

Rasyonel Olmayan Antibiyotik Kullanımının Ekonomik Sonuçları

Nedim Çakır

Giriş

Ülkemizde antibiyotik kullanımında ciddi sorunlar yaşandığı bir gerçektir. Bu ilaçların uygun olmayan kullanımları birçok sorunun da kaynağını oluşturur. Kuşkusuz, bu sorunların başında antibiyotiklere direnç gelir. Zamanla toplum içinde dirençli kökenlerin oluşturduğu infeksiyonların artması, sağaltımın hem maliyetini artırır, hem de zorlaşmasına neden olur. Bu yazımızda antibiyotiklerin rasyonel olmayan kullanımlarının ekonomik boyutlarına değinmeye çalışacağız.

Ülkemizde sosyal güvencelerin pek yaygın olmaması, toplam nüfusumuzun yarıya yakın kısmının hâlâ sosyal güvence dışı olması, sağaltım masraflarının kişilerin doğrudan kendileri tarafından karşılanıyor olması, rasyonel olmayan ilaç kullanımının, kişilerin doğrudan ciddi ekonomik kayıplara uğramalarına ya da sağaltımlarını yeterince yapamalarına neden olmaktadır. Sosyal güvence altındaki nüfusumuz için ise sağaltım giderlerinin doğrudan kişilerin bütçelerinden çıkmaması nedeniyle sorun daha az gibi görünmektedir. Ancak, bu kesimde de rasyonel olmayan ilaç kullanımının sosyal güvenlik sistemini ciddi tehlikeye ve kaynak yetmezliğine götürdüğü bir gerçektir. Yazımızda bu sorunların boyutlarını antibiyotikler cephesinden irdelemeye çalışacağız.

Yazımızdaki ekonomik sınırlar 1997 yılı ilk on ayıdır. Fiyatlarla ilgili bazlarımız da Türk Eczacıları Birliği'nin aynı yılın Haziran ayındaki ilaç fiyat listeleridir. Daha sonra yapılacak karşılaştırmaları kolaylaştırmak üzere fiyatlar, o günün döviz kurundan Amerikan dolarına çevrilerek gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımı ile ilgili kaynaklarımız ise IMS (Information Medical Statistics) A.Ş.'nin belirtilen sürelerdeki kayıtlarına göre ilaç endüstrisinden ilaç depolarına gönderilen antibiyotik miktarlarıdır. Bu süre içinde depolarda ya da eczanelerde bir stok şişkinliği meydana gelmediğini farz edersek bu miktarların tüketilen antibiyotik miktarları olduğunu kabul edebiliriz. Yazımızda belirtilen antibiyotik miktarlarına endüstrinin depolara uğratmadan SSK'ye gönderdikleri dahil edilmemiştir. Ülkemizde 5 milyon SSK üyesi bulunduğuna göre yazıdaki miktarlara %10-15 eklemek gerekmektedir.

Antibiyotiklerde Rasyonel Kullanım ve Maliyet Sorunu

Antibiyotiklerin rasyonel kullanılmasının başlıca üç unsuru vardır: etkinlik, güvenilirlik ve uygun sağaltım maliyeti. Kuşkusuz bu unsurlardan üzerinde en çok durulanı ve temel olanı etkinliktir. Etkin olmayan bir antibiyotiğin kullanılmasına olanak yoktur. Ampirik kullanımlarda önceden saptan-

mış etki spektrumları ve etkenin tahmin edilmesi, kültür ve antibiyotik duyarlılıkları saptanmış infeksiyonlarda ise elde edilen laboratuvar sonuçları, olası infeksiyonun yeri ve kullanılacak ilacın farmakokinetik ve farmakodinamiği gibi faktörlerin ışığı altında antibiyotik seçimi yapılır. Güvenirlik ise bilinen yan etkilerin hastanın durumu ve kullanılan doz göz önünde tutularak gözetilmesi ile amaçlanan terapötik etkinin beklenmesidir.

