

Küçük Hayvan Kliniğinde Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı ve Direnç Kavramı

Prof.Dr. Ender YARSAN



Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
19 Nisan 2013 - İSTANBUL



Ruhsatlı Müstahzar

- 2013 Yılı (Şubat) : 2161
Müstahzar;
 - 1526 Yerli + 635 İthal
 - Yerli Firma: 101
 - Yabancı Firma: 258
- Etkin Madde: 1017
- Kullanımda Olan: 500-600
 - Antibakteriyel: 949
 - Vitamin-mineral: 375
 - Antelmintik: 202
 - Ektoparaziter: 141
 - Antiprotozon: 72
 - Antiseptik: 15
 - Antifungal: 14
 - Homeopatik: 16



www.gkgm.gov.tr



Hayvan türü / ruhsatlı ilaç (Nisan 2013)

İlaç Grubu	Ruhsatlı	Antibakteriyel
Sığır İlaçları	1171	571
At İlaçları	670	155
Kedi ve Köpek İlaçları	476	172
Koyun - Keçi İlaçları	437	136
Kanatlı İlaçları	147	68
Balık	44	38
Arı İlaçları	27	-

3

Kedi/Köpek İlaç Grupları (Nisan 2013)

İlaç Grubu	Kedi/Köpek
Anestezik	12
Antidiyaretik	5
Antifungal	5
Antelmintik	19
Antiprotozoon	1
Antiseptik	7
Ektoparaziter	25
Sindirim sistemi	9
Vitamin, mineral, aminoasit	123
Antibakteriyel	172
Diğerleri	...



4

Veteriner Hekimliği / İnsan Hekimliği Antibiyotik Kullanımı

- Avusturya'da 2011 yılında:
 - İnsan hekimliği 45 ton
 - Veteriner hekimliği 60 ton
- Almanya 2005 yılında:
 - İnsan hekimliği 360 ton
 - Veteriner hekimliği 784 ton
- Fransa 2005 yılında:
 - İnsan hekimliği 760 ton
 - Veteriner hekimliği 1.320 ton

5

Veteriner İlaçlarının Kullanım Amaçları

1. Hastalıkların Sağaltımı ve Önlenmesi
2. Davranışların Değiştirilmesi
3. Gelişmenin Hızlandırılması
4. Verimin Artırılması
5. Gıda Kalitesinin İyileştirilmesi



- Her hayvan yaşamında ilaca birçok kez maruz kalır
- Yararlı etkiler
 - Hastalıklar iyileşebilir, hafifleyebilir
 - Hastalıklarda koruyucu/önleyici etki
 - Gelişmenin hızlanması, verimin artması, gıda niteliğinin iyileşmesi
- Zararlı etkiler
 - Doku-organlar için zararlı etkiler
 - Bağışıklık sistemi baskılanabilir/uyanılabilir
 - Dirençli suşlar (bakteri, parazit gibi) ortaya çıkabilir
 - Gıdalarda kalıntı



6

Veteriner Hekimin Sorumlulukları (Bilinçli ve Güvenli İlaç Kullanımı)



- Hastalığın doğru tanısı, doğru ilaç kullanımı, ilacın zamanında kullanılması
- İlacın zararlı etkilerinin de olabileceği bilinci
- Bireysel tedavi uygulaması
- İlaç prospektüsü bilgilerine uyulması
- Kontrolsüz ve aşırı ilaç kullanımından kaçınılması
- Koruyucu hekimlik, iyi-bakım beslenme uygulamaları
- Kalıntı riskinin değerlendirilmesi
- Reçetenin uygun şekilde düzenlenmesi
- Miadı dolmuş ilaçlar
- Kullanılan ilaca ilişkin kayıt tutulması
- İlacın uygun şekilde saklanması ve bertaraf edilmesi
- Uygulayıcı personele yönelik riskin göz önünde tutulması

7

Kemoterapi

- Konakçıya zarar vermeksizin yada çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım uygulaması

Kemoterapötik sağaltımda ana ilke

- Konakçıda zehirli-zararlı etki yapmayan veya çok az zehirli-zararlı etki
 - Seçici etki - seçkin etki
 - Antibiyoz - 1871 Pasteur
 - Sistemik Kemoterapötikler -Erlich



KEMOTERAPÖTİKLER

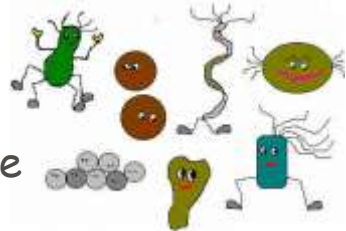
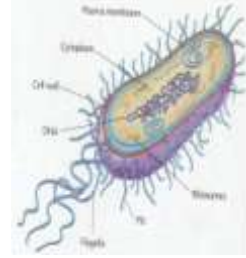


- Antibiyotikler (antibakteriyel ilaçlar),
- Antelmintikler,
- Protozoonlara etkiyen ilaçlar,
- Böceklere etkiyen maddeler,
- Mantarlara etkiyen ilaçlar,
- Antiseptik-dezenfektanlar,
- Virüslere etkiyen ilaçlar,
- Kanserin sağaltımında kullanılan maddeler



