyel ilaç kullanım oranı, antibakteriyel kullanma endikasyonu olan hasta miktarının çok üzerindedir.

18-20

Viral-bakteriyel (burada kastedilen bakteriyel etken GABHS'dir) tonsillofarenjit ya da akut boğaz ağrısında viral-bakteriyel ayrımı kısmen semptomlar aracılığıyla yapılabilir olsa da esas olarak mikrobiyolojik tetkikler ile saptanması gerekmektedir. Semptomlar açısından bakıldığında ani başlaması, yüksek ateş ve boğaz ağrısının eşlik etmesi; öksürük, burun akıntısı/rinit ve konjonktivitinin ise yokluğu GABHS tonsillofarenjiti lehinedir<sup>21</sup>.

Mikrobiyolojik tetkiklerin hiç yapılamadığı ya da sadece bir kısmının yapılabildiği durumlarda, erişkinler için "Centor Kriterleri", tartışmalı (pediatrik hastaların ayırıcı tanısında çok da etkin olmadığı düşünülmektedir.) da olsa çocuklar için "Modifiye Centor/McIsaac Kriterleri" kullanılarak klinik skorlama yapmak suretiyle antimikrobiyal tedavi uygulanacak hastalara karar verilebilmektedir<sup>10,21</sup>.

**Centor Kriterleri:** Ateş, ağrılı anterior servikal lenfadenopati (LAP), tonsillerde eksüda ve öksürük olmayışı.

Centor kriterleri'ne bakılarak antimikrobiyal tedavi kararının nasıl verileceği diğer bir ifadeyle hangi hastaların antimikrobiyal tedavi alması gerektiğinin saptanması önemlidir. Yalnızca tüm kriterlerin pozitif olduğu (4+) hastalarda antimikrobiyal tedavi kararı hemen alınabilir iken iki (2+) ve üç kriter pozitif (3+) olgularda imkan var ise hızlı antijen tanı testi\*\* yapılması gerekmektedir. Erişkinlerde hızlı antijen tanı

\*\* Hızlı antijen tanı testi, GABHS ayırımının yapılmasını sağlayan Lancefield grup A antijeninin tanınması presibine dayanmaktadır<sup>5</sup>. Hızlı antijen testlerinin kullanımı, farmakolojik tedavi alması gereken hastaları belirlemesi açısından önem arz ettiği için toplam maliyeti (tanı+tedavi) dramatik

testi negatif ise GABHS olmadığı düşünülür, nedeni ise hastalığın insidansının ve ARA riskinin erişkinlerde düşük olmasıdır. Hızlı antijen tanı testi yapılamıyor ise;

iki kriter pozitif (2+) olgularda epidemiyolojik ve diğer klinik özelliklere göre antimikrobiyal tedavi kararı alınır.

Üç kriter pozitif (3+) olgularda antimikrobiyal tedavinin verilmesi yönünde karar alınmaktadır<sup>21</sup>.

Centor Kriterleri ve GABHS tonsillofarenjit olgularının değerlendirilmesi<sup>5,21</sup>:

Centor kriter skoru	GABHS olma olasılığı	Hızlı antijen testi önerisi	Önerilen yaklaşım
≤1	0 için ~%2.5 1 için ~%6-7	Gerek yok.	Antimikrobiyal tedavi önerilmez-tedaviye gerek yok.
2	~%15	Mümkünse hızlı antijen testi yapılır.	Hızlı antijen testi sonucuna göre antimikrobiyal tedavi kararı alınır. Hızlı antijen testi yapılamıyorsa <b>epidemiyolojik ve klinik özelliklere bakılarak</b> antimikrobiyal tedavi kararı alınır.
3	~%30-35	Mümkünse hızlı antijen testi yapılır.	Hızlı antijen testi sonucuna göre antimikrobiyal tedavi kararı alınır. Hızlı antijen testi yapılamıyorsa <b>doğrudan</b> antimikrobiyal tedavi kararı alınır.
4	~%50-60	Gerek yok.	Antimikrobiyal tedavi

olarak düşürmekte (yaklaşık %50 oranında), gereksiz antimikrobiyal kullanımını önleyerek hastayı olası yan etkilere karşı korumakta ve böylece ilaç kullanımında akılcılığın sağlanması adına katkı sağlamaktadır<sup>28</sup>. GABHS için hızlı antijen tanı testi, birinci basamak sağlık kurumlarında yaygınlaştırılmaya çalışılmaktadır, bu testin bulunduğu birinci basamak sağlık kurumları da mevcuttur.

Modifiye Centor/ Mclsaac Kriterleri<sup>5</sup>: Ateş öyküsü ya da 38°C ateş (+1 puan), öksürük yokluğu (+1 puan), anteritor servikal LAP (+1 puan), tonsillerde eksüda/şişlik (+1 puan), yaş <15 (+1 puan), 15-44 yaş arası (0 puan), yaş ≥45 (-1 puan).

Modifiye Centor Kriterleri ve GABHS tonsillofarenjit olgularının değerlendirilmesi<sup>5,22</sup>:

Modifiye Centor/ Mclsaac kriter skoru	GABHS olma olasılığı	Hızlı antijen testi ± boğaz kültürü önerisi	Önerilen yaklaşım
≤1	%1-%10 (0 puan için %1-2.5, 1 puan için %5-10)	Gerek yok.	Antimikrobiyal tedavi önerilmez- tedaviye gerek yok.
2-3	~%11-%35 (2 puan için %11-17, 3 puan için %28-35)	Kültür alınır	Kültür sonucu pozitif ise antimikrobiyal tedavi kararı alınır.
4-5	~>%50	Kültür alınabilir, alınmayabilir.	Antimikrobiyal tedavi

Akut boğaz ağrısını değerlendirmek için kullanımı önerilen bir diğer skorum sistemi FeverPAIN olarak bilinmektedir.

FeverPAIN kriterleri<sup>23</sup>:

**Fever:** Son 24 saatte ateş görülmesi,

**P:** Pürülans (açıkla)

**A:** *Attend rapidly*, hızlı başlangıç (≤3 gün)

**I:** İnflame tonsiller (tonsillerde iltihabi bulguların görülmesi)

**N:** *No cough/coryza*, öksürük ya da rinit olmaması

FEVERPAIN skoru ve GABHS tonsillofarenjit olgularının değerlendirilmesi<sup>23,24</sup>:

FEVERPAIN skoru	GABHS olasılığı	Önerilen yaklaşım
≤1	%13-18	<b>X-HAYIR (NO antibiotics)</b> Antimikrobiyal tedavi önerilmez-tedaviye gerek yok.
2-3	%34-40	<b>BEKLE (Delayed antibiotic prescription)</b> Eğer mümkün ise antimikrobiyal ilaç kullanımının geciktirilmesi, hastanın 3 gün gözlenmesi, buna istinaden antimikrobiyal ilaç verilir verilmeyeceğine karar verilmesi önerilir.
>4	%62-65	<b>KULLAN (Immediate antibiotic prescription)</b> Antimikrobiyal tedaviye başlanması önerilir.

Antimikrobiyal tedavinin doğrudan endike olmadığı ama göz önünde bulundurulması gereken durumlar<sup>25</sup>:

- Salgın durumları
- Akut romatizmal ateş öyküsü bulunan kişi ya da aile öyküsünde ARA bulunması
- Kişinin ya da ailenin GABHS enfeksiyonu endişesinin fazla olması
- Kronik GABHS taşıyıcısı olması nedeniyle tonsillektomi kararı verilen hastalar

olarak bildirilmiştir.

**POPI:** Alerji açısından sorunu teşkil etmeyen hastalarda streptokoksik boğaz ağrısında amoksisilin harici bir ilacın ilk tercihte yer alması **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

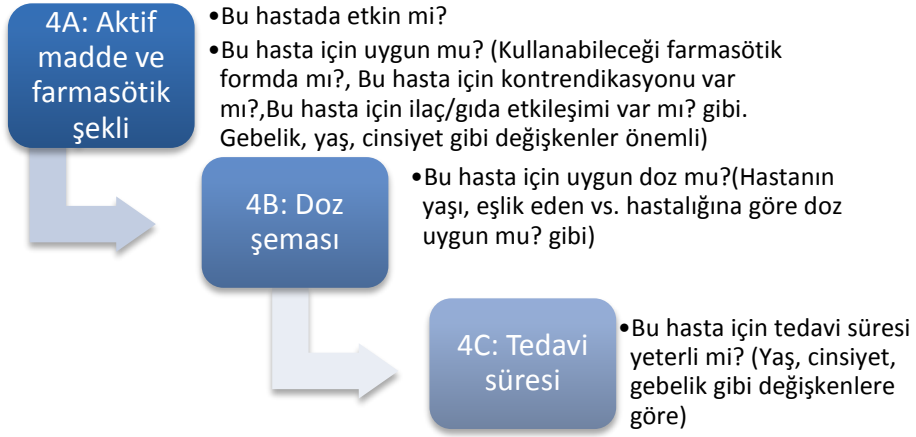
Etkili amoksisilin dozu streptokok için 50 mg/kg/gün'dür.

Boğaz ağrısı olan < 3 yaş çocuklarda, hızlı antijen testi olmaksızın antimikrobiyal ilaç başlanması **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Nazofarenjit ya da boğaz ağrısı olan < 3 yaş çocuklarda antibakteriyel ilaç kullanımı **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Nazofarenjit ya da streptokoksik boğaz ağrısında kortikosteroid verilmesi **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışıdır.

Amoksisilin oral süspansiyonlarındaki dozlara **DİKKAT EDİLMESİ** gerekmektedir.



### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>2,7,27</sup>:

İlaç	Dozlam
<b>Amoksisilin</b>	50 mg/kg/gün, günde bir defa (en fazla 1000 mg olacak şekilde) ya da hesaplanan doz ikiye bölünerek (25 mg/kg'dan her doz) 12 saatte bir (her doz en fazla 500 mg olacak şekilde), 10 gün
<b>Azitromisin</b>	12 mg/kg/gün, günde bir defa (günlük doz en fazla 500 mg olacak şekilde), beş gün
<b>Benzatin penisilin G (i.m.)</b>	<27 kg için 600.000 U, ≥27 kg için 1.200.000 U, tek doz
<b>Klaritromisin</b>	Her doz 7.5 mg/kg'dan hesaplanarak 12 saatte bir (her bir doz 250 mg'yi aşmayacak şekilde), 10 gün
<b>Klindamisin</b>	Her doz 7 mg/kg'dan hesaplanarak 8 saatte bir (her bir doz 300 mg'yi geçmeyecek şekilde), 10 gün
<b>Penisilin V</b>	Çocuklarda 250 mg, 12 saatte bir; adolesanlarda 250 mg, 6 saatte bir; erişkinlerde 500 mg, 8 ya da 12 saatte bir, 10 gün
<b>Sefaleksim</b>	30 mg/kg/gün, günde bir defa, 10 gün
<b>Sefdinir</b>	Her doz 7 mg/kg'dan hesaplanarak 12 saatte bir, 5-10 gün
<b>Sefpodoksim</b>	Her doz 5 mg/kg'dan hesaplanarak 12 saatte bir, 5-10 gün

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Analjezik veya antipiretik ilaçların lüzum halinde kullanılması (Yüksek ateşin kontrolü için ya da semptomlar şiddetli ise) ve çocuklarda aspirin kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

Kortikosteroidlerin de kullanımından kaçınılmalıdır (yalnızca solunum yollarını tıkayacak büyüklüğe ulaşan yani tehlike arz edecek boyuta ulaşan tonsillerin boyutunu küçültmek için kortikosteroid kullanılabilir.).

5,7



**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Streptokoksik tonsillofarenjitte antibakteriyel tedavi ile semptomatik iyileşme, bulaşıcılığın ortadan kalkması, ARA gelişiminin ve süpüratif komplikasyonların önlenmesi beklenmektedir. Antibakteriyel tedavi ile semptomatik düzelmenin üçüncü-dördüncü günde görülebileceği bildirilmektedir<sup>4</sup>. Tedaviye başladıktan bir gün sonra bulaşıcılığın ortadan kalktığı düşünülmektedir<sup>10</sup>.

Hastalarda semptomatik iyileşme gerçekleşir ise bakteri eradikasyonun sağlanıp sağlanmadığının kontrol edilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte ARA hikayesi olan hastalarda, ARA ya da poststreptokoksik glomerülo nefrit gelişimi ile seyreden salgın esnasında enfekte olan kişilerde ve bulaş yoluyla enfeksiyon gelişen kişilerde kontrol testi yapılması önerilmektedir<sup>2</sup>. Bu kişiler test edildiklerinde GABHS açısından pozitif çıkarsa tedavi tekrarı önerilmektedir<sup>2</sup>. Yeni durumda hastaya verilecek tedavi, hastanın önceki tedavisine istinaden değişebilmektedir. Penisilin grubu ile tedavi edilmiş olan hastanın yeni tedavisinde beta laktamaz eklenmesi ya da birinci kuşak sefalosporinlere geçilmesi, sefalosporin grubu ilaç alan bir hastada ise bir üst kuşak sefalosporine geçilmesi gibi değişiklikler yapılabilmektedir<sup>4</sup>.

Klinik iyileşmenin görülmediği hastalarda eğer tedavi ampirik olarak başlandı ise tanıdan emin olunması gerekmektedir. Eğer etken izole edildi ise tedavi başarısızlığı süpüratif komplikasyon gelişimine, taşıyıcılığa ya da verilen K ilacı göz önüne alınarak dirence atfedilebilir<sup>4</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Toprak, M. *Tonsillit ve Farenjitler*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 43–72 (2000).
2. Pichichero, M. E. Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis. *UpToDate*. 1–14 (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-pharyngitis>> (son erişim tarihi: 03.01.2018).
3. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
4. Pichichero, M. E. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis. *UpToDate*. 1–20 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-tonsillopharyngitis>> (son erişim tarihi: 30.11.2017).
5. Windfuhr, J. P., Toepfner, N., Steffen, G., Waldfahner, F. & Berner, R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **273**, 973–987 (2016).
6. Snellman, L. W., Stang, H. J., Stang, J. M., Johnson, D. R. & Kaplan, E. L. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics* **91**, 1166–70 (1993).
7. Shulman, S. T. *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group a streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* **55**, 1–17 (2012).
8. National Institute For Health and Care Excellence. *Respiratory tract infections ( self- limiting): prescribing antibiotics*. NICE CG69 (2008).
9. Yuniar, C. T., Anggadiredja, K. & Islamiyah, A. N. Evaluation of rational drug use for acute pharyngitis associated with the incidence and prevalence of the disease at two community health centers in Indonesia. *Sci. Pharm.* **85**, (2017).
10. Yıldız, İ. & Ünüvar, E. Çocuklarda streptokoksik tonsillofarenjit. *ANKEM Derg.* **26**, 100–103 (2012).
11. Wannamaker, L. W. *et al.* Prophylaxis of acute rheumatic fever: By treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am. J. Med.* **10**, 673–695 (1951).
12. Zühlke, L. J. & Karthikeyan, G. Primary prevention for rheumatic fever: progress, obstacles, and opportunities. *Glob. Heart* **8**, 221–226 (2013).
13. Armstrong, C. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Am. Fam. Physician.* **81**, 346–359 (2010).
14. van Driel, M. L., De Sutter A. I. M., Habraken, H., Thorning, S. & Christiaens, T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10**, CD004406. (2010).
15. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. *WHO Policy Perspect. Med. Sel. Essent. Med.* 21th edition (2017).
16. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition **1**, (2009).

17. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
18. Wald, E. R. Group A streptococcal tonsillopharyngitis in children and adolescents: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. 1-19 (2017). at <<https://www.uptodate.com/contents/group-a-streptococcal-tonsillopharyngitis-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis>> (son erişim tarihi: 30.11.2017)
19. Linder, J. A., Bates, D. W., Lee, G. M. & Finkelstein, J. A. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* **294**, 2315 (2005).
20. Steinman, M. A. *et al.* Changing Use of Antibiotics in Community-Based Outpatient Practice , 1991–1999. *Ann. Intern. Med.* **138**, 525-533 (2003).
21. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği. *Tonsillofarenjit tanı ve tedavi algoritması* at <<http://kbb.org.tr/tr/files/download/p1c544a3ml5ra1i641j4d16v41v6.pdf>>
22. Mclsaac, W. J., Kellner, J. D., Aufricht, P., Vanjaka, A. & Low, D. E. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in child and adults. *JAMA*. **291**, 1587–1595 (2004).
23. Public Health England: Management of Infection Guidance for Primary Care for Consultation and Local Adaptation. *FeverPAIN Score : Acute sore throat*. (2016).
24. Little, P. *et al.* Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: Identifying clinical variables associated with Lancefield group A  $\beta$ -haemolytic streptococci and Lancefield non-Group A streptococcal throat infections from two cohorts of patients presenting with an acu. *BMJ Open* **3**, 1–7 (2013).
25. Randel, A. & Infectious Disease Society of America. IDSA Updates Guideline for Managing Group A Streptococcal Pharyngitis. *Am. Fam. Physician* **88**, 338–340 (2013).
26. Prot-Labarthe, S. *et al.* POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* **9**, (2014).
27. Omnicef (Cefdinir): side effects, interactions, warning, dosage & uses. at <[https://www.rxlist.com/omnicef-drug.htm#indications\\_dosage](https://www.rxlist.com/omnicef-drug.htm#indications_dosage)>
28. Di Muzio, F., Barucco, F. & Guerriero, F. Diagnosis and treatment of acute pharyngitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **20**, 4950–4954 (2016).

## 23.ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI- RİNOSİNÜZİT

**Hastalığın tanımı:** Sinüzit, yüzde bulunan sinüslerin (paranasal sinüslerin) yüzeyini kaplayan mukozanın, rinit ise burun içi mukozanın iltihabıdır. Sinüzit ve rinit tek tek ele alınabildiği gibi, komşuluk nedeniyle ya da daha doğru bir ifadeyle birbiriyle iç içe olması nedeniyle ve riniti takiben sinüzit olması ya da her ikisinin beraber iltihaplanma durumunun sık görülmesine nedeniyle “rinosinüzit” olarak beraber de ele alınabilmektedir<sup>1</sup>.

Komplike olmayan rinosinüzit ifadesi ise, iltihabın burun ve paranasal sinüsler ile sınırlı kaldığı; oftalmik, nörolojik ya da yumuşak dokuların dahil olmadığı durumdur<sup>2</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Rinosinüzit, belirtilerin süresine göre akut (4 haftadan kısa), subakut (4-12 hafta arası) ve kronik (12 haftadan uzun, akut alevlenmeler görülebilir, görülmeyebilir.) olarak sınıflandırılabilir ve bu sınıflama klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır<sup>3</sup>. Bu sınıflamadan yola çıkarak, daha detaylı sınıflandırmalar yapılmıştır. Rinosinüzit nedenine göre, belirti süresinden bağımsız olarak bakteriyel, viral, fungal ve alerjik olarak sınıflanabilmektedir.

Akut rinosinüzit etkene göre bakteriyel ve viral olarak iki temel alt gruba ayrılabilir. Fungal rinosinüzit ise daha çok alerjik rinosinüzit ile birleştirilerek “alerjik fungal rinosinüzit” olarak ifade edilmektedir. Akut rinosinüzitin ayrıca bir sene içinde dört ve üzeri sıklıkta görülmesine istinaden tekrarlayan (rekürren) akut rinosinüzit olarak alt bir sınıflama da yapılabilmektedir<sup>3</sup>. Klinik çalışmalara rehberlik etmesi adına rinosinüzitin; akut farzedilen (*presumed*) bakteriyel rinosinüzit, polibin eşlik ettiği kronik rinosinüzit, polibin eşlik etmediği rinosinüzit ve klasik alerjik fungal rinosinüzit olarak dört alt gruba ayrılmasını öneren yayınlar da mevcuttur<sup>4</sup>. Rinosinüzit için yapılmış olan bu sınıflandırmaları birleştirmek suretiyle daha sınırlandırılmış endikasyonlar oluşturmak mümkündür.

