ANKEM Derg 2 (No 3): 207-212 (1988).

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (7-9 Haziran 1988, Ankara)
"Antibiyotiklere dirençlilik" Simpozyumu sunularından:

Paper submitted to the Symposium "Resistance to antibiotics" in the 3rd National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):

ANTİBİYOTİK SUİSTİMALİNİN ÖNLENMESİNDE ALINACAK TEDBİRLER

Kaya KILIÇTURGAY

Strategies for the prevention of antibiotic misuse.

Önce şu noktaya işaret ederek söze başlamak istiyorum. Konuyu burada sadece antibiyotik suistimali olarak çerçeveleyince galiba problemin boyutunu küçültmüş oluyoruz. Aslında Türkiye'de genelde ilaç kullanımında büyük ölçüde ve çok yönlü bir başıboşluk ve savurganlık bulunduğu ve antibiyotik suistimalinin, bu büyük problemin sadece bir kesitini oluşturduğu düşünülebilir (7). Esasen piyasada 3500'den fazla değişik farmasötik formda preparatın pazar bulabilmesini ve aynı jenerik yapıda pek çok ticari preparatın birbiri peşinden piyasaya sürülebilmesini anlamak başka türlü kolay değildir.

Hasta tedavisinde genel ve özel stratejiler , tedavi prensipleri, ilaçlar hakkında ayrıntılı farmakolojik ve klinik bilgiler pratik tıpta ne yazık ki çok defa seyrek ve yüzeysel olarak başvurulan kitabî bilgiler olmaktan öteye gitmezler. Çünkü kendimizi aldatmadan söylemek gerekirse, pratikte çok şey, içinde bulunan şartlara göre, genellikle olması gerekenden hayli farklı biçimde cereyan eder.

Anti infeksiyöz tedavi çoğu kez, uygulamadan doğan çeşitli kusur ve hataların kamufle olabildiği bir tedavi alanını oluşturuyor. İnfeksiyon hastalığı sıklıkla bir viral nedene bağlı olsa bile, antibiyotik tedavisine alınmışken hastanın iyileşmesi, tabii haksız olarak, kullanılan antibiyotiğin etkisine bağlanır. Bugün, benign akut viral hepatitli bir hastaya bile reçete yazılabilmektedir.

Bizim gözlemlerimiz, pratikte, ateş mevcudiyetinin, antibiyoterapi endikasyonu için çoğunlukla kafi kriter sayıldığını göstermektedir. Tabiatiyle bu anlayış ve buna dayalı uygulama seyrek olmayarak, antibiyotiklerin bir bakıma antipiretikler gibi işlem gördüğü sonucunu ortaya koymaktadır. Antibiyotik israfının önemli nedenlerinden birini hemen her ateşli olguda hemen antibiyotik kullanmaya davranılması oluşturmaktadır.

Öte yandan, infeksiyon hastalığı bakteriyel olsa bile bazı hallerde bunun, antibiyotik kullanımını gerektirmeden iyi olacağına fazla inanılmamaktadır. Bu nedenle mesela, sık ve yaygın olarak görülen akut bakteriyel gastroenteritlerde (besin zehirlenmelerinde) yapılması gerekenin tam tersine, pratikte genellikle hastaya antibiyotik verilmekte ve diyarenin durması bundan sanılmaktadır. Yine gerçekte klinik herhangibir anlam taşımayan antikor titrelerine bakıp, pek çok kişiye gereksiz yere, toksoplasmoz için tedavi düzenlenmekte olması bilinen bir başka örnektir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

İstatistikler Türkiye'deki yıllık ilaç tüketimi içinde antibiyotik-sulfamid grubunun hem parasal, hem de birim-kutu itibariyle şaşılacak bir ağırlığı bulunduğunu işaret etmektedir.

