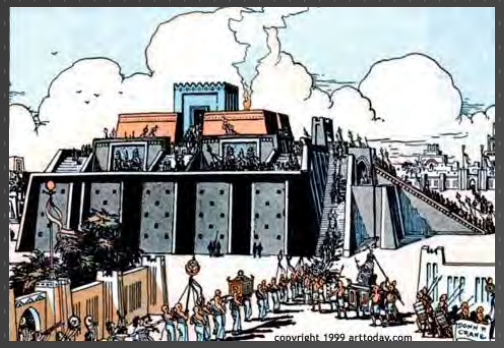
DİŞ HEKİMLİĞİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE DİRENÇ SORUNU

PROF. DR. SERKAN POLAT

ÖZEL AKADENTIA AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI POLİKLİNİĞİ



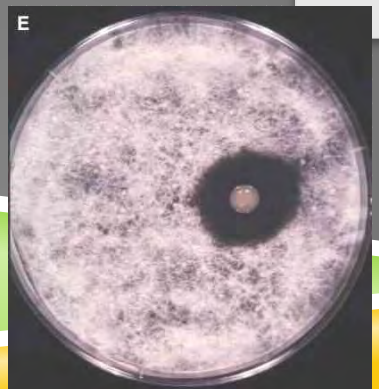
Sümerler, **küflenmiş peynir** öneriyordu.

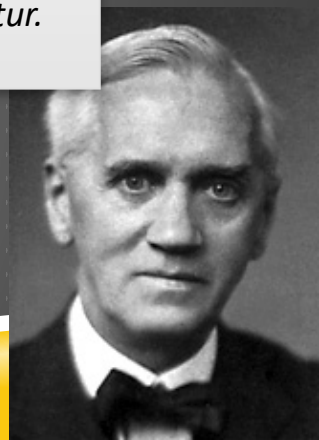
Nene Hatun 1877 hasta askerlere **küflü peynir** yediriyordu.

MÖ 3000 | 1000 | 1877 | 1928-1929

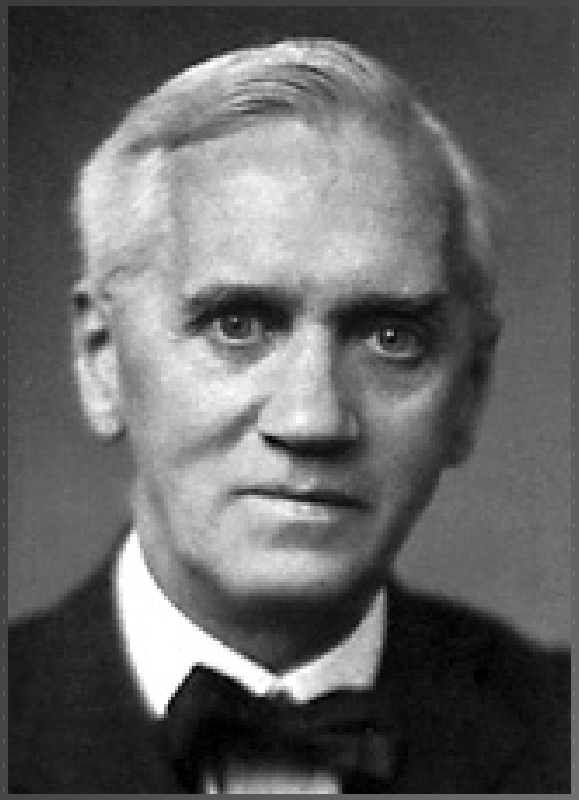
İbni Sina bulaşıcı hastalıklarda **peynir küfü** önermiştir.

A. Fleming stafilokok kolonilerinin üremelerini, *Penicillium Notatum)un inhibe ettiğini bulmuştur.*





- 1940 yılında Froley ve Chain ilk kez penisilini farelerde denediler.
- 1941’de penisilin ilk kez insanda denendi.



- Dr A. Fleming, Dr Froley, Dr Chain penisilinin klinik kullanıma girmesindeki katkıları nedeniyle 1945 yılında Nobel ödülüne layık görüldüler

ANTİBİYOTİK ÇAĞI

- Antibiyotikler yaklaşık 65 yıldır gittikçe artan oranlarda kullanılmaktadır.
- Diş hekimliğinde de enfeksiyonların tedavisinde ve korunmasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

ANTİBİYOTİK ÖNCESİ ÇAĞ

- Kulak Enfeksiyonu,
- menenjit,
- ciddi spinal kort enfeksiyonları,
- pnömoni,
- idrar yolu enfeksiyonu,
- yara enfeksiyonları gerçek anlamda tedavi edilemiyordu

ANTİBİYOTİK KULLANILMASI GEREKLİ MİDİR?

- Lokal ve genel iltihap bulguları hızla gelişiyorsa,
- Sellulit tarzında inatçı ve yoğun bir şişlik varsa,
- Vücut direncini baskılayan durumlar mevcutsa,
- Loj apseleri varsa,
- Ciddi perikoronitis varsa,
- Osteomyelit

durumlarında antibiyotik kullanılması önerilir.

ANTİBİYOTİK KULLANILMASI GEREKLİ MİDİR?

- Kronik iyi sınırlı apseler
- Ufak submüköz apseler
- Alveolit vakaları
- Kök kanalı sterilizasyonu
- Orta dereceli perikoronitis
- Pulpitis

ANTİBİYOTİK KULLANILMAZ

- **Antibiyotikler** odontojenik enfeksiyonların **birincil tedavi**si **değildir** (selülit hariç) ve yeterli drenajın yerini asla alamaz.
- Enfeksiyonların çoğu **etken**in ortadan kaldırılması ile tedavi edilebilir.
- **Sadece ağrı ve şişlik için antibiyotik verilmez.**

- Cerahat varsa ne yapılır?
  1. Antibiyotik yazarak hasta gönderilir, şişlik inince gelmesi istenir…
  2. Direne edilir ve etken ortadan kaldırılır.

- İrreversible pulpitisli hastada antibiyotik kullanılmalı mıdır?
- Hastalarda kullanılan antibiyotiğin plaseboden üstün olduğu gösterilememiştir

Fedorowi, Keenan JV, Farman AG, Newton T. Antibiotic use for irreversible pulpitis. ***Cochrane Database of Systematic Reviews*** cz Z2009, Issue 3. Art. No.: CD004969. DOI: 10.1002/14651858.CD004969.pub2.

- Gömülü diş çekiminden sonra antibiyotik yazılmalı mıdır?
  - Antibiyotik kullanımı ile ağrı, ateş, şişlik ve alveolit görülme sıklığı arasında fark yoktur.
  - İçki ve sigara kullanımı ile ağrı ve ateş ilişkilidir.
  - Yaşın 18'den büyük olması ile alveolit ilişkilidir.
  - Cinsiyet ile şişlik ilişkilidir.