Antibiyotik

- Bakteri, mantar, aktinomisetlerce üretilen ya da sentetik olarak hazırlanan
 - *Bakteri gelişimini engelleyen ya da öldüren*
- Çeşitli hayvan türlerinde birçok hastalığın sağaltımı ve kontrolü amacıyla kullanılmaktadır



Antibakteriyel Etkinlik

- Bakteriyostatikler
 - *Tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol, sülfonamid, kinolonlar*
- Bakterisidler
 - *Beta-laktam, nitrofuran, aminoglikozid, polimiksin, novobiosin*



Etki Spektrumu

- Dar etki spektrumlular
 - *Penisilinler (yarı sentetik/sentetik hariç), basitrasin, polimiksin, nistatin*
- Geniş etki spektrumlular
 - *Yarı sentetik/sentetik penisilin, sefalosporinler, tetrasiklinler, kloramfenikol, florokinolonlar*



ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

1- Bakteri Hücre Duvarı Sentezinin Önlenmesi

- Bakterilerde 10-25 nm hücre duvarı
- Gelişmekte/çoğalmakta olanlarda etkili
- Öldürücü nitelikte etki
- Hücre duvarının ana maddesi **Mürein**
 1. *Mukopolisakkaridlerin nükleotidlere dönüşmesi*
 2. *Disakkaridlerin oluşması ve polimerleşme*
 3. *Transpeptidasyon*

Bakterilerin erimesi;

- **Mürein hidrolazlar - otolizinler**
 - *Staph.aureus, Strep.pneumoniae*

Pathways of attack

Penisilinler

Sefalosporinler

İmipenem

Aztreonam

Basitrasin

Vankomisin

2 - Sitoplazmik zarın geçirgenliğinin arttırılması

Deterjan özelliğine sahip (yüzeyde aktif) antibiyotikler ve bazı antiseptikler sitoplazma zarının geçirgenliğini arttırarak sitoplazma içindeki fonksiyonel önemi bulunan nispeten küçük moleküllu bileşiklerin (aminoasitler, nükleotidler, potasyum gibi) hücre dışına çıkmasına neden olarak etkili olurlar

Polimiksinler

Tirotrisin, tirosidin

Ketokonazol ve diğer antifungal imidazollar

Nistatin

Amfoterisin B

3- Bakteri ribozomlarında protein sentezinin önlenmesi

- Etki spektrumları geniş
- Ribozomlar ile birleşerek protein sentezini bozarlar
- Memeli ribozomları - 80 S
- Bakteri ribozomları - 70 S
 - Memeli mitokondriyasında 55 S (Kloramfenikol)
- Bakteri 70 S ribozomları
 - 50 S ve 30 S iki alt birimden
- Tetrasiklin, makrolid, linkozamid - 50 S
- Aminoglikozidler - 30 S

Aminoglikozidler

Makrolidler

Kloramfenikol

Tetrasiklinler

Linezolid

4 - Nükleik asit sentezinin inhibisyonu

- Memeli hücreleri için de benzer etki
 - Kanser sağaltımında
 - *Aktinomisin, daunorubisin, daksorubisin*
- Nükleik asit sentezinin inhibisyonu üç ana yolla olur;
- RNA polimerazın inhibisyonu
 - DNA replikasyonunun inhibisyonu
 - Nükleik asit analogu olarak

Fluorokinolonlar,
Metronidazol,
Nalidiksik asid,
Rifampisin ve diğer
rifamisinler



5 - Ara metabolizmanın bozulması

Sülfonamidler, sülfonlar, trimetoprim, para-aminosalisilik asit (PAS), izoniazid gibi maddeler bakterilerde ara metabolizmayı bozarak, son derece önemli bazı maddelerin (folik asit gibi) sentezini engellerler



Antibiyotiklerin Kullanımı

- Antibiyotik kullanımı, hayvan ıslahı, refahı, işletme yönetimi; hijyen, besleme, bağışıklık ve aşılama sistemlerinden ayrı olarak düşünülmemelidir.
- Antibiyotik gereksinimini azaltmak için hastalıklar kontrol edilmeli ve hastalıkların kontrolünde antibiyotik kullanımının yanı sıra bütüncül (**holistik**) yaklaşımda bulunulmalıdır

Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı

- İyi veteriner hekimlik uygulamalarında antibiyotiklerin bilinçli kullanımı önemlidir.