Uygun sağaltım maliyeti ise ülkemizde henüz üzerinde yeterince durulmamış bir kavramdır. Hekimlerimiz genellikle sağaltım maliyeti kaygısı taşımadan, etkinlik ve güvenilirlik kaygıları daha ön planda antibiyotik kullanmaktadır. Sosyal güvenlik şemsiyesi altındaki hastalarda hiç düşünülmeyen bu kavram özel tababette yanlış şekilde değerlendirilmekte, "*hasta pahalı ilacı alamayabilir*" kuşkusu ile ucuz antibiyotik seçilmekte, ya da sosyokültürel, sosyoekonomik durumu iyi yerlerde ise "*pahalı antibiyotik iyi antibiyotiktir*" fikri ile pahalı antibiyotikler daha geniş kabul görmektedir. Halbuki Batı kaynaklı yayınlarda etkin maliyetli sağaltım (cost-effective treatment) konuları çok irdelenmiş bir konudur. Sözü edilen bu çalışmalarda ana unsur etkinlik ve güvenilirlik sınırları içinde olan antibiyotik seçeneklerinden en ucuz sağaltım maliyeti olanı seçerek maliyet analizi yapmak ve sağaltım sonuçlarını karşılaştırmaktır. Bütün bu çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken unsur, seçilecek antibiyotiğin birim maliyetinin ucuz olması değildir. Bütün diğer ilaçlarda olduğu gibi antibiyotik sağaltımında da gerçek maliyeti belirleyen üç faktör vardır: [1] temel sağaltım maliyeti (sağaltım süresince antibiyotiğe ödenen para miktarı), [2] hastalığa ait komplikasyon, ya da antibiyotiğe ait yan etki görülme olasılığı ve bunun maliyeti, [3] hastanede kalış süresi ve maliyeti (1). Burada sadece antibiyotik fiyatını tek başına göz önünde tutmanın çok yetersiz bir değerlendirme olacağı açıktır.

Ülkemizde antibiyotiklerin rasyonel şekilde kullanılmadıkları bir gerçektir. Rasyonel antibiyotik kullanımının olmadığı bir ortamda etkin maliyetli sağaltım çalışmalarından söz etmek olası değildir. Bu rasyonel olmayan antibiyotik kullanımının kaynağı nedir? Şimdi öncelikle bu konuyu irdeleyelim.

Rasyonel Olmayan Antibiyotik Kullanımı

Rasyonel olmayan antibiyotik kullanımının başlıca nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Zaman zaman hastada tam olarak bir infeksiyon tanımlanmadan da antibiyotik kullanılmaktadır. Öncelikle, bir antibiyotiğin kullanılabilmesi için olası infeksiyonun tam olarak tanımlanması gerekir. Ateşi yükselen bir hastada malignitelerin, kollajen doku hastalıkları gibi infeksiyon dışı nedenlerin de ateşi yükseltebileceği, bir pyürinin daima üriner sistem infeksiyonu anlamına gelmediği anımsanmalıdır. Öte yandan, bazı infeksi-

Tablo 1. Rasyonel Olmayan Antibiyotik Kullanımının Nedenleri

- İnfeksiyon dışı/indikasyon dışı antibiyotik kullanımı
- Bakteriyel etkenler dışı antibiyotik kullanımı
- Reçetesiz, doğrudan eczaneden antibiyotik kullanımı
- Uygun olmayan antibiyotik seçimi
- Uygun olmayan yolla antibiyotik kullanımı
- Uygun olmayan sürede antibiyotik kullanımı
- Polifarmasi/oligofarmasi
- Antibiyotik satış fiyatının bilinmemesi

Tablo 2. Antibiyotik Kullanımı Gerektirmeyen Başlıca İnfeksiyonlar

- Ensefalit
- Benign otitis externa
- Kronik mastoidit
- Blefarit
- Eksternal hordeolum
- Konjonktivit
- Gonokoksik konjonktivit
- Lakrimal kanalikülit
- Akut gastroenteritler
- *E. coli* O157: H7 infeksiyonları
- Hafif veya asemptomatik salmonellozlar
- Akut jeneralize lenfadenit (ampirik kullanım)
- Erişkinlerde bukkal selülit
- Akut pankreatit (nekroz ve apsesiz olgular)
- Veziküler ülseratif farenjit
- Kronik erişkin sinüziti
- Acne vulgaris
- İnfekte olmamış yanık
- Erişkinde trakeobronşit
- Bebeklerin hemokültür-negatif hafif pnömonileri
- Bronşit (sinüzitle birlikte olanlar hariç)
- Kronik osteomyelit (ampirik kullanım)

yonlarda da antibiyotik kullanımı indikasyonu yoktur. Tablo 2'de antibiyotik kullanımı gerektirmeyen infeksiyonlar özetlenmiştir. Antibiyotik kullanımı ile ilgili olarak dikkat edilmesi gereken olumsuz faktörleri kısaca özetledikten sonra ülkemizde antibiyotik tüketimini tahmin etmemize yardımcı olacak ve bu konudaki yanlışları ortaya koyabilecek bölüme geçebiliriz.