1987 yılı rakamları ile, Türkiye'de ithal edilen ilaç hammadesinin yıllık tutarı 305,540,000 dolar olup bunun 95,750,000 dolarını antibiyotikler oluşturmaktadır (6). Antibiyotik-sulfamid grubu, parasal değerlendirme ile, yıllık ilaç tüketiminin % 30 kadarını tutmakta ve tüketimde ilk sırada bulunmaktadır. Bu rakam % 9.2'lik bir payla ikinci sırada yer alan vitamin, tonik, antianemikler grubunun pazar payını 3 mislinden fazla katlamaktadır (4). Keza yıllık birim-kutu tüketimi itibarıyle de antibiyotikler %21'lik bir oranla ilk sırayı işgal etmektedir (3). Öte yandan, yurt içinde antibiyotik-sulfamid tüketiminin parasal karşılığı, satış fiyatı üzerinden 1984'de 59,729,000 dolar iken; 1985'de 78,666,000 dolar, 1986'da 86,455,000 dolar olmuştur (2, 3).

Bu rakamlar sonuç itibarıyle Türkiye'de yıllara göre artan tempoda, azımsanamayacak bir antibiyotik tüketiminin bulunduğunu açıkça göstermektedir. Antibiyotiklerin bu hızlı tüketimi, anlamsız ama alışılmış bir B kompleksi vitaminleri tüketimini de çok muhtemelen birlikte körüklemektedir.

Anti infeksiyöz tedavinin inceliklerine fazla zaman ve dikkat ayırmadığımızı itiraf etmeliyiz. Antibiyotikler, hastası karşısında hekime emniyet ve güven sağlayan değerli birer mücadele silahı oldukları halde, gerçekte, reçetelerimizi böylesine cömertçe doldurduğumuz bu ilaçları acaba tüm özellikleri ile tanımak zahmetine katlanıyor muyuz?

Bu noktadan bakıldığı zaman;

a) Endikasyonu iyi tayin edilmediği için;
b) İnfeksiyonun gerektirdiği uygun seçim yapılmadığı için;
c) Uygun olabilecekler arasında hastayı koruyan ekonomik seçim yapılmadığı için;
d) Uygun doz ve sürede kullanılmadığı için;
e) Yan etkileri yönünden yeterince irdelenmediği için; ve
f) Yaygın biçimde reçetesiz satılabildiği için

Türkiye'de çeşitli yönleri ile bir antibiyotik suistimali problemi bulunduğu söylenebilir.

O halde bu suistimali önleyecek tedbirlerin altı ana noktada topladığımız nedenlere yönelik olması gerekir, diyebiliriz.

Herhalde antibiyotik suistimalini önlemede hekimin infeksiyon sorununa yaklaşım tarzı herşeyden önce büyük önem taşımaktadır. İsabetle tayin edilen bir tedavide cevabı aranacak sorular, bize göre en az şunlar olmalıdır:

- Ateş infeksiyöz bir nedene mi bağlı? Etken izole edilmiş mi?
- İnfeksiyöz ise antibiyotik kullanımını gerektiriyor mu?
- Gerektiriyorsa, antibakteriyel seçimi uygun mu? Antibiyogram yapılmış mı?
- Bir kombinasyon gerekiyor mu?
- Hedef dokuda yeterli konsantrasyon sağlanıyor mu?
- Uygulama yeterli doz ve sürede ve uygun yoldan yapılmış mı?
- Antibiyotiğin yan etkileri kontrol edilmiş mi? Aşırı duyarlılık (ateş)

oluşturmadığı söylenebilir mi?
- Klinik sonuç yeterli mi? İnfeksiyon kontrol altına alınmış mı?
- Bir süperinfeksiyon mevcut mu?
- Antibakteriyel tedavi başka girişimle desteklenmeli mi?
- Hastanın immün statüsü normal mi?
- Uygulanan tedavi ekonomik mi?

Burada, antibakteriyeller arasında objektif kriterlere uygun bir seçim ve düzenleme yapılmadığı takdirde, mesela hastaya yüklenen parasal külfetin nasıl değişebileceğini bir örnekte gösterebiliriz (Tablo).

Tablo. Üst solunum yolu infeksiyonunda yetişkin için değişik tedavi formüllerinin günlük maliyeti.

İlaç	Günlük maliyet
Co-trimoxazole (2x2 tablet)	500 TL
Amoxycilline (500 mgx4)	1100 TL
Erythromycin (500 mgx4)	1700 TL
Azidocilline (750 mgx2)	3600 TL
Ofloxacin (200 mgx2)	3800 TL
Clavulanate+amoxycillin (625 mgx3)	4800 TL
Sulbactam+ampicillin (375 mgx2)	3100 TL
Piperacillin (2 gx2)	14000 TL
Ceftriaxone (1 g)	29000 TL
Cefotaxime (1 gx2)	33600 TL
Mezlocillin (2 gx3)	40000 TL

Bir başka soru antibiyoprofilaksi endikasyonunun tayini ile ilgilidir. Cerrahi kemoprofilaksinin çok kısa, tıbbi kemoprofilaksinin de belirli bazı hastalıklarla sınırlı ve çok dar tutulması gerektiği (15) dikkate alınmakta mıdır?

