

## ANTİBİYOTİK KULLANIMI: AZALIYOR MU ? ARTIYOR MU ? NEDEN ?

Semra ÇALANGU

İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
scalangu@superonline.com

### ÖZET

*Türkiye’de 2003 yılından beri uygulanmakta olan Bütçe Uygulama Talimatı’nın antibiyotik kullanımına etkili olup olmadığını araştırmak için IMF verileri incelenmiştir. Buna göre, genel olarak antibiyotik tüketiminde belirgin bir değişiklik olmamış, ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı azalırken oral sefalosporinlerin ve kinolonların kullanımında artış gözlenmiştir.*

**Anahtar sözcük:** antibiyotik tüketimi

### SUMMARY

#### The Antibiotic Consumption: Is it Increasing or Decreasing, and Why ?

*A nationwide restriction policy on antibiotic usage has been settled by Turkish government in 2003. According to the IMS data, there is no major change in total antibiotic consumption since then; but the extended spectrum antibiotics seem to be on decline while the usage of oral cephalosporins and quinolones seems to be increasing.*

**Keyword:** antibiotic consumption

Antibiyotik tüketimini sağlıklı bir şekilde ölçmek çok güçtür ve önerilen yöntemlerin hiç-biri mükemmel değildir<sup>(6)</sup>. Antibiyotik kullanımının hesaplanmasında Dünya Sağlık Örgütü “Günlük Tanımlanan Doz” ve “Antibiyotik Tüketim İndeksi” kavramlarının kullanılmasını ve verilerin bu ölçütler üzerinden karşılaştırılmasını önermektedir. Ülkemizde bu şekilde yapılmış birkaç çalışma dışında veri yoktur<sup>(4)</sup>. 25 ülkenin katıldığı Avrupa çalışmasında da Türkiye verileri bu ölçüt üzerinden bildirilmemiştir<sup>(2,10)</sup>.

IMS (Information Medical Statistics) verilerine göre, 2006 yılında da ülkemizde antibiyotikler, tüketilen ilaçlar arasında % 16.3 oranı ile ilk sırada yer almaktadır<sup>(11)</sup>. IMS verileri 2005 yılından itibaren SSK yoluyla ilaç tüketimini de kapsamaktadır. Sosyal güvenlik açısından 35 milyondan fazla yurttaşımızı kapsayan SSK, ülkemizin en büyük sosyal sigorta kurumudur. 2005 yılı öncesinde SSK hem bir ilaç fabrikasına sahipti, hem de kendi hastaneleri ve eczaneleri vardı; ilaçları da üretici, ithalatçı firmalardan veya depolardan ihale yoluyla satın almaktaydı.

SSK kapsamında kullanılan antibiyotikler, bu nedenle IMS rakamlarına yansımıyordu. Şu-

bat 2005 tarihinden itibaren SSK hastaları ilaçlarını özel eczanelerden alabilmektedir ve SSK kapsamındaki hastaların kullandığı ilaçlar da IMS verilerine yansıtılmaktadır. Bu değişiklik, 2005 yılına ait IMF rakamlarındaki yaklaşık % 50 artışın sebebidir<sup>(9)</sup>. Ancak bu rakamlarda da bir eksik yön vardır: Hastanelere ihale yoluyla alınan ilaç miktarları ve tutarları IMS verilerinin kapsamı dışındadır. Buna karşın, kullanılan ilaçların ve bu arada antibiyotiklerin miktar ve tutar olarak hesaplanmasında ve karşılaştırılmasında en geniş kapsamlı ve güvenilir yöntemin IMS veri tabanı olduğu kabul edilmelidir.

Mamul ilaç pazarının % 70’ini oluşturan 43 firmanın verilerine göre değerlendirilen ilaç pazarı, 1999 yılında 510 milyon kutu ve 878 milyon YTL değerinde gerçekleşmiştir. Pazar 2005 yılında yaklaşık 718 milyon kutu ve 5 milyar 339 milyon YTL’ye çıkmıştır<sup>(8)</sup>. Mamul ilaç pazarı satışları değerlendirildiğinde, miktar olarak, antibiyotikler tüm satışlarda % 22 pazar payı ile ilk sırada yer almaktadır. Antibiyotikler miktar ve değer olarak ön sırada yer almayı sürdürmekle beraber, diğer tedavi gruplarına göre

rölatif olarak ağırlığını kaybettiği gözlenmektedir. Türkiye ilaç pazarının, milli gelir artışı ve yaşlanan nüfusla birlikte 2005-2009 döneminde yıllık ortalama % 11 oranında büyümesi beklenmektedir<sup>(8)</sup>.