Ülkemizde Antibiyotik Kullanım Alışkanlıkları

Ülkemizde belirtilen süre içinde toplam 115 165 100 kutu antibiyotik üretilerek kullanılmıştır. Bu antibiyotiklerin grupları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Ülkemizde en sık kullanılan antibiyotiklerden biri β-laktamaz inhibitörü eklenmiş antibiyotiklerdir. Bilindiği gibi β-laktamaz inhibitörlü bir antibiyotik bu enzimi çıkararak etkenlere karşı önerilmektedir. Ampirik kullanım prensiplerini göz önünde bulundursak dahi katkılı antibiyotik kullanımı için yapılması gereken, antibiyotik duyarlılık testi sırasında etkenin bu enzimi çıkarıp çıkarmadığına bakmaktır. Bunun da iki yolu vardır: ya katkılı antibiyotik disklerini de katkısızlarla birlikte koymak, ya da doğrudan kromojenik testlerle bunu araştırmak. Ülkemizde β-laktamaz katkılı antibiyotiklere eğilim nasıldır? Bundan ötürü ekonomik bir kayıp var mıdır? Şimdi bu soruya yanıt arayalım.

Tablo 4'te en çok kullanılan iki β-laktamaz enzim inhibitörlü antibiyotik ile bunların katkısız şekillerinin belirtilen süre içindeki tüketimleri, piyasada bulunan en düşük ve en yüksek fiyatları, bu antibiyotiklere ödenen para miktarları gösterilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi bu grupta katkısına bakılmaksızın, belirtilen süre içinde ülkemizde 24.5 milyon kutu ampisilin-amoksisilin tüketilmiştir. Bu grubun tüm antibiyotikler içindeki piyasa payı yaklaşık %22'dir.

Ampisilin ve amoksisilin kullananların yaklaşık %42'si bu antibiyotiklerin katkılı olmalarını yeğlemektedir. Amoksisilin katkılı olanları ile katkısızları arasındaki fiyat farkı çok değildir. Ancak, ampsilinde arada hemen hemen dört katı bir fark gözükmektedir. İnfeksiyonlarda β-laktamaz inhibitörü katkılı antibiyotiklere ne kadar gereksinim duyulduğu konusunda ise elimizde kesin bir veri yoktur. Ampisilin indikasyon sınırları içinde bulunan infeksiyonlar ile bu infeksiyonlardaki β-laktamaz çıkararak köken oranları, sanırım bu konuda bir fikir verebilir. Yine de katkılı antibiyotik kullanım eğiliminin hemen hemen katkısızlara yakın bir orana erişmesi, yüksek bir oran olarak gözlenmektedir.

Aminoglikozid kullanım miktarları ise Tablo 5'te özetlenmiştir. Ülkemizde aminoglikozidler içinde en çok satılan gentamisin'dir. Bunu amikasin izlemektedir. Netilmisin ise tobramisin ise diğer sıraları almaktadır. Tablo 5'te belirtilen fiyatlar ise birden çok şirket tarafından üretilenlerde ortalama fiyatlardır. Buna göre, ülkemizde belirtilen zaman diliminde tutarı yaklaşık 55 700 000 US \$ olan aminoglikozid tüketilmiştir. Amikasin'e ödenen miktar 42 600 000 US \$ ile grubunda ilk sırayı almaktadır. Diğer aminoglikozidlerden en az 10 kat daha ucuz olan gentamisin ise 13 milyon dozluk lider tüketim miktarı nedeni ile ve 6 100 000 US \$'lık pay ile ikinci sırada yer almaktadır. Gentamisin direncinin özellikle Gram-olumsuz mikroorganizmalar arasında yaygın olduğu bilinen bir gerçektir. Örneğin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın gentamisin ve netilmisin

Tablo 3. 1997'nin İlk 10 Ayında Ülkemizde Kullanılan Antibiyotikler*

• Geniş spektrumlu oral penisilinler	23 722 400
• Orta/dar spektrumlu penisilinler	17 867 300
• Makrolidler	15 564 900
• Aminoglikozidler	24 587 600
• İnjektabl sefalosporinler	10 418 500
• Geniş spektrumlu penisilinler	7 518 100
• Oral sefalosporinler	4 735 600
• Oral fluorokinolonlar	3 328 500
• Amfenikoller	2 872 600
• Diğer antibiyotik grupları	4 549 600
Toplam	115 165 100

* Antibiyotikler kutu birim bazında listelenmiştir. Parenteral kullanım miktarları tek uygulanımlık miktarlardır. Oral kullanımlar ortalama bir sağaltım dozundadır. Liste azalan miktarlara göre sıralanmıştır. Buna göre diğer antibiyotik grupları 2 milyon kutunun altında miktarlardır.