**Kapsam:** Rinosinüzit, Ulusal ÇEP’te üst solunum enfeksiyonları içerisinde ayrılaştırılarak ayrı bir başlık halinde ele alınmıştır. Ulusal ÇEP’te TT ve K grubu içerisinde yer alan bir endikasyondur<sup>5</sup>. Enfeksiyon hastalıklarının ele alınması nedeniyle burada enfeksiyöz etkenlerle gelişen rinosinüzlere yer verilecektir. Etken bakımından ele alındığında rinosinüzitler; viral, bakteriyel ve fungal olarak karşımıza çıkmaktadır. Viral rinosinüzitlerde antiviral kullanımın olmaması, destek tedavisinin önerilmesi nedeniyle kapsamda ayrı olarak yer verilmesine gerek duyulmamıştır. Fungal (ya da alerjik fungal) rinosinüzitlerde ise, gerek tanı koyma gerekse tedavi seçenekleri açısından birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında daha nitelikli sağlık kuruluşları ve hekimlik düzeyinde de cerrahi müdahale gerektirebilmesi nedeniyle burada kapsama alınamamıştır. Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınması planlanan endikasyon “**komplike olmayan akut bakteriyel rinosinüzit (komplike olmayan ABRS)**” olarak belirlenmiştir.

## **KOMPLİKE OLMAYAN AKUT BAKTERİYEL RİNOSİNÜZİT**

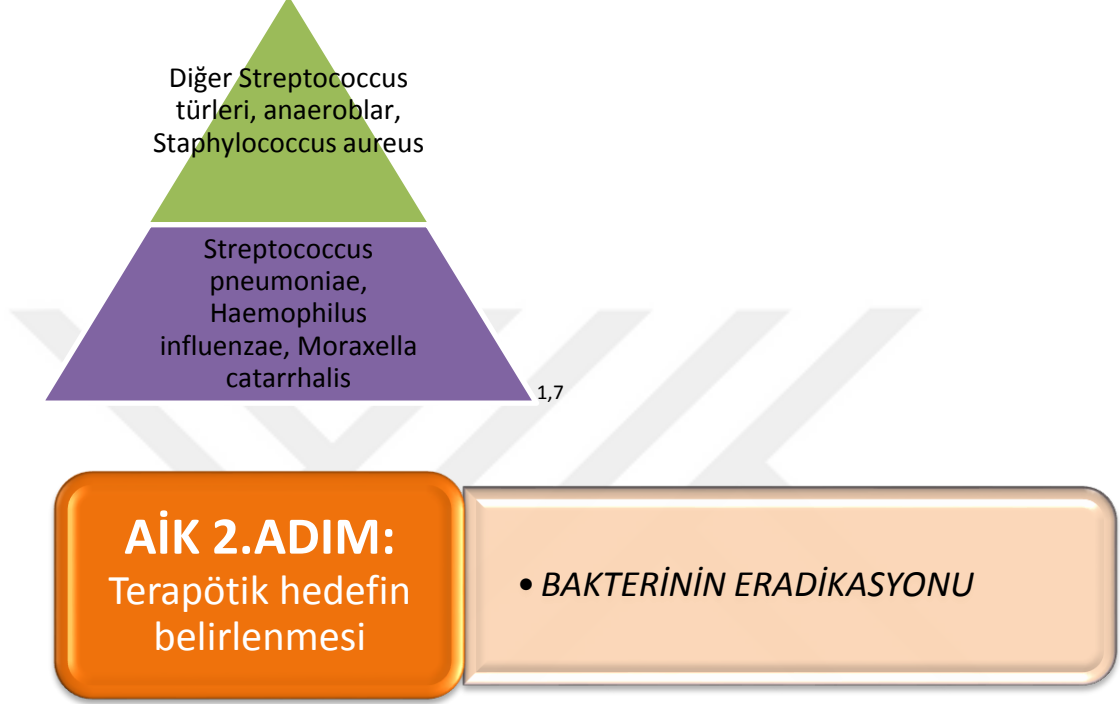
**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• **KOMPLİKE OLMAYAN AKUT  
BAKTERİYEL RİNOSİNÜZİT\***

\*Kısaca ABRS olarak bahsedilecektir.

**Akut bakteriyel rinosinüzitte etkenler:** Akut bakteriyel rinosinüzite neden olan etkenlerin saptanmasında altın standart kültürdür. Etkenin izolasyonu için örnek, sinüsün iğne ile delinmesi (*sinus puncture*) aracılığıyla sinüs içeriğinin aspire edilmesiyle elde edilmektedir<sup>6,7</sup>. İzole edilen etkenler, erişkin ve çocuklarda değişmekle birlikte, *S.pneumoniae* her iki grupta da en sık saptanan etken olarak ön plana çıkmaktadır (Akut OM’de de olduğu gibi, aşılama nedeniyle etkenin sıklığının azaldığı ve ikinci sıklıkta yer alan etken olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur<sup>6</sup>). Tiplendirilmemiş *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*, diğer sık görülen etkenler arasında

yer almaktadır. M.catarrhalis'in saptanma sıklığı, pediatrik hastalarda erişkin hastalara göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Diğer streptokok türleri, anaeroblar ve S.aureus da yine rinosinüzit hastalarında saptanan, nadir görülen etkenlerdir<sup>7</sup>.



Terapötik hedef, bakterilerin enfeksiyon alanından (sinüs ve burun mukozası) eradikasyonudur. Ayrıca ikincil terapötik hedefler, semptomatik iyileşmeyi hızlandırma ve böylece hayat kalitesini artırmak olarak belirlenebilir<sup>2</sup>. Birincil terapötik hedef, ikincil terapötik hedeflere de ulaşabilmeyi sağlaması açısından anlamlıdır.

Terapötik hedef ve bu hedefin farmakolojik tedaviyi belirleyiciliği konusuna dikkat çekmek amacıyla, bu endikasyonda rehberlerin bir kısmında da ilk öneri olarak kendine alan bir yaklaşımdan bahsetmek yerinde olacaktır. Akut bakteriyel rinosinüzitte belirlenmesi muhtemel terapötik hedeflerden biri iltihabı azaltmak olacaktır. Terapötik hedef olarak 'iltihabı azaltmak' belirlendiğinde, farmakolojik tedavide kullanılacak birincil ilaç grubu antibakteriyeller değil antiinflamatuvar

özelliik gösteren intranasal kortikosteroidler\* olacaktır. Bu nedenle terapötik hedef-farmakolojik ilaç grubu ilişkisi iyi belirlenmelidir.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Akut bakteriyel rinosinüzitte tanı **linik** olarak konulmaktadır<sup>1†</sup>. Bu nedenle yapılacak tedavi **ampirik** olacaktır. Ampirik olarak yapılan bu tedavi, terapötik amaç doğrultusunda etkenin eradikasyonuna yönelik olduğu için küratif olan **radikal** tedavi kapsamına girmektedir.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

E-G-U-M

Puanlama:

Puan %	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam

\* İntranasal kortikosteroidler, ödemi azaltarak sinüslerin obstrüksiyonunu önlemek suretiyle nazal drenajı artıracak ve böylece sinüsler ventilasyonu sağlanabilecektir<sup>15</sup>.

† Altın standart tanı yönteminin invazif prosedür içermesi nedeniyle rutin yapılmamakta; ancak yapılan ilk tedavide başarısızlık var ise yapılmaktadır<sup>6,19</sup>.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Belirlenen terapötik hedef "bakterinin eradikasyonu"dur. Bu nedenle bazı klinik rehberlerde önerilen intranasal kortikosteroidler bu terapötik hedefin içerisinde değerlendirilebilecek bir ilaç grubu değildir.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Seçilecek antimikrobiyal ajan *S.pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M.catarrhalis*'e etkili olmalıdır.

### Akut bakteriyel rinosinüzitte kullanılabilir ilaç grupları:



Florokinolonlarla ilgili olarak, florokinolonların yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli bir antibakteriyel ilaç grubu olması ve bu antibakteriyel ilaç grubunun yaygın kullanımının direnç gelişimine yol açabilecek olması nedeniyle bu ilaçların yalnızca penisilin alerjisi durumunda kullanımı önerilmektedir<sup>7</sup>.



### Akut bakteriyel rinosinüzitte kullanılabilir grup içi ilaçlar:



ETKİLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisisiklin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Sefuroksim		
Etki spektrumunun olası/hedeflenen etkenleri kapsayıp kapsamaması									
Öngörülen klinik efikası									
Dar spektrumlu olup olmaması									
Direnç durumu* (Direnc olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)									
<b>TOPLAM</b>									

Klinik iyileşme açısından ABRS’de kullanılan antibakteriyellerin karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde, aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır<sup>2</sup>.

Florokinolonlar, penisilin alerjisi durumunda bazı rehberlerde kullanımı önerilen antibakteriyellerden biridir<sup>2</sup>. Doksisisiklin ve ko-trimoksazol penisilin alerjisi durumunda bazı rehberlerde kullanımı önerilen antibakteriyellerden olup S.pneumoniae ve H. İnfluenzae kapsama açısından yetersiz olabilmektedir<sup>8</sup>. Penisilin alerjisi durumunda hangi antibakteriyel ajanın tercih edilmesi konusu, rehberlerde fikir birliğine varılmamış bir husus olarak dikkati çekmektedir. Bu durumu zorlaştıran ana etmen ise direnç ile ilgili durumdur. Rehberlerde önerilen

antibakteriyelerin bir kısmı, özellikle *S.pneumoniae* direnci nedeniyle etkililik konusunda sorunlar oluşturmakta<sup>2,8</sup> iken bir kısmı ise etkili olmasına rağmen direnç gelişme potansiyeli yüksek antibakteriyellerden (örneğin florokinolonlar)<sup>2,9</sup> olması nedeniyle, olguların 2/3'ünün kendiliğinden iyileştiği<sup>8,10</sup> bir enfeksiyon hastalığında kullanımı açısından sorunlar oluşturan bir diğer durumdur.

Akut bakteriyel rinosinüzitte neden dar spektrumlu antibakteriyel tercih edilmesi gerektiği ve bunun neden önemli olduğu konusuna vurgu yapılması önemlidir. Öncelikle ABRS'de rehberler tarafından da hedeflenen üç bakteriyel etken söz konusudur. Tercih edilecek antibakteriyelin bu üç bakteriyi kapsayacak şekilde seçilmesi hem akılcıdır hem de yeterlidir. Dar spektrumlu antibakteriyel ilaç seçmenin bir diğer akılcı yönü ise antibakteriyellere karşı gelişen direnç hususunda duyarlı olunması ve tedavi edilmesi kolay enfeksiyon hastalıkları için tedavi edilmesi güç ve mortalitesi yüksek enfeksiyon hastalıklarında kullanılmak üzere ayrılmış antibakteriyel ilaçların feda edilmemesinin gerekliliğidir.

