

Diş Hekimliği ve Enfektif Endokardit. Güncel Bir Bakış

Dentistry and Infective Endocarditis. A Current Perspective

Hüseyin Gencay Keçeli¹, Hasan Hatipoğlu², Hümerya Aydemir¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

²Dumlupınar Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Kütahya

Özet

Enfektif endokardit (EE) mikroorganizmaların etkisi ile gelişim gösteren, yüksek morbitidesi ve mortalitesi ile önemini koruyan bir rahatsızlıktır. Oral bakteriler girişimsel dental tedaviler ve günlük hijyen aktiviteleri esnasında kan akımına karışabilmekte ve bu durum istenmeyen sonuçların doğmasına neden olabilmektedir. Bu derlemenin amacı diş hekimliği uygulamalarında geniş kullanım alanı bulan ve EE'yi önlemeyi amaçlayan antibiyotik profilaksi uygulamalarındaki güncel yaklaşımı irdelemektir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriemi, endokardit, diş hekimliği, antibiyotik, profilaksi

Abstract

Infective endocarditis is a microbial disorder developing with the influence of microorganisms and has a critical importance due to its high morbidity and mortality rates. In such cases, oral bacteria may disseminate to the blood circulation during dental treatments or daily hygiene activities and then unwilling results may occur. The purpose of this review article is to address the current modality in antibiotic prophylaxis which aims to prevent infective endocarditis.

Key words: Bacteremia, endocarditis, dentistry, antibiotics, prophylaxis

Giriş

Hipokrat "Önce zarar verme" anlamına gelen "Primum non nocere" ifadesini hekimliğin ilk kuralı olarak belirtmiştir. Bugün bu kural hastadaki mevcut rahatsızlığa yönelik olarak kullanılacak ilaçların ve tıbbi müdahalelerin kişiye zarardan çok yarar getirmesi prensibi ile uygulanmaya çalışılmaktadır. Tedaviler birçok faktör gözetilerek gerçekleştirilmektedir.¹

Tıp ve diş hekimliği uzmanlık alanları ile ilgili kurum ve kuruluşlar dönem dönem bilimsel ve teknolojik gelişmeleri göz önünde tutarak, güncel tedavi ilkelerini ve girişimlerini saptayıp, ideal veya ideale yakın tedavi araçlarını ve uygulamalarını tanımlamaktadır. Bu çerçevede diş hekimliğinde sıkça kullanım alanı bulan profilaktik antibiyotik uygulamalarında güncel yaklaşımların irdelenmesi, tartışılması ve yapılacak uygulamaların ideale yaklaştırılması büyük önem taşımaktadır.

Dolaşıma geçmiş olan bakterilerin, kalbin en iç tabakasına (endokardiyum) ve kapaklarına ulaşması ile gelişen bir enfeksiyon olan enfektif endokardit (EE) hastalığının özelliklerinde son dönemde yeni tarifler yapılmıştır. Ayrıca bireylerin yaşam süresinin artması, *predispozan* faktörlere yenilerinin katılması ve epidemiyolojik profilin değişmesi EE'in tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur.² Bu değerlendirmeler sonucunda diş hekimliğinde EE'e

yönelik bakış açısı, önleme ve tedavi seçeneklerinde önem taşıyan kılavuzlar güncellenmiştir.

Bu derlemenin amacı EE'i ve özelliklerini tanımlamak, EE ile ilgili diş hekimliğine özgün olan güncel yaklaşımları irdelemek ve tartışmak, tanı, tedavi ve önleme kılavuzlarının belirttiklerini irdelleyip diş hekimliği pratiğine geçirebilmesi konusunda yorumlamak ve EE ile diş hekimliği ilişkisindeki eksiklikleri vurgulayarak tavsiyelerde bulunmaktır.

Enfektif Endokarditin Tanımı, Teşhis Ve Tedavisi *EE'in Tanımı*

EE, doğal veya protetik kalp kapağını ve kalp çevre dokularını etkileyen, mikroorganizmalarca meydana getirilen bir enfeksiyondur. EE'in teşhis ve tedavisinde oldukça ilerleme sağlanmasına rağmen, hastalığın seyrinde halen yüksek morbidite ve mortalite oranları mevcuttur.³ Hastalığın görülme sıklığı, değerlendirildiği örneklem grupları arasında farklılıklar göstermektedir. Çalışmaların azlığı ile birlikte bir yılda rapor edilen olgu sayısı 100.000 kişi içerisinde ortalama 3 ile 11.6 kişi arasındadır.⁴⁻⁷ EE, erişkinlerde çocuklara nazaran daha yüksek oranda izlenmektedir.⁸ Fransa'da yapılan bir değerlendirme de, 50 yaşından sonra bireylerde ciddi EE artışı gözlemlendiği, özellikle 70-80 yaş arasında görülme sıklığında zirve yaptığı belirtilmiştir (145 vaka/1 milyon kişi).⁴

Kan akımı ile oluşabilen endotel hasarı, EE'in oluşumunda etkili bir faktördür. Endotel hasarı, kapak veya kalbin sorunlu bir bölgesinde basınç farklılıkları nedeniyle kan akımının meydana getirdiği bir olaydır. Hasarlı bölgede trombosit ve fibrin birikimi meydana gelmekte ve *non-bakteriyel trombotik endokardiyal lezyonlar (vejetasyon)* oluşmaktadır. Daha sonra bakteriyemilerle bu vejetasyon alanlarına mikroorganizmalar yerleşebilmekte ve EE'e neden olabilmektedir.⁹⁻¹¹