Tablo 4. β -Laktamaz İnhibitörü Katkılı Antibiyotik Kullanım Eğilimleri

Birim		Ampisilin (%)	Amoksisilin (%)	Toplam (%)
<i>Katkısız Antibiyotik</i>	Kutu (Adet)	6 430 000 (58.3)	7 800 000 (57.7)	14 230 000 (58)
	Fiyat (Min/Maks)	0.7/4.7 US \$	1.4/5.4 US \$	
	Toplam Fiyat	20 300 000 US \$	27 000 000 US \$	47 300 000 US \$
<i>İnhibitör Katkılı Antibiyotik</i>	Kutu (Adet)	4 580 000 (41.7)	5 700 000 (42.3)	10 290 000 (42)
	Fiyat (Min/Maks)	2.7/14.9 US \$	4.1 US \$	
	Toplam Fiyat	33 800 000 US \$	23 700 000 US \$	56 500 000 US \$
Toplam Kutu		11 010 000 (100)	13 510 000 (100)	24 520 000 (100)
Toplam Fiyat		54 100 000 US \$	50 700 000 US \$	103 800 000 US \$

Tablo 5. Ülkemizde Aminoglikozid Kullanım Eğilimleri

Aminoglikozid	Doz (x Milyon Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Gentamisin	13	0.5	6 100 000
Amikasin	9.0	5	42 600 000
Netilmisin	0.4	13.5	5 400 000
Tobramisin	0.4	4.1	1 600 000
Toplam	22.8		55 700 000

Tablo 6. Ülkemizde Makrolid Kullanım Eğilimleri

Makrolid	Doz (x Milyon Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Eritromisin	0.7	5.1	3 700 000
Klaritromisin	1.0	27.0	27 700 000
Azitromisin	1.8	13.5	24 300 000
Roksitromisin	0.6	8.1	4 700 000
Toplam	4.2		60 400 000

Tablo 7. Ülkemizde Oral Sefalosporin Kullanım Eğilimleri

Sefalosporin*	Doz (x Bin Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Sefadroksil (I)	630	8.1	5 100 000
Sefaleksim (I)	456	10.2	4 700 000
Sefradin (I)	46	10.3	500 000
Sefaklor (II)	1 321	19.9	26 000 000
Sefuroksim aksetil (II)	1 921	14.1	27 000 000
Sefiksım (III)	91	22.3	2 000 000
Toplam	4 465		65 300 000

*Parantez içindeki rakamlar kuşakları ifade etmektedir.

dirençleri Avrupa'da %40'lardan %80'lere, Yunanistan'da %96'lardan %99'lara çıkmıştır. Diğer aminoglikozidlere direnç de gentamisininkini izlemektedir (2,3). Direnç kalıpları bu durumda iken aminoglikozidlerin en fazla tüketilen antibiyotikler arasında yer alması ilgi çekicidir. Dileriz ki, burada kullanılan aminoglikozidlerin çoğu kombine kullanılan antibiyotikler olsun.

Ülkemizde makrolid kullanımı ile buna ait harca miktarı Tablo 6'da özetlenmiştir. Makrolid grubu antibiyotikler 1950'li yıllarda eritromisin keşfi ile kullanıma girdi. Bu antibiyotiği eritromisin derivate-leri olan diğerleri izledi. Klaritromisin, roksitromisin,

ve azitromisin in vitro duyarlılıkları eritromisininkinden çok farklıdır. Genellikle azitromisin *Haemophilus influenzae* ve bazı Gram-olumsuz bakteriler üzerine etkisinin diğerlerinden bir miktar daha iyi olduğu, klaritromisin ise *Legionella* türleri ile *Chlamydia pneumoniae* ve *Helicobacter pylori*'ye karşı daha üstün oldukları kabul edilmektedir. Ancak farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri farklıdır. Bu farklar bu yeni eritromisin kuşağını klasik eritromisinden üstün kılar (4).

Ülkemizde makrolid grubunda azitromisin lehine büyük bir tercih üstünlüğü göze çarpmaktadır. Bunu, klaritromisin izlemektedir. Bu iki makrolidin birim fiyatları da diğerlerinden çok fazladır. Klaritromisin ve azitromisin büyük tercih görmesi *Legionella* türleri, *Chlamydia* türleri ve *H. influenzae*'nin laboratuvarlarımızda daha fazla izole edildiğini düşündürmektedir. Ne yazık ki, ülkemizde yayımlanan mikrobiyolojik çalışmalarda saptanan mikroorganizmaları anımsadığımızda, durumun pek de böyle olmadığı, bu iki pahalı antibiyotiğin gerçek indikasyonları düşünülmeden, çoğu zaman ampirik olarak kullanıldığı anlaşılmaktadır.