Akut bakteriyel rinosinüzit için, güncel antibiyotik direnç verileri ve antibakteriyel ilaç önerileri bilgileri toplanarak SAHP (The Sinus and Allergy Health Partnership) tarafından klinik efikasi öngörülerinin hesaplandığı bir tablo oluşturulmuştur. Klinik efikasi öngörülerini, matematik model kullanılarak hesaplanmış ve yapılan bu hesapta bakteriyel enfeksiyon olasılığı, kendiliğinden iyileşme oranları, patojenlerin dağılımı ve antibakteriyellerin *in vitro* aktiviteleri göz önüne alınmıştır<sup>8</sup>. Burada dikkat edilmesi gereken husus *in vitro* etkililiğin klinik etkililik ile eşdeğer tutulmaması ve klinik etkililiği yansıtmayabileceğinin bilinmesidir. Ayrıca bu tabloda yer alan etkililik, belirtildiği gibi hesaplama yoluyla elde edilmiş ve antibakteriyellerin *in vitro* ortamdaki etkililiklerinden başka ölçütler de bu hesaba dahil edilmiştir. Hesaplanmış klinik efikasiler arasında büyük farklılıkların bulunmaması ve klinik rehberlerin önerileriyle çelişmemesi nedeniyle yalnızca fikir vermesi açısından burada tablo olarak yer verilmiştir.

İlaçlar	Doz/sıklık	Hesaplanmış klinik etkililik/efikasi <sup>8</sup>
Amoksisilin	500 mg 8 saatte bir, 875 mg 12 saatte bir	% 88
Ko-amoksilav	500 mg 8 saatte bir, 875 mg 12 saatte bir	% 91
Sefpodoksim	200 mg 12 saatte bir	% 87
Sefuroksim	250 mg veya 500 mg 12 saatte bir	% 85
Sefdinir	300 mg günde tek doz	% 83
Ko-trimoksazol	160 mg'dan 800 mg'ye kadar 12 saatte bir	% 83
Doksisiklin	100 mg 12 saatte bir	% 81
Azitromisin	İlk gün 500 mg olmak üzere ikici günden beşinci güne kadar 250 mg	% 77
Klaritromisin	250 mg veya 500 mg 12 saatte bir	% 77

8

GÜVENLİLİK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisiklin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Sefuroksim		
Ciddi, hayatı tehdit eden yan etkiler									
İlaç kesilmesini gerektiren yan etki									
İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ve sıklığı									
Alerji durumu*									
<b>TOPLAM</b>									

**POPI:** Alerji açısından sorunu teşkil etmeyen hastalarda akut sinüzitte amoksisilin harici bir ilacın ilk tercihte yer alması **UYGUN OLMAYAN** reçeteleme davranışdır.

Etkili amoksisilin dozu, pnömokok için 80-90 mg/kg/gün, streptokok için 50 mg/kg/gün'dür\*.

Amoksisilin oral süspansiyonlarındaki dozlara **DİKKAT EDİLMESİ** gerekmektedir.

11

UYGUNLUK (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisiklin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksaazol	Sefuroksim		
Her popülasyonda kullanılabilmesi									
Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması durumu									
İlaç etkileşimi varlığı									
Farmasötik formülasyona ait kolaylaştırıcı faktörler (kullanım kolaylığı, tadı, farmasötik formülasyon çeşitliliği)									
Doz aralığı (günde kaç defa kullanılacağı) ve tedavi süresi									
Kontrendike olduğu durumlar									
DSÖ antibakteriyel yönetim çizelgesine uygunluğu									
<b>TOPLAM</b>									

Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaç Listesi Mart 2017 <sup>9</sup>	
Grup 1 (ACCESS)	Grup 2 (WATCH)
Amoksisilin	Florokinolonlar
Ko-amoksilav	Makrolidler (azitromisin, eritromisin, klaritromisin gibi)
Doksisiklin	
Ko-trimoksaazol	
Azitromisin*	
*Grup 2'de de yer alan antibakteriyeller	
<b>Grup 1:</b> Endikasyon için birinci ya da ikinci tercih olabilecek potansiyelde, kolayca ulaşılabilen, kalite güvencesi olan antibakteriyeller	
<b>Grup 2:</b> Direnç gelişme potansiyeli YÜKSEK olan antibakteriyeller. Sadece seçili endikasyonlar için birinci ya da ikinci tercih ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir.	

MALİYET (Karşılaştırmalı yapınız)	Puan %	Amoksisilin	Azitromisin	Doksisiklin	Ko-amoksilav	Ko-trimoksazol	Sefuroksim		
Toplam tedavi maliyeti									
<b>TOPLAM</b>									

### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>12</sup>:

İlaçlar	Oral tablet, kapsül (tane/kutu)-(TL)	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Amoksisilin</b> <b>01.03.2018</b>	1000 mg (16 tab): <b>12-14 TL</b> 500 mg (16 tab): <b>8-10 TL</b>	250 mg/5 ml (80-100 ml): <b>6,5-8 TL</b> 125 mg/ 5ml (80 ml): <b>5 TL</b>	
<b>Azitromisin</b> <b>01.03.2018</b>	500 mg (3 tab): <b>13-14 TL</b> 500 mg (2 tab): <b>10,68 TL</b> 250 mg (6 tab): <b>13,67 TL</b>	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	
<b>Doksisiklin</b> <b>06.06.2018</b>	100 mg (14 caps): <b>6,97-7,81 TL</b>	<b>YOK</b>	
<b>Ko-amoksilav</b> <b>03.06.2018</b>	1 g (875 mg+125mg) (14 tab): <b>14,02 TL</b> 1 g (875 mg+125mg) (10 tab): <b>11,24-13,64 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (14 tab): <b>13,56 TL</b> 625 mg (500 mg+125mg) (10 tab): <b>10,37-11,80 TL</b> <b>Toz-(YDi) 400mg/57mg (20 poşet):</b> <b>16,01 TL (10 poşet): 8,04 TL</b>	600 mg+42.9 mg/5 ml (150 ml): <b>40,43-41,67 TL</b> 600 mg+42.9 mg/5 ml (100 ml): <b>28,88-30,84 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (140 ml): <b>15,32 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (70 ml): <b>13,92-14,02 TL</b> 400 mg+57 mg/5 ml (35 ml): <b>8,75 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (100 ml): <b>14,02 TL</b> 200 mg+28.5 mg/5 ml (70 ml): <b>10,31-13,02 TL</b>	
<b>Ko-trimoksazol</b> <b>23.03.2018</b>	400 mg + 80 mg (30 tab): <b>12,94-13,68 TL</b> 800 mg + 160 mg (20 tab): <b>13,68 TL</b>	200 mg + 40 mg /5 ml (100 ml): <b>8,54 TL</b>	
<b>Sefuroksim</b> <b>15.08.2018</b>	500 mg (20 tab): <b>39,07-39,92 TL</b> 500 mg (14 tab): <b>20,12-20,94 TL</b> 500 mg (10 tab): <b>16,74-19,71 TL</b> 250 mg (14 tab): <b>26,94 TL</b> 250 mg (10 tab): <b>14,02 TL</b>	250 mg/5 ml (100 ml): <b>20,56 TL</b> 125 mg/ 5ml (100 ml): <b>19,86-20,12 TL</b> 125 mg/ 5ml (50 ml): <b>14,02TL</b>	1.5 g (1 flakon): <b>12,21 TL</b> 750 mg (1 flakon): <b>10,55-13,89</b> 500 mg (1 flakon): <b>4,34-6,29TL</b> 250 mg (1 flakon): <b>5,03-6,35 TL</b>

#### K İlaç Listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Amoksisilin						
Azitromisin						
Doksisiklin						
Ko-amoksilav						
Ko-trimoksazol						
Sefuroksim						

#### AİK 4.ADIM:

Hastaya göre K ilacını/K tedavisini değerlendirme

- HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN BİREYSELLEŞTİRİLMESİ

Akut bakteriyel rinosinüzit, genel olarak viral bir ÜSVE'yi takiben gelişebilmektedir. Bu nedenle viral-bakteriyel ayrımının yapılması açısından zorlanılabilmektedir. Etkenin izolasyonu için örnek, invazif bir yöntemle elde edilmektedir, bu nedenle tanı genellikle klinik olarak konulmaktadır. Klinik bulgulara bakılarak viral-bakteriyel ayrımı yapılamaması nedeniyle birkaç öngörü aracı geliştirilse de bu öngörü araçları klinik rehberlerin çoğunda kendine yer bulamamıştır<sup>13</sup> (GABHS tonsillofarenjitinde ise öngörü araçları klinik rehberlerde yer almaktadır.). Rinosinüzit için hazırlanmış olan klinik rehberlerin bir kısmı bakteriyel-viral ayrımı yapılmaksızın “akut rinosinüzit” başlığı altında konuyu ele almaktadır<sup>2,14</sup>. Akut rinosinüzit, doğası gereği kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) karakterde olup olguların 2/3'ünün antibakteriyel ilaç kullanımı gerekmeksizin kendiliğinden iyileşebilmesi söz konusudur<sup>8,10</sup>.

Bakteriyel enfeksiyon olmadığı düşünölen hastalarda, AİK 2.adımda da belirtildiği gibi öncelikle terapötik hedef gözden geçirilmelidir. Alanyazında da akut rinosinüzit olgularının çoğunlukla viral olması ve viral rinosinüziti takiben %0.5-%2 ihtimalle ABRS gelişebileceğinin bilinmesi nedeniyle terapötik hedefin inflamasyonu/iltihabı mı yoksa enfeksiyonu mu hedeflemesi hususunda değerlendirmeler mevcuttur<sup>2,15</sup>.