Doğru bir tedavi herşeyden önce doğru tanıyı gerektirdiğinden, tedavi sorununu temelde tanı sorunundan soyutlamak mümkün değildir. Tanı, sağlam bir bilgi, gözlem ve deneyim birikimini gerektirir. Bu açıdan tıp fakültelerinin lisans eğitimi programlarında, konuların önem ve öncelik sıraları isabetle tayin edilmelidir. Doğru tanı için gerekli klinik ve laboratuvar usuller bir sistem içinde ve dağınıklıktan kurtarılarak öğretilmeli ve hekimin, mezuniyetinden önce bu bilgilere hakimiyeti kontrol edilmelidir. Bir intern, tifolu hastayı tanımanın tifoyu bilmekten daha önemli olduğunu kavramalıdır. Antibiyotikler ve antibiyotiklerle tedavi, pratiğe dönük, mukayeseli ve kalıcı bilgiler halinde öğrenci ve uzmanlık eğitimi programlarında geniş olarak yer almalıdır.

Öte yandan isabetli bir tedaviyi riske eden tanı yanılgılarının bir önemli nedeni, hekimin fazla sayıda hasta ile ilgilenmek zorunda kalmasıdır. Tedavinin isabeti için, bir hastaya ayrılması gereken zamanı mümkün kılmak gerekmektedir.

Vurgulanması gereken bir başka nokta, klinik-laboratuvar ilişkilerinin genellikle statik ve donmuş halde olduğudur. Ayrıca pratikte hekim ya mikroorganizmayı izole ve idantifiye ederek antibakteriyellere duyarlılığını kontrol edecek imkan bulamamakta veya bunun tedavideki önemine fazla güvenmemektedir. Herhalde, klinikle mikrobiyoloji laboratuvarı arasındaki işbirliği, antibiyotiklerin isabtle kullanılmasını sağlayacak daha sıkı ve dinamik bir anlayış içinde ele alınmalıdır (8).

Tedbirler çerçevesi içinde üzerinde önemle durulması gereken bir nokta özeleştiriden (otokritik) genellikle kaçınmamızdan kaynaklanmaktadır.

Tedavi ünitelerinde özeleştiri artık yaygın biçimde yerleşmelidir. Tedavi sonuçları eğitici bir denetim altında bulunmalıdır. Böylece anti infeksiyöz tedavideki aktüel yaklaşımlar da istatistiksel olarak izlenebilir, gerekirse bunların bilimsel irdelemeleri yapılabilir ve belirli aralıklarla kemoterapi seminerleri düzenlenerek bilgiler tazelenebilir. Bu gibi programlı hizmet içi eğitim çalışmalarının tek yönlü yoğun propaganda karşısında, hekime kendi alanında daha objektif ve özgür bir yaklaşım alışkanlığı kazandıracağı da tabiidir. Başlangıç tedavisindeki isabeti arttırmak üzere, her tedavi ünitesinde belli infeksiyöz tabloların sıklıkla hangi etkenlerle oluştukları ve bunların antibiyotik duyarlılık paterni tesbit edilmelidir.

Hasta, bir yataklı tedavi kurumunda, kendi orijinal hastalığından kaynaklanmayan bedensel ve ekonomik zararlara uğramak durumunda da kalabilir. Hasta için, iatrojenik ve nozokomiyal infeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle ekstra bir bedel ödeme riski ihtimal içindedir. Pek tabii olarak, her tedavi müessesesinde bu riskin minumuma indirilmesi esastır. Endikasyon varsa, anti infeksiyöz tedavinin, uygun dozda, uygun süre için, uygun olan en ekonomik antibiyotik demek olduğu unutulmamalıdır. Ama bu, herşeyden önce bunun inanılarak benimsenmesine, hekimin bu anlayışla eğitilmiş olmasına bağlıdır.