Norinder ve arkadaşları (5), eritromisin ve roksitromisin kullanımlarını maliyet ve etkinlik yönünden karşılaştırmışlar ve eritromisin ile roksitromisin sağıltım oranları arasında pek fark olmadığını, bu iki antibiyotik arasında ülkemizde olduğu gibi eritromisin lehine küçük bir fiyat farkı olduğunu, ancak komplikasyonlar ve bunların maliyet üzerine etkileri hesaplandığında roksitromisin sağıltımlarının daha efektif olduğunu göstermişlerdir. Ülkemizde ise böyle bir fiyat analizi çalışması olmadığı için gerçek farkları bilemiyoruz. Roksitromisin bu grup içinde en az tüketilen antibiyotik olması da ilgi çekicidir.

Sefalosporinler antibiyotik kullanımında geniş kullanım olanağı bulan bir antibiyotik grubudur. Geniş spektrumu, düşük toksisitesi, kuşak kavramı ile geçilebilen β -laktamaz direnci, kullanım kolaylığı gibi faktörler bu eğilimi belirleyen unsurlar olmuştur. Sefalosporin grubunu, gerek türleri-

Tablo 8. Ülkemizde I. ve II Kuşak Parenteral Sefalosporin Kullanım Eğilimleri

Sefalosporin*	Sağaltım Dozu (x Bin Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Sefradin (I)	6	4.7	27 000
Sefalotin (I)	6	4.5	27 000
Sefazolin (I)	655	33	21 600 000
Sefuroksim (II)	66	6.8	400 000
Sefoksitin (II)	376	6.8	2 500 000
Toplam	1 109		24 600 000

*Parantez içindeki rakamlar kuşakları ifade etmektedir.

Tablo 9. Ülkemizde III. ve IV. Kuşak Parenteral Sefalosporin Kullanım Eğilimleri

Sefalosporin	Sağaltım Dozu (x Bin Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Sefodizim	33	17.6	600 000
Sefoperazon	31	13.5	400 000
Sefotaksim	572	8.1	4 600 000
Seftizoksım	96	12.8	800 000
Seftriakson	1 096	10.8	12 200 000
Seftazidim	208	10.1	2 100 000
Sefoperazon/Sulbaktam	234	18.6	4 300 000
Sefepim (IV)	261	20.3	5 300 000
Toplam	3 350		30 300 000

Tablo 10. Ülkemizde Oral ve Parenteral Fluorokinolon Kullanım Eğilimleri

Fluorokinolon	Doz (x Bin Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Siprofloksasin PO	1 950	8.6	16 900 000
Ofloksasin PO	830	9.8	8 100 000
Norfloksasin PO	119	8.5	1 000 000
Enoksasin PO	49	8.9	400 000
Pefloksasin PO	37	10.0	400 000
Ofloksasin İV	23	29.3	700 000
Siprofloksasin İV	43	40.5	1 800 000
Pefloksasin İV	15	22.6	300 000
Toplam	3 410		29 600 000

nin fazlalığı, gerekse çok yoğun kullanımları nedeni ile tek bir tablo altında toplamak çok zor olacaktır. Bu nedenle sefalosporinleri oral sefalosporinler, I. ve II. kuşak parenteral sefalosporinler ve III. ve IV. kuşak parenteral sefalosporinler olmak üzere üç tabloda özetleyeceğiz.

Belirtilen süre içinde 65 300 000 US \$'lık oral sefalosporin tüketilmiştir. Oral sefalosporinlerde II. kuşak ürünler, gerek tüketilen kutu olarak, gerekse maliyet olarak lider konumda olan antibiyotiklerdir. Bu kuşaktaki her

bir sefalosporinin yıllık tüketim miktarı diğer kuşaklardaki toplamlardan daha fazladır. Bu kullanım farklılıkları ampirik antibiyotik kullanımlarında hekimlerimizin geniş spektrumlarına eğilimlerini çağrıştırmaktadır. I. ve II. kuşak parenteral sefalosporin kullanımları Tablo 8'de özetlenmiştir.

III. ve IV. kuşak parenteral sefalosporin kullanımı ise Tablo 9'da gösterilmiştir. III. kuşak sefalosporinler içinde temel pay, bir milyonun üzerinde sağaltım dozu ve 12 200 000 US \$ ile piyasa toplamının yarısına sahip olan seftriaksona aittir. Bu antibiyotiği, sağaltım dozu esas alındığında seftoksım, toplam maliyet esas alındığında ise esasen bir IV. kuşak sefalosporin olan sefepim izlemektedir. Sulbaktam katkılı sefoperazon, katkısız sefoperazonun hemen hemen sekiz katı daha büyük bir piyasa payına sahiptir. Bu oran katkılı ampicilin ve amoksisilininkinden çok daha yüksek bir orandır. Burada katkılı antibiyotiğe ödenen parasal miktar da katkısızın 10 katından fazladır. Anti-*Pseudomonas* etkili seftazidim ise bu antibiyotikleri izlemektedir. Seftazidim kullanımlarının ne kadarının *Pseudomonas* kültür olumlu luğuna bağlı olduğunu ise saptayabilmeye olanak yoktur.