- Hedef;

- **Antibiyotiklerin sağaltıcı etkisini yükseltmek**
- **Dirençli mikroorganizmaların oluşumunu en aza indirmek şeklinde olmalıdır**



17

Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı: Temel İlkeler

- Doğru Antibiyotik Seçimi
 - Kesin Tanı
 - Türe ve Hastalığın Belirtilerine Göre Onaylanmış - Bilinen Ürünlerin Kullanılması
 - Saha Çalışmaları Sonucu İlaç Etkinliğinin Değerlendirilmesi
 - Mikroorganizmalardaki İlaça Duyarlılıklar
 - İlaçın Farmakokinetik ve Dokulardaki Dağılımı
 - Bağışıklılık (İmmünokompetans) Sisteminin Durumu
 - Antibakteriyel Etki Spektrumu
 - Antibiyotik Kombinasyonları



18

Antibiyotik Kullanımını Etkileyen Faktörler

- Etkili kan yoğunluğu
- Doku döküntüleri ve irin
 - o *Aminoglikozid, sülfonamid azalır*
 - o *Penisilin, sefalosporin değişmez*
- Verilme yolu- emilme
- Doğal engeller
 - o *Bağırsak engeli, seröz zarlar, plasenta, göz, kan-beyin engeli*
- Atılma yolları
- Ekolojik faktörler
- Bağışıklık sistemi
- Hücre içine yerleşen bakteriler



Antibiyotik Sağaltımında Dikkat Edilecek Hususlar

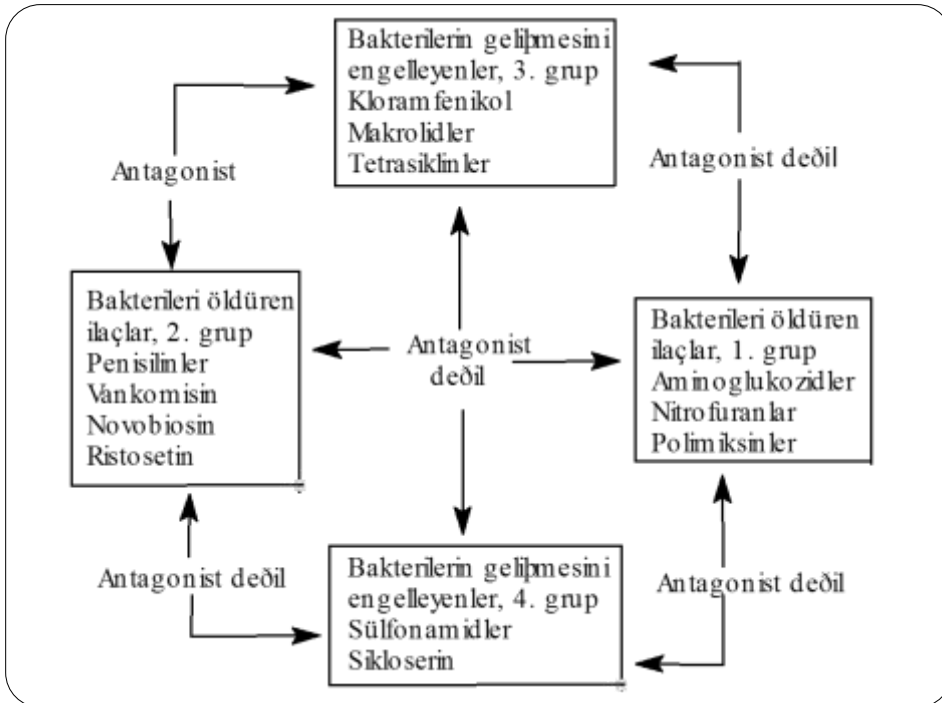
- Antibiyogram
- Hastanın savunma mekanizması bozursa bakterisid ilaç
- Başlangıçta hücum doz
- 2-3 günde iyileşme olmazsa ...
- Sağaltım süresi
- Uygulama yolu
- Tek etken için - tek ilaç
- Konakçının sağlık/fizyolojik durumu
- Antibiyotik - glukokortikoid kullanımı



Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları



- Birden çok bakterinin olduğu yada büyük dozlarda ilaç verilmesi gerektiğinde
 - 1952 – Jawetz ve ark.
 - Bakterisidler
 - Bakteriyostatikler
 - 1961 – Manten ve Wisse
 - Antibiyotikler 4 grupta toplanmış



Antibiyotik Karışımlarında Ortaya Çıkabilecek Sinerjik ya da Antagonistik Etkiler

Antibiyotik Grubu	Sinerjik Etki	Antagonist Etki
Penisilin	Sefalosporinler, Kinolonlar Ve Aminoglikozidler	Tetrasiklinler, Kloramfenikol Ve Makrolidler
Sefalosporin Aminoglikozid	Penisilinler, Kinolonlar Penisilinler, Karbenisilin, Tikarsilin Ve Deksamisin	Tetrasiklinler, Kloramfenikol Ve Makrolidler Polimiksiner
Makrolid Kinolon	Sulfonamidler, Tetrasiklin. Aminoglikozidler, Beta Laktamlar, Novobiosin Ve Sülfonamidler	Sefalosporinler, Penisilinler. Eritromisin, Kloramfenikol, Rifampin, Polimiksin Ve Nitrofurantoin
Tetrasiklin Sulfonamid	Tilozin, Polipeptid, Makrolidler Trimetoprim, Makrolidler, Polipeptidler Ve Kinolonlar	Penisilin, Sefalosporin
Polipeptid	Tetrasiklin, Sulfonamid, Trimetoprim Ve Kloramfenikol	Kinolonlar

