

BİRİNCİ BASAMAKTA ANTİBİYOTİK KULLANIMI NASIL TAKİP EDİLMELİDİR ?

Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR
hosoglu@hotmail.com

ÖZET

Antibiyotiklerin yoğun ve uygunsuz kullanılması direnç gelişiminde kontrol edilebilen en önemli faktörlerden biridir. Gelişmiş ve gelişmekte olan bütün ülkelerde gittikçe artan antibiyotik direnci morbidite ve mortalite artışıyla ek maliyete yol açmaktadır. Antibiyotik kullanımının rasyonelize edilebilmesi, birinci basamak sağlık hizmetlerinde de antibiyotik kullanımının takip edilmesi gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerde birinci basamakta antibiyotik kullanımı; ya bütün antibiyotik reçetelerinin takibiyle ya da geneli temsil edecek çalışmalarla izlenmektedir. Bu izlemeye antibiyotik kullanım miktarı ve kullanım kalitesi dahildir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiği Anatomical Therapeutic Chemical Classification metodunda antimikrobiyallerin tüketimi; toplumda her 1000 kişi-güne karşılık gelen tanımlanmış günlük doz (TGD) toplamıyla hesaplanabilmektedir. Bu in-dekse antimikrobiyal tüketim indeksi (ATI) adı verilmektedir. Bu metot ülkeler ve bölgeler arasında antibiyotik kullanımını karşılaştırmaya imkan vermektedir. Türkiye'den yapılan sınırlı çalışmalara göre, antimikrobiyal kullanımı toplam olarak ve birinci basamakta, Avrupa Birliği ülkelerinden daha yüksektir. Antibiyotik kullanma kalitesi de oldukça düşüktür. Türkiye'de birinci basamakta antibiyotik kullanımının takibi için uygulanabilir bir sürveyans ve kontrol programına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik kullanımı, birinci basamak, kantitatif değerlendirme, sürveyans, TGD

SUMMARY

How Should be a Surveillance of Antibiotic Use in Primary Care ?

Intensively and injudiciously antibiotic consumption is one of the most important controllable reasons for the development of antibiotic resistance. The increasing antibiotic resistance in developed and developing countries leads to morbidity, mortality and additional costs. In order to rationalize of antibiotic use, antibiotic use at the primary healthcare should be monitored. In developed countries, antibiotic use in primary care has been monitored using either recording all antibiotic prescriptions or studies with representative sampling. The surveillance program includes quantity and quality of antibiotic use.

In the Anatomical Therapeutic Chemical Classification defined daily doses (DDD) method, was developed by World Health Organization, antimicrobial utilization is calculated as total DDDs per 1000-inhabitants. That data is called as antimicrobial consumption index. This method allows comparison of antibiotic use among countries and regions. According to limited studies from Turkey, antimicrobial consumption in primary care is higher than other European Union Countries. At the same time, the quality of antimicrobial prescription is low. A realistic surveillance program is needed to monitor of antimicrobial use in the primary care in Turkey.

Keywords: antibiotic use, DDD, primary care, quantitative evaluation, surveillance

Antibiyotiklere direnç gelişmesi tüm ülkelerin acil çareler düşünmesi gereken bir problemdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen birçok strateji ülkelerin kendi şartlarına uyarlanarak uygulanmaya çalışılmaktadır. Ülkemizde de Bütçe Uygulama Talimatı ile getirilen kısıtlamalar ile antibiyotik kullanımını rasyonelize etme çabaları sürmektedir. Antibiyotiklerin önemli bir kısmının birinci basamak-

ta kullanıldığı dikkate alınrsa tek başına hastanelerdeki iyileştirmelerin yeterli olamayacağı açıktır. Birinci basamakta kullanılan antibiyotiklerin en az yarısının gerekliliği tartışmalıdır. Ülkemizde bu oranın daha da yüksek olabileceği bilinmektedir. Birinci basama sağlık hizmetlerinde antibiyotik kullanımının azaltılması direnç problemini ciddi şekilde azaltabilecek-tir^(2,3,6).