Belirtilen süre içinde ülkemizde toplam 3 410 000 kutu fluorokinolon kullanılmıştır. Bu fluorokinolonların dökümleri Tablo 10'da özetlenmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi ülkemizde fluorokinolon grubu antibiyotiklerin en yoğun kullanımları oral siprofloksasindir. Yaklaşık 16 900 000 US \$'lık bir toplam ciroya sahip bu antibiyotik, grubundaki en yakın antibiyotikten hemen iki misli daha fazla bir pazar payına sahiptir. Siprofloksasin tüm fluorokinolon pazarının da hemen yarısına tek başına sahiptir. Siprofloksasinin bu üstünlüğü intravenöz (İV) kullanımda da sürmektedir. İV siprofloksasin tek başına diğer iki İV fluorokinolondan daha fazla bir ciroya sahiptir.

Ülkemizde amfenikol grubu antibiyotiklerden kloramfenikol ve tiyamfenikol vardır. Tablo 11'de amfenikol kullanımları özetlenmiştir. Amfenikol grubunda klasik kloramfenikole oranla tiyamfenikol daha geniş bir pazar payı almıştır. Tiyamfenikol, toplam amfenikol pazar payının %70'ine sahiptir. Amfenikol grubu antibiyotikler, A, B, C ve G grubu streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria* türleri, *Haemophilus* türleri, *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis*, *Brucella* türleri, *Vibrio vulnificus*, *Chlamydia* türleri, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* türleri, *Actinomyces* türleri, *Bacteroides* türleri ve *Clostridium* türleri gibi mikroorganizmalara etkilidir. Etki spektrumundan da anlaşılacağı gibi, kloramfenikolün özgül bir etkinlik listesi vardır. Bu antibiyotiklerin *E. coli* gibi et-

Tablo 11. Ülkemizde Amfenikol Grubu Kullanım Eğilimleri

Amfenikol	Doz (Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Kloramfenikol	850 000	3.6	3 000 000
Tiyamfenikol	2 000 000	6.8	13 500 000
Toplam	2 850 000		500 000

Tablo 12. Ülkemizde Tetrasiklin Grubu Kullanım Eğilimleri

Tetrasiklin	Doz (Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Tetrasiklin	712 000	1.7	1 200 000
Doksisiklin	977 000	2.6	2 600 000
Toplam	1 689 000		3 800 000

Tablo 13. Ülkemizde Karbapenem Grubu Kullanım Eğilimleri

Karbapenem	Doz (Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
İmipenem	87 000	23.6	2 000 000
Meropenem	29 000	62.6	1 800 000
Toplam	116 000		3 800 000

Tablo 14. Ülkemizde Glikopeptid Grubu Kullanım Eğilimleri

Glikopeptid	Doz (Kutu)	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam (US \$)
Vankomisin	67 000	24.3	1 600 000
Teikoplanin	26 000	26.0	700 000
Toplam	93 000		2 300 000

kenlerden çok, daha spesifik etkenler için, ya da menenjit ve tifo enfeksiyonlar için rezerv olarak saklanması daha doğru olur. Pratik tıp uygulamalarında ise tiyamfenikol özellikle üriner enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Amfenikol grubu antibiyotiklerin, özellikle tiyamfenikolün bu kullanımı dikkat çekicidir. Öte yandan, tiyamfenikol, kloramfenikolden daha az etkili bir antibiyotiktir (6). Son 10 yılda tiyamfenikol kullanımı ile ilgili tek bir makale vardır. Bu makale *Salmonella typhi*'ye bağlı splenik apse olgu sunumudur (7). Bu antibiyotiğin ülkemizdeki ticari başarısı hayret vericidir.

Ülkemizde tetrasiklin grubu antibiyotiklerden tetrasiklin ve doksisiklin vardır. Bu iki antibiyotiğin kullanım miktarları Tablo 12'de özetlenmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi tetrasiklin kullanımında dengeli bir tercih söz konusudur. Birim fiyatlarda az bir fark olduğu için bu antibiyotik indikasyon sınırları içinde kullanıldığı zaman ekonomik bir sorun oluşturmamaktadır.

Karbapenemler ve glikopeptidler ise kullanım indikasyonları daha sınırlı olan, hastanede kullanım koşulu olan antibiyotiklerdir. Bu iki grup antibiyotiğin kullanım miktarları Tablo 13 ve 14'te özetlenmiştir.