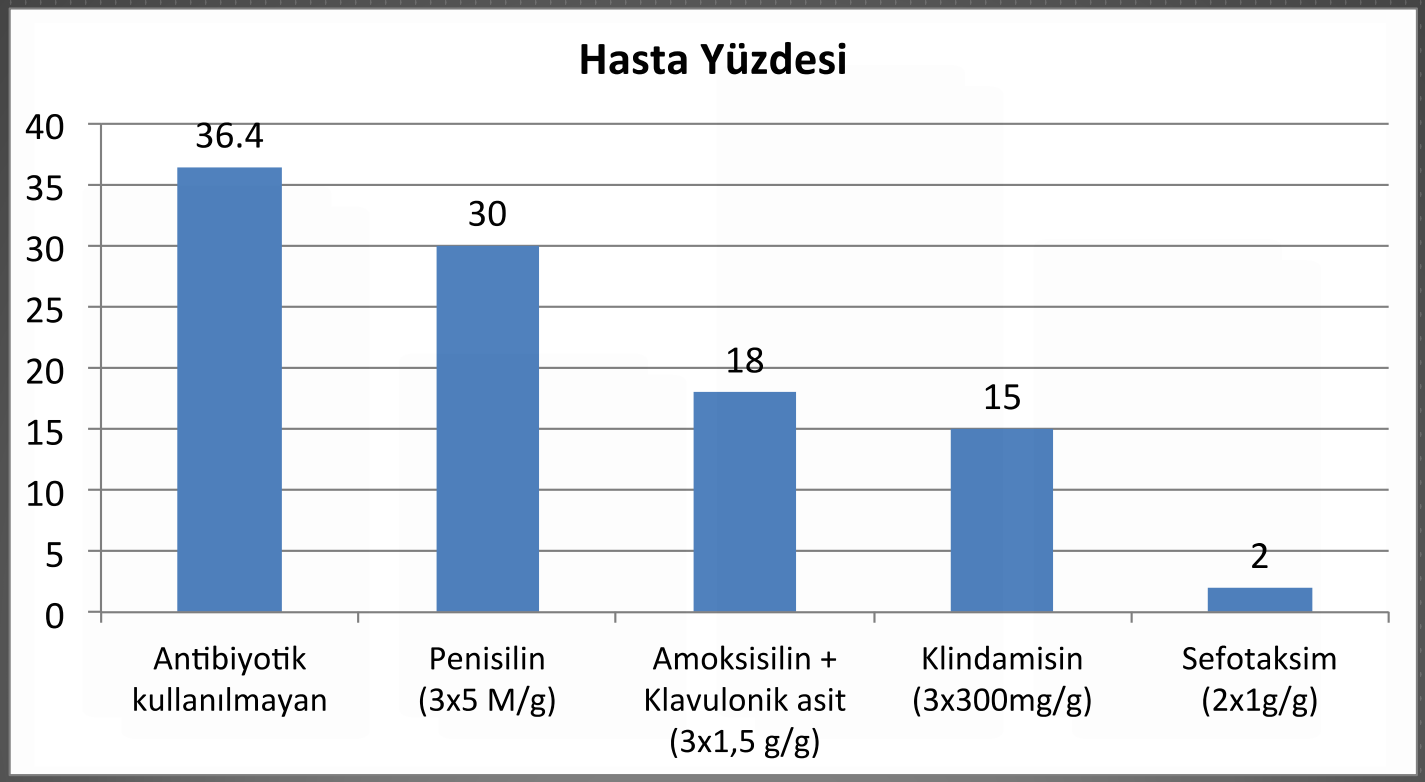
- İmplant cerrahisinde antibiyotik kullanılmalı mıdır?
  - İşlemden 1 saat önceki dönemde 2 gr amoksisilin'in yararlı olabileceği belirtilmiştir.
  - Post operatif kullanımın ek yararı olup olmadığı ve hangi antibiyotik seçilmesi gerektiği net değildir.

Esposito M, et al. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. Cochrane Database of Systematic Reviews **2010**, Issue 7. Art. No.: CD004152. DOI: 10.1002/14651858.CD004152.pub3

CERRAHİ ALAN ENFEKSİYON RİSKİ

- %5< antibiyotik proflaksisi önerilir
- %1-%3 arası bazı özel durumlar dışında antibiyotik proflaksisine gerek yoktur.
- %1> antibiyotik proflaksisine gerek yoktur.

ODONTOJENİK APSE TEDAVİSİ (İV UYGULAMA)



WARNKE, BECKER, SPRINGER, et al. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery (**2008**) 36, 462-467

GEREKLİ İSE HEDEFLİ Mİ, HEDEFSİZ Mİ UYGULANMALIDIR?

- Odontojenik enfeksiyonlarda %90'dan fazla sorumlu olan mikroorganizmalar
  - aerobik streptokoklar ve
  - anaerobik streptokok, peptotok, peptostreptokok, fusobakteri ve bacteriodeslerdir.

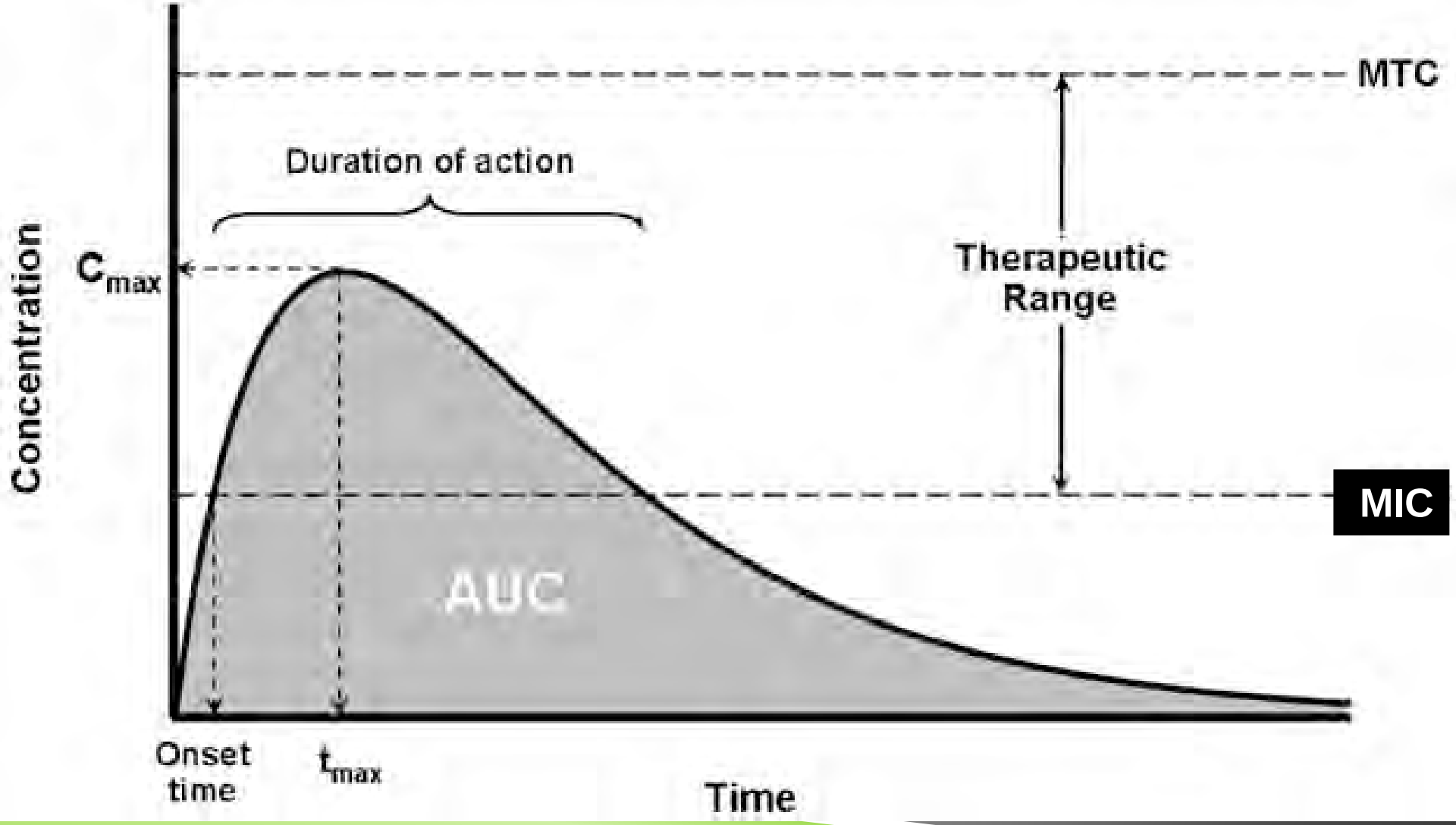
GEREKLİ İSE HEDEFLİ Mİ, HEDEFSİZ Mİ UYGULANMALIDIR?