Klinik rehberlerde komplike olmayan akut rinosinüzit vakalarında bakteriyel olanların ayrımı için ufak farklılıklarla benzer yaklaşımlar bulunmaktadır. Akut rinosinüzit semptom ve bulguları olan hastalarda klinik rehberlerin yaklaşımları aşığıdaki gibidir:

- Semptomların 10 gün geçmesine rağmen halen devam etmesi ya da kısa bir iyileşme sürecinin ardından 10 gün içinde semptomların daha da kötüleşmesi, ABRS lehine yorumlanmaktadır <sup>2</sup>.
- Semptomların 10 gün geçmesine rağmen halen devam etmesi ya da yüksek ateş ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), pürölan burun akıntısı, hastalığın başlangıcından itibaren birbirini izleyen en az üç-dört günlük süreçte varolan yüz ağrısı gibi ciddi semptom ve bulguların varlığı ya da başlangıçta iyileşme gösteren semptom ve bulgularla birlikte, beş-altı gün süren tipik viral ÜSYE bulgularını takiben yeni başlayan ateş, baş ağrısı veya burun akıntısında artış gibi kötüleşme semptomlarının görülmesi ABRS lehine yorumlanmaktadır <sup>16</sup>.

### Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Akut bakteriyel rinosinüzitin genellikle viral ÜSYE'yi takiben geliştiği düşünölmektedir. Etkenin izolasyonunun ancak invazif bir yöntemle yapılabilmesi nedeniyle tanı klinik olarak konulmakta, semptomların benzer olması nedeniyle de viral-bakteriyel ayrımının yapılması güçleşmektedir. Bu nedenle antibakteriyel ilaç kullanımının gerektiği hastaların seçimi konusunda zorluklar yaşanabilmektedir.

Akut rinosinüzit tanısı konmuş varsayımsal hasta için iki ayrı yaklaşım mevcuttur. Hasta özelinde tedavinin bireyselleştirilmesi adına, rehberlerde tanımlanmış “varsayımsal hasta-önerilen yaklaşım” şablonları göz önüne alınarak hastanın uygun olduğu grup belirlenmeye çalışılır:

Semptomlar	Hastaya yaklaşım
<10 gün	İzlem
>10 gün	Antimikrobiyal tedavi
Kötüleşme	Antimikrobiyal tedavi
Ciddiyet	Antimikrobiyal tedavi/izlem

Enfeksiyonun ciddiyeti konusunda klinik rehberlerde uzlaşa sağlanamamıştır. Bazı rehberler ABRS'nin ciddiyetine bakılmaksızın izlem önerebilmekte, bazı rehberler ise ciddi ABRS'de (ki burada yüksek ateş ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), yüz ağrısının şiddetli olması ya da kötüleşmesi gibi semptomlardan bahsedilmektedir.) izlem olmaksızın antibakteriyel tedaviye hemen başlanmasını önermektedir<sup>2,16,17</sup>. Ciddiyete bakılmaksızın izlem kararı verilebileceği önerisinin altında yatan neden, alanyazında yeterli kanıt bulunmaması olarak açıklanmıştır<sup>2</sup>.

İzlem tedavisinde anahtar nokta, hastanın da izlem kararını kabul etmesidir. Bazı hastalar antibakteriyel tedaviyi mümkün olduğu surette tercih etmemekte iken bazı hastalar ise hayat kalitesini artırmaya yönelik olarak sağlanacak yarar az bile olsa antibakteriyel tedaviyi tercih eden bir tutum sergilemektedir. Hekimler hastaları için izlem kararı verirlerse; hastalara bu durumu ayrıntılı olarak açıklamalı (ne zaman antibakteriyel tedavi gerekeceğini bilmeli), hastaların da aynı fikirde olduklarından emin olmalı (hasta bir başka hekime gitme ihtiyacı ya da eğiliminde olmamalı) ve antibakteriyel tedavi gerektiğinde hasta hekime kolayca ulaşabilmelidir<sup>2</sup>.

Akut rinosinüzit semptom ve bulguları olan hastada yedi gün geçmesine rağmen semptomlarda azalma, herhangi bir iyileşme belirtisi gözlenmemesi ya da herhangi bir zamanda semptomların kötüleşmesi durumunda antibakteriyel tedaviye başlanmalıdır<sup>2</sup>.



Amerika ve Avrupa kaynaklı rehberler, bu endikasyonda da son dört-altı hafta içinde amoksisilin veya ko-amoksilav kullanımı var ise bu ajanlar ile yapılacak tedavi başarılı olmayabileceğini bildirmektedir<sup>7</sup>. Bu nedenle K ilacınız hastaya uygunluğunu değerlendirme aşamasında bu bilgi sorgulanmalıdır.

## Akılcı ilaç kullanımı açısından dikkat edilmesi gereken:

Çocuklarda akut bakteriyel rinosinüzit açısından uyarıcı olan ve antibakteriyel tedavi başlanmasını gerektiren durumlar; yüksek ateş (>39°C), şiddetli ağrı ve toksik görünümdür.

4A: Aktif madde ve farmasötik şekli

- Bu hastada etkin mi?
- Bu hasta için uygun mu?(Kullanabileceği farmasötik formda mı?, Bu hasta için kontrendikasyonu var mı?, Bu hasta için ilaç/gıda etkileşimi var mı? gibi. Gebelik, yaş, cinsiyet gibi değişkenler önemli)

4B: Doz şeması

- Bu hasta için uygun doz mu?(Hastanın yaşı, eşlik eden vs. hastalığına göre doz uygun mu? gibi)

4C: Tedavi süresi

- Bu hasta için tedavi süresi yeterli mi?(Yaş, cinsiyet, gebelik gibi değişkenlere göre)

### İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>1,16,18</sup>:

İlaç	Dozlam
Amoksisilin	-45 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek, 12 saatte bir Yüksek doz: 80-90 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir -500 mg oral, 12 saatte bir ya da 250 mg, 8 saatte bir
Azitromisin	-İlk gün 10 mg/kg/gün tek doz, 2.-5.günler ise 5 mg/kg/gün, günde bir kere -İlk gün 500 mg tek doz, 2.-5.günler ise 250 mg, günde bir kere
Doksisiklin	-100 mg, 12 saatte bir veya 200 mg, günde bir defa
Ko-amoksilav	-45 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek, 12 saatte bir Yüksek doz: 80-90 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek, 12 saatte bir -500 mg/125 mg, 8 saatte bir veya 875mg /125 mg, 12 saatte bir Yüksek doz: 2 g/125 mg, 12 saatte bir
Ko-trimoksazol	-40 mg/8 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek, 12 saatte bir -1 ya da 2g uzun salınımlı formda, 12 saatte bir
Sefuroksim	-30 mg/kg/gün, hesaplanan doz ikiye bölünerek 12 saatte bir -500 mg, 12 saatte bir

Tedavi süresi, azitromisin (5 gün) hariç 5-10 gün arasında değişmektedir. AİK 6.adımda tedavi süresinden bahsedilecektir.

## Hastaneye sevkin önerildiği durumlar

- Komplike ABRS vakaları (Periorbital ödem, çift görme, propitozis, oftalmopleji, görme keskinliğinde azalma, frontal bölgede ödem, tek taraflı ya da çift taraflı baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular veya menenjit bulguları gibi intrakraniyal veya orbital komplikasyonlar)
- Sinüs aspirasyonu yapılması gereken durumlar (izole edilen etkenin dirençli ya da nadir görülen etkenlerden biri olması durumu da dahil)
- İmmün yetmezlik şüphesi olan hastalar
- Rekürren akut bakteriyel rinosinüzit (özellikle eşlik eden bir pulmoner sistem hastalığı mevcut ise)

1,6

**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- *K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME*

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

- *TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI*

Antibakteriyel tedavi verilen hastada, ilk 48-72 saat içerisinde iyileşmenin görülmesi gerekmektedir. Herhangi bir iyileşme belirtisi göstermeyen hastalarda, öncelikle tanı gözden geçirilmelidir. Tanıdan emin olunduktan sonra ise antibakteriyel tedavinin

etkililiği sorgulanmalı ve tedavinin hedeflenen bakterileri kapsamakta yetersiz kalabilmesi göz önüne alınarak K ilaç listesinden daha geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajan seçilmelidir<sup>7</sup>. Tanının gözden geçirilmesi aşamasında, etkenin izolasyonu (sinüs aspirasyon materyalinden kültür yapılması) önerilmektedir<sup>19</sup>.

İyileşme görülen hastalarda, tedaviye devam edilmelidir. Akut bakteriyel rinosinüzit için fikir birliğine varılmış bir tedavi süresi bulunmamaktadır. Genel öneri tedavinin 10 güne tamamlanması olmakla birlikte bu süreyi 7 gün, 14 gün, 21 gün, 28 gün ya da “asemptomatik oluncaya kadar geçen süre + 7 gün” olarak belirleyen kaynaklar da mevcuttur<sup>7</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği. *Rinosinüzit Tanı ve Tedavi Rehberi*. at <<http://kbb.org.tr/tr/files/download/p1c544a3m176i1anqatm2vtlg45.pdf>>
2. Rosenfeld, R. M. *et al.* Clinical Practice Guideline (Update): adult sinusitis. *Otolaryngol. Neck Surg.* **152**, 1–39 (2015).
3. Chan, Y. & Kuhn, F. A. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **17**, 204–208 (2009).
4. Meltzer, E. O. *et al.* Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **131**, 1–62 (2004).
5. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014).
6. Wald, E. R. Acute bacterial rhinosinusitis in children: microbiology and treatment. *UpToDate*. 1-19 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/acute-bacterial-rhinosinusitis-in-children-microbiology-and-treatment>> (son erişim tarihi: 12.09.2017).
7. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition 1, (2009).
8. Scheid, D. C. & Hamm R. M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II treatment. *Am. Fam. Physician.* **70**, 1697-1704 (2004).
9. World Health Organization, W. *The selection and use of essential medicines*. World Health Organization technical report series (2017).
10. Lau, J. *et al.* Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis: summary. *AHRQ Evidence Report Summaries*. (1999). at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11860/>>
11. Prot-Labarthe, S. *et al.* POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* **9**, (2014).
12. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).