Maliye Bakanlığı'nın 2003 yılında yürürlüğe koyduğu Bütçe Uygulama Talimatı (BUT) ile fiati yüksek olan antibiyotiklerin (karbapenemler, glikopeptidler, geniş spektrumlu sefalosporinler gibi..) infeksiyon hastalıkları uzmanı (EHU) tarafından yazılmadıkça veya reçetesi onaylanmadıkça Emekli Sandığı, SSK gibi kurumlar tarafından ücretinin karşılanmaması karara bağlanmıştır. Bu antibiyotiklerin, ücreti hasta tarafından ödenmek koşuluyla, tüm hekimler tarafından reçeteye yazılabilmesi veya eczaneden reçetesiz alınabilmesi mümkündür. Kararın uygulamaya konmasından kısa süre sonra, etkilerinin araştırılması amacıyla bazı hastanelerde küçük çaplı araştırmalar yapılmış ve sonuçları yayınlanmıştır<sup>(1,3,4,7)</sup>. Bu sonuçlar tüm ülkeyi temsil etmese de, kullanımına kısıtlama getirilen antibiyotiklerin kullanımında beklendiği şekilde bir azalma olduğu ifade edilmektedir. Ancak, yatan hastaları kapsadıkları için sadece hastanelerde antibiyotik tüketimi sonuçlarını yansıtmakta, ayakta hastalarda antibiyotik kullanımı konusunda bir fikir vermemektedir.

Buna karşılık son 6 yılın IMS verilerine baktığımızda, sistemik antibakteriyel ilaçların kullanımında belirgin bir artış olduğu, 2001 yılında 123,711,985 birimden 2006 yılında 210,290,230 birime çıktığı görülmektedir<sup>(11)</sup>. Aynı şekilde 2001 yılında 2,231,935 birim kullanılan sistemik antifungal ilaçların 2006 yılında 4,614,912 birim kullanıldığı; sistemik antiviral ilaç kullanımının da belirtilen süre içinde 234,376 birimden 788,057 birime yükseldiği dikkati çekmektedir. Ancak bu belirgin artışın geçiği tam olarak yansıtmadığı, 2005 yılından itibaren IMS rakamlarına ülkemizin en büyük ilaç alıcısı konumunda olan SSK satışlarının da dahil edildiği unutulmamalıdır. Nitekim, IMS tarafından değerlendirilen tüm ilaç pazarlarında (kanseri gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar dahil) belirgin bir büyüme gözlenmiştir. Bu, ülkemizdeki ilaç pazarında

SSK'nın en büyük tüketici olduğunu ve tüketimin yarısından fazlasını gerçekleştirdiğini doğrulamaktadır. Bu nedenle, "Antibiyotik kullanımını azalıyor mu ? Artıyor mu ?" sorusuna iki farklı platformda yanıt aramak gerekecektir:

- 1) SSK rakamlarının hesaba katılmadığı 2004 yılı ve öncesi IMS verileri ile SSK rakamlarının da hesaplandığı 2005-2006 döneminin ayrı ayrı değerlendirilmesi.
- 2) Bütçe Uygulama Talimatının (BUT) yürürlüğe girdiği 2003 yılının öncesi ve sonrasında kullanılan antibiyotiklerin satış miktarlarının ve değişim oranlarının karşılaştırılması.

Bütçe Uygulama Talimatının yürürlüğe girdiği 2003 yılında antibakteriyel ilaçların toplam pazar payı % 17.1 olarak hesaplanmıştır; 2002 yılında bu oran % 17.7 idi. IMS verilerine göre antibakteriyel antibiyotiklerin satışı 2003 yılında % 6.2, 2004 yılında % 10.1, 2005 yılında (SSK payının da katılması ile) % 45.7 oranında artmıştır; 2006 yılında ise % 0.4 oranında bir azalma gözlenmektedir. Bunu azalma değil de, pazarın normal değerlere dönmeye başlaması olarak da değerlendirebiliriz. Son yıllarda kullanimına giren antibiyotikler arasında bulunan moksifloksasin satışı 2006 yılında, bir önceki yıla oranla % 246 oranında artarken, linezolid satışı % 650 oranında artmıştır. Sefazolin satışı ise 2005 yılında bir önceki yıla oranla % 55.2 artarken, 2006 yılında % 11.6 azalmıştır.