- Ağız cerrahisinde kullanılan antibiyotikler tercih sırasına göre
  1. Penisilin
     - V, ampisilin, amoksisilin
     - + betalaktamaz inh.
  2. klindamisin,
  3. sefalosporin
  4. metronidazol ve
  5. tetrasiklindir.

Parenteral Antibiyotikler

1. Penisilin
   - G, ampisilin
   - + betalaktamaz inh.
2. Klindamisin
3. Parenteral sefalosporinler
4. Metronidazol

ODONTOJENİK ENFEKSİYONLARDA



ŞİDDETLİ ENFEKSİYONLARDA AMPİRİK TEDAVİ

- Ampisilin (+ sulbaktam) iv
  - 6 saatte bir 500 mg
- Metronidazole iv
  - 12 saatte bir 500 mg

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ (ANTİBİOGRAM) ENDİKASYONLARI

- Hızlı yayılan enfeksiyonlar,
- Postoperatif enfeksiyon,
- Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen enfeksiyonlar,
- Nüks eden enfeksiyonlar,
- Vücut savunması iyi değilse,
- Osteomyelit vakaları,
- Aktinomiköz şüphesi varsa.

ANTİBİYOTİĞİN SPEKTRUMU DAR MI, GENİŞ OLMALIDIR?

- Etken mikroorganizma üzeride etkili olan dar spektrumlu antibiyotik geniş spektrumlu antibiyotik kadar tedavi edicidir.

ANTİBİYOTİKLERİN TOKSİSİTESİ VE YAN ETKİSİ ÖNEMLİ MİDİR?

- Odontojenik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin toksisiteleri oldukça düşüktür.

FLOROKİNOLON

MOKSİFLOKSASİN - *PİTOKSİL, AVELOX VB*

- Bakterisittir.
- Konsantrasyon bağımlıdır.
- Gebelik ve emzirme döneminde, çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır (kıkırdak dejenerasyonu).
- **Yan etki oranı yüksektir. %1-10 arasında**
- **Direnç gelişmez?????**
  - **kromozom mutasyonu ile**
    - **İlacın hedef enziminde değişim (DNA giraz)**
    - **Permeabilite değişiklikleri (effluks pompası)**

BAKTERİSİT Mİ, BAKTERİOSTATİK Mİ TERCİH EDİLMELİDİR?

- Bakteriostatik antibiyotikler vücut savunma sisteminde baskılanma olan kişilerde kullanılmamalıdırlar.
- Örneğin, kanser kemoterapisi gören bir hastada
  - bakteriostatik antibiyotik olan eritromisin veya klindamisin değil
  - penisilin, sefalosporin gibi bakterisit olanlar tercih edilir

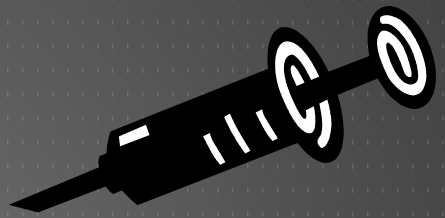
VERİLEN ANTİBİYOTİĞİN FİYATI ÖNEMLİ MİDİR?

- Hastanın ekonomik gücüne uygun olan bir preparatın verilmesinde yarar vardır.

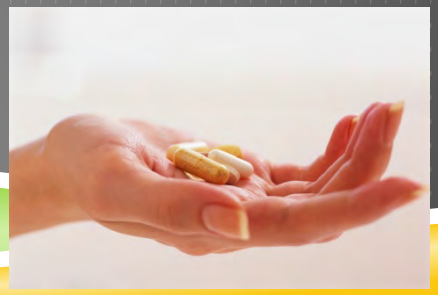
Tetra 250mg 16 kp	2,95 TL
Flagyl 500 mg 20 tb	4,48 TL
Largopen 500 mg 16 tb	5,57 TL
Largopen 1000 mg 16 tb	8,16 TL
Klindan 150 mg 16 kp	8,54 TL
Amoklavin BID 625 mg 14 film tb	9,38 TL
Pen-Os 1000 24 tb	9,97 TL
Rocephin iv 1 g ampul (tek doz)	12,09TL
Sulcid 375 mg 10 tb	13,05 TL
Ornisid fort 500 mg 10 tb	16,3 TL
Cefatin 500 mg 10 film tb	29,03 TL
Pitoxil (veya Avelox) 400 mg 7 tb	32,91TL

ANTİBİYOTİĞİ DOĞRU UYGULAMAK

- Lokal
- Oral (enteral)
- Parenteral yolla uygulanabilir.



- **Antibiyotikler, UYGUN SÜRE ZARFINDA DÜZENLİ OLARAK KULLANILMALIDIR.**



ANTİBİYOTİĞİ DOĞRU UYGULAMAK

- İlaçların kullanım sıklığı arttıkça, hasta uyumunun azaldığı akılda tutulmalıdır.
  - 2x1 → %70
  - 4x1 → %40
- Benzer şekilde hasta kendini iyi hissetmeye başladıktan sonra, zamanla hasta uyumu azalmaktadır.
  - Türkiye'de bu oran %27,3
    - İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. www.ieis.org.tr

ANTİBİYOTİKLERDE DİRENÇ SORUNU

BÜYÜMEKTE OLAN TEHDİT

DİRENÇ SORUNU

- Antimikrobial maddelerin; insanlarda, hayvanlarda ve tarımda kullanımının artması, pek çok mikroorganizmanın güçlü ilaçlara karşı direnç geliştirmesine neden olmaktadır.
- Dirençli mikroorganizmalar hastane yatış sürelerini artırmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir.

http://www3.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Understanding/quickFacts.htm

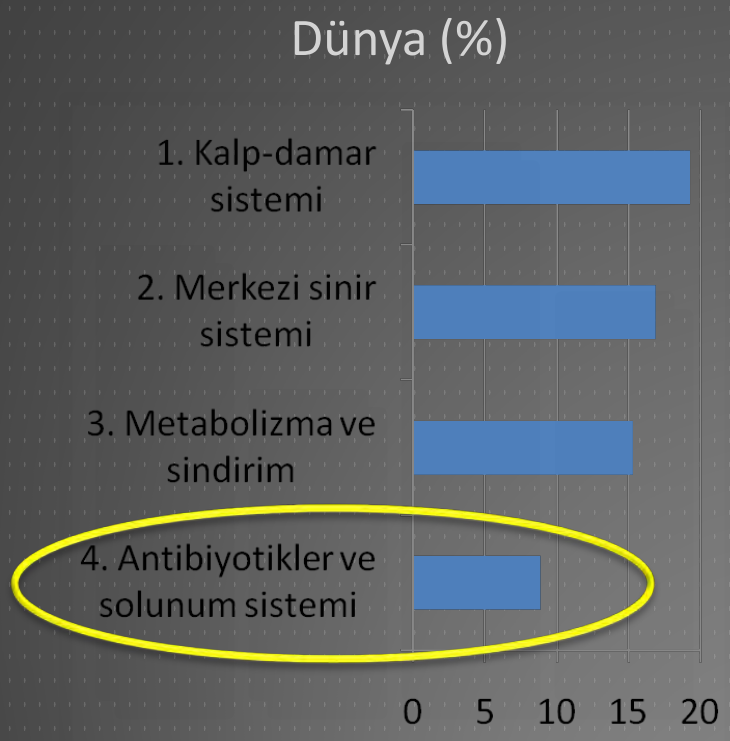
- Amerika'da yatan hastaların %5-10’unda enfeksiyon görülmektedir ve bunun yıllık maliyeti 5 milyar dolardır. Bu hastaların yaklaşık 90.000’i ölmektedir (1992 rakamı 13.300’dür).
- İngiltere’de her yıl 100.000 vaka, 5.000 ölüm bildirilmiştir.