13. Kaplan, A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can. Fam. Physician* **60**, 227–34 (2014).
14. National Institute for Health and Care Excellence. *Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing*. NICE NG79 (2017).
15. Lund, V. J. Therapeutic targets in rhinosinusitis: infection or inflammation? *Medscape J. Med.* **10**, 105 (2008).
16. Fashner, J., Ericson, K. & Werner, S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am. Fam. Physician* **86**, 153–159 (2012).
17. Wald, E. R. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. *Pediatrics* **132**, e262–e280 (2013).
18. Desrosiers, M. *et al.* Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* **7**, 1–38 (2011).
19. Joint Formulary Committee. British National Formulary. *BNF.* **70**, 1-1397 (2016).

## 24.ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMASI- SOĞUK ALGINLIĞI

**Hastalığın tanımı:** Soğuk algınlığı, üst solunum yollarını etkileyen, kendini sınırlayıcı (*self limiting*) nitelikte viral etkenli bir enfeksiyon hastalığıdır. Soğuk algınlığı denilince görece daha hafif bir ÜSYE anlaşılmalıdır<sup>1</sup>.

Soğuk algınlığında görülen semptomlar; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük, hapşırık, baş ağrısı, bitkinlik ve düşük ateş (subfebril) gibi geniş ve değişen bir spektrumdadır. Genellikle hafif bir ÜSYE doğasında olsa da bu, komplikasyon görülmeyeceği anlamına gelmemelidir<sup>1</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Soğuk algınlığında, belirtilerin görülme süresine ya da etkene göre bir sınıflama söz konusu değildir. Soğuk algınlığı akut bir enfeksiyon hastalığıdır ve etkeni/etkenleri viraldir. Semptomların şiddetine göre ayırım yapılabilir olsa da bu enfeksiyon için herhangi bir sınıflama yapılmasına gerek duyulmamıştır.

**Kapsam:** Soğuk algınlığı, ÜSYE içerisinde yer alan bir enfeksiyon olarak Ulusal ÇEP'te TT ve K grubunda bulunmaktadır<sup>2</sup>. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik AİK uygulamasında burada ele alınması planlanan kapsam “soğuk algınlığı” olarak belirlenmiştir.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

• SOĞUK ALGINLIĞI

**Soğuk algınlığında etkenler:** Soğuk algınlığında hastalıktan viral etkenler sorumludur. Rinovirüs başta olmak üzere coronavirüs, influenza, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs ve enterovirüs, soğuk algınlığına neden

olan başlıca etkenlerdendir\*. Her ne kadar klinik tabloya göre etkeni tahmin etmek mümkün olmasa da mevsimsel soğuk algınlığında; sonbahar ve ilkbaharın sonlarına doğru parainfluenza ile rinovirüs, kış ve ilkbaharda ise RSV ile coronavirüs ön plana çıkmaktadır<sup>3</sup>.

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- **SEMPTOMLARIN ORTADAN KALDIRILMASI**

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	
Semptomatik tedavi	+

Soğuk algınlığından sorumlu etkenler virüslerdir ve bu hastalığın tedavisi için antiviral tedavi kullanım endikasyonu bulunmamaktadır<sup>4</sup>. Burada yapılacak tedavi ancak hastanın hayat kalitesini artırmaya yönelik olarak **semptomatik tedavi** olacaktır.

**Soğuk algınlığı için tedavi seçenekleri:**

Destek/ikame tedavisi

Farmakolojik tedavi

Destek tedavisi olarak özellikle pediatrik yaş grubu için önerilenler arasında; yeterli sıvı alımının sürdürülmesi (sekresyonlar nedeniyle kaybedilen sıvının ikamesi, sekresyonların incelmeye katkı sağlamak amaçlı), sıvı alımında yaşa uygun sıcak/ılık sıvı tüketimine de yer verilmesi (burada kastedilen limonlu çay, tavuk suyu çorbası gibi oral sıvılar olup muhtemelen verilen sıcak/ılık sıvının buharı ile nazal

\* Soğuk algınlığında bahsi geçen virüsler ve bu virüslere ait alt tipler ile birlikte 200'ü aşkın virüsün soğuk algınlığına neden olabileceği bilinmektedir<sup>3</sup>.

semptomlarda rahatlama ve sekresyonların daha kolay çıkarılmasının sağlanması ile semptomatik rahatlama), bal verilmesi (>1 yaş, botulizm nedeniyle) ve nazal salin irrigasyonudur. Nazal salin irrigasyonunda satın alınan preparatın sterilitesinin bozulmamasına dikkat edilmelidir (ensefalit olguları bildirilmiştir.). Nazal salin irrigasyonu ile nazal semptomlarda rahatlama sağlanabilmektedir (vazokonstriktör etki ile dekonjesyon, mukosilyer aktivite ile nazal sekresyonlarının temizlenebilmesi ve bu semptomların kısa süreli de olsa ortadan kaldırılabilmesi). Ortam havasının nemlendirilmesi (nemlendirilmiş hava uygulaması), yarar/zarar oranı açısından DSÖ tarafından önerilmemektedir<sup>4,5</sup>.

Destek tedavilerinin etkililiği konusunda somut veriler bulunmamakla birlikte (nazal salin irrigasyonu ile ilgili olarak veriler artmaktadır.) zararlı olmaması nedeniyle uygulanmaması için de bağlayıcı nedenler bulunmamaktadır<sup>5</sup>. Nazal salin irrigasyonu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda nazal semptomlarda belirgin ve hızlı rahatlama ve semptomların tekrarında azalma sağladığı yönündedir<sup>6</sup>.

Destek tedaviler, özellikle pediatrik yaş grubu için yararlı olsa da çocuğun yaşıyla orantılı olarak bu yararın azalacağı unutulmamalıdır (yaş arttıkça yarar azalır.).

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• *E-G-U-M DEĞERLENDİRME*

*E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.*

Soğuk algınlığı için semptomatik tedavi elzem olmamakla birlikte, ihtiyaç halinde uygulanmasında da bir sakınca yoktur. Pediatrik grup için yarar/zarar oranı açısından iyi karar verilmesi tavsiye edilmektedir<sup>4</sup>.

Semptomatik tedavi için ele alınacak semptomlar boğaz ağrısı, nazal semptomlar (burun akıntısı, burun tıkanıklığı-dekonjesyon) ve öksürük olarak düşünülebilir. Soğuk algınlığında ateş subfebril düzeyde olup yüksek ateşin görülmemekte ve ateş ön planda olan bir semptom olmamaktadır.

Semptomatik tedavi için esas olan boğaz ağrısı, ağrı yönetiminde ele alınmaktadır. Nazal konjesyon ve nazal akıntı ile ilgili olarak semptomatik tedavi bahsedildiği şekilde destek tedavisi olarak uygulanabilmektedir. Farmakolojik tedavisinin ise rutin olarak yapılması önerilmemektedir.

Soğuk algınlığında öksürüğün semptomatik tedavisi ile ilgili olarak, öncelikle öksürüğe bakış açısı konusunda fikir birliğine varılması gerekmektedir. Soğuk algınlığında öksürük<sup>†</sup>, hastalıkla ilişkili olan artmış sekresyonun/salgıların solunum yollarından temizlenmesini sağlayan fizyolojik bir reflektir. Bu nedenle öksürüğe müdahale edilmesi ya da öksürüğün baskılanması elzem bir durum olmaktan ziyade hastanın zararına olabilecek sonuçları nedeniyle dikkatli düşünülmesi gereken bir durumdur. Öksürüğün baskılanması, sekresyonların birikimi, ikincil enfeksiyonların gelişimine, havayolu obstrüksiyonuna ve hipoksemiye neden olabilmektedir<sup>7</sup>, bu sebepten gerekmedikçe müdahale edilmemesi önerilmektedir. Bu aşamada özellikle pediatrik hasta grubunda ailelerin ya da çocukların bakımından sorumlu olan kişilerin bu konuda bilgilendirilmesi önemlidir.

Öksürüğe müdahale sınırı ile ilgili olarak öksürükten yakınma durumu önemlidir. Bir yakınma olarak öksürük, pediatrik hasta grubunda çocuk ya da bebeğin yakınması olmaktan ziyade ailenin endişelendiği bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Nadiren, çocuk öksürmekten yorgun düşmekte veya gece öksürükleri nedeniyle uykusuzluk çekmekte, fazla öksürmesi nedeniyle kusabilmekte, böylelikle öksürük çocuğun da yaşam kalitesini öksürüğe müdahale etmeyi gerektirecek düzeyde bozabilmektedir<sup>5</sup>.

Soğuk algınlığı için ağrı ve elzem olduğu durumlarda ateş dışında semptomatik tedavi yapılmasına gerek olmamakta bu nedenle AİK çalışması burada bitirilmektedir.

---

<sup>†</sup> Öksürüğün birden fazla nedeni olabilir. Soğuk algınlığında öksürük, artmış sekresyonla ilintilidir, bu nedenle özellikle belirtilmiştir.



## KAYNAKLAR

1. Sexton, D. J. & McClain, M. T. The common cold in adults: Treatment and prevention. *UpToDate*. 1–12 (2017). at< <https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-adults-treatment-and-prevention>> (son erişim tarihi: 30.11.2017).
2. Gülpınar, M. A., Gürpınar, E., Songur, A. & Vitrinel, A. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014 (2014)
3. Sexton, D. J. & McClain, M. T. The common cold in adults: Diagnosis and clinical features. *UpToDate*. 1–10 (2017). at< <https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-adults-diagnosis-and-clinical-features>> (son erişim tarihi: 01.12.2017).
4. Pappas, D. E. The common cold in children: Management and prevention. *UpToDate*.1–20 (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-children-management-and-prevention>> (son erişim tarihi: 01.12.2017).
5. Paul, I. *et al.* Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* **161**, 1140–1146 (2001).
6. Slapak, I., Skoupá, J., Strnad, P. & Horník, P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* **134**, 67–74 (2008).
7. Koren, G., Cairns, J. & Chitayat, D. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics* **99**, 918–20 (1997).