Bakteriyemi en basit tanımıyla, steril olarak kabul edilen kan dolaşımında, bakterilerin bulunması şeklinde tarif edilmektedir.¹² Diş tedavileri ve ağız dokularını ilgilendiren diğer tedaviler oral ortamda bulunan yaralar oral kaynaklı bakteriyeminin en sık rastlanan nedenleridir. Hatta günlük aktivite ve ağız bakımı uygulamalarının da bakteriyemiye neden olduğu ileri sürülmüştür.^{12,13} Ancak bu bakteriyemi genelde kısa sürelidir ve düşük şiddete sahiptir.²

EE'in etkeni bakteriler, mantarlar ve diğer mikroorganizmalardır (*rickettsiae, chlamydia* vb).¹⁴ EE olgularında en sık *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* ve enterekok türleri gözlenmektedir.^{8,12,14} Gram-negatif HACEK grubu bakteriler [*Hemophilus türleri, Aggregatibacter actinomycetemcomitans (daha önce Actinobacillus actinomycetemcomitans), Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens ve Kingella türleri*], *Streptococcus bovis, koagülaz-negatif stafilokoklar Coxiella burneti, ve Bartonella türleri* EE'e neden olan diğer mikroorganizmalardır.⁸ EE oluşturabilen mikroorganizmaların içinde periodontal patojen bakterilerin (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens* gibi) varlığı da dikkat çekmektedir.¹⁴ EE hızla ilerleyen akut bir enfeksiyon olarak ortaya çıkabileceği gibi, hastalık seyrine göre subakut veya kronik olarak da seyredebilir.¹⁵ Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Enfektif Endokardit Tanı, Önleme ve Tedavi Görev Grubu, 2009 teşhis ve tedavi kılavuz güncellemesinde endokarditin daha kolay anlaşılması için EE'i kalp içinde yabancı cisim varlığına ya da yokluğuna göre, edinilme şekline göre (nozokomiyal-hastane ilişkili, toplumdan edinilen, IV ilaç kullanımı sonucunda gelişen EE gibi), aktif ve yinelenen EE şeklinde tanımlayıp sınıflandırmıştır. Yine aynı kılavuzda mikrobiyolojik bulgulara göre hazırlanan bir gruplandırma da dikkat çekmektedir.²

EE'in Teşhisi

EE'in başlıca klinik bulguları nedeni bilinmeyen sepsis, iştahsızlık ve kilo kaybı, titreme, nedeni bilinmeyen embolik olaylar, yeni başlayan üfürüm (%85 ihtimalle) ve ateş (%90 olguda) olarak sıralanabilir.¹⁶

EE tanısında, ekokardiyografi (EE tanısında üç önemli ekokardiyografik bulgu: vejetasyon, apse ve protez kalp kapağında yeni oluşan açıklıktır)^{17,18}, kan kültürü (EE olan hastaların %85'inde kan kültürü pozitifdir. Daha önce antibiyotik verilmiş hastalarda ve HACEK grubu mikroorganizmaların neden olduğu EE'lerde ise kan

kültürü negatif çıkabilir), immünolojik teknikler ve moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır.¹⁹⁻²¹ EE tanısı *Modifiye Duke Kriterleri*²² ile konulmaktadır. Bu tanı kriterlerinin majör olanları; pozitif kan kültürü (12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe EE ile uyumlu mikroorganizmalar, üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda EE ile uyumlu mikroorganizmalar, *Coxiella burnetii* için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin 1/800'den yüksek olması) ve endokardiyal bulgulardır (EE için pozitif ekokardiyografi, yeni valvüler yetersizlik). Minör kriterler ise; EE yatkınlığı, IV ilaç kullanımı hikâyesi, ateş, vasküler ve immünolojik olaylardır. Kesin EE tanısı için, 2 majör kriter ya da, 1 majör kriter ve 3 minör kriter ya da 5 minör kriter saptanması gerekir. Fakat hastada; 1 majör ve 1 minör kriter ya da, 3 minör kriter saptanırsa muhtemel EE tanısı konur.

EE'in tedavisi

EE'nin tedavisinde ilk seçenek uygun antibiyotiklerin verilmesidir. Kan kültürü yapılmasını takiben belirlenen etken mikroorganizma(lar)nın duyarlı olduğu antibiyotik/antifungal türü seçilerek oral ya da intravenöz yolla hastaya verilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar aminoglikozitler, vankomisin, teicoplanin, penisilinler, linezolid, daptomisin, sefalosproiner, flucloxacillin, gentamisin, doksisisiklin, hidrokinolonlar gibi antibiyotikler ya da flukanazol, amfoterisin B, itrakanazol gibi antifungal ilaçlardır.²³ Ancak klinik olarak stabil olmayan bir EE durumunda kültür sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisine başlanmaktadır. Cerrahi girişim ile enfekte materyal ortamdaki uzaklaştırılması ve apse drenajı yapılması da tedaviye katkı sağlamaktadır. EE'e neden olan çok çeşitli mikroorganizma bulunduğu için kişiye ve duruma özel tedavisi söz konusu olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.^{24,25} Tüm bu bilinen yaklaşımlarla EE tedavisi basit gibi görünse de problemin hayati bir organ ve sistemi ilgilendiriyor olması ve başarısızlık durumunda hastanın kaybedilme ihtimalinin bulunması tedavi sürecini karmaşık hale getirebilmektedir. EE gelişiminin engellenmesi ise antibiyotik profilaksisi gibi çok daha basit, ucuz ve az risk taşıyan bir yaklaşım içermektedir.