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden bir müddet sonra bu ajanların kullanım yoğunluğunun ölçülmesi ve sınırlandırmasının gerekliliği tartışmasız bir şekilde kabul edilmiştir. Buna paralel olarak birçok ülkede antibiyotik kullanımının ölçülmesi ve iyileştirilmesi için birçok araştırmalar yapılmakta, eğitim programları ve sürveyans projeleri uygulanmaktadır⁽⁴⁻⁹⁾. Antibiyotiklerin genel ilaç giderleri arasındaki payı dünya standardından yaklaşık 2.5 kat fazla olan ülkemizde maalesef bu konuda yeterli çalışma yoktur. Antibiyotik kullanımıyla ilgili daha çok ve geneli temsil eden araştırmalara ve etkili düzenlemelere ihtiyaç vardır. Ne yazık ki antibiyotiklerin kullanılmasının ölçümü ve takibi için ülkemizde henüz yeterli duyarlılık oluşturulamamış ve bir model geliştirilememiştir. Birçok ülkede antibiyotik kullanımını hastanelerde ve toplumda aktif olarak takip eden izleme (monitoring, sürveyans) ve denetleme (auditing) programları vardır^(2,4,10,13-15).

Birinci basamakta antibiyotik tüketimi neden ölçülmeli ve takip edilmelidir ?

Hastanede ve hastane dışında antibiyotik kullanımını takip etmek ilgi çeken bir konudur ancak oldukça güç bir iştir. Farklı toplumlardaki antibiyotik kullanım verilerinin birbiriyle karşılaştırılmasında da güçlükler vardır. Hastaneler veya toplumlar arasında hasta profilinde değişiklikler ve antibiyotik kullanma endikasyon farklılıkları bulunmaktadır. Kalitatif ve kantitatif değerlendirme yapılan popülasyonun genel özellikleri birçok parametreyi etkilemektedir. Mali giderlerin azaltılması en önemli öncelik olduğu durumlarda toplam nüfusta kişi başına düşen ilaç maliyeti ya da antibiyotik tüketim maliyeti daha çok gündeme gelmektedir. Ancak ilaç fiyatlarının ülkelerin ekonomik durumuna ve birçok değişkene göre farklı olması nedeniyle ilaç maliyetleri ile yapılan karşılaştırmalar objektif veriler değildir. Ayrıca kutu başına yapılan karşılaştırmalarda da kutuların büyüklüğü değişken olabildiği için bu metotlar objektiflikten uzak olabilmektedirler^(10,13,14).

Ülkemizde ayaktan antibiyotik kullanım miktarının kaydedildiği veritabanları yoktur. Hastanelerdeki antibiyotik kullanımını bile ciddi

şekilde takip edilememektedir. Ayaktan antibiyotik kullanım miktarlarını hesap etmek ve antibiyotik kullanım kalitesini takip birçok nedenden dolayı daha da zordur. Antibiyotikler eczanelerden serbestçe alınmaktadır ve sadece birinci basamakta kullanılan antibiyotiklerin miktarlarına gerçekçi olarak ulaşmak pek mümkün değildir.

Antibiyotiklerin gereksiz kullanılmasının engellenmesine çalışılırken temel olarak önlenbilir faktörler önemsenmektedir: Bunlar; kullanılan antibiyotiklerin getirdiği önlenbilir olan maliyet, direnç ve yan etkilerdir. Dünyanın değişik yerlerinde birinci basamak hizmeti veren kurumlarda yapılan çalışmalarda antibiyotik tüketim miktarları müdahalelerle azaltılabilmekte ve kalitesi artırılabilir. İşte bu nedenle konu herkesin dikkatini çekmekte ve antibiyotik kullanımının nicelik ve niteliğini objektif olarak ölçme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır⁽⁴⁾.

Antibiyotik tüketimini ölçüm metotları

Bu amaçla geliştirilen ölçüm metotlarından en makbulü Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiği ve belirli aralıklarla güncelleştirdiği Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification/DDD sistemidir. Bununla daha objektif olarak toplumda/hastanede antibiyotik tüketim miktarı hesaplanabilmektedir (www.whooc.no/atcddd). *Defined Daily Doses (DDD)*=*Tanımlanmış Günlük Doz* sistemin esasını teşkil etmektedir. Bu sistem DSÖ (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) tarafından geliştirilmiştir. DDD hesaplanırken her antibiyotik için ortalama devam dozu (ana endikasyon, 70 kg erişkin) için hazırlanmış ve aktif maddeyi gram (veya I.U.) olarak almak gerekmektedir.

DDD miktarı = Kutu sayısı x Kutudaki tablet sayısı x Gram olarak tablet ağırlığı/Antibiyotiğin gram olarak DDD değeri.

Toplumda her kişinin maruz kaldığı antibiyotik miktarını göstermede satılan toplam antibiyotiklerin DDD miktarının her 1000 kişiye günlük oranı hesaplanır (DDD/1000-kişi/gün). Bu elbette kaba bir hesaplama yöntemidir ve

dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu veriler bir ülkenin tamamı için ya da belli bir bölgesi için ayrı ayrı hesaplanabilir⁽¹⁴⁾.