## 25.YENİDOĞANDA KONJONKTİVİT ÇALIŞMASI

**Hastalığın tanımı:** Yenidoğanda konjonktivit, diğer adıyla oftalmia neonatorum (*ophthalmia neonatorum*), doğumdan sonraki ilk bir ay\* içerisinde meydana gelen konjonktivitleri ifade etmektedir<sup>1</sup>. Yenidoğanda görülen konjonktivit genellikle normal doğum eylemi esnasında bebeğin vajinal kanaldan geçişi sırasında gözlerinin kontaminasyonu ile meydana gelen ve tedavi edilmediği takdirde körlüğe kadar gidebilen bir enfeksiyondur<sup>2</sup>. Enfeksiyonun kazanılması yani kontaminasyon için genellikle vajinal kanaldan geçiş suçlansa da yenidoğanda meydana gelen konjonktivit, enfeksiyöz olmayan nedenlerden de meydana gelebilir. Bunun en iyi örneği ise profilaktik (vajinal kanaldan geçişte olası kontaminasyon nedeniyle meydana gelebilecek konjonktiviti önlemek amacıyla) olarak uygulanan gümüş nitrata bağlı gelişen kimyasal konjonktivit<sup>1</sup>. Gözyaşı kanalının tıkanıklığına bağlı gelişen konjonktivit de yine enfeksiyöz olmayan yenidoğan konjonktivit nedenlerinden biridir<sup>3</sup>.

Yenidoğanda konjonktivit vakalarının tümünde, sistemik hastalık ile birliktelik olabilmesi nedeniyle kültür alınması önerilmektedir<sup>4</sup>.

**Hastalığın sınıflandırması:** Yenidoğanda konjonktivit, enfeksiyöz olan ve enfeksiyöz olmayan konjonktivit olarak ikiye ayrılabilir<sup>2</sup>. Ayrıca etyolojisine göre viral, bakteriyel (klamidyal ayrı olarak ele alınabilmekte) ve kimyasal<sup>†</sup> olarak üçe ayrılarak da incelenmektedir<sup>1</sup>.

**Hastalığa neden olan etkenler:** Yenidoğan konjonktivitinde viral etkenlere baktığımızda, adenovirüs ve HSV karşımıza çıkmakta iken; bakteriyel etkenler, gram

---

\* Yenidoğan, hayatın ilk 28 günü-bir ayı içerisindeki bebekleri ifade eder. Bu açıdan, tanımda verilen süre esasında konjonktivite ait bir zaman dilimi olmayıp yenidoğan kavramına ait zaman dilimidir.

† Profilaktik olarak gümüş nitrat uygulaması "Credé'nin profilaksisi-Credé's prophylaxis" olarak da bilinmekte olup kullanıldığı dönemde yenidoğanda konjonktivit (gonokokal) vakalarında hatırı sayılır bir düşüşe neden olmuş olup ortaya çıkan kimyasal konjonktivit nedeniyle günümüzde yerini antibakteriyel damla ve merhemler ile %2.5'lik povidon iyoda bırakmıştır<sup>1,4,5</sup>.

‡ Kimyasal konjonktivitte tedavi gerekmemektedir. Bir-iki gün içerisinde kendiliğinden düzelebilmektedir<sup>18</sup>.

negatif ve gram pozitiflerin yer aldığı daha geniş bir spektruma sahiptir. Bakteriyeel etkenler cinsel yolla bulaşanlar ve cinsel yolla bulaşmayanlar yani vajinal yoldan geçiş sırasında kazanılıp kazanılmamasına göre ikiye ayrılarak incelenilmektedir<sup>5</sup>. Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis, vajinal geçiş sırasında bebeği enfekte eden etkenlerdir. Yenidoğan konjonktivitinde olası diğer bakteriyeel etkenler; S.aureus, S.epidermidis, S.viridans, S.pneumonia gibi gram pozitif ve Haemophilus türleri, E.coli, Klebsiella pneumonia ve P.aeruginosa gibi gram negatif bakterilerdir<sup>5,6</sup>.

**Kapsam:** Yenidoğanda konjonktivit Ulusal ÇEP'te TT ve K grubunda yer alan bir endikasyondur<sup>7</sup>. Yenidoğanda konjonktivit kapsamında gonokokal ve klamidyal konjonktivit özel olarak ele alınmaktadır. Yenidoğan gonokokal konjonktiviti, hiperakut bakteriyeel konjonktivit içerisinde de yer almakta olup hiperakut bakteriyeel konjonktivitte etken sıklıkla N.gonorrhoeae, az sayıdaki olguda ise N.meningitidis olabilmektedir<sup>8</sup>. Yenidoğanda gonokokal konjonktivit, körlükle sonuçlanabilmesi nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedir<sup>8,9</sup>.

Yenidoğanda klamidyal konjonktivit, neonatal inklüzyon konjonktiviti olarak da bilinmektedir. Klamidyal konjonktivitinin yenidoğanlarda görülen formu erişkinlerde görülen klamidyal konjonktivitinden farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıklar, yenidoğanın immün sisteminin daha az gelişmiş olmasının da katkıda bulunduğu hastalığın kliniği (foliküler cevap/reaksiyon görülmemesi), olası komplikasyonlar (konjonktiva ve korneada skara neden olabilmesi) ve tedaviye cevap (topikal tedaviye de cevap verebilmesi) ile ilgilidir<sup>1,9</sup>. Her ne kadar yenidoğanda klamidyal konjonktivit hafif seyirli ve kendi kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) özellikte olabilse de şiddetli olduğu durumlarda konjonktiva ve korneada skar bırakabilmesi ve bu nedenle körlüğe kadar gidebilen sonuçları olabilmesi nedeniyle önemlidir<sup>1</sup>. Yenidoğanda klamidyal konjonktivitinin göz doktoruna sevk edilmesinin gerekli olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır<sup>8</sup>. Her ne kadar yenidoğanda topikal tedaviden cevap alınabilse de gonokokal konjonktivitte olduğu gibi burada da sistemik tedavi uygulanmaktadır<sup>2</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü eski CYBH rehberinde yenidoğan konjonktivitine yer vermekte idi. Yine bu rehberde yenidoğan konjonktivitinin ampirik tedavisi ve bu tedavinin hem gonokokal hem de klamidyal etkene yönelik yapılması önerilmekte idi<sup>10</sup>. Bu öneri içerisinde, gonokok için tek doz tedavi yeterli iken klamidyal konjonktivit için daha uzun dönemli bir tedavi yer almaktadır<sup>10</sup>.

Yenidoğanda konjonktivitinde, viral etkenleri içerisinde antiviral tedavi gerektiren konjonktivit herpetik konjonktivitdir. Herpetik konjonktivit kliniği adenoviral konjonktivite dahi karışmakta olup şüphelenilen hastaların göz doktoruna sevk önerilmektedir<sup>58</sup>.

Yenidoğan konjonktiviti içerisinde her ne kadar göz doktoruna sevk ve hastane yatışı durumları söz konusu olsa da neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle ve DSÖ'nün de bu yöndeki önerisine istinaden burada **“yenidoğanda gonokokal ve klamidyal konjonktivit”** ele alınacaktır.

**AİK 1.ADIM:**  
Problemin  
tanımlanması

- **YENİDOĞANDA GONOKOKAL VE KLAMİDYAL KONJONKTİVİTİ**

**AİK 2.ADIM:**  
Terapötik hedefin  
belirlenmesi

- **BAKTERİ ERADİKASYONU**

Yenidoğanda konjonktiviti için rutin profilaksi yapılmaktadır. Hatırlanacağı gibi yenidoğanda konjonktivit nedenlerinden biri olan kimyasal konjonktivit, profilaksisi için kullanılan gümüş nitrat nedeniyle meydana gelmektedir.

<sup>5</sup> Viral konjonktivitlerin genel olarak kendini sınırlayıcı (*self-limiting*) nitelikte/özelliğe olması ve destek tedavisi verilmesi nedeniyle yalnızca HSV konjonktivitinin ayırımının yapılması gerekmektedir<sup>8</sup>.

Yenidoğanda konjonktiviti için yapılan profilaksi yalnızca gonokoklara yöneliktir. Bu profilaksi klamidyal konjonktiviti önlemekte yetersiz kalmaktadır, böylece profilaksi yapılsa dahi klamidyanın neden olabileceği sistemik enfeksiyon da önlenemektedir<sup>9</sup>.

TEDAVİ ŞEKLİ	HEDEFLenen YAKLAŞIM (+)
Ampirik tedavi	+
İkame (Yerine koyma) tedavisi	
Profilaktik (Koruyucu) tedavi	
Radikal tedavi	+
Semptomatik tedavi	

Yenidoğan gonokokal ve klamidyal konjonktivitinde tedavi, adından da anlaşılacağı üzere bu iki ayrı bakteriye yönelik olarak yapılacağı için burada AİK uygulaması içerisinde **ampirik** tedavisi ele alınacaktır (İdeal şartlarda etkenin izolasyonu yani tanımlanması sonrasında tedavi yapılmakta olup tedavi ampirik değil **kesin (definitive)** tedavi olarak yapılmaktadır.). Terapötik hedef bakteri eradikasyonu olduğu için yapılan tedavi **radikal**dir.

**AİK 3.ADIM:**  
K tedavisinin /  
ilacının seçilmesi

• E-G-U-M DEĞERLENDİRME

E= Etkililik, G=Güvenlilik, U= Uygunluk, M=Maliyet.

Yenidoğanda konjonktivit tedavisi sistemik (oral) olarak uygulanmaktadır.

### Gonokokal

konjonktivit için

E-G-U-M

Puanlama:


Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					

Klamidyal  
konjonktivit için  
E-G-U-M  
Puanlama:

Puan	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam
%					


Gonokokal konjonktivitte kullanılabilir ilaçlar:



 Kanamisin ve spektinomisin ile eritromisin oral süspansiyon (şurup) formu ülkemizde bulunmamaktadır<sup>11</sup>. Penisilin G ise önceden gonokokal konjonktivit için tedavi listesinde yer almakta iken, artan direnç oranları nedeniyle artık kullanılmamaktadır<sup>2</sup>.

Klamidyal konjonktivitte kullanılabilir ilaçlar:



 Eritromisin oral süspansiyon (şurup) formu ülkemizde bulunmamaktadır<sup>11</sup>.