Türkiye'de hekimin hukuki-mali yönden mesleki sorumluluğu net olarak belirlenmiştir denemez. Hasta tedavisinin teknik işlem olarak denetlenebilmesini sağlayacak bir düzenleme getirilmelidir.Bunun, hekimin mesleki bilgi ve beceri düzeyinin yükselmesinde kaçınılmaz olarak etkili olacağına inanılmalıdır.

Tedavide en etkin, en az zararlı ve mümkün olan en ekonomik formülasyon benimsenmelidir diyoruz. Ancak, en pahalı olanın en etkili olduğu fikrinin, hastaların bir bölümü için adeta vazgeçilmez bir saplantı olduğu da bilinir. Bu hastalar, ödeme imkansızlığı nedeniyle reçetelerinden eczanede ilaç çıkarmaya çabalayan hastaların aksine, kendilerine ucuz ve az ilaç tertip eden hekimi kuşkuyla karşılamakta ve hatta bu yüzden hekim değiştirmeye yönelmektedirler. Bu, tabiatile, hekimlerin kendi mesleki bilgilerine saygıları oranında etkisiz bırakılacak bir davranış olduğu kadar, halkın bu konuda eğitilmesini, aydınlatılmasını da gerekli kılmaktadır. Söylemek gerekiyor ki Türkiye'de değişik kültür, eğitim, gelenek, inanç ve ekonomik imkanlara sahip hasta popülasyonunun tedavisi, bir bakıma garip paradokslarla birlikte yürütülmektedir.

İlaç firmaları ile ilişkilerimizin de eleştiriye açık zayıf noktaları bulunduğunu itiraf etmeliyiz. Aslında, tüm denemelerden geçmiş, ruhsatlanmış yeni ve pahalı bir

antibiyotiğin kliniklere veya hazır antibiyogram disklerinin laboratuvarlara partiler halinde eşantiyon olarak "denenmek" üzere bırakılmasının gerçek nedeni, açıkça bilinir ki onu kullanma ve reçeteye yazma alışkanlığı oluşturmaktır. Propagandanın etkinliği azaltılmalıdır. Hekim tek yönlü şartlanmaktan dikkatle kaçınmalıdır.

Antibiyotik fiyatlarında alım gücünü büyük ölçüde zorlayan fiyat artışlarının değişik doğrultuda etkileri bulunduğu düşünülebilir. Pahalılığın, hiç değilse teorik planda, yeni antibiyotiklerin tüketimini zorunlu olarak sınırlaması ve bunların rezervde kalmalarını sağlaması beklenebilir. Ancak istatistikler bu düşüncenin pek doğru olmadığını, mesela 3. jenerasyon sefalosporinlerle, beta-laktamaz inhibitörlü geniş spektrumlu penisilin türevleri gibi yeni ve pahalı antibiyotiklerin giderek artan bir tüketim trendi gösterdiklerini ortaya koymaktadır (2). Bunu düşündürücü buluyoruz. Diğer taraftan, reçetenin ekonomik yükünün ağırlığı, eczane düzeyinde reçete bütünlüğünü bozmakta, hastanın bir kısım ilaçtan vazgeçmesine veya etkin maddesi değişik olsa da daha ucuza almaya veya şikayetlerine göre tedavi sorununu orada çözmeye çalışmasına neden olmaktadır.

Ekonomik yönden çok gelişmiş zengin ülkelerde bile pahalı antibiyotiklerin böylesine kontrolsüz tüketilmesi düşünülemez. Her yerde geçerli olan kural, önce de işaret edildiği gibi, hekimin etkinlik/maliyet ve etkinlik/risk kurallarına sıkıca uymasıdır. Yeni ve pahalı antibiyotiklerin kullanımı, endikasyon isabetle konarak ve antibiyogram bulgularına uyularak kliniklere bırakılabilir ve bunların kullanımı böylece sınırlanabilir. Bunun, bakteriyel direnç sorununu geciktirmesi açısından da yararlı olacağı düşünülebilir. Bu sınırlamanın pratik güçlükleri bulunmakla beraber, antibiyotik kullanımına bir takım kısıtlayıcı tedbirler getirmenin hem masrafı önemli ölçüde azalttığı hem de bu drogların daha isabetle kullanımına imkan sağladığı gösterilmiştir (9).