23

Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

- Karışık bakteriyel hastalıklar
 - o *Karın içi, beyin apseleri, akciğer, ...*
- Etkeni bilinmeyen akut hastalıklar
- Özel hastalıklar
 - o *Bakteriyel endokardit,*
- Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi
- Süperenfeksiyonların önlenmesi
 - o *Antibiyotik + mantar ilacı*
- İstenmeyen etkileşmelerin azaltılması
 - Kriptokokkoz; amfoterisin – flusitozin*
 - Pseudomonas; kloramfenikol – polimiksin*



Antibiyotik Sağaltımında Başarısızlık

- Tanı doğru olmayabilir
- Bakteri duyarlı olmayabilir
- Bakteri direnç kazanmış olabilir
- Süperenfeksiyon oluşabilir
- Reçeteye uygun olarak ilacın uygulanmaması
- Reçeteye yazılan ilacın dozunun yetersiz olması, ya da yeterli süreyi içermemesi,
- Uygun olmayan bir antibiyotiğin reçetelendirilmiş olması,
- Antibiyotiğin enfekte bölgeye ulaşamaması,
- Konakçının antibiyotiğe cevabının sistemik bir hastalığa bağlı olarak engellenmesi,
- Yem katkı maddeleri ve sudaki mineral tuzlara bağlı olarak antibiyotiğin inaktivasyonu



25

Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

1. Dirençli Mikroorganizma Suşları Ortaya Çıkabilir
2. Bağışıklık Sistemi Etkilenir
 - Baskı şeklinde
 - Uyarı şeklinde
3. İlaçların Doğrudan Etkileri Mevcuttur
4. Gıdalarda İlaç Kalıntıları
5. İlaç alerjisi
6. Endotoksik şok
7. Müsbet Coombs testi



26

PENİSİLİN-STREPTOMİSİN KOMBİNASYONU

- Köpeklerde Penisilin ve/veya Dihidrostreptomisin'e duyarlı bakterilerin yol açtığı **solunum,sindirim ve ürogenital sistem enfeksiyonları, meningitis, yara, apse, ayak gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve ayrıca viral enfeksiyonlarda oluşan sekonder bakteriyel enfeksiyonların** tedavisinde kullanılır.
- Penisilin-streptomisin kombinasyonu sinerjik bir etki göstermektedir. **Sinerjik etki hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri** içine alır.
- Penisiline karşı hassasiyeti olan hayvanlarda **allerjik reaksiyonlar; deri lezyonları, ürtiker, akciğer ve larenks ödemi, solunum güçlüğü, bulantı, kusma, vazomotor merkezi felci, komaya varan allerjik yan etkiler, hatta anafaktik şok ile ölüm** oluşabilir. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hayvanda, doza bağlı olarak oluşan streptomisinin yüksek plazma konsantrasyonları **nörotoksik, nefrotoksik ve ototoksik etki** gösterebilir.

27

PENİSİLİN-STREPTOMİSİN KOMBİNASYONU

- **Bakterisit etki gösteren penisilinler bakteriyostatik antibiyotiklerle (tetrasiklin, sulfonamidler, fenikoller, makrolidler gibi) kombine edilmemelidirler.**
- Antipiretik ve antiromatizmal ilaçlarla (özellikle fenilbutazon ve salisilatlar) birlikte kullanıldığında penisilinün böbrekten atılımı yavaşlayabilir.
- **Streptomisin muhtemel toksik etkilerinden dolayı, nefrotoksik, ototoksik ve neurotoksik olduğu bilinen ve/veya streptomisinin bu etkilerini arttırabilecek diğer ilaçlar ile (diğer aminoglikozidler, furosamid, sulfonamidler, tetrasiklinler, anestezipler, sefalosporinler vs) birlikte kullanılmamalıdır.**
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan ve penisiline allerjik olduğu bilinen hayvanlarda kullanılmamalıdır
- Streptomisinin fütusa olabilecek nörotoksik, nefrotoksik ve ototoksik etkilerinden dolayı **gebe hayvanlarda kullanılmamalıdır.**

