

COVID-19 VE RASYONEL ANTİBİYOTİK KULLANIMI

COVID-19 AND RATIONAL USE OF ANTIBIOTIC

Füsun Zeynep AKÇAM¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Cite this article as: Akçam FZ. COVID-19 and Rational Use of Antibiotic. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):47-49.

Öz

COVID-19 enfeksiyonu seyrinde birlikte görülen bakteriyel enfeksiyonlar klinik durumu ağırlaştırmaktadır. Bakteriyel bir enfeksiyon varlığı tespit edildiğinde uygun antibakteriyel ajanlarla tedavi yoluna gidilmelidir. Bakteriyel enfeksiyon varlığı kanıtlanmaya çalışılmalıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Aksi takdirde tüm dünya için tehdit oluşturan bir bozuya ulaşan antimikrobiklere karşı direnç gelişiminin artmasına katkı sağlamış oluruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koenfeksiyon, antibakteriyel, antibiyotik.

Abstract

In the course of COVID-19 infection, bacterial infections aggravate the clinical situation. When a bacterial infection is detected, it should be treated with appropriate antibacterial agents. Bacterial infection should be evaluated and/or proven by appropriate laboratory investigation. Unnecessary use of antibiotics should be avoided. Otherwise, we will make contribution to the increase in resistance development, which has reached a threatening level for the whole world.

Keywords: COVID-19, coinfection, antibacterial, antibiotic.

Giriş

Son yıllarda, antimikrobiyallere artan direnç gelişimi, insan ve hayvan sağlığı için gerçek bir tehdit olarak kabul edilmektedir (1). Antimikrobiyal direnci, nedenlerine ve sonuçlarına karşı mücadelede tüm insanlığın çıkarlarının ortak olduğu, dünyanın yüksek öncelikli bir sorunudur. Antimikrobiyal direncine karşı mücadelede uygulanan eylemler arasında; mikrobiyolojik sürveyans, akılcı ve kontrollü antibiyotik kullanımının teşvik edilmesi, hastanelerde antibakteriyel yönetim programlarının yapılandırılması, hızlı ve yeterli tedaviyi sağlamak için bulaşıcı hastalıkların tanısında kullanılacak araçların geliştirilmesi ve aşılama stratejilerinin radikal bir şekilde iyileştirilmesi bulunmaktadır (2). Mevcut COVID-19 salgını, dünya çapında tüm sağlık

hizmetleri altyapısını zorladığı gibi antimikrobiyal direnci ile mücadeleyi de olumsuz etkilemiştir.

COVID-19 salgını sırasında antibiyotiklerin doğru kullanımı, hem hastaların klinik durumlarını iyileştirmek hem de artan antibiyotik direncine bağlı olarak uzun vadeli yan etkileri azaltmak için kapsamlı bir stratejinin önemli bir parçası olmalıdır. COVID-19'daki bakteriyel koenfeksiyonlar hakkında bilgi edinmek, antibiyotikleri uygun şekilde kullanmak için çok önemlidir. Bu nedenle, bakteriyel koenfeksiyon insidansını ortaya koyabilmek gerekmektedir. Bu da ancak mikrobiyolojik örneklerin işlenmesiyle mümkün olabilir.

COVID-19 salgınının ilk aylarında yaygın olarak kullanılan azitromisin ilerleyen dönemlerde terkedilmiştir.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: fusunzeynepakcam@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.04.2021

ORCID IDs of the authors: F.Z.A. 0000-0002-8691-035X

Kullanımına sadece klinik araştırmalar çerçevesinde izin verilmektedir. Yazının ilerleyen bölümlerinde, salgın başlangıcında yaygın olarak kullanılan azitromisinden, COVID-19 enfeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyonların birlikteliğinden ve akılcı antibiyotik kullanımından bahsedilecektir.