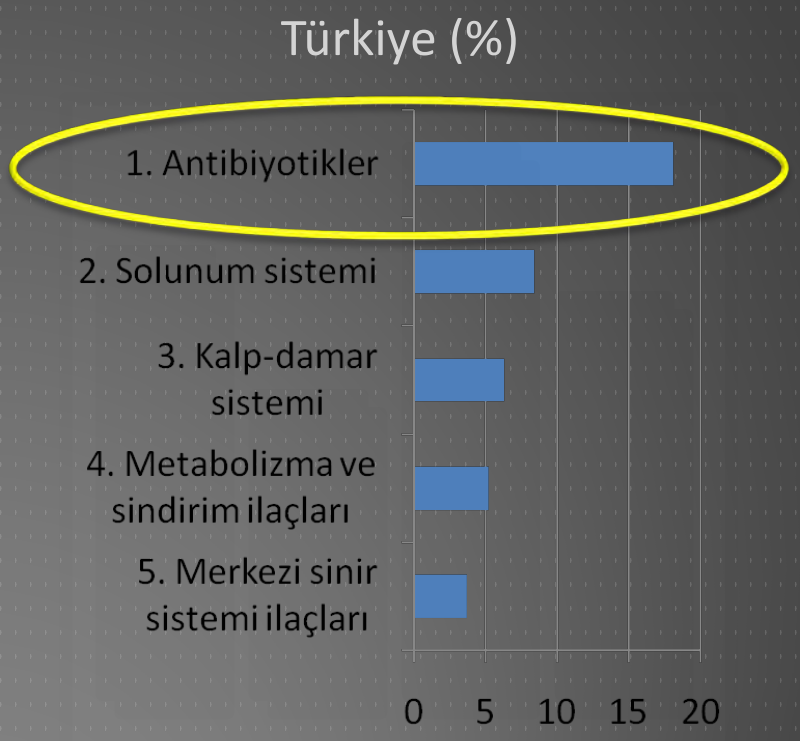
http://www3.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Understanding/quickFacts.htm

- Artmakta olan antibiyotik direnci beraberinde tedavi edilemeyen enfeksiyonları getirmekte ve antibiyotik öncesi çağa geri dönüşe yol açmaktadır.
- Antibiyotik direnci, mortalite ve morbiditeyi arttırarak hayatın kalitesini etkilemektedir.

Akdeniz Bölgesinde Antibiyotik Direnci; ARM-Ed Projesi. *Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Aylık Epidemiyoloji Raporu.* Cilt:3 Sayı:1 **2004**

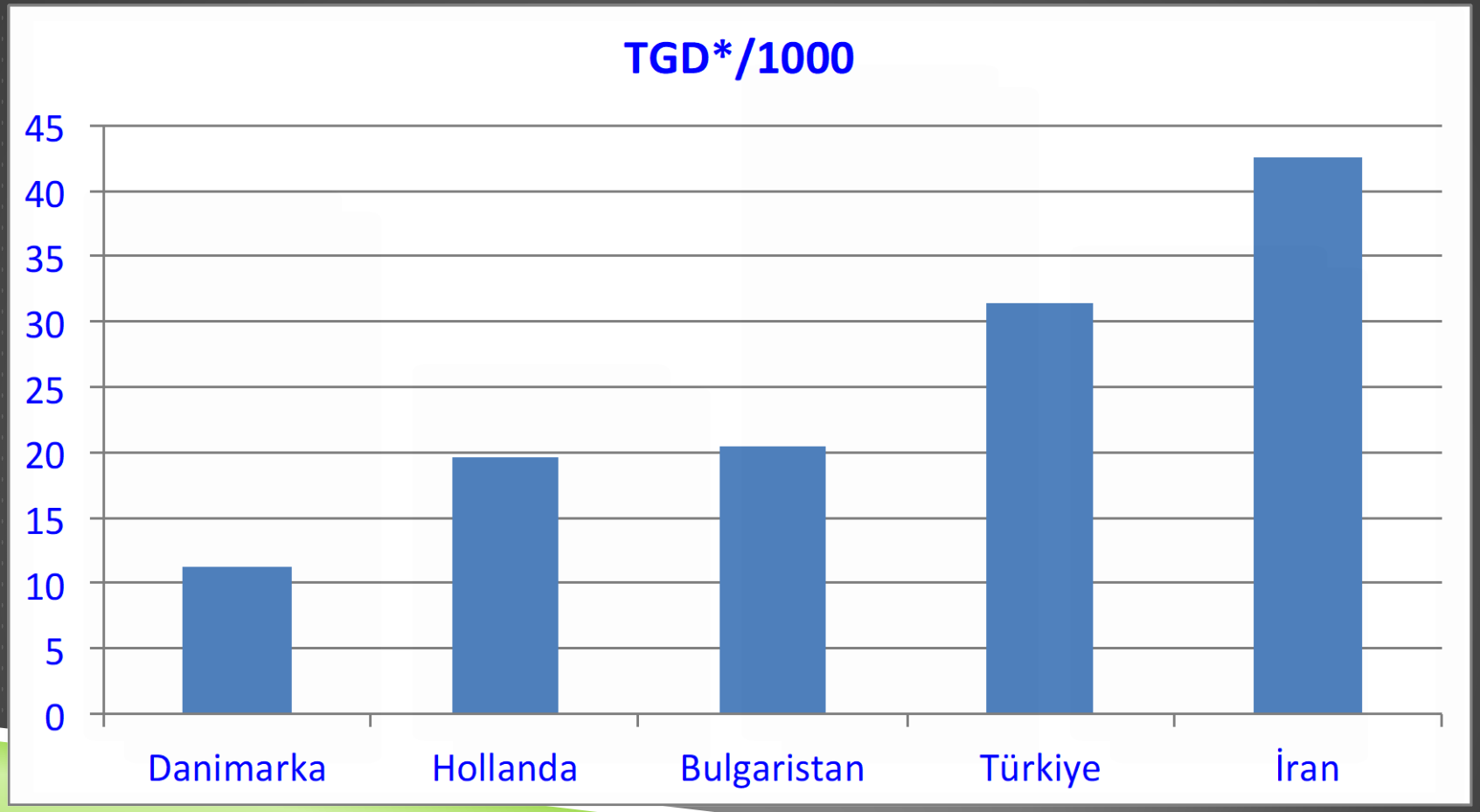
İLAÇ KULLANIM ORANLARI (2001)