28

SULFADİMİDİN

- Solunum sistemi enfeksiyonları, sindirim sistemi enfeksiyonları, ürogenital sistem enfeksiyonları, duyarlı bakterilerin sebep olduğu çeşitli yumuşak doku enfeksiyonları, doğum sonrası enfeksiyonlar ve septisemilerde endikedir.
- Hastalarda folik asit noksanlığı halinde sağaltım güvenliği daralır. Köpeklerde uzun süreli kullanımı keratoconjunctivitis sicca'ya yol açabilir.
- Özellikle Doberman-Pinscher ırkı köpeklerde olmak üzere tüm köpeklerde, kan tablosunda bozulma, nonseptik poliarthrit ve deride döküntülerle karakterize idiosinkratik zehirlenmelere neden olabilirler. Ayrıca sürgün, kusma, sarılık, anemi, pıhtılaşma bozukluğu, granulosit sayısında azalma, sulfhemoglobinemi gibi istenmeyen etkileri vardır. Yeni doğan hayvanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Uzun süre kullanımları hepatoksisiteye ve hipotroidizme yol açabilir.
- Tüm türlerde üriner sistemde kristal şekillenmesine neden olabilirler.
- Diüretiklerle beraber veya onları takiben kullanılmaları durumunda trombosit sayısında ciddi azalma yapabilirler.
- Sülfonamidler kendilerinin yapısal analogu olan para-aminobenzoik asit (PABA)ve yapılarında PABA çekirdeği bulunan prokain, benzokain, butokain gibi lokal anestetikler ile prokain penisilin G ile birlikte antagonizma oluşturabileceğinden birlikte kullanılmamalıdır.
- Teratojenik etkisi nedeniyle gebelikte kullanılmamalıdır.

29

GENTAMİSİN

- Gentamisine duyarlı bakteriler tarafından meydana getirilen solunum, sindirim ve ürogenital sistem enfeksiyonların, septisemiler ve diğer yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.
- Gentamisine başlıca duyarlı bakteriler; Enterobacter sp., E.coli, Klebsiella sp., Serratia sp., Yersinia sp., Campylobacter sp., Haemophilus sp., Pasteurella sp., Çoğu Pseudomonas aeruginosa suşları ve Staph. aureus.
- Hipovolemik hayvanlarda aminoglikozidlerin zehirliliği artmaktadır.
- Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların aminoglikozidlerle tedavisi sırasında kandaki endotoksin düzeyinin artarak şoka neden olabileceği unutulmaması ve bununla ilgili önlemlerin alınması tavsiye edilir.
- Aminoglikozidlerin böbrek ve işitme organları üzerine ciddi istenmeyen etkileri vardır.
- Ayrıca nöromusküler blokaja neden olurlar. Köpeklerde enjeksiyon bölgesinde geçici reaksiyon görülebilir.
- Aminoglikozidler yan etkileri nedeniyle diğer aminoglikozidlerle, nörotoksik, nefrotoksik, ototoksik tedavilerle eş zamanlı uygulanmamalıdır.
- Yine böbreklere zararlı etkileri olan tetrasiklinler, sulfonamidler gibi ilaçlar ile nöromusküler blokaj yapıcı diğer ilaçlarla, anestetiklerle ve nonsteroidal antiinflamatuvarlarla birlikte kullanılmamalıdır.
- Gebelikte fetal ototoksisiteye yol açabileceğinden kullanılmamalıdır
- Aminoglikozidlerle tedavi sırasında doz aşımı yapılmamalıdır.

30

LİNKOMİSİN

- **Kedilerde:** Pnömoni, bronşit, tonsillit, faranjit gibi solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları (piyojenik dermatit, püstüler dermatit), metrit, lokal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlarla beraber seyreden sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda ayrıca enfekte yara ve apselerin tedavisinde kullanılır.
- **Köpeklerde:** Pnömoni, bronşit, tonsillit, faranjit gibi solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları (piyojenik dermatit, püstüler dermatit), metrit, lokal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlarla beraber seyreden sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda ayrıca enfekte yara ve apselerin tedavisinde kullanılır.

31

AMOKSİSİLİN

- Amoksisiline duyarlı mikroorganizmalardan ileri gelen enteritis gibi sindirim sistemi enfeksiyonları , pneumoni gibi solunum sistemi enfeksiyonları , ürogenital sistem enfeksiyonları , apse ,tırnak,göbek enfeksiyonlarında ve viral hastalıklar sırasında duyarlı bakteriler tarafından oluşturulan sekonder enfeksiyonların tedavisinde ve uzun etkinin gerektiği durumlarda kullanılır.
- **Duyarlı bakteriler:** penisiline duyarlı staphylococ ve streptococ suşları , bacillus anthracis, actinomyces spp., çoğu coreynebacterim spp. ,erysipelothrix rhusiopathiae, listeria monocytogenes ,bazı anaeroplara (colostridyum spp.,fusobacterium spp. Bazı bacteroides spp.) ,bazı gram negatif aeroplara (borellia spp, leptospira spp, actinobacillus spp, haemophilus spp, morexella spp, pasteurella spp)
- **Dirençli bakteriler:** bacteroides fragilis, bordotella bronchiseptica, citrobacter spp, enterobacter spp, klebsiella spp, diğer proteus spp, pseudomonas aeruginosa, serratia spp, yersinia entorocolitica,.
- **Penisilin ve sefalosporinlere alerjisi olan hayvanlarda kontrendikedir.** Damar içi , perikart içi yada intratracheal yolla kullanılmamalıdır.
- Penisilinlerin en önemli yan etkileri **akut anaflaksi ve kollapstır.**
- Amoksisilin aminoglikozitlerin bakteriyel enfeksiyonlarında penetrasyonunu arttırdığı için birlikte kullanımları şerjik bir etki oluşturur.
- Beta laktam gurubu antibakteriyel ilaçlar: makrolitler, tetrasiklinler ve fenikoller ile birlikte kullanılmamalıdır.