Enfektif Endokardit Ve Diş Hekimliği

Normal ağız florası, mikroorganizmalar bakımından oldukça zengin bir ortamdır. Son dönemde inceleme metotlarının gelişmesi ile ağız florasında 1 milyardan fazla bakteri olduğu²⁶ ve 700'den fazla bakteri türü veya suşu bulunduğu saptanmıştır.²⁷ Bu denli yoğun mikroorganizmanın bulunduğu bir ortamda bakteriyemi, gerek girişimsel müdahaleler gerekse günlük yaşam aktiviteleri esnasında meydana gelebilmektedir. Bu durum özellikle gingivitis ve periodontitise sahip bireylerde gün içerisinde birçok kez gerçekleşmektedir.²⁸ Yapılan araştırmalar rutin günlük temizlik aktiviteleri yapan veya diş tedavisi gören bireylere ait kan

kültürlerinde 275 çeşit bakteri türünün kan dolaşımına geçtiğini göstermektedir.^{29,30} Dental işlemler (diş çekimi, periodontal tedavi vb.) ve günlük oral aktiviteler (çığneme, diş fırçalama, diş ipi kullanma vb.) sonrasında izlenen bakteriyemi oranları birçok durumda karşılaştırılabilir oranlardadır. Örneğin tek diş çekiminde %51'lik bir bakteriyemi oranına rastlanırken, çığneme sırasında % 17-51 ve diş ipi uygulamalarında ise % 20-58 gibi bakteriyemi oranlarına rastlamak mümkün olduğu bildirilmiştir.¹³ Dolayısıyla iyi bir ağız bakımı ve düzenli dental muayenenin bakteriyemi ve EE'yi önlemede önemli bir yeri bulunmaktadır.^{2,31-33}

Her ne kadar ağzın farklı bölgelerindeki floralar farklı özellikler gösterse de bakteriyemi için en uygun alanlardan birisi periodontal ceptir. Periodontitise sahip bir cebin toplam yüzey alanı 8 ila 20 cm² civarındadır ve hastalık nedeniyle cebin ülsere hale gelmiş bölgeleri mevcut bakteri biyofilmi ile kan dolaşımı arasında birbirine çok yakın bir ilişkiye ortam hazırlamaktadır.³⁴

Dolaşıma geçen bakteri türleri supragingival alandan başlayıp cebin en derin noktalarına kadar ulaşan bölgenin florasını yansıtmaktadır. Dişler etrafındaki flora ağırlıklı olarak serbest dişeti kenarının yakınına yerleşmiş diş biyofilmi içerisinde bulunan viridans streptokoklardan oluşmaktadır. Derin periodontal cepler ise anaerobik mikroorganizmalar ve gram negatif suşlar gibi daha farklı bakterileri barındırmaktadır. Araştırmalar diş fırçalama, plak miktarı, diş taşı miktarı ve sondlamada kanama ile bakteriyemi insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve birikim ve kanama arttıkça bu ilişkinin daha da güçlendiğini göstermektedir.²⁸ Bu veriler kan dolaşımında varlığı tespit edilen oral bakterilerin ana kaynağının gingival sulkus olduğunu ortaya koymaktadır.^{29,30,35-37} Bu bilgilerden hareketle etkili bir periodontal tedavinin yapılması ve tedavi sürecinde ağız bakımının istenen düzeye ulaştırılması gingival sulkus kaynaklı olarak gelişebilecek bir bakteriyemi ve EE riskini düşük seviyede tutacaktır.

Tablo 1: AHA, ESC ve BSAC tarafından EE profilaksisi önerilen kardiyak durumlar^{2,11,33}

AHA	ESC	BSAC
1) Protetik kalp kapağı veya kapak düzeltilmede kullanılan protetik materyal varlığı	1) Protetik kalp kapağı veya kapak düzeltilmede kullanılan protetik materyal varlığı	1) Kardiyak kapak replasmanı cerrahisi (mekanik veya biyolojik protetik kapak)
2) Geçirilmiş EE öyküsü	2) Geçirilmiş EE öyküsü	2) Geçirilmiş EE öyküsü
3) Konjenital Kalp Hastalığı (KKH)*	3) Konjenital Kalp Hastalığı (KKH)	3) Cerrahi olarak oluşturulan sistemik veya pulmoner şant veya konduit varlığı
a) Düzeltilmemiş sianotik KKH (palyatif şant ve konduit kullanılan dahil)	a) Düzeltilmemiş defekti olan KKH (palyatif şant ve konduit kullanılan dahil)	
b) Total olarak protetik materyal/ cihaz ile düzeltilmiş konjenital kalp defektleri**	b) Cerrahi girişimle veya perkütan teknikle protetik materyal kullanılarak tamamen düzeltilmiş KKH (Girişimden sonraki ilk 6 ayda önerilir)	
c) Protetik yama veya protetik cihaza komşu alanda endotelizasyonu inhibe eden defekte sahip düzeltilmiş KKH	c) Cerrahi girişim/ perkütan teknikle yerleştirilen protetik materyalin/ cihazın yerleştirildiği alanda rezidüel defekt varlığında	
4) Kardiyak valvulopati gelişen kalp transplantasyonu hastaları		

* Listelenen 3 klinik tablo haricinde KKH da antibiyotik profilaksisi artık önerilmemektedir.