Bu verileri toplu olarak değerlendirirsek, BUT sonrası antibiyotik kullanımında belirgin bir azalma olmadığı söylenebilir. Şimdi bazı antibiyotik sınıflarını ayrı ayrı gözden geçirelim; son 6 yıl içinde kullanımlarında bir değişiklik olup olmadığını ve eğer varsa, nedenlerini irdelemeğe çalışalım:

### **Glikopeptidler**

Özellikle metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan vankomisin ve teikoplanin BUT uyarınca sadece infeksiyon hastalıkları uzmanları (EHU) tarafından reçete edilirse, ilaç parası devlet kurumları tarafından ödenmektedir. Kullanım alanı kısıtlı olduğu, ampirik tedavi için uygun olmadığı için de glikopeptidler "akılcı antibiyotik kullanı-

mı"nı değerlendirmek için en iyi örneklerden biri sayılabilir. Vankomisin 2001 ve 2002 yıllarında, yılda yaklaşık 103,000 kutu kullanılırken 2003 ve 2004 yıllarında kullanımı yılda 70,000 kutuya kadar gerilemiş ve bu durum, BUT uygulamasının bir başarısı olarak yorumlanmıştır. 2005 ve 2006 yıllarında ise yıllık kullanım 120,000 kutuya yaklaşmış olup bu artışın, hastanelerde MRSA enfeksiyonu artışı gibi çeşitli sebepleri olabilir de SSK payının katılmasından kaynaklandığını söylemek daha doğru olacaktır. Teikoplanin de 2001-2004 yılları arasında yılda 57,000- 73,000 kutu kullanılmış iken, 2005 yılında 137,000, 2006 yılında 161,000 kutu kullanılmıştır. Vankomisinden farklı olarak, teikoplanin, EHU onayı ile ayaktan tedavide de kullanılabilirdiği için, kullanımındaki kolaylığın sağladığı artış şaşırtıcı değildir. Bir yıl önce kullanıma girmiş olan linezolid 2005 yılında 3,396, 2006 yılında ise sıçrama yaparak 25,474 birim satılmıştır. Glikopeptidlerden farklı olarak, piyasaya giren yeni bir antibiyotik olması yanında oral preparatının olması ve ardışık tedaviye olanak vermesi, çok pahalı bir seçenek olmasına rağmen, bu artışın başlıca nedenleri olarak görülebilir.

### **Kinolonlar**

2003 yılına kadar yılda ortalama 4 milyon birim tüketilen ve en fazla satılan kinolon olan siprofloksasin, BUT sonrası, oral yolla da kullanılabilen ve EHU onayı gerektirmeyen geniş spektrumlu bir antibiyotik olmasının avantajı ile, 2004 yılında 6 milyon, 2005 yılında SSK satışının da katılması sonucu % 60.9 oranında artışla 10 milyon birim satılmıştır. Siprofloksasinin bu "önlenemeyen yükselişine" karşılık ofloksasin satışı 2001 yılındaki 942,109 birimden 2006 yılında 421,132 birime gerilemiştir. Bu süreç içinde piyasaya giren solunum kinolonlarının satışı ise yıllar içinde düzenli bir artış sergilemiştir. 2001 yılında 633,253 birim satılan levofloksasin preparatları, SSK payının da katılması ile 2006 yılında 2,341,492 birim satılmıştır. 2002 yılında piyasaya verilen moksifloksasin ilk yıl 202,685 birim satılırken tüketimi her yıl biraz daha artmış ve 2006 yılında, bir önceki yıla oranla % 246 oranında artarak 2,274,013 birime

ulaşmıştır.

### **Karbapenemler**

İmipenem ve meropenem, sadece hastanede yatan hastalarda kullanılıp ayaktan tedavi için uygun olmadıkları ve ücretinin geri ödemesi EHU onayı koşuluna bağlı olduğu için, BUT uygulaması ile kullanımında azalma beklenen antibiyotikler arasındadır. Gerçekten, BUT uygulamasının ilk yılı olan 2003 yılında meropenem tüketimi % 7.7, imipenem tüketimi % 6.8 oranında gerilemiştir. 2005 yılında, meropenem kullanımının bir önceki yıla oranla % 115, imipenem kullanımının % 142 oranında arttığı gözlenmektedir. 2006 yılındaki değişim ise, meropenem tüketiminde % 12.8 oranında azalma olurken, imipenem tüketiminde % 51.6 oranında artış biçiminde gerçekleşmiştir. Bu veriler, meropenem tüketimindeki azalmanın aslında yalancı bir azalma olduğu, 2006 yılında birkaç ay süreyle ilacın temininde güçlük çekildiği, aslında total karbapenem tüketiminde bir azalma olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Karbapenem tüketimindeki artışın sebepleri mutlaka araştırılmalıdır. Çok geniş spektrumlu ve pahalı olan, sadece EHU tarafından onaylandığı takdirde ücreti kamu kuruluşları tarafından karşılanan bu antibiyotiklerin kullanımındaki artış, kuşkusuz bir gereksinimden doğmaktadır. Hastane enfeksiyonu etkenleri arasında sayılırken son yıllarda toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da ESBL üreten Gram-negatif çomaklar giderek daha sık karşımıza çıkmaktadır. Karbapenemlerin tedavi seçenekleri arasında ilk sırada yer aldığı bu enfeksiyonların oluşmasında, toplumda kinolon kullanımının yaygın oluşunun ne kadar katkısı olduğu, karbapenem kullanımının kinolon kullanımını izleyip izlemediği incelemeye değer konulardır.