32

SEFTİOFUR

- Seftiofur güçlü ve dönüşümsüz bakterisidal etkili, Penisilinaz ve Sefalosporinaz enzimlerine dayanıklı, direnç sorunu yaratmayan, üçüncü kuşak sefalosporinler sınıfına dahil yarı sentetik bir antibakteriyeldir.
- Seftiofur köpeklerde duyarlı patojenlerden ileri gelen sistemik enfeksiyonların sağaltımında kullanılır. Köpeklerde: *E. coli* ve *Proteus mirabilis*'e bağlı üriner sistem enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılır.
- Aynı bölgeye en fazla 10 ml ilaç enjekte edilmelidir. 24 saat aralıklarla en az 3 kez tekrarlanır. İlk 3 günde tam bir klinik iyileşmenin görülmediği olgularda sağaltıma 2 gün daha devam edilir. Köpeklerde 24 saat aralıklarla en az 5 gün uygulanır; klinik tablodaki gelişmeye göre, 14 güne kadar uygulamaya devam edilebilir.

33

TYLOSİN

- Tylosine başlıca Gram pozitif bakteriler duyarlıdır.
 - *Mycoplasma* sp., *Leptospira* sp., *Erysipelothrix rhusopathie*, *Treponema hyodisentrice*, *Corynebacterium pyogenes*, *Actinomyces* sp., *Clostridium* sp., *Chlamydia* sp., *Fusobacterium necrophorum*, *Pasteurella* sp., *Camphylobacter* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Pasteurella* sp. ve *Bordetella bronchiseptica* başlıca duyarlı türlerdir.
- *Nocardia* sp., *Pseudomonas* sp., *Chlamydia psittaci*, *Mycobacterium* sp., *Enterobacteriaceae*, *B. fragilis*, *E.coli* ve *Klebsiella* sp. dirençlidir.
- Gebe hayvanlarda mutajenik, karsinojenik, fötotoksik etkilerinin olmaması nedeniyle kullanılabilir.
- Deri altı uygulanması acı verir, tahriş ve ödeme neden olabilir. Kas içi tatbiki, nekroz ve hemoraji gibi lokal reaksiyonlar ve tatbikten 6 gün sonra yeni oluşan konjunktivada bazı lokal reaksiyonlara neden olabilmektedir.

34

METRONIDAZOLE

- Metronidazol **amiplere karşı hem lokal hem de sistemik etkilidir**; ancak ilacın gastroentestinal kanaldan emilimi iyi olduğundan, bu etkisini esas olarak sistemik yolla gösterdiği düşünülmektedir.
- Antibakteriyel spektrumu **özellikle anaerobik mikroorganizmaları** kapsar.
- Endikasyonlar metronidazole'un antiparazitik ve antibakteriyel aktivitesi ile farmakokinetik özellikleri gözönüne alınarak konulur.
- Duyarlı olduğu belirtilmiş mikroorganizmaların neden olduğu şu enfeksiyonlarda endikedir:
 - Amebiasis
 - Trichomoniasis
 - Non-spesifik vajinit
 - Giardiasis
 - Duyarlı anaerobik organizmalarla oluşan medikal-cerrahi enfeksiyonların tedavisi
 - Duyarlı anaerobik mikroorganizmalarla temas riski yüksek ameliyatlar sırasında oluşabilecek enfeksiyonların önlenmesi
- Hepatik yetmezlikte günlük önerilen dozun 1/3 veya 1/4'ü kullanılabılır.
- Ciddi durağan veya ilerleyici, santral veya periferik nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda metronidazole'un bu rahatsızlıkları ortaya çıkarma riski olduğu hatırlanarak tutulmalıdır.

35

ENROFLOKSASİN

- Gram negatif ve Gram pozitif bakterileri içine alacak şekilde geniş bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir.
- Köpekler: Klinik etkinlik Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis ve Staphylococcus intermedius duyarlı suşlar ile ilişkili cilt enfeksiyonlarında (yaralar ve apseler); Escherichia coli ve Staphylococcus duyarlı suşlar ile ilişkili solunum yolu enfeksiyonlarında (pnömoni, bademcik iltihabı, rinit) kullanılır
- Kediler: Klinik etkinlik Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis duyarlı suşlar ile ilişkili cilt enfeksiyonlarında (yaralar ve apseler) kullanılır.
- Enrofloksasin kinolonlara karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen köpekler ve kediler kontrendikedir.
- Nadir durumlarda, kedilerde, Retinal toksisitesi olmuştur.