Karbapenem üyeleri ile glikopeptid üyelerinin etki spektrumları kendi aralarında hemen aynıdır. Buna karşın, bu iki antibiyotik grubunda piyasaya ilk çıkanlar olan vankomisin ve imipenemin gruplarının diğer üyelerinin iki katından daha fazla bir piyasa payına sahip olduğunu görüyoruz. Hastanede kullanım gerekliliği nedeni ile bu iki antibiyotik grubunun belirtilen süre içindeki toplam piyasa paylarının aşırı miktarlarda olmadığı anlaşılmaktadır.

Antibiyotik Kullanımında Genel Sorunlar

Ülkemizde serbest piyasa ekonomisinin doğal bir sonucu olarak bir antibiyotik birden çok ilaç şirketi tarafından üretilmektedir. Ülkemizde toplam 220 kalem sistemik antibiyotik üretilmektedir. Toplam antibiyotik üretimi ise belirtilen sürede 115 milyon kutudur. 220 kalem antibiyotikten 30 tanesi (%13.6) 115 milyonun 53 milyonunu (%46'sını) oluşturmaktadır. Bu 30 kalem antibiyotikten 21 tanesi ise (%70) gruplarının en pahalı antibiyotikleridir. Rakamlardan da anlaşılacağı gibi ülkemizde antibiyotiklerde belirli markalara karşı bir eğilim vardır. Şirket yetkilileri bu fiyat farklılıklarını genellikle patent hakkının bir parçası olarak görmektedirler. Fiyat farklılığının en azından bu bölümü belli derecelerde hoş karşılanabilir. Bir antibiyotiğin faz çalışmalarını tamamlayıp ruhsatlandırma aşamasına kadar doğan maliyet hesaplarının göz önünde bulundurulması, en azından bu antibiyotiği geliştiren şirketin bu konuda ayrıcalıklı olması doğaldır. Eğer bu konuda dikkatli davranılmazsa, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi baltalanmış olur. Uluslararası patent yasaları da bu korumacılığı sağlamaktadır.

Ancak, antibiyotiğin belli bir süre sonra hâlâ patent koruyuculuğu altında kalması da tekelleşmeyi doğurur. Bu konudaki hassas dengelerin doğru kurulması gerekir. Aynı antibiyotiğin ilk patent alan dışındaki üreticileri ise genellikle antibiyotikleri ilkinden ucuz ise yüksek fiyatı gereksiz görmekte, asıl patent yasalarının haksız rekabete neden olduğunu savunmaktadır. Ülkemizde aynı jenerik isimli antibiyotikler arasında fiyat farkı var mıdır? Bu yolla bir ekonomik kayıp olmaktadır mı? Bu konuyu irdelemeye çalışalım. Piyasada uzun yıllar bulunan ve birçok şirket tarafından üretilen ampisilin ve amoksisilini ele alacağız. Tablo 15 ve 16'da ampisilin ve amoksisilin kullanılan miktarları ile piyasada bulunan en pahalı ve en ucuzlarının birim fiyatları ile fiyat farkları özetlenmiştir.

Her iki tabloda da dikkati çeken özellik, iki en pahalı ürünün iki en ucuz üründen daha fazla satıldığıdır. Gerek toplam üretim miktarlarının, gerekse fiyatlarının farklılığı nedeni ile tüketiciler sadece bu iki antibiyotik için 42 500 000 US \$ daha fazla ödemede bulunmuşlardır. Ampisilin ve amoksisilin kullanımında en pahalı olan preparatlar, en ucuz olanların fiyatına satılabilsediydi 16 400 000 US \$ daha az ödenmiş olacaktı.

Aynı ürünün farklı şirketlerde farklı fiyatlarla piyasada olması genellikle dünya piyasalarındaki antibiyotik hammadde fiyatlarının farklılığı ile açıklanmaktadır. Kuşkusuz sağlık konusunda kullanılan madde kalitesi çok önem taşı-

Tablo 15. Ampisilin Fiyat Karşılaştırması

Ampisilin	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam Üretim (Kutu)	Toplam Fiyat (US \$)
En Pahalı	4.9	3 942 000	19 300 000
En Ucuz	2.9	173 000	500 000
Fark	2.0	3 319 000	18 800 000

Tablo 16. Amoksisilin Fiyat Karşılaştırması

Amoksisilin	Birim Fiyatı (US \$)	Toplam Üretim (Kutu)	Toplam Fiyat (US \$)
En Pahalı	9.7	2 749 000	26 700 000
En Ucuz	6.6	460 000	3 000 000
Fark	3.1	2 334 000	23 700 000

maktadır. Ancak bunun aksini, yani kendi dallarında en ucuz antibiyotiklerin etkisiz olduğunu varsaymak olası mıdır? Kanımızca buna olanak yoktur. Nitekim, farklı antibiyotik ürünlerinin etkinlik farkını gösteren bir bilimsel çalışmalar topluluğu da yoktur.