** Protetik materyalin endotelizasyonu 6 ay içinde olduğu için işlemten sonraki ilk 6 ayda ve cerrahi kateter aracılığıyla yerleştirilmiş olanlarda profilaksi önerilmektedir.

ESC'ye göre diğer valvüler problemlerde ya da KKH durumlarında antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir.

Enfektif Endokardit Tanı, Tedavi Ve Önleme Kılavuzları

EE'in seyrinin ciddi oluşu ve hastalığın ölümcül seyredebilmesi nedeniyle zaman bilimsel kuruluşlarca güncel veriler dikkate alınarak, teşhis ya da tedaviye yönelik girişimlerin yarar ve zararlarının tartışıldığı, yol gösteren kılavuzlar hazırlanmaktadır. Uygulayıcılar tarafından kabul gören belli başlı kılavuzların son güncellemeleri 2006 yılında British Society of

Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)³³, 2007 yılında American Heart Association (AHA)¹¹, 2008 yılında National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)³⁸ ve 2009 yılında European Society of Cardiology (ESC)² tarafından yayınlanmıştır. Dental işlemler esnasında en uygun profilaksi uygulaması konusunda kılavuzlarda farklılıklar bulunmakta, bu durum da uygulayıcıları zora sokmaktadır.³⁹

Tablo 2: BSAC tarafından önerilen EE profilaksi rejimi^{33#}

Hedef popülasyon	YAŞ			Zamanlama
	>10 yaş	10 > yaş ≥ 5	<5 yaş	
Genel	Amoksisilin 3 gr oral	Amoksisilin 1,5 gr oral	Amoksisilin 750 mg oral	1 saat önce
Penisilin <u>allerjisi olanlar</u>	<u>Klindamisin</u> 600 mg oral	<u>Klindamisin</u> 300 mg oral	<u>Klindamisin</u> 150 mg oral	1 saat önce
Penisilin <u>allerjisi olanlar</u> <u>ve kapsül yutamayanlar</u>	<u>Azitromisin</u> 500 mg oral	<u>Azitromisin</u> 300 mg oral	<u>Azitromisin</u> 200 mg oral	1 saat önce
IV uygulama	Amoksisilin 1 gr IV	Amoksisilin 500 mg IV	Amoksisilin 250 mg IV	Hemen önce/anestezi <u>başlangıcında</u>
IV uygulama ve <u>penisilin allerjisi olanlar</u>	<u>Klindamisin</u> 300 mg IV*	<u>Klindamisin</u> 150 mg IV*	<u>Klindamisin</u> 75 mg IV*	Hemen önce/anestezi <u>başlangıcında</u>

IV= intravenöz

*en az 10 dak üzeri verilen

Birden fazla seans söz konusu ise amoksisilin ve klindamisin dönüşümlü olarak verilmelidirİşlem öncesi Klorheksidin glukonat %0.12 (10 mL-1 dak) gargara önerilir

Bu tablo 33 numaralı referanstan alınmıştır

British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC); BSAC 'ye göre EE profilaksisi yapılması önerilen hedef hasta popülasyonu Tablo 1'de, EE'i önleme amaçlı önerilen profilaksi rejimi Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu kılavuzda antibiyotik dozları ve uygulama biçimleri AHA ve ESC önerilerine göre oldukça farklıdır.³³ Kılavuzu hazırlayanlar ideal olarak dental müdahalelerin mukozal iyileşmeye izin verebilmek için kardiyak cerrahiye 14 gün kala tamamlanmasında fayda olduğunu önermişlerdir.³³ Ancak dental tedavi ve değerlendirme acil nedenlerden dolayı kardiyak cerrahi öncesinde yapılamamışsa cerrahi sonrasında hastanın dental risk profilinin çıkarılmasında fayda olduğu belirtilmektedir. Kişi için gerekli diş tedavileri, kardiyak cerrahiden en az 3 ay sonrasında gerçekleştirilmesinin uygun olacağı hususuna dikkat çekilmektedir. BSAC kılavuzu ayrıca işlem öncesi antibiyotik profilaksisini desteklemek amacıyla klorheksidin glukonat (%0.2- 1

dakika süre ile) ile gargara yapılmasını önermektedir.³³ Eğer hastaya ard arda diş tedavileri yapılması gerekiyorsa, ideal olarak prosedürlerin arası 14 gün olmalıdır. Diş tedavileri ertelenemeyecekse profilakside dönüşümlü olarak amoksisilin ve klindamisin'in tercih edilmesi tavsiye edilmektedir.³³ BSAC kılavuzunu destekleyen⁴⁰ olduğu gibi, aksi yönde görüş bildiren⁴¹ literatüre rastlamak mümkündür. Bu grubun konu ile ilişkili olarak 2012 yılında hazırladıkları EE kılavuz güncellemesi ise diş tedavileri ve profilaktik antibiyotik uygulamalarına yönelik yeni bir bilgiden çok EE'nin tedavisi ile ilgili son gelişmeleri içermektedir.²³