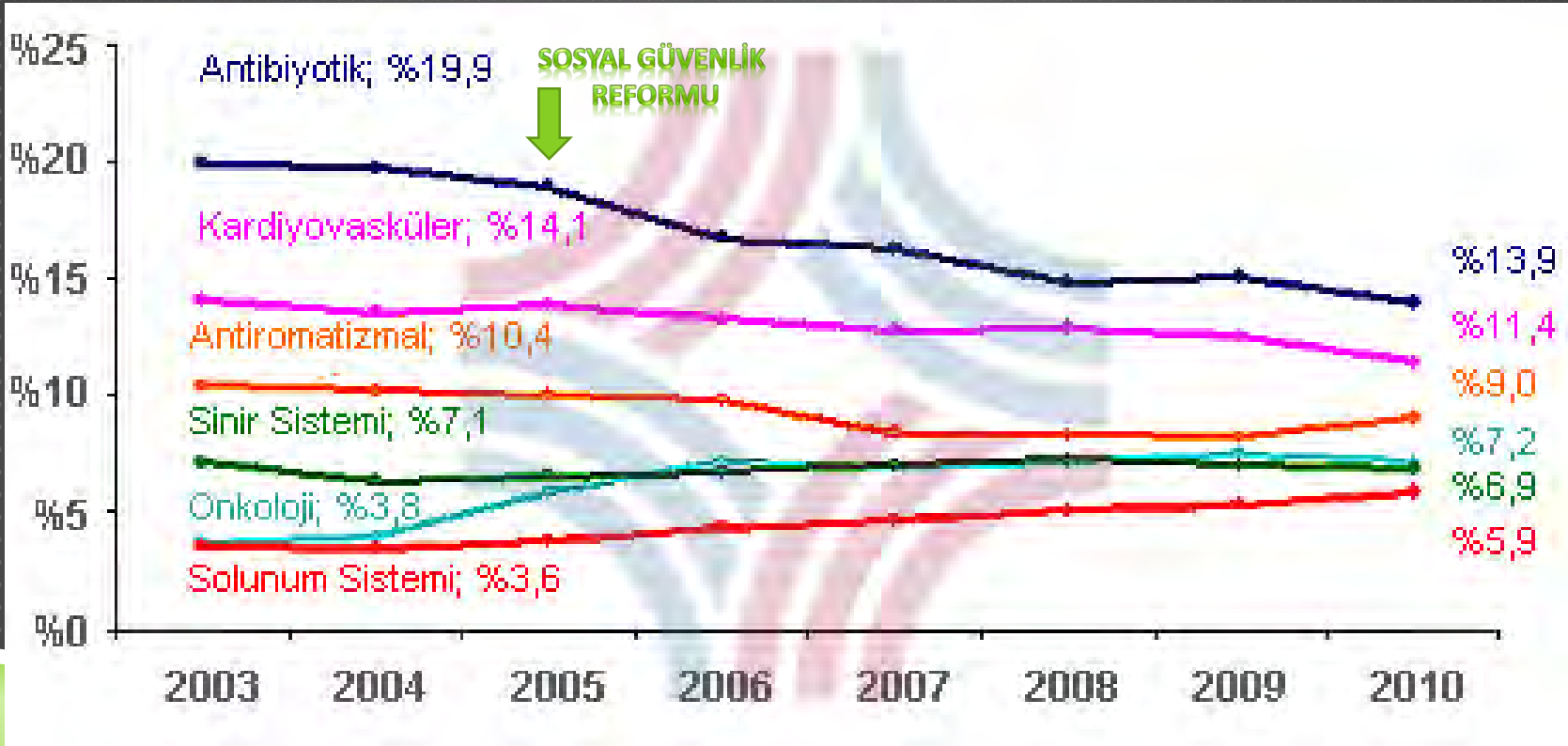
Oğuz KARABAY. TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE DİRENÇ NEREYE GİDİYOR ? ANKEM Derg **2009**;23(Ek 2):116-120