Azitromisin

Azitromisin çeşitli bakteriyel hastalıklarda kullanılan makrolid ailesine ait bir antibiyotiktir. İyi bilinen antibakteriyel aktivitesi yanısıra koronavirüs dâhil bazı virüslere karşı antiviral ve immünmodülatör etkinliği gösterilmiştir (3-6). Güncel araştırmalar da SARS-CoV-2'ye karşı viral siklusun farklı noktalarında etkili olacak şekilde in vitro antiviral aktivitesini ve immünomodülatör etkisini göstermiştir (7). Immünomodülasyonun, şiddetli COVID-19'da klinik sonuçları iyileştirdiği göz önüne alındığında, azitromisin sitokin üretimini azaltma, epitel bütünlüğünü koruma ve akciğer fibrozunu önleme yeteneği, COVID-19'un hiperinflamatuar aşamasında olumlu rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ümit verici bir tedavi olarak düşünülmesine rağmen azitromisin, salgının ilk aylarında, sonradan fayda sağlamadığı açıkça gösterilen hidrosiklorokin ile birlikte uygulanmıştır. Olumsuz sonuçlar her ne kadar hidrosiklorokine bağlansa da azitromisin kullanımından da kaçınılmıştır. Azitromisin, COVID-19 enfeksiyonunda gerçek yerini bulabilmesi için yürütülmekte olan çalışmaların sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.

COVID-19 ve Bakteriyel Enfeksiyonlar

Önceki influenza pandemileri ile karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu ile eş zamanlı diğer viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının fazla olmadığı gösterilmiştir (8).

Son yüzyılın tüm influenza pandemilerinde ölümlerin önde gelen nedeninin *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* dâhil olmak üzere ikincil veya eşzamanlı bakteriyel koenfeksiyonlar olduğu artık yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (9). Viral enfeksiyonun üzerine eklenen bakteriyel koenfeksiyonlar her zaman klinik durumu ağırlaştırmakta olup farklı mikroorganizmalar ile SARS-CoV-2 arasındaki ortak enfeksiyonlar da COVID-19 pandemisinde ciddi bir sorun olarak kayda geçmiştir. Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar, ciddi şekilde etkilenmemiş olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bakteriyel, fungal ve diğer viral koenfeksiyon oranlarına sahiptir (10). Retrospektif tek merkezli bir çalışmada Chen ve arkadaşları, Wuhan'daki COVID-19 pnömonisi olan 99 vakada, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin koenfeksiyona en sık neden olan bak-

teriler arasında olduğunu bildirmişlerdir (11). Ancak sorumlu bakteriyel etkenlerin dağılımı ve sıklığının ülkelere, hastanelere hatta hastane içerisindeki ünitelere göre farklılıklar gösterebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte COVID-19 hastalarında, SARS-CoV-2 virüsü ile birlikte enfeksiyona yol açan bakteri türleri şu ana kadar tam olarak araştırılmamış ve rapor edilmemiştir. Yani mevcut verilerle, sıklıkla SARS-CoV-2 ile birlikte enfeksiyon oluşturduğu kabul edilen bir bakteriyel etkenin varlığı söz konusu değildir. İnvazif yaşamsal desteklere ihtiyaç duyulan daha ağır hastalarda ise *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterococcus* spp. gibi yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan bakterilerin çoklu ilaca dirençli kökenleriyle ikincil enfeksiyonların gelişebileceği de ön görülebilir. Bu nedenle, koronavirüs hastalarının klinik semptomlarına dayalı ampirik tedavinin, yerel mikrobiyolojik süveyans sonuçlarına dayalı olarak planlanması, antibiyotiklerin yanlış uygulanmasının önüne geçebilecektir. Bu bağlamda pandemi döneminde de olursa, antibiyotik duyarlılık paternlerine göre yerel kullanım kılavuzlarının oluşturulması önerilmektedir (12).

COVID-19 enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda beraberinde bakteriyel bir enfeksiyon hastalığı bulunmadığı takdirde antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Bakteriyel enfeksiyon varlığından şüphelendirecek inflamatuvar belirteçlerdeki artışın, salt COVID-19 enfeksiyonunda da görülebiliyor olması antibiyotik kullanımını kararlarını zorlaştırmaktadır. COVID-19 hastalarındaki inflamatuvar biyobelirteçlere bakıldığında, serum C reaktif protein (CRP)'nin genellikle başvuru sırasında yüksek, prokalsitonin (PCT)'in ise genellikle düşük olduğu görülmektedir. PCT değerindeki artış şiddetli COVID-19 hastalığını ve/veya ikincil bakteriyel enfeksiyonları işaret edebilmektedir. Dolayısıyla PCT ve CRP'nin bu hastalarda sekonder enfeksiyonların ortaya çıkmasını ne ölçüde öngördüğü de açık değildir (13, 14). Bu biyobelirteçlerin birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri üzerinde durulmaktadır (15). Hastaların takibinde, bu biyobelirteçlerin seri ölçümleri ile hastaların klinik durumlarının düzenli takibi yoluyla antibiyotik gerekliliğine karar verilmesi uygundur.

Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik direnci tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Antibiyotik dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, hastalığın ve ölüm oranlarının artması ve hastanede geçirilen sürenin uzaması ile sonuçlanmakta ayrıca tedavi maliyetlerinde de artışa neden olmaktadır. Antibiyotik kullanımı, insanlardaki normal bakteriyel floranın değişmesine bu da çoğu kez antibiyotik dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Doğru endikasyonda, doğru antibiyotiğin seçilerek, doğru uygulama yolu ile doğru doz ve sürede uygulanması olarak özetlenebilecek akılcı antibiyotik kullanımı ile hastalarımıza sağ kalım, komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından katkılar sağlarız. Aksi takdirde tüm dünya için tehdit boyutuna ulaşan antimikrobiklere karşı direnç gelişiminin artmasına olumsuz katkı sağlamış oluruz.

Antibiyotik reçete edilmeden önce; “Antibiyotik kullanmak gerekli mi?” ve “Antibiyotik kullanımı öncesi uygun laboratuvar tetkikleri yapıp mikrobiyolojik inceleme için uygun klinik örnekler alındı mı?” sorularına yanıt alınması gerekliliği kabul edilmiş bir yaklaşımdır (16). İlk soruya verilecek olan “evet” cevabı da kişisel anksiyetemizden bağımsız olmalıdır.

Antimikrobiklerin gelecekteki etkinliklerini korumak için makul kullanımının teşvik edilmesi ve izlenmesine yönelik organizasyonel veya tüm sağlık sistemi çapında bir yaklaşım benimsenmelidir.

Sonuç

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisine başlanmadan önce bize ışık tutacak kültür taramaları mutlaka hızla yapılmalıdır. İşlemler sırasında da kurallara uymaya dikkat edilerek, kontaminasyon ihtimalini en aza indirmek amaçlanmalıdır. COVID-19 hastalarının koenfeksiyon varlığının, sağlık personelinin güvenliğini tehlikeye atmama öncülüğünde, uygun mikrobiyolojik örnekler sağlanarak, araştırılması gerekmektedir. COVID-19 pandemisinin ortaya çıkardığı, sağlık hizmeti sunumundaki zorluklara rağmen, tanısız ve antimikrobiyal yönetim ilkeleri klinik uygulamamızda bir kriter olarak yer almalıdır. Antimikrobiyal direnç, COVID-19'dan sonra muhtemelen kötüleşecek olan önemli bir halk sağlığı tehdididir. Gereksiz antibakteriyel kullanımın hastalara ve topluma yönelik potansiyel zararları göz önüne alındığında, COVID-19'u hastalara akılcı antibakteriyel reçete edilmesine yardımcı olacak stratejilerin geliştirilmesi zorunludur.

Kaynaklar

1. <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>
Erişim: 22.03.2021
2. World Health Organization (WHO) Resolution WHA67.25. Antimicrobial resistance. Sixty seventh World Health Assembly 2014. <http://apps.who.int/ebwha/pdffiles/WHA67/A67R25en.pdf?ua=1&ua=1>
3. Nujić K, Banjanac M, Munić V, Polančec D, Eraković Haber V. Impairment of lysosomal functions by azithromycin and chloroquine contributes to antiinflammatory phenotype. *Cell Immunol.* 2012; 279(1): 78–86
4. Min JY, Yong JJ. Macrolid therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 649570. doi:

- 10.1155/2012/649570. Epub 2012 Jun 6
5. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY et. al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res* 2017 Aug;144:48-56. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.05.008. Epub 2017 May 20
6. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S et.al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. *PLoS One.* 2014 Mar 14;9(3):e91293. doi: 10.1371/journal.pone.0091293. eCollection 2014
7. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio CuscóM, FerrándezO, HorcajadaJP et.al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.*2021Feb;19(2):147-163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024. Epub 2020 Oct 6
8. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han et.al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513
9. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH et.al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016 Sep;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398
10. Chen Xi, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y et.al. The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology* <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et.al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
12. Ardal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outtersson K, Rex JH et.al. Antibiotic development - economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18(5):267– 274. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0293-3>
13. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et.al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–9 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
15. Tsui TL, Huang YT, Kan WC, Huang MS, Lai MY, Chang Ueng K et. al. A novel procalcitonin based score for detecting sepsis among critically ill patients. *PLOS ONE* 2021; 16(1): e0245748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245748>
16. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use NICE guideline Published: 18 August 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>