American Heart Association (AHA); AHA tarafından ilki 1955 yılında olmak üzere EE'in önlenmesi, teşhis ve tedavisine yönelik çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır.¹¹ 1997 yılında yayınlanan ve birçok ciddi değişikliği içeren AHA kılavuzu, hastaları kardiyak durumlarına göre yüksek, orta ve düşük risk grubu şeklinde

sınıflandırmıştır. Bu kılavuzda uygulanan profilaktik antibiyotik dozu düşürülmüş ve uzun dönem kullanılan postoperatif profilaktik antibiyotik dozundan vazgeçilmiştir. Ayrıca eritromisin türevi antibiyotikler gastrointestinal yan etkilerinden dolayı tavsiye dışı bırakılmıştır.⁴² Son olarak 2007 yılında oluşturulan bir bilimsel komite mevcut yayınları ve sonuçları eleştirel şekilde inceleyip konusunda uzman kişilerin görüşlerini alarak AHA kılavuzlarını yenilemiştir. Bu değerlendir-

melerin sonucunda profilaksi alması önerilen hedef kitle ciddi anlamda değişikliğe uğramıştır (Tablo 1). Dişeti ve dişin periapikal bölgesini içeren müdahaleler ve oral mukozanın perforasyonu ile sonuçlanabilecek işlemler AHA 2007 kılavuzuna göre EE profilaksinin yapılmasının uygun olduğu dental işlemler olarak tanımlanmıştır.¹¹ AHA tarafından EE'yi önlemek amaçlı önerilen profilaksi rejimi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: AHA tarafından önerilen EE profilaksi rejimi^{11#}

Alınma şekli-Durum	Antibiyotik türü	İşlemden 30 - 60 dk önce-tek doz	
		Erişkin dozu	Çocuk dozu*
Penisilin alerjisi yoksa-Oral	Amoksisilin	2 gr	50 mg/kg
Penisilin alerjisi yoksa-Oral almamıyorsa	<u>Ampisilin</u>	2 gr IM/IV	50 mg/kg IM/IV
	<u>Sefazolin-Seftriakson</u>	1 gr IM/IV	50 mg/kg IM/IV
Penisilin alerjisi varsa-Oral	<u>Sefaleksim</u> ▼ ‡	2 gr	50 mg/kg IM/IV
	<u>Klindamisin</u>	600 mg	20 mg/kg IM/IV
	<u>Azitromisin veya Klaritromisin</u>	500 mg	15 mg/kg IM/IV
Penisilin-Oral almamıyorsa	<u>Sefazolin-Seftriakson</u> ▼	1 gr IM/IV	50 mg/kg IM/IV
	<u>Klindamisin</u>	600 mg IM/IV	20 mg/kg IM/IV

IM = intramusküler, IV = intravenöz

* Çocuk dozu erişkin dozunu aşmamalıdır

Antikoagülan tedavi alanlarda IM uygulamalardan sakınılmalıdır

▼ Penisillere karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü bulunanlarda sefalosporinler kullanılmamalıdır

‡ Sefaleksim yerine uygun erişkin -pediatrik dozda birinci veya ikinci jenerasyon sefalosporinler de kullanılabilir

Bu tablo 11 numaralı referanstan alınmıştır

Ayrıca bu kılavuzda uygulamaya yönelik üretilen çözüm önerilerinden de bahsedilmektedir. Örneğin önerilen profilaksi uygulaması dikkatsizlik veya kazara doğru zamanda yapılamamışsa uygulamanın işlem sonrası iki saatlik sürede yerine getirilmesi tavsiye edilmektedir. EE profilaksisi için önerilen antibiyotiklerden biri başka bir rahatsızlık nedeniyle kullanılıyorsa (akut romatizmal ateşin önlenmesi amacıyla vb.) ilaç miktarını artırmak yerine ihtiyatlı davranarak değişik sınıftaki bir antibiyotik tercih edilmelidir. Burada amaç olası oral bakteri rezistansının önüne geçmektir. Bu koşullar altında eğer mümkün ise en ideal yaklaşım dental işlemleri antibiyotik

tedavisinin 10 gün sonrasına ertelemektir. Bu süre doğal ağız florasının yeniden gelişmesine izin verecektir.

Son AHA kılavuzunda gastrointestinal ve genitoüriner prosedürler için profilaktik antibiyotik uygulaması artık tavsiye edilmemektedir. By-pass cerrahisi geçirmiş ve/veya koroner arter stenti bulunan kişilerde de antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir.