ANTİBİYOTİK KULLANIM ORANLARI

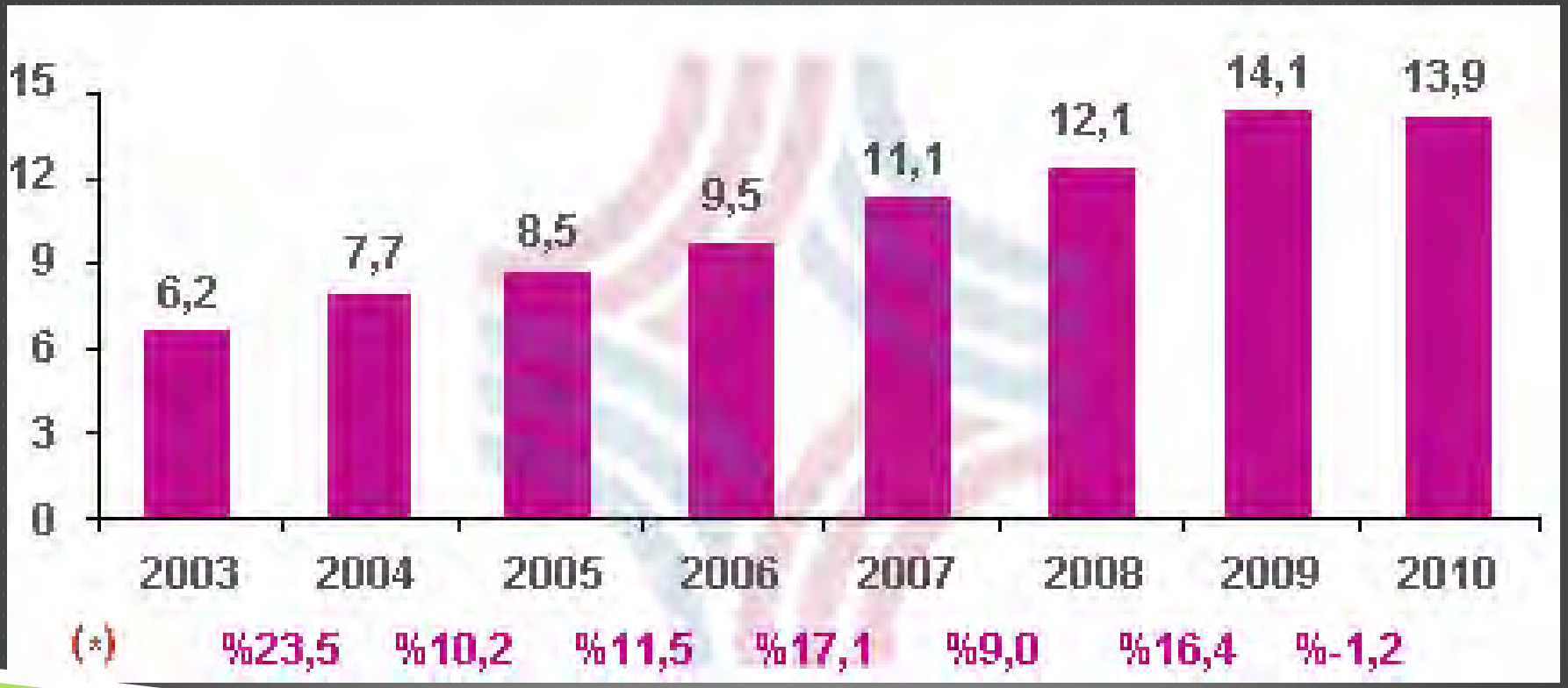


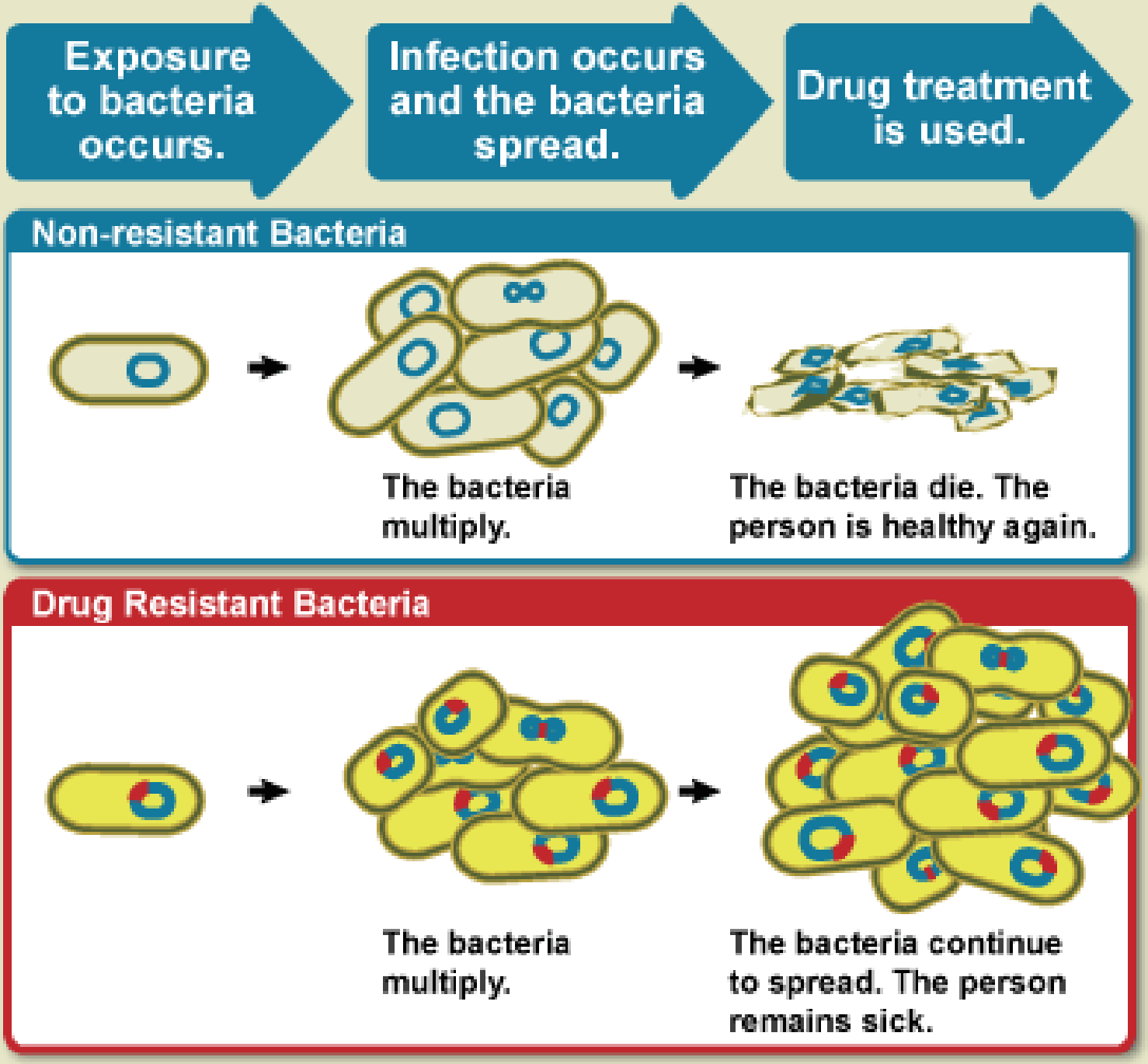
***TGD**: Tanımlanmış Günlük Doz (DDD: Defined Daily Doses).
Farklı ilaç veya kullanım tarzları standartlaştırılarak bulunan ortalama günlük dozu ifade eder.

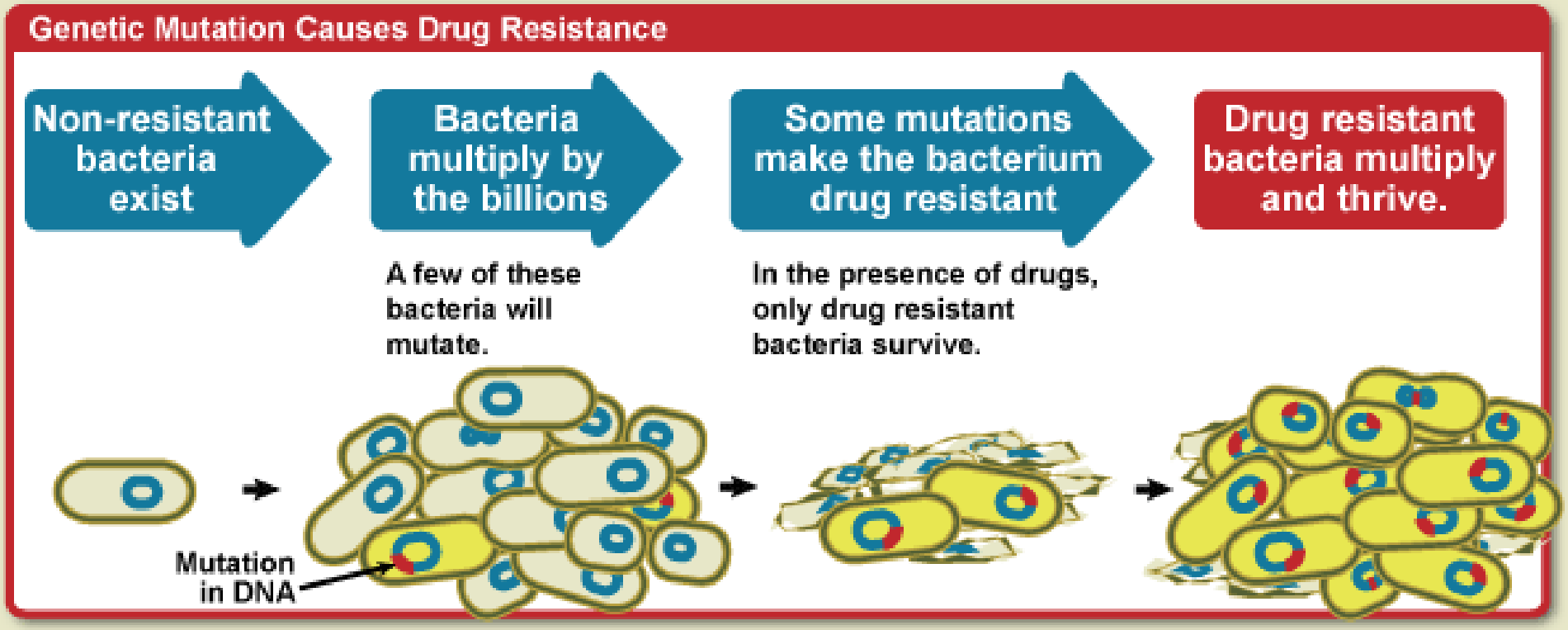
Oğuz KARABAY. TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE DİRENÇ NEREYE GİDİYOR ? ANKEM Derg **2009**;23(Ek 2):116-120


%25
%20
%15
%10
%5
%0
Antibiyotik; %19,9
SOSYAL GÜVENLİK REFORMU
Kardiyovasküler; %14,1
Antiromatizmal; %10,4
Sinir Sistemi; %7,1
Onkoloji; %3,8
Solunum Sistemi; %3,6
%13,9
%11,4
%9,0
%7,2
%6,9
%5,9
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010

TÜRKİYE'DE İLAÇ TÜKETİMİ (MİLYAR TL)




Exposure to bacteria occurs.
Infection occurs and the bacteria spread.
Drug treatment is used.
Non-resistant Bacteria
The bacteria multiply.
The bacteria die. The person is healthy again.
Drug Resistant Bacteria
The bacteria multiply.
The bacteria continue to spread. The person remains sick.