KARŞILAŞTIRMA			
	Puan %	Sefotaksim	Seftriakson
<b>ETKİLİLİK</b> Neisseria gonorrhoeae üzerine etkililiği Direnç durumu (direnç olmaması pozitif olarak puanlanmalıdır.)			
<b>GÜVENLİLİK</b> (Yan etkilerin değerlendirilmesi-hayatı tehdit eden-ilaç kesilmesini gerektiren-ilaç kesilmesini gerektirmeyen ve özellikle alerji durumu gibi)			
<b>UYGUNLUK</b> (Her popülasyonda kullanılıp kullanılamayacağı, kontrendike durumlar gibi)			
<b>MALİYET</b>			
<b>TOPLAM</b>			

Toplam tedavi maliyetini hesaplayabilmek için AİK 4.adımda yer alan “İlaç-Dozlam Tablosu” ve altta yer alan “İlaç-Fiyat Tablosu”ndan yararlanabilirsiniz.

#### İLAÇ-FİYAT TABLOSU<sup>11</sup>:

İlaçlar	Oral Solüsyon (ml/kutu)-(TL)	Enjeksiyon formu (flakon/kutu)-(TL)
<b>Sefotaksim</b> 15.06.2018	<b>YOK</b>	2 g (1 flakon): <b>15,75 TL</b> 1 g (1 flakon): <b>11,12-10,13 TL</b> 0.5 g (1 flakon): <b>7,69-7,21 TL</b>
<b>Seftriakson</b> 10.06.2018	<b>YOK</b>	2 g (1 flakon): <b>26,46-21,78 TL</b> 1 g (3 flakon): <b>31,03-32,67 TL</b> 1 g (1 flakon): <b>14,02-11,77 TL</b> 0.5 g (3 flakon): <b>30,44-28,82 TL</b> 0.5 g (1 flakon): <b>14,02-7,78 TL</b>
<b>Azitromisin</b> 01.03.2018	200 mg/5 ml (30 ml): <b>15,19 TL</b> 200 mg/5 ml (15 ml): <b>7-8 TL</b>	-

Tabloda yer alan fiyatlar fikir vermesi açısından konulmuştur.

**SUT:** Seftriakson, ayaktan tedavide raporsuz olarak yalnızca uzman hekimler reçete ettiğinde geri ödemeye tabidir. Pratisyen hekimler bu ilaçları uzman hekim raporuna bağlı olarak reçete edebilirler. Sefotaksim de yine uzman hekimler tarafından özel koşullarda (yenidoğan enfeksiyonları dahil) geri ödemeye tabidir.

11

Gonore konjonktiviti için K ilaç listesi:

İlaçlar	Etkililik	Güvenlilik	Uygunluk	Maliyet	Toplam	K ilacı sıralaması
Sefotaksim						
Seftriakson						

**AİK 4.ADIM:**  
Hastaya göre K  
ilacını/K tedavisini  
değerlendirme

• *HASTAYA GÖRE TEDAVİNİN  
BİREYSELLEŞTİRİLMESİ*

İLAÇ-DOZLAM TABLOSU<sup>12-16</sup>:

İlaç	Dozlam
Azitromisin-Klamidya	• 20 mg/kg/gün oral, günde bir defa, 3 gün
Seftriakson-Gonore	• 25-50 mg/kg i.v. veya i.m. tek doz (125 mg'yi geçmeyecek şekilde)
Sefotaksim-Gonore	• 100 mg/kg/gün i.v., günde iki defa tek doz (ya da beş-yedi gün)

Azitromisinin hipertrofik pilor stenozuna neden olabildiği hatırlanmalı ve hasta bu açıdan takip edilmelidir<sup>12,17</sup>.

Seftriakson için, özellikle prematüre bebeklerde hiperbilirubinemi riski açısından dikkatli olunmalıdır<sup>12,16</sup>.



**AİK 5.ADIM:**  
Hastaya gerekli  
bilgilerin verilmesi

- **K İLACIYLA İLGİLİ TALİMATLARI  
BİLDİRME**

**AİK 6.ADIM:**  
Tedaviyi izleme

- **TEDAVİYE DEVAM  
ETME/DEĞİŞTİRME YA DA  
BİTİRME KARARI**

Klamidyal konjonktivite klamidyal pnömoninin de eşlik etmesi durumu söz konusu olabilmektedir. Her ne kadar burada şurup formunun ülkemizde bulunmaması nedeniyle eritromisin listeye alınmamış ise de eritromisin ile tedavi edilen hastaların ikinci bir tedaviye ihtiyaç duyabildikleri bildirilmiştir. Azitromisin ile ilgili veriler daha sınırlı olduğu için bu türden bir öneri bulunmamaktadır<sup>12</sup>.

Genel olarak hastaneye yatış endikasyonu bulunduğu için burada bilgi verme amaçlı AİK uygulaması yapılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone editor, seventh edition 1, (2009).
2. Mallika, P. S. et al. Neonatal conjunctivitis - A review. *Malaysian Fam. Physician* 3, 77–81 (2008).
3. Conjunctivitis | Pink Eye | Newborns | CDC. at <<https://www.cdc.gov/conjunctivitis/newborns.html>>
4. Akal, A. & Oğuz, H. Konjonktivitler Conjunctivitis. 48–51 (2012).
5. Matejcek, A. & Goldman, R. D. Treatment and prevention of ophthalmia neonatorum. *Can. Fam. Physician* 59, 1187–1190 (2013).
6. Türk Oftalmoloji Derneği Rehberleri. TOD Konjonktivitler Tanı ve Tedavi Rehberleri. 1–2 (2017).
7. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014. (2014).
8. Morrow, G. L., General, T. E. & Hospital, O. TABLE 1 Differential Diagnosis of a Red Eye. 1–9 (2017).

9. Türk Oftalmoloji Derneği Rehberleri. TOD neonatal konj Tanı ve Tedavi Rehberleri. 1–2 (2017).
10. Organisation, W. H. Guidelines for the Management of Sexually transmitted Infections. *Am J Gastroenterol* **100**, 2324–37 (2010).
11. Üstünes, L. *RxMedia Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. (2018).
12. Burstein, G. R. & Workowski, K. A. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. *Current Opinion in Pediatrics* **15**, (2003).
13. V Palafox, S. K., Jasper, S., . T., D, A. & Foster C, S. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-6 Levels in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2**, 1–5 (2011).
14. Teoh, D. L. & Reynolds, S. Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. *Pediatr. Emerg. Care* **19**, 48–55 (2003).
15. Palafox, S. K. V, Jasper, S., Tauber, A. D. & Stephen, F. C. Ophthalmia Neonatorum. *J Clin. Exp. Ophthalmol* **2**, 119–124 (2011).
16. Speer, M. E. Gonococcal infection in the newborn. *UpToDate*. (2018). at <<https://www.uptodate.com/contents/gonococcal-infection-in-the-newborn>> (son erişim tarihi: 05.07.2018)
17. Pammi, M. & Hammerschlag, M. R. Chlamydia trachomatis infections in the newborn. TKlamidya. *UpToDate*. (2018). at < <https://www.uptodate.com/contents/chlamydia-trachomatis-infections-in-the-newborn>> (son erişim tarihi: 05.07.2018)
18. Jacobs, D. S. Conjunctivitis. *UpToDate*. (2017). at < <https://www.uptodate.com/contents/conjunctivitis>> (son erişim tarihi: 23.08.2017)

## KONTROL LİSTESİ

KONTROL LİSTESİ		+	-
Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri göz önüne alındı mı?			
Farmakolojik tedavi seçildi ise: Hastaya göre K ilacını değerlendirme aşamasında,	a) Kontrendike olmadığından emin olundu mu?		
	b) Hastanın komorbiditesi ya da özel durumları (gebelik, emzirme dönemi, geriatrik hasta gibi) gözden geçirildi mi?		
	c) İlaç-besin etkileşimleri sorgulanıp gözden geçirildi mi?		
	d) Hastaya uygunluğundan emin olundu mu?		
İlaç seçimi yapıldı ise:	a) Uygulama yolu ve formu doğru seçildi mi?		
	b) Dozu (gerekli ise) hastaya göre bireyselleştirildi mi?		
	c) Tedavi süresi yeterli mi?		
Reçetenin yazımı			
a) Dr. Adı , adresi ve diploma numarası			
b) Tarih			
c) Hasta adı, adresi ve yaşı			
d) İlacın adı, farmasötik formu ve farmasötik formda bulunan ilaç miktarı			
e) Toplam ilaç miktarı			
f) Günlük kullanım dozu ve şekli			
g) İmza			
Hasta bilgilendirildi mi?			
a) Hastalıkla ilgili olarak bilgilendirme (Hastalığın doğal seyri, akut bir hastalık ise ortalama olarak toplam kaç gün sürebileceği, kronik bir hastalık ise bunun bildirilmesi, hastalığın seyri esnasında karşılaşılabileceği sorunların bildirilmesi)			
b) İlaç etkisi açısından (ne, ne zaman, ne kadar süreyle)			
c) Yan etkiler açısından (ne, ne zaman, ne kadar süreyle, ne yapılması gerektiği)			
d) Reçete içeriği ile ilgili uygulama bilgileri açısından (uygulama yolu ve formu, dozu, doz aralığı, ne süreyle kullanacağı, varsa önemli noktalar)			
e) Uyarılar açısından (maksimum doz, olası etkileşimler, beklenmeyen ters etkiler, tedaviyi sonlandırma/sonlandırmama)			
f) Bir sonraki randevu (zamanı, hangi durumlarda olağan randevudan önce gelmesi gerektiği)			
g) İlaç kullanımıyla ilgili açıklamalarını hastanın anladığından emin olundu mu?			
h) Açıklamalar hastaya tekrarlatıldı mı?			

## K İLAÇ LİSTESİ FORMU

Endikasyon: .....

K<sub>1</sub> – İlaç (Jenerik): .....

K<sub>1</sub> İlacın hastaya uygunluğunu belirleyebilecek ilaç

özellikleri:.....

K<sub>2</sub> – İlaç (Jenerik): .....

K<sub>2</sub> İlacın hastaya uygunluğunu belirleyebilecek ilaç

özellikleri:.....

K<sub>3</sub> – İlaç (Jenerik): .....

K<sub>3</sub> İlacın hastaya uygunluğunu belirleyebilecek ilaç

özellikleri:.....

K<sub>4</sub> – İlaç (Jenerik): .....

K<sub>4</sub> İlacın hastaya uygunluğunu belirleyebilecek ilaç

özellikleri:.....

K<sub>5</sub> – İlaç (Jenerik): .....

K<sub>5</sub> İlacın hastaya uygunluğunu belirleyebilecek ilaç

özellikleri:.....