36

DOKSİSİKLİN

- Lyme hastalığı, klamidya, ve duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir.
- Bulantı ve kusma, köpek ve kedilerde doksisisiklin en sık bildirilen yan etkileri vardır.
- Tetrasiklin sınıfı ilaçlar, olgunlaşmamış hayvanlara verildiği takdirde kalıcı dişleri leke potansiyeline sahiptir. Bu etki Doksisisiklin'de en azdır.
- Sulandırılmış oral süspansiyon, sadece 2 hafta için kullanılır.
- Süresi Dolmuş doksisisiklin, böbrekler için zararlı olabilir.

37



Teşhis	Etken	İlaç
Piyoderma, pustüler dermatitis		
Köpek	<i>Staphylococcus</i> (ikincil olarak (<i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>)	Amoksisilin – klavulonat, sefalosporin, kloksasilin/flukloksasilin
Kedi	<i>Streptococcus</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Staphylococcus</i>	Amoksisilin – klavulonat, linkosamid, doksisisiklin, sefalosporin
Isınlık yaraları, travmatik ve kontamine yaralar		
Köpek	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pasteurella</i> , anaeroblar	Amoksisilin – klavulonat, sefalosporin
Kedi	Anaeroblar, <i>Pasteurella</i> , <i>Actinomyces</i>	Penisilin G, klindamisin, doksisisiklin, amoksisilin, sefalosporin
Otitis eksterna		
	<i>Staphylococcus</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i>	Topikal: aminoglikozidler, polimiksin, fluorokinolonlar, kloramfenikol, tıkarşilin
Otitis media, otitis interna		
	<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i>	Amoksisilin – klavulonat, fluorokinolonlar, kloramfenikol, tıkarşilin
Konjunktivit		
Köpek	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i>	Topikal: neomisin – polimiksin – basitrasin, kloramfenikol, gentamisin
Kedi	Viruslar, <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , sekonder bakteri	Tetrasiklin, kloramfenikol
Enfeksiyöz trakeobronşitis		
Köpek	<i>Bordetella</i> , viruslar, sekonder bakteriler (<i>Mycoplasma</i>)	Sülfonamid – trimetoprim, doksisisiklin, kloramfenikol
Bakteriyel pnömoni, pyothorax		
Köpek	Tek yada karışık Gram-negatif aerob ve/veya anaeroblar	Amoksisilin – klavulonat, fluorokinolon + metronidazol
Kedi	Çeşitli anaeroblar, <i>Pasteurella</i> , diğer Gram-negatif aeroblar, <i>Actinomyces</i>	Amoksisilin – klavulonat, fluorokinolon + metronidazol
Periodontitis, gingivitis, ülseratif stomatit		
	Anaeroblar ve karışık aeroblar	Penisilin G, amoksisilin, metronidazol ± spiramisin, doksisisiklin, klindamisin

38



Teşhis	Etken	İlaç
Diyaire (İncebağırsaklarda bakteriyel / antibiyotik cevaplı)		
	<i>Escherichia, Enterococcus, Staphylococcus, Clostridium</i>	Tetrasiklin, tilosin, metronidazol
Kolesistitis, Kolanjitis		
Köpek	<i>Escherichia, Salmonella</i> , anaeroblar	Amoksisilin – klavulanat, kloramfenikol, fluorokinolon + metronidazol
Kedi	Koliformlar	Amoksisilin – klavulanat, kloramfenikol, fluorokinolon
Alt üriner sistem enfeksiyonları, piyelonefritis		
Köpek	<i>Escherichia, Proteus, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter</i>	Amoksisilin – klavulanat, sülfonamid – trimetoprim, sefalosporin, fluorokinolon
Prostat yangısı		
Köpek	<i>Escherichia, Proteus, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter</i>	Sülfonamid – trimetoprim, fluorokinolon
Mastitis		
	<i>Escherichia, Staphylococcus, Streptococcus</i>	Kloramfenikol, amoksisilin – klavulanat, fluorokinolon
Osteomyelitis		
	<i>Staphylococcus</i> (muhtemelen <i>Streptococcus, Escherichia, Proteus, Pseudomonas</i> ve anaeroblar ile birlikte)	Amoksisilin - klavulanat, linkosamid, kloksasilin / flukloksasilin, fluorokinolon, sefalosporin
Septik artrit		
	<i>Staphylococcus, Streptococcus</i> (anaeroblar, koliformlar)	Kloksasilin / flukloksasilin, linkozamid, sefalosporin, amoksisilin – klavulanat
Septemisi, bakteriyel endokarditis		
	Çeşitli aerob ve anaeroblar	Fluorokinolonlar + penisilin G yada metronidazol, gentamisin + sefalosporin yada kloksasilin / flukloksasilin
Toksoplazmosis		
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Klindamisin, sülfonamid + primetamin
Kedi enfeksiyöz anemi		
	<i>Mycoplasma haemafelis</i>	Doksisiklin, enrofloksasin