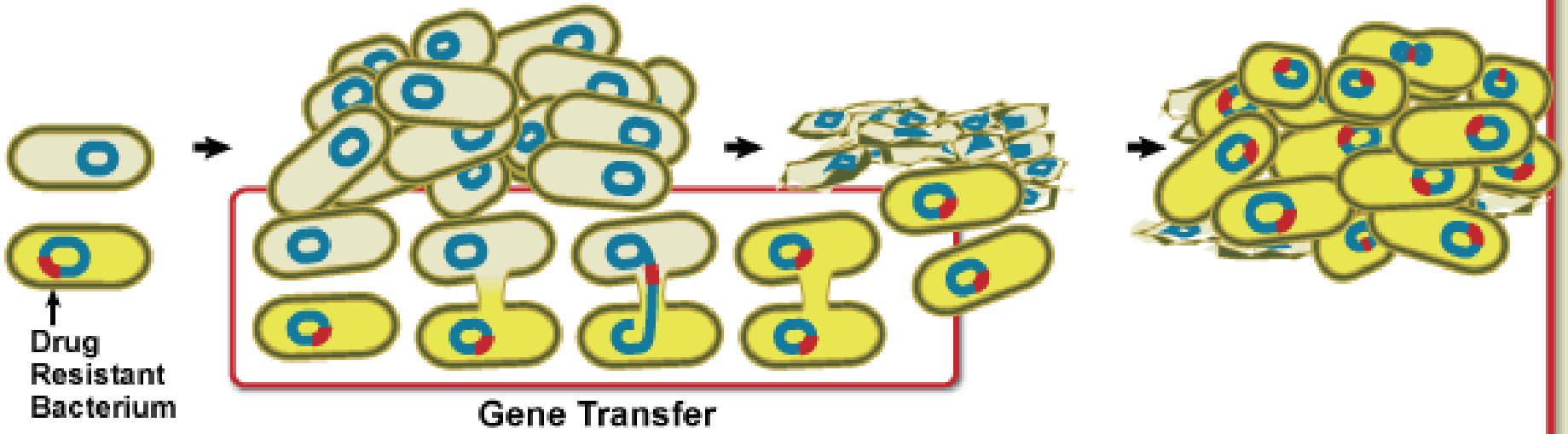

Genetic Mutation Causes Drug Resistance
Non-resistant bacteria exist
Bacteria multiply by the billions
Some mutations make the bacterium drug resistant
Drug resistant bacteria multiply and thrive.
A few of these bacteria will mutate.
In the presence of drugs, only drug resistant bacteria survive.
Mutation in DNA

Gene Transfer Facilitates the Spread of Drug Resistance

Resistant and non-resistant bacteria exist → **Bacterium multiply by the billions** → **Non-resistant bacteria receive new DNA.** → **Drug resistant bacteria multiply and thrive.**

Bacteria that have drug resistant DNA may transfer a copy of these genes to other bacteria.

Non-resistant bacteria become resistant.
In the presence of drugs, only drug-resistant bacteria survive.



DİRENÇ GELİŞMESİ SONUCU

- HIV
- Stafilokok
- Tüberküloz
- Grip
- Gonore
- Kandida
- Sıtma

enfeksiyonlarının tedavisi güçleşmektedir.

http://www3.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Understanding/quickFacts.htm

AKDENİZ ÜLKELERİ

- *S.aureus* (MRSA)
  - Yunanistan ve Malta'dan %40 metisilin direnci
- *S.pneumoniae* (PNSP)
  - İspanya'da %30, Türkiye %47, Lübnan %61, penisilin direnci
- İsveç ve Danimarka'da bu oranlar %3'ün altındadır.

Akdeniz Bölgesinde Antibiyotik Direnci; ARM-Ed Projesi. *Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Aylık Epidemiyoloji Raporu.* Cilt:3 Sayı:1 **2004**

S. AUREUS ENFEKSİYONUNA BAĞLI ÖLÜM ORANLARI

- Penisilin’den önce

%80

- Penisilinden sonra

%2

GÜNÜMÜZDEKİ DURUM (S. AUREUS DİRENCİ)

Penisiline karşı

%91

Direnç

(Yılda binlerce ölüm meydana gelmektedir)

EKŞİ, BALCI, GAYYURHAN, ÇEKEM. İnfeksiyon Dergisi *(Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (1): 27-31*

GÜNÜMÜZDEKİ DURUM
(S. AUREUS'UN METİSİLİN DİRENCİ)

Metisiline karşı

%71

Direnç (3 kat daha ölümcül)

Çözüm (şimdilik)

Vankomisin

EKŞİ, BALCI, GAYYURHAN, ÇEKEM. İnfeksiyon Dergisi *(Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (1): 27-31*

GÜNÜMÜZDEKİ DURUM (S. AUREUS DİRENCİ)

Sorun

Vankomisin direnci

Çözüm (şimdilik)

Linezolid

EKŞİ, BALCI, GAYYURHAN, ÇEKEM. İnfeksiyon Dergisi *(Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (1): 27-31*

- MRSA sadece hastanelerde ve bağışıklık sistemi zayıf kişilerde görülmemektedir.
- Toplumda ve sağlıklı bireylerde (sporcularda) bile görülmeye başlanmıştır.

- *Mycobacterium tuberculosis,*
- *Klebsiella,*
- *Acinetobacter*

Tüm antibiyotiklere karşı
dirençli formları ortaya çıkmıştır

Antibiotic Resistance: An Ecological Perspective on an Old Problem.
A REPORT FROM THE **AMERICAN ACADEMY OF MICROBIOLOGY** Copyright © **2009**, http://www.asm.org

- Eski millet vekili Veysel Atasoy
  - 2004 yılında kronik sinüzit tedavisi için hastaneye başvurmuştur
  - Biyopsi yapılırken MRSA bulaşır
  - Sonuç
  - Kurtarılamaz

ANTİBİYOTİKLER ÇOK YOĞUN BİR ŞEKİLDE KULLANILMAKTADIR.

- Besi hayvanlarında büyümeyi hızlandırmak için tedavi dozlarının altında antibiyotik kullanılmaktadır.
- Elma, armut gibi ürünler hasat edilirken, antibiyotik kullanılmaktır.
- Bu amaçlarla dünyada binlerce ton antimikrobiyal ilaç kullanılmaktadır.
- Ülkemizdeki durum ???

- Temizlik ürünlerinde antibakteriyel maddeler kullanılmaktadır
  - Triklosan, triklokarbon ve benzalkonyum klorid

- Evde kullanılan ürünlere antibakteriyel madde eklemenin enfeksiyonu ortadan kaldırdığına dair kanıt yoktur.
- Standart sabunlar ve deterjanlar patojen bakterileri mükemmel bir şekilde azaltabilir.
- Çamaşır suyu, alkol, amonyak ve hidrojen peroksit güvenle kullanılabilir.