2007 yılı AHA kılavuzu geniş bir bilimsel çevre tarafından kabul edilmiştir. Kılavuz *American Dental Association* (ADA - Amerikan Diş Hekimleri Birliği) tarafından onaylanmış olup, *American Academy of Pediatrics* (Amerikan Pediatri Akademisi), *Infectious*

Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği), *International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer* (Uluslararası Enfeksiyon ve Kanser Kemoterapi Derneği) ve *Pediatric Infectious Diseases Society* (Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) tarafından uygun bulunmuştur.¹¹ **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**; NICE yayınladığı kılavuzda EE'yi önlemeye

yönelik herhangi bir antibiyotik profilaksisi önermemiştir.³⁸ Antibiyotik profilaksisi bakımından çalışmaların eksikliğine rağmen mevcut veriler ve uzman görüşleri ile bu tarz bir yaklaşımın birçok tartışmayı beraberinde getireceği açıktır. Avrupa ülkeleri arasında yapılan bir ankette bu kılavuzun Birleşik Krallık ve Avusturya' da kabul gördüğü bildirilmiştir.⁴³

Tablo 4: ESC tarafından önerilen EE profilaksi rejimi²#

Durum	Antibiyotik türü	İşlemden 30 - 60 dk önce-tek doz	
		Erişkin dozu	Çocuk dozu
Penisilin <u>allerjisi</u> yok	<u>Amoksisilin</u> veya <u>Ampisilin</u> *	2 gr IV/oral	50 mg/kg IV/oral
Penisilin <u>allerjisi</u> var	<u>Klindamisin</u>	600 mg IV/oral	20 mg/kg IV/oral

IV = intravenöz

Penisilinlere karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü bulunanlarda sefalosporinler kullanılmamalıdır.

* Alternatif bir uygulama olarak erişkinlerde 2 gr, çocuklarda 50 mg/kg IV sefaleksim ya da erişkinlerde 1 gr, çocuklarda 50 mg/kg sefazolin/seftriakson IV olarak kullanılabilir.

Bu tablo 2 numaralı referanstan alınmıştır

European Society of Cardiology (ESC); Yeni bilgi ve görüşler ışığında kılavuzun 2009 yılında yeniden ele alınmasında girişim ve günlük aktivite esnasında oluşan bakteriyemi insidansının değerlendirilmesi, profilaksi risk ve yararının gözden geçirilmesi ve EE profilaksisi etkinliğine yönelik bilimsel kanıtların ele alınması hususları etkin olmuştur. ESC bilimsel kurulu yatkinlığı artırıcı kardiyak sorunları bulunan hastalarda EE riski doğuran girişimler sırasında antibiyotik profilaksisi ilkesinin korunmasını, profilaksi uygulamalarının yüksek risk taşıyan hastalarla (Tablo 1) sınırlı tutulmasını benimsemiştir. ESC tarafından EE'yi önlemek amacıyla önerilen profilaksi rejimi Tablo 4'te görülmektedir. ESC dişetin ya da dişin periapikal bölgesine müdahale edildiği dental girişimleri ve ağız mukozasında perforasyon oluşturan işlemleri (diş taşı temizliği ve endodontik girişimleri dâhil) profilaksi uygulaması gerektirecek riskli işlemler olarak belirtmiştir. Antibiyotik seçiminde ESC, fluorokinolon ve glikopeptid grubu antibiyotiklerin kullanımını önermemiştir.²

Belirtilen kılavuzlar dışında yine ülkeler bazında farklı uygulamalara ve tavsiyelere rastlamak mümkündür (Fransa, Avustralya gibi).^{44,45} Rahman ve ark.³⁹ karşılaştırmış olduğu 4 farklı kılavuz arasından en uygun olanların AHA ve bu derlemede irdelenmeyen Avustralya önerilerinin olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde konu ile ilgili olarak diş hekimliği

literatüründe yer alan araştırma ve derlemeler incelendiğinde AHA önerilerinin (eski-yeni) daha çok benimsendiği görülmektedir.⁴⁶⁻⁴⁸

EE'de profilaksi ilkesindeki temel hipotez; antibiyotiklerin *bakteriyemi*yi engelleyerek EE riskini en aza indirmesi ya da bakteri özelliklerini değiştirip endotel yüzeyine tutunmalarını azaltarak EE'i önleyebileceği varsayımına dayanmaktadır.⁴⁹ Deneysel olarak EE gelişiminin önlenebileceğini gösteren hayvan çalışmalarına rastlamak mümkündür.⁴⁹ Ancak birçok kılavuzda yine de profilaksi önerilerinde kesin kanıt eksikliği bulunduğu ve uygulamaların daha çok uzman görüşüne dayandığı hususuna dikkat çekilmiştir.^{2,11} Literatürde bu konu ile ilgili yeterli sayıda longitudinal, randomize kontrollü klinik araştırmaların bulunmaması kanıt eksikliğinin başlıca sebebi olarak dikkat çekmektedir. EE gelişebilecek bireylerin antibiyotik profilaksisi almadan tedavi edilmesi hastayı mortalite ve morbidite açısından riske sokacağı için kontrollü araştırmaların yapılması güç olmaktadır.

Profilaksiye karar verilirken hastadan elde edilen medikal ve dental anamnez büyük öneme sahiptir. Hatipoğlu ve Demiralp⁵⁰ periodontal tedavi görececek bireylerde yaptıkları değerlendirmede, anamnezinde kalp rahatsızlığına işaret eden hastaların %25'inin kardiyak durumları ile ilgili yeterli tanımlayıcı bilgiye sahip olmadığı, eksik bilgiye sahip olduğu veya

rahatsızlığını yanlış tanımladığı görülmüştür. Bu veri hekim-hasta-diş hekimi üçgeninde iletişimin halen zayıf olduğunu ve güçlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. En ufak bir şüphede konsültasyon mekanizmasının çalıştırılması tedavinin seyrine olumlu etki edecektir.