### **Geniş spektrumlu penisilinler**

Son 5 yıl içinde penisilin G ve penisilin V tüketiminde belirgin bir değişiklik gözlenmemiş; amoksisilin, amoksisilin-klavulanat ve sultamisilin tüketimi yavaş ve düzenli bir artış göstermiştir. Amoksisilin halen % 17.8 pazar payı ile ülkemizde en çok kullanılan antibiyotiktir. Buna karşılık BUT uygulaması ile birlikte, 2003

yılında ampisilin-sulbaktam preparatlarının kullanımı bir önceki yıla oranla % 107 oranında artmış, sonraki yıllarda bu artış hızını keserek diğer penisilinlere paralel bir seyir izlemiştir. 2004 yılına kadar düz bir çizgi çizen piperasilin-tazobaktam tüketimi ise 2005 yılında (IMS verilerine SSK payının da katılması ile) sıçrayarak % 111 oranında artmış, fakat ertesi yıl bilinmeyen nedenlerle ilaç bulunamaz olmuş ve 2006 yılında kullanımı % 38 oranında azalmıştır.

### **Sefalosporinler**

Özellikle hastanelerde yanlış antibiyotik kullanımı sebeplerinin başında cerrahi profilaksinin geldiği, cerrahi profilaksideki yanlış uygulamalardan birinin de sefazolin yerine başka antibiyotiklerin seçilmesi olduğu çok sayıda araştırma ile ortaya koyulmuştur. BUT uygulamasının bu açıdan da yararlı olduğu, cerrahi profilakside sefazolin kullanımının arttığı öne sürülmüştür<sup>(1)</sup>. IMS verilerine göre % 17 dolayında pazar payı ile ülkemizde en çok kullanılan 2. antibiyotik olan sefazolinin 2001-2004 yılları arasında tüketimi değişmemiş, 2005 yılında gerçekten (aslında SSK satışlarının da değerlendirmeye alınması sonucu) % 55 oranında artmış, ama 2006 yılında, pazarın normal seyrine dönmesi ile, % 11 oranında azalmıştır.

1993-2002 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde ülkemizde sefalosporin kullanımı sürekli bir artış göstermiş, % 7.5 ile başlayan pazar payı 2002 yılında % 27'ye ulaşmıştır<sup>(5)</sup>. 2003 yılından itibaren ise sefalosporinlerin tüketiminde belirgin bir azalma görülmektedir. Parenteral sefalosporinlerden sefoperazon dışında seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefepim, sefodizim kullanımı giderek azalmaktadır. Oral sefalosporinlerin tüketimi ise değişmemiş, hatta düzenli bir artış sergilemiştir. Buna bakarak antibiyotik kullanımında enjektabl preparatlardan oral kullanıma geçiş yönünde bir tercih değişikliği olduğu söylenebilir. Ayrıca son yıllarda özellikle sefuroksim aksetil pazarında yeni çıkan ve hızla büyüyen jeneriklerin de katkısı vardır.

### **Makrolidler**

Eritromisin ve roksitromisin kullanımı son

yıllarda yavaş yavaş azalmaktadır; azitromisin ve klaritromisin kullanımında da bir azalma gözlenmiş ama belirgin bir değişim olmamıştır. Telitromisin kullanımı ise, beklenen ölçüde artmamıştır. Bu veriler, makrolidlerin asıl kullanım alanı olan ve toplumda en sık görülen enfeksiyon olduğu kabul edilen solunum yolu enfeksiyonlarında makrolidlerin kullanılmayıp yerine daha çok kinolonların tercih edildiğini düşündürmektedir. Tıpkı kinolon-ESBL üreten enterik çomaklar-karbapenem akış ilişkisi gibi, solunum sistemi enfeksiyonlarında makrolid yerine kinolon kullanılmasının ESBL oluşturan enterik çomakların yol açtığı toplum kaynaklı enfeksiyonlara katkısı olup olmadığı araştırılması gereken bir konudur.