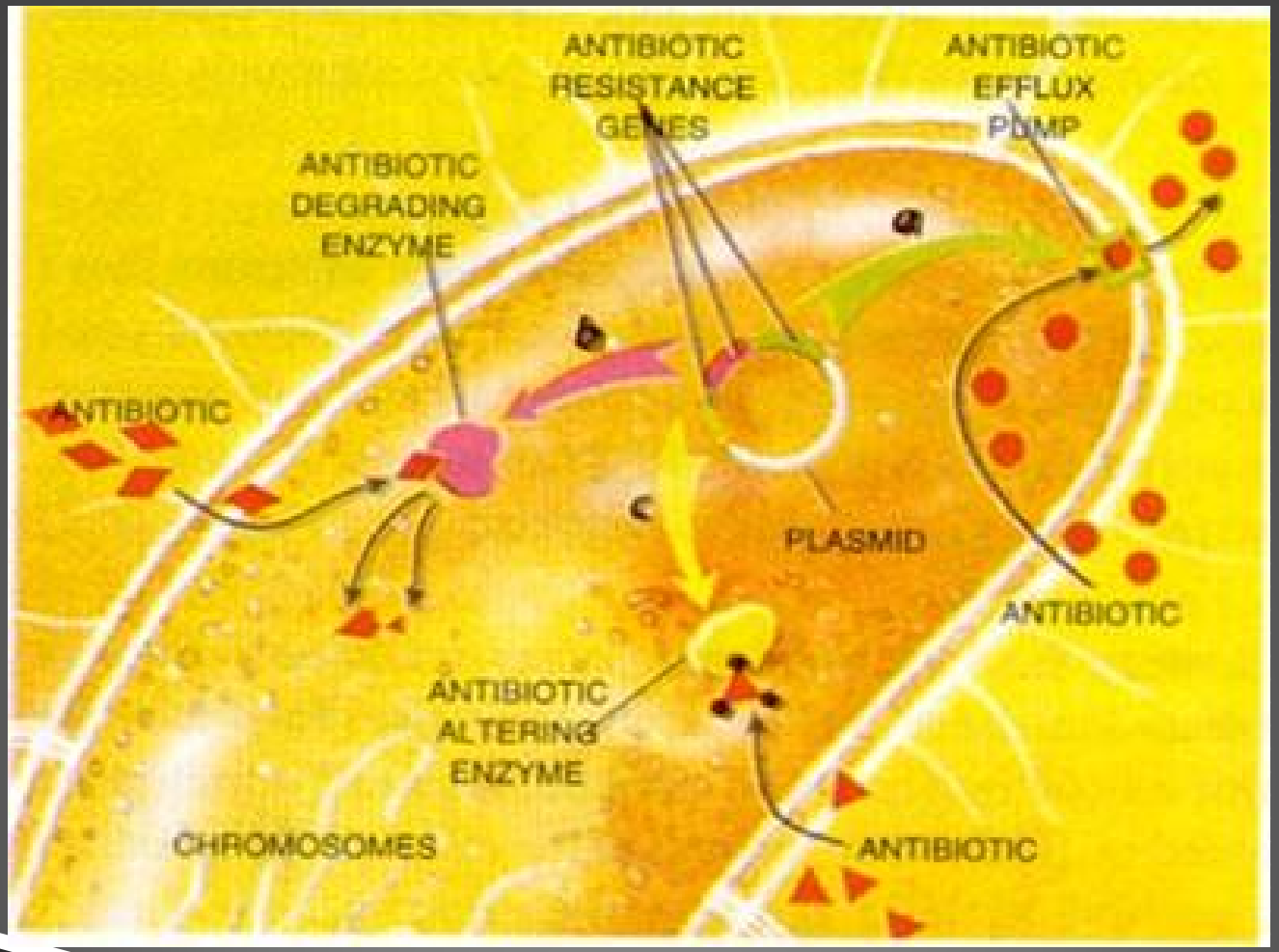
- Temizlik ve hijyen mi?
- Antibakteriyel kullanımı mı?

- Enfeksiyonlardan korunmak için steril ortam yaratalım mı?

  - Mümkün mü?
  - Çözüm mü?
  - Yararlı mı?
  - Zararlı mı?
  - ....

EFLUKS POMPA DİRENCİ

- Triklosan ve dörtlü amonyum bileşikleri gibi yaygın olarak kullanılan biyositler nedeniyle ortaya çıkan **efluks pompa aracılı direnç** antibiyotiklerin kendisinin yarattığı riskten daha fazla olabilir.


ANTIBIOTIC
RESISTANCE
GENES
ANTIBIOTIC
EFFLUX
PUMP
ANTIBIOTIC
DEGRADING
ENZYME
ANTIBIOTIC
PLASMID
ANTIBIOTIC
ANTIBIOTIC
ALTERING
ENZYME
CHROMOSOMES
ANTIBIOTIC

TOPLUMSAL ETKİ

- **Uygun olmayan kullanım**
  - Viral enfeksiyonlarda kullanım
- **Yetersiz teşhis**
  - Gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- **Hastane kullanımı**
  - Bağışıklık sistemi zayıf kişilerde yoğun antibiyotik kullanımı.
- **Tarımda kullanım**
  - Amerika'da üretilen antibiyotiklerin yarısından fazlası bu amaçla kullanılmaktadır

http://www3.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Understanding/causes.htm

- Antibiyotik direncinin gelişimine sadece aşırı kullanım değil, çok az kullanım da yol açabilir

- Katılımcıların %39,6’sı antibiyotikleri ilaç firmasının önerdiği dozlarda kullanmaktadır.

Öztürk M, Kılıç E, Özeç İ. Ülkemizde dişhekimiği pratiğinde antibiyotik kullanımının değerlendirilemsi
Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 6(2),2003.

- **Direnç sorunu doktorların zannettiğinden daha yaygındır ve**
- bireysel tedavi başarısızlıklarında göz önüne alınmamaktadır.

Antibiotic Resistance: An Ecological Perspective on an Old Problem.
A REPORT FROM THE **AMERICAN ACADEMY OF MICROBIOLOGY** Copyright © **2009**, http://www.asm.org

NELER YAPILABİLİR?

- Teşhis araçları geliştirilebilir ve hızlandırılabilir
  - **Prokalsitonin**
- Laboratuarlar kapasiteleri geliştirilebilir
- Enfeksiyon kontrolü geliştirilebilir, bakteri geçişinin engellenmesi çaba gösterilebilir.
- **Yeni antibiyotikler geliştirilmeli……..**
- Hekimler ve veterinerler için kılavuzlar hazırlanabilir
- Direnç gözlemi için programlar oluşturulabilir
- Meslek birlikleri, hekimleri ve toplumu bilgilendirebilir
- Tarım ve hayvancılıkta antibiyotik kullanımı kontrol altına alınabilir.

Antibiotic Resistance: An Ecological Perspective on an Old Problem.
A REPORT FROM THE **AMERICAN ACADEMY OF MICROBIOLOGY** Copyright © **2009**, http://www.asm.org

BİZ NELER YAPABİLİRİZ?

- **Mevcut antibiyotiklerin akılcı kullanımı gerekliliği konusunda fikir birliğine varıp, bunu uygulayabiliriz.**
- Her hastadan önce ve sonra ellerimizi yıkayabiliriz.
- Hasta isteği ile antibiyotik yazmayabiliriz.
- Kültür ve antibiyogram testlerini daha sık kullanabiliriz.
- **Yapılacak çalışmalara destek verebiliriz.**

SONUÇ

- Direnç sorununun ortadan kalması mümkün gözükmemektedir.
- Direnç sorununu kontrol altında tutarak yaşamayı öğrenmeliyiz.
- Direnç sorununun özellikle gelecekte **çocuklarımız için** çok büyük tehlike yaratabileceğini aklımızdan çıkartmamalıyız.

COMBAT DRUG RESISTANCE

No action today, no cure tomorrow

7 APRIL 2011 **WORLD HEALTH DAY**

World Health Organization