DDD metodunun avantajları

Antibiyotik kullanım yoğunluğunun hesaplanması fiyat ve kutu büyüklüğünden bağımsızdır ve her antibiyotik için günlük kullanılan doz aynı DDD'yi ifade etmektedir. Örnek olarak; 0.24 g gentamisin \approx 4 g sefotaksime \approx 14 g piperasilin aynı DDD değerine sahiptir. Ülkeler/hastaneler/klinikler aynı yöntemle kullandıkları antibiyotik yoğunluğunu hesaplayabilirler. Böylece bu farklı çevrelerde kullanılan antibiyotiklerin yoğunluklarının birbiriyle karşılaştırılması imkânı doğmaktadır.

Birinci basamakta DDD metodunun dezavantajları

Bu metod tamamen erişkin hastalar esas alınarak hazırlanmıştır ve çocuklar için ayrı doz hesabı yoktur. Hastaların ilacı etkin olarak aldığından emin olunamaz.

Reçete Edilmiş Günlük Doz=Prescribed Daily Dose (PDD)

Ana endikasyonlar için yerel olarak tanımlanmış (hastane, ülke, klinik) günlük dozlar kullanılarak hesap edilmiş olan kullanım miktarıdır:

$DD \text{ miktarı} = \text{Kutu sayısı} \times \text{Kutudaki tablet sayısı} \times \text{Gram olarak tablet ağırlığı} / \text{Antibiyotiğin gram olarak PDD değeri}$.

Bu şekilde yapılan hesaplamalarda DSÖ tarafından bildirilen DDD hesaplama değerlerine uymayabilir. PDD ile yapılan hesaplama topluluklar arasında bir kıyaslama yapma imkânı vermez. Birçok kişi PDD olarak hesapladığı verilerini DDD olarak sunmaktadır ki bunlara psödoDDD demek daha doğru olur. Birçok ciddi araştırma ve projede bu inceliğe dikkat edilmemektedir.

Türkiye’de birinci basamakta antibiyotik kullanımı fazla mı ?

Birinci basamakta antibiyotik tüketim yoğunluğunu ölçmeye yönelik ülkemizden fazla

veri yoktur. Ancak az da olsa yapılan çalışmalarda birinci basamakta antibiyotik kullanımının olması gerekenden çok daha fazla olduğu görülebilmektedir. Leblebicioğlu ve ark.⁽¹¹⁾'in Samsun'dan bildirdiği bir çalışmada üst solunum yolu infeksiyonlarında gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımının yaygın olduğu görülmektedir. Benzeri sonuçları Ayrancı ve ark.⁽¹⁾'in Eskişehir'den yaptığı çalışmada da görmekteyiz.

Ulusal/uluslararası antibiyotik takip programları

Ülkelerin/bölgelerin antibiyotik kullanımındaki eğilimleri ve yönelişlerini ölçmek ve takip etmek için oluşturulan sürveyans programları mevcuttur. Bunlara örnekler olarak Danimarka Birleştirilmiş Antimikrobiyal Direnç Takip ve Araştırma Projesi (DANMAP)⁽²⁾, İsveç Antimikrobiyal Ajanların Rasyonel Kullanımı ve Direnç Sürveyansı için Stratejik Program (STRAMA)⁽³⁾, ABD’de Yoğun Bakım Antimikrobiyal Direnç Epidemiyolojisi (ICARE) verilebilir⁽⁵⁾. Almanya’da Tıbbi Antibiyotik Kullanım Sürveyans ve Araştırma (MABUSE) bir sürveyans programı ile hastanede ve ayaktan antibiyotik kullanımını ve direnç sürveyansını ve araştırmalarını bölgesel düzeyde entegre etmeye çalışmaktadırlar^(7,10,13). Bir pilot çalışmada bu ağın retrospektif verileri kullanılarak, prospektif olarak bölgesel hastane örneklemesini temsil eden bir antibiyotik kullanım veritabanı oluşturulmuştur (INTERUNI-II)⁽¹⁶⁾.