Sonuç olarak sistemik antibiyotiklerin Türkiye ilaç sepetindeki pazar payı 2005 yılında % 17.4 iken 2006 yılında % 0.4 oranında azalarak % 16.3'e gerilemiş gözükse de, yıllar içinde belirgin bir değişiklik olmadığını söylemek daha doğru olacaktır. Son bir yıl içinde sefazolin tüketimi % 11.6, meropenem % 12.8, ofloksasin % 18.3, piperasilin % 38.3, seftazidim % 21.4, sefepim % 23.7, sefotaksim % 29.4, seftriakson kullanımı % 5.8 oranında azalmıştır. Buna karşılık sefuroksim % 64.9, sefuroksim aksetil % 11.6, sefaklor % 19.3, sefaleksim % 39.1, sefiksim % 35.4, levofloksasin % 15, moksifloksasin % 246.8, teikoplanin % 17.2, imipenem % 51.6 oranında artışla daha fazla tüketilmişlerdir. Tüm aminoglikozidlerin tüketiminde azalma görülmüştür. Genel olarak, BUT uygulaması ile kullanımına kısıtlama getirilen ve çoğunlukla hastane enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerin daha az tüketildiği söylenebilir. Buna karşılık BUT uygulaması ile kısıtlanmayan antibiyotikler arasında yer alan ve çoğunlukla toplum kaynaklı enfeksiyonların ayaktan tedavisinde kullanılan oral sefalosporinlerin, penisilinlerin ve kinolonların geçmiş yıllara oranla daha fazla tüketildiği gözlenmektedir.

IMS'in "hospital index", yani hastanelere ihale yoluyla yapılan satışları gösteren verilerinde de benzer tabloları görmek mümkündür. Buna göre ihale pazarı, serbest pazara göre daha hızlı bir küçülme kaydetmektedir. 2001 yılın-

da pazar payı % 32.2 olan sistemik antibiyotikler, 2006 yılında pazarı % 28.5 olarak kapatmıştır. Pazar 2005 yılına göre 2006 yılında % 14.9 oranında küçülmüştür. Sefazolin % 44.5, seftazidim % 44.8, sefepim % 22.8 ve seftriakson % 23.5 oranında pazarın önünde küçülen etken maddelerdir. Meropenem % 37.9, moksifloksasin % 142.4, levofloksasin % 48.1, imipenem % 51.8 büyüme oranları ile pazarın önünde hızlı büyüme gösteren gruplardır.

### KAYNAKLAR

1. Azap A, Memikoğlu KO, Çokça F, Tekeli E: Bir üniversite hastanesinde Bütçe Uygulama Talimatı öncesinde ve sonrasında antibiyotik kullanımı, *Flora* 2004;9(4):252-7.
2. Coenen S, Ferech M, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, on behalf of the ESAC Project Group: European Surveillance of the Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe, *J Antimicrob Chemother* 2006;58(2):413-7.
3. Çelen MK, Hoşoğlu S, Geyik MF, Akalın Ş, Ayaz C: Dicle Üniversitesi Hastanesindeki antibiyotik tüketimi indeksi ve geliştirilen kontrollü antibiyotik kullanımının etkileri, *Flora* 2005;10(4):180-4.
4. Çelen MK, Hoşoğlu S, Eraydın H, Geyik MF, Ayaz C: Antibiyotiklerin reçete edilmesine getirilen sınırlandırmanın antibiyotik tüketimine etkileri, *ANKEM Derg* 2006;20(2):103-6.
5. Eroğlu L, Çalangu S, Tuna R, İşçi IÜ: Antibiyotikleri akılcı kullanıyor muyuz? *ANKEM Derg* 2003;17(4):352-60.
6. Hoşoğlu S: Antibiyotik tüketiminin kantitatif olarak ölçülmesi ve surveyansı, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):184-7.
7. Hoşoğlu S, Esen S, Öztürk 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.
8. İlaç Sanayii Özel İhtisas Komisyonu Raporu: 9. Kalkınma Planı (2007-2013), Ankara, Ocak (2006).
9. Liu Y, Çelik Y, Şahin B: Türkiye'de Sağlık ve İlaç Harcamaları, Eylül (2005) ([www.suvak.org.tr](http://www.suvak.org.tr))
10. Ünal S, Yengingüç İ, Elseviers M et al: Consumption of antibiotics in Turkey: first results of the ESAC retrospective data collection, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(Suppl 1):363(P 1491).
11. [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com)