İlaçta üretimden tüketime kadar her türlü hareket devletçe izlenmelidir. Tabiatile, bu alanda mevcut sorunlar genel sağlık sorunlarından ayrı düşünülemez.

Sağlık hizmetlerinin gelişip yayılmasında ferdi ve özel girişimin payını ve etkinliğini gözardı etmemekle beraber, ülkemizinde sağlık hizmetleri alt yapısının henüz yeterince oluşmamış bulunduğu gözönünde tutulursa, işin özelliği nedeniyle rekabetin söz konusu olmadığı ve hastanın herhangi bir tercih ve takdir kabiliyetinin bulunmadığı sağlık alanında, elbette olumlu gelişmeleri sınırlayıcı ve caydırıcı nitelikte olmamakla beraber, devletin denetleyici, müdahele edici ve vatandaşı koruyucu ağırlığından vazgeçilmesi kanımızca mümkün değildir.

İlaçta en geniş dilimi ve para hareketini oluşturan antibiyotiklerin de fiyat, kalite, tür, preparat sayısı, miktar ve tüketim yönünden bu anlayış içinde izlenmesi kuşkusuz halkın yararınadır. İlaçla ilgili tüketimin yarattığı külfet, bu teknik konuda bir tercih imkanına sahip olmadıkları halde, ya hastanın, ya da onun bağlı bulunduğu kamu kuruluşunun bütçesine yansımaktadır. Pahalı ve yan etkileri fazla antibiyotiklerin kullanımına, önce de işaret edildiği gibi, bir takım objektif sınırlamaların getirilmesi düşünülebilir. Polifarmasiyi azalatacak tedbirlere önem verilebilir. Kamu kurumlarında bu reçetelere yapılan ödemeler daha titiz kontrollere tabi tutulabilir. Sınai maliyet baz

alınarak, ilaç ve dolayısıyle antibiyotik fiyatlarının gereksiz ve şişirme artışına engel olunabilir. Öncelikle daha ucuz hammadde kaynakları seçilebilir.

Hiç kuşkusuz antibiyotiklerin gelişigüzel ve hatalı kullanılmasını önlemede en radikal yol, belki onları kullanmayı gerektiren gerçek nedenleri olabildiğince ortadan kaldırmak olacaktır. İnfeksiyonlara karşı profilaksi ve hijyen tedbirlerinin etkinliği oranında onları ölçüsüz tüketmekten vazgeçilebilir. Nitekim infeksiyon hastalıklarının iyi kontrol edildiği Batı Almanya, ABD gibi ülkelerde antibiyotik tüketiminin genel ilaç tüketimi içindeki yeri arka sıralara kaymış görünmektedir (3).

Sonuç olarak şu söylenebilir: Ülkemizde bir antibiyotik suistimali varsa gerçekte bu, çözüm aranması gereken bir ilaç suistimali var demektir. Bize göre, çözümün ön şartı şudur: Konu gündemde kalmalı ve somut sonuçlara ulaşıncaya kadar tartışılmalıdır. Bu suistimal, her kademede sorumluluk taşıyan kişilerin bilinçlendiği, bilgilendiği, sebepleri araştırabildiği, çözüm getirebildiği ve en önemlisi doğru konmuş kurallardan yana olabildiği ölçüde azalabilir.

KAYNAKLAR

1. Geddes A M: Antibiotic therapy-A resumé, *Lancet 1:* 286 (1988).
2. International Marketing Statistics (1984, 1985, 1986, 1987).
3. İlaç ve İlaç Sanayii (1984, 1986).
4. İlaç ve Kimya İşverenleri Sendikası Yayını (1986).
5. Mc Gowan J E: *Outline Guide to Antimicrobial Therapy,* s.13, Medical Economics Books, Oradell (1986).
6. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden sağlanan bilgiler.
7. Türker K, Kılıçturgay K: Türkiye'de hatalı ilaç kullanımını aksettiren retrospektif bir araştırma, *Ankara Tıp Fak Bült 4:* 97 (1982).
8. Washington J A: The clinical microbiology laboratory. Utilization and cost-effectiveness, *Am J Med 78 (Suppl 68):* 8 (1985).
9. Woodward R S, Medoff G, Smith M D, Gray J P: Antibiotic cost saving from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital, *Am J Med 83:* 817 (1987).