Bu derlemede üzerinde durmak istenilen noktalardan birisi de ülkemizdeki hatalı antibiyotik kullanımınıdır. Burada belirtilen kılavuzların çoğunun birleştiği ortak nokta profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımınıdır. Ancak bu yaklaşımın efektif olabilmesinin anahtarı, doğru zamanda doğru antibiyotiğin doğru miktarda kullanılmasıdır. Antibiyotikler ülkemizde en çok kullanılan ilaç grubudur.⁵¹ Ülkemizde ilaca ulaşımın kolay olması, antibiyotiklerin gereğinden fazla ve hatalı endikasyonlarda tüketilmesine sebep olmaktadır. Diş tedavilerine bağlı gelişebilecek bir EE'in nadir rastlanan bir tablo olması ve yalnızca profilaktik antibiyotik kullanımı ile bu problemden korunabileceğinin düşünülmesi hekimler tarafından uygun olmayan antibiyotiklerin ve antibiyotik dozlarının tercih edilmesine sebep olmakta ve bu hatayı ilerletmektedir. Kullanımdaki bu artış antibiyotik direncini olumsuz yönde etkilemekte ve anaflaktik reaksiyon, antibiyotik rezistansı gibi komplikasyonların görülme olasılığını artırmaktadır.^{33,52} Profilaksi çalışmalarının antibiyotik kullanımının oldukça sıkı bir şekilde takip edildiği ülkelerde gerçekleştirildiği aşikârdır. Bu derlemenin yazarları olarak ülkemizde bilinçsiz ve hatalı bir şekilde kullanılan antibiyotiğin ve dozlarının EE'e neden olan mikroorganizmalarda rezistans oluşturup oluşturmadığını, profilaksi uygulamalarına bağlı komplikasyonları ve bunların oranlarını araştırmak ve sonuçlarını tartışmak gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Zaman zaman bilimsel kuruluşlarca güncellenen dental tedavi öncesinde önerilen antibiyotik profilaksi uygulamalarından hangisinin kullanılması gerektiği yönündeki soru sıklıkla akla gelmektedir. Bu konuda kesin bir yargıya varmak oldukça zordur. Bilimsel kurum ve kuruluşlar, klinikte uygulamayı yapan hekime yardımcı olmak ve olası istenmeyen klinik tabloların oluşmasını engellemek için bu tarz kılavuzları yayınlamaktadır. Ancak uygulamada son karar hastadan sorumlu hekim tarafından verilmektedir. Mevcut kılavuzlardaki farklı yorumlar klinisyeni bu konudaki uygulamalarda zora sokabilmektedir. Dolayısıyla bu durumun geniş bir bakış açısı ile değerlendirilmesi gerektiğine inanmaktayız. Ülkemiz bilimsel kurum ve kuruluşlarının da içinde bulunacağı tartışmalar ile ülkemiz gerçekleri dikkate alınarak en uygun uygulamayı bulma yönünde değerli adımların atılabileceğini düşünmekteyiz.

Doğru zamanda, en etkin minimum doz ile maksimum fayda sağlayacak uygulamalar ile hastaların korunması hedeflenmeli, olası allerjik ve antibiyotik rezistansı gibi

olumsuz tabloların önüne geçilmeye çalışılmalıdır. Bilinçsiz antibiyotik kullanımının EE gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilmeli ve önemi vurgulanmalıdır. Mevcut veriler ışığında profilaktik antibiyotik uygulamaları yüksek EE riski taşıyan hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Her türlü girişimsel müdahale sırasında sağlık hizmetiyle ilişkili EE sıklığının azaltılabilmesi için aseptik önlemler alınması zorunludur.

Planlanan dental tedavi öncesinde, hastaların kendilerine has olabilen sağlık durumlarının varlığında, mevcut kılavuzların yönlendirmede eksik kaldığı durumlarda ve en ufak şüphe de dahi ilgili birimler ile konsültasyon mekanizmasının çalıştırılması önemlidir.

Dikkat çekilmesi gereken bir husus da günlük yaşamda karşılaşılan bakteriyeminin engellenemeyeceğidir. Dental açıdan bakıldığında, ağız bakımının uygun şekilde sağlandığı bir bireyde bu riskin azalacağı muhakkaktır. Dolayısıyla rutin ve düzenli diş hekimi muayenesinin rolü oldukça önemlidir. İlgili disiplinler ile işbirliği yapılarak gerek uygulayıcı hekimlerin gerekse hastaların bu konuda dikkati çekilmelidir.

Farklı dayanakları bulunan mevcut tartışmaların, konunun daha yoğun tartışılması ve geniş bir bakış açısı ile değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Disiplinlerarası yapılacak bilimsel tartışmaların ideal tedavi sürecinin oluşturulmasında önemli katkı sağlayacağı açıktır. Bu tartışmaların sonucunda etik sınırlar içersinde planlanacak deneysel ve kontrollü klinik araştırmalar ile konu ile ilgili eksik literatürün tamamlanması ve böylece diş hekimliği-EE ilişkisine yönelik soru işaretlerinin giderilerek ideal yaklaşımların belirlenmesi sağlanabilecektir.