Antibiyotik kullanımının takibinde İsveç örneği^(3,12)

İsveç Milli İlaç Birliği 1975 yılından beri ülkede ve daha alt yerleşim birimlerinde tüketilen ilaçların istatistiklerini (antibiyotikler dahil) DDD, kutu ve maliyet olarak hesaplanmaktadır. Ayaktan tedavi edilen hastaların ilaç kullanımıyla ilgili teferruatlı veriler ülke çapındaki tüm eczaneleri kapsayan reçete anketleriyle takip edilebilmektedir. İsveç’te 1996’dan beri geliştirilen programlarla ülkede işleme konan tüm reçeteler bu kayıt sistemine dahil edilmiştir. 1999’dan itibaren geliştirilen bir bilgisayar programında reçete bilgileri ile birlikte hastanın yaşı ve cinsi de kaydedilmektedir. Bu şekilde

DDD/1000/gün veya reçete sayısı/1000 kişi şeklinde antibiyotik kullanım verilerine ulaşılabilir. 2003'de uygulamaya giren yeni sistemle 2000 yılının verileri de dahil olmak üzere veriler merkezi olarak internet üzerinden izlenebilmektedir. Toplam antibiyotik tüketiminin İsveç'te git-tikçe düştüğü hesaplanmıştır. 1995'de 18.2 DDD/1000/gün olan bu değer 2004'de 16.5 DDD/1000/gün'e inmiş bulunmaktadır.

Ülkemizde birinci basamakta antibiyotik ta-kip politikası nasıl olmalıdır ?

Ülkemizin antibiyotik politikası için bir uzmanlar komitesi olmalıdır. Bu komite rasyonel antibiyotik kullanımı ve bu kullanımın değerlendirilerek takip edilebilmesi için rehberler hazırlamalıdır. Antibiyotik kullanımıyla ilgili yapılan düzenlemeler birinci basamağı ve hastaneleri kapsamalıdır. Aynı zamanda tarım ve hayvancılıkta da antibiyotik kullanımı takip edilmelidir. Rehberlerin klinisyenler, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, mikrobiyologlar ve farmakologların da içinde olduğu multidisipliner toplantılarda tartışıldıktan sonra uygulamaya konulması en doğru yaklaşımdır.

Antibiyotik kullanımı kamu ve özel sektörde takip edilerek ülke genelindeki tüketim ölçülmelidir. Milli ölçekli bir antimikrobiyal direnç sürveyans sistemi kurulmalı ve yürütülmelidir. Bu sistem uluslararası sürveyans sistemleriyle de koordine edilmelidir.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımının takibi

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı, tüm antibiyotiklerin kullanımını takip etmede bir göstergesi niteliğindedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde en önemli problem üst solunum yolu enfeksiyon tanısı alan hastalardaki antibiyotik kullanımınıdır. Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesinde antimikrobiyal direnç sürveyansı özel bir değer taşıyor. Birinci basamakta antibiyotik kullanımının iyileştirilebilmesi için mutlaka iyi bir sürveyans programı geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ayrancı U, Akgun Y, Unluoglu I, Kiremitci A: Antibiotic prescribing patterns for sore throat infections in a university-based primary care clinic, *Ann Saudi Med* 2005;25(1):22-8.
2. Bager F: DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark, *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(4): 271-4.
3. Cars O, Ekdahl K: A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. The Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents (STRAMA) and the Swedish Institut for Infectious Disease Control, s.1-36, (2002). (<http://en.strama.se/dyn/,84.html>)
4. Çelen MK: Dicle Üniversitesi Hastanesinin antibiyotik tüketimi indeksi ve antibiyotik kullanımına müdahale nin sonuçları, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır (2003).
5. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR et al: Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals, *Clin Infect Dis* 1999;29(2):245-52.
6. Gould IM: Antibiotic policies and control of resistance, *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(4):395-400.
7. Günther J, Kern WV, Nink K et al: Solange sie noch wirken. Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland, Bonn Freiburg (2003). (http://wido.de/arz_antibiotika.html)
8. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R et al: The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study, *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):727-31.
9. Jarvis WR: Preventing the emergence or multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(8):490-5.
10. Kern WV, de With K, Trautmann M, Kern P, Gonnermann C: Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany, *Infection* 2002;30(5):262-6.
11. Leblebicioglu H, Canbaz S, Peksen Y, Gunaydin M: Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey, *J Chemother* 2002;14(2):181-4.
12. Malmvall BE, Molstad S, Darelid J et al: Reduction of antibiotics sales and sustained low incidence of bacterial resistance: Report on a broad approach during 10 years to implement evidence-based indications for antibiotic prescribing in Jonkoping County, Sweden, *Qual Manag Health Care* 2007;16(1):60-7.
13. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD: Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI), *Infection* 2003;31(4):208-15.
14. Monnet DL, Molstad S, Cars O: Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care, *J Antimicrob Chemother* 2004;53(6):1109-11.
15. Saez-Llorens X, Castrejon de Wong MM, Castano E, De Suman D, De Moros D, De Atencio I: Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):200-6.
16. With K, Bergner J, Bühner R et al: Antibiotic use in German university hospitals 1998-2000 (Project INTERUNI-II), *Int J Antimicrob Agent* 2004;24(3):213-8.