Sonuç

Ülkemizde SSK, asker hastaneleri ve doğrudan üreticiden alışveriş yapan kuruluşlar hariç olmak üzere yaklaşık 1 350 000 000 US \$'lık bir antibiyotik pazarı vardır. Saptayamadığımız bu kuruluşların tüketimleri ile birlikte antibiyotik gerçekte pazarı 1997 rakamları ile 2 700 000 000 US \$ civarındadır. Bu piyasa payının saptanması olasılık dışı bir miktardır, hekime danışmadan doğrudan eczaneden kullanım, indikasyon dışı kullanım, etkin maliyetli sağaltım kurallarına uymama ve jenerik antibiyotikler arasında fiyat farklılığı (hatta fiyat uçurumları) biçiminde ekonomik kayıp olarak heba edilmektedir. Eczanelerde antibiyotik satışları, uyuşturucu reçeteleri gibi sınırlama ve kayıt altına alınmadığı için ekonomik kayıplarımızın tam miktarını kestirmek olasılık dışıdır. Ancak en azından toplam cironun %50'sinin ekonomik kayıp olduğunu düşünmek gerekmektedir.

Bu ekonomik kayıpları en aza indirmek, zengin olmayan ülkemizin kıt kaynaklarını doğru kullanmak ve toplumda çoklu antibiyotik direnci gösteren kökenlere bağlı infeksiyonların egemenliğini kırmak, doğru antibiyotik kullanımının başlıca erekleri arasında olmalıdır. Bunun için:

- Uzmanlık dallarını temsil etmeye yetkili dernekler, tabip odaları, Sağlık Bakanlığı gibi kuruluşların öncülüğünü edebileceği komiteler aracılığı ile ulusal bir antibiyotik kullanım politikası geliştirilmelidir.

- Doğru antibiyotik kullanım politikaları, yoğun eğitimlerle klinik ve laboratuvar hekimlerimize benimsetilmelidir.

- Mikroorganizmaların direnç kalıpları tüm ülke genelinde ve il bazında izlenmelidir.

- Birinci maddede sözü edilen kuruluşlar aracılığı ile antibiyotik kullanım ilkeleri/uzlaşma raporları her tıp dalı için geliştirilmelidir.

- Antibiyotiklerin hekimlerce indikasyon dışı, eczanelerde reçete dışı kullanımları ile ilaç endüstrisine kampanya uygulamaları kesinlikle önlenmelidir. Bu konularla ilgili olarak ciddi yaptırımlar getirilmelidir.

- İlaçların ruhsatlandırılması aşamasında fiyatlar birbirlerine yaklaştırılmalı ve antibiyotiklerde hak-sız rekabet önlenmelidir.

- Antibiyotik kullanımında iç denetimi artırmak için antibiyotikler sınıflandırılmalı; örneğin hangi antibiyotiklerin poliklinikte, hangi antibiyotiklerin yatan hastalarda, hangisinin kültür ve antibiyotik duyarlılık testine göre ya da uzman reçetesi ile kullanılabileceği belirtilmelidir.

Alınması gerekli önlemlerin listesi uzatılabilir. Yine, kuşku yok ki, en önemli konu, antibiyotik kullandıran hekim-eczacı-ilaç endüstrisi üçgeninin, rasyonel olmayan kullanım sonucunda, gerek trilyonları bulan ekonomik kayıplarımızın, gerekse yayılan direncin doğurduğu tehlikelerin farkında olması; bu konuda yeterince eğitilmiş ve bilgili olması ve alınacak önlemler konusunda gönüllü olmasıdır.

Kaynaklar

1. Nuovo J, Melnikow J, Paliescheskey M, King J, Mowers R. Cost effectiveness analysis of five different antibiotic regimens for the treatment of uncomplicated Chlamydia trachomatis cervicitis. *J Am Board Fam Pract* 1995; 8(1):7-16
2. Akalın HE, Torun M, Alaçam R. Aminoglycoside resistance patterns in Turkey. *Scand J Infect Dis* 1988; 20(2):199-203
3. Van Launduyt HW, Boelaert J, Gilbert B, Verbruggen AM. Surveillance of aminoglycoside resistance. European data. *Am J Med* 1986; 80(6B):76-81
4. Bahal N, Nahata MC. The new macrolid antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26(1):46-55
5. Norinder A, Paulsen O, Hiortsberg C. Economic analysis of treatment with roxithromycin in comparison with erythromycin in patients with lower respiratory tract infections. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(1):83-6
6. Topçu AW, Kloramfenikol. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:149-51
7. Calleri G, Gaiottino F, Sommo M, Grillone W. Splenic abscess in typhoid fever. *Clin Ther* 1991; 137(4):281-3