Kaynaklar

1. Smith CM. Origin and uses of primum non nocere--above all, do no harm! *J Clin Pharmacol* 2005; 45:371-377.
2. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30:2369-2413.
3. Sucu M, Davutoğlu V, Ozer O et al. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary

- hospital in the South-East Anatolia Region. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010; 38:107-11.
4. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
 5. Dzupova O, Machala L, Baloun R et al. Incidence, predisposing factors and aetiology of infective endocarditis in the Czech Republic. *Scand J Infect Dis* 2011 Nov 28. [Epub ahead of print]
 6. Hogevik H, Olaison L, Anderson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:324-339.
 7. Berlin JA, Abrutyn E, Storm BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995; 76:933-936.
 8. Berkowitz FE, Chapter 45-*Infective Endocarditis*, In: Critical heart disease in infants and children. Nichols DG et al. 2nd ed. Mosby Elsevier, USA, 2006. 927-950.
 9. Biberoglu K. İnfektif endokardit-klinik ve mikrobiyolojik yaklaşım. *ANKEM Dergisi* 1996; 10: 284-290.
 10. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:322-336.
 11. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736-1754.
 12. Goldie MP. New evidence on bacteraemia. *Int J Dent Hyg* 2010; 8:317-318.
 13. Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM et al. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? *Br Dent J* 2000; 189:610-616.
 14. Genco RJ, Offenbacher S, Beck J et al. *Cardiovascular diseases and oral infections*. In: Louis F. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW et al. Periodontal Medicine. B.C. Decker Inc, 2000, 63-82.
 15. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *New Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330.
 16. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O et al.. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69- 75.
 17. Greaves K, Mou D, Patel AC et al. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003; 89: 273 -275.
 18. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 614-617.
 19. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1677- 1680.
 20. Watkin RW, Lang S, Lambert PA et al. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect* 2006; 53: 301 -307.
 21. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH et al. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005; 111:1415-1421
 22. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633 - 638.
 23. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Feb;67:269-89. Epub 2011 Nov 14. Review.
 24. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974;53: 829 -833.
 25. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ et al. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978; 57: 1158 -1161.
 26. Trevisan, Matthew E. Levison, Kathryn A. Taubert, Jane W. Newburger, Heather L. Gornik,

- Peter B. Lockhart, Ann F. Bolger, Panos N. Papapanou, Olusegun Osinbowale, Maurizio Michael H. Gewitz, Walter R. Wilson, Sidney C. Smith, Jr and Larry M. Baddour, Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? : A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*. 2012;125:2520-2544; originally published online April 18, 2012;
27. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity, *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5721-5732.
 28. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009;140: 1238-1244.
 29. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-3125.
 30. Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, Ashar J, Barbuto S, Lockhart PB. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol* 2008;46: 2129-2132.
 31. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 225-232.
 32. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:1238-1244.
 33. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J et al. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1035-1042.
 34. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res.* 2001;36:48-55.
 35. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983;50:513-519.
 36. Van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands, I: patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152: 1863-1868.
 37. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: a population-based case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-769.
 38. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Prophylaxis against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures* [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Mar. Online (Erişim Tarihi): 6 Ocak 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51789/>
 39. Rahman N, Rogers S, Ryan D et al. Infective endocarditis prophylaxis and the current AHA, BSAC, NICE and Australian guidelines. *J Ir Dent Assoc* 2008 Dec-2009 Jan; 54:264-70.
 40. Ashrafian H, Bogle RG. Antimicrobial prophylaxis for endocarditis: emotion or science *Heart* 2007; 93:5-6.
 41. Gibbs JL, Cowie M, Brooks N. Defying explanation. *Br Dent J* 2006; 201:188.
 42. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:358-66.
 43. Feeney T. Commission issues and infective endocarditis survey. *J Ir Dent Assoc* 2008 Dec-2009; 54:260-263.
 44. *Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group*. Prevention of endocarditis 2008 update from Therapeutic guideline: Antibiotic version 13 and Therapeutic guidelines: oral and dental version 1. Melbourne. Online (Erişim tarihi 30 Ocak 2012): <http://www.tg.org.au/uploads/PDFs/Preventionofendocarditis.pdf>
 45. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91:715-8.
 46. Er N. Diş Hekimliğinde Profilaktik ve Terapötik Antibiyotik Kullanımı: Diş Hekimliğinde Profilaktik Antibiyotik Kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2006; 10: 37-40.
 47. Er N. Bakteriyel Endokarditis Profilaksisinde Son Uygulamalar. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2000; 24:52-57.
 48. Yalcın Yeler D, Çine N, Yeler H. Diş hekimliğinde enfektif endokardit riski ve profilaksisi gerekliliği. *Cumhuriyet Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2011;14:133-139.
 49. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P et al. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147:568-575.

50. Hatipoğlu H, Demiralp B. Periodontal tedavi uygulanacak, tıbbi açıdan kompleks hastaların değerlendirilmesi ve konsültasyon formlarının analizi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2005; 29: 65–75.
51. T.C.Sağlık Bakanlığı, *Akılci İlaç Kullanımı* Kaynak: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7771/akilci-ilac-kullanimi.html> (Erişim tarihi 12 Ocak 2012).
52. Karabay O. Türkiye’de antibiyotik kullanımı ve direnç nereye gidiyor? *ANKEM Dergisi* 2009; 23: 116–120.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Gencay KEÇELİ
Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı Merkez Kırıkkale Türkiye
Tel : +90 318 224 49 27; +90 506 336 05 28
E-posta : monsieur_gencay@yahoo.com