39



Köpeklerde Antibakteriyel İlaçlar

Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz (mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
PENİSİLİNLER			
-Dar Spektrum			
Benzilpenisilin Na	Ağız/Kİ/Dİ	10-30,000IU/kg	6
Prokain Benzilpenisilin	DA/Kİ	15-30,000IU/kg	24
Benzatin Benzilpenisilin	DA/Kİ	20-40,000IU/kg	24
Pentamat HJ	DA/Kİ	20,000IU/kg	24
Fenoksimetilpenisilin	Ağız	25	8
Fenetesilin	Ağız	5-25	8
-Penisilinaza Dayanıklı Penisilinler			
Kloksasilin	Kİ/Dİ	20-25	8
Oksa/ Kloksasilin	Ağız	40-60	8
Metisilin Na	Kİ/Dİ	20-25	6
Di Kloksasilin	Ağız	20-40	8
Oksasilin	Kİ/Dİ	20-30	6-8
Floklloksasilin	Ağız	5-10	6-8
-Geniş Spektrum			
Ampisilin Trihidrat	Ağız/DA/Kİ	10-25	8-12
Ampisilin Na	Kİ/Dİ	10-25	8
Ampisilin Anhidroz	DA	15	24-48
Pivampisilin	Ağız	10-15	12
Amoksisilin Trihidrat	Ağız/DA/Kİ	10-20	12-24
Amoksisilin Na	Ağız	5-15	6-8
Amoksisilin+ Klavulanik Asit	Ağız	10-20	12
Hetasilin	Ağız	10-25	8-12
Karbenisilin	Kİ/Dİ	25	8
Trikarisilin Na	Kİ/Dİ	50	8
SEFALOSPORİNLER			
Sefalekssin	Ağız	15-30	12-24
Sefalotin Na	Kİ/Dİ	10-15	6
Sefapirin Na	Kİ/Dİ	10-20	6
Sefaloridin	Kİ/Dİ	12-16	8-12
Sefazolin	Kİ/Dİ	35	8-12
Sefradin	Dİ	6-25	6
	Ağız	15-25	8-12
Sefadroksil	Ağız	15-30	8-12

40



Köpeklerde Antibakteriyel İlaçlar

41

Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz (mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
AMİNOGLİKOZİTLER			
Dihidrostreptomisin Sülfat	DA/Kİ	10	8-12
	Ağız	25	24
Kanamisin Sülfat	DA/Kİ	5-10	12-24
	Ağız	10-20	8-12
Neomisin Sülfat	Ağız	10-25	6
	Kİ	2-3	6-8
Gentamisin Sülfat	DA/Kİ	5	12
	Dİ	5	8
Amikasin Sülfat	Kİ/Dİ	5	8
Framisetin	Ağız	4-10	12-24
TETRASİKİNLER			
Oksitetrasiklin	Kİ/Dİ	7,5-10	12
	Ağız	10-30	8-12
Klortetrasiklin	Ağız	20	8
Doksisiklin	Ağız	5-10	12
Tetrasiklin	Ağız	10-30	8-12
Rolitetrasiklin	Dİ	10	24
Minosiklin	Ağız	20	12
KLORAMFENİKOL			
Kloramfenikol	Ağız/Kİ/Dİ	25	8
Kloramfenikol Na	DA/Kİ/Dİ	20-35	8
Kloramfenikol Palminat	DA	25	12
MAKROLİDLER			
Eritromisin Bas	Ağız/DA/Kİ	5-10	8-12
Eritromisin Stearat	Ağız	5-10	8-12
Spiramisin Bas	Ağız	20-30	8-12
Tilosin Bas	Ağız	7-15	8-12
Tilosin Tartrat	Kİ	5-10	12-24
FLOROKİNOLONLAR			
Flumekuin	Ağız/Kİ	6-9	12
Pipemidinik Asit	Ağız	10	12
Norfloksasin	Ağız	10	12
Enrofloksasin	Ağız	5-10	12
Marbofloksasin	Ağız	2	24



Köpeklerde Antibakteriyel İlaçlar

42

Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz (mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
OLİPEPTİTLER			
Polimiksin E (Kolistin)	Ağız/Kİ	1-2	8
Polimiksin B	Ağız/Kİ	1-2	12
NİTROFURANLAR			
Nitrofurantoin	Kİ	3,3	12
	Ağız	4-5	8
Nitrofurazol	Ağız	4-8	8-12
NİTRO-İMİDAZOL TÜREVLERİ			
Metronidazol	Ağız	20	8
DİĞER			
Spektinomisin	Kİ	5-10	12
	Ağız	20-25	12
Linkomisin	Ağız	25	12
	Kİ/Dİ	10-20	12-24
Klindamisin	Ağız	5-10	12
Novobiosin	Ağız	5-15	8-12
Virginiamisin	Ağız	15-20	6-8
DİAMİNOPIRİMİDİNLER			
Trimetoprim	Ağız	5	12
SÜLFONAMİDLER			
Sülfadimidin Na (-Sülfamezatin=Sülfamezatin)	Ağız/DA/Kİ	130 start 65 maint	24
Sülfadimetoksin	Ağız/DA/Dİ	55 start 25 maint	12-24
Sülfadiazin	Ağız	220 start 110 maint	12
Sülfatiazol	Ağız	145 başlangıç 70 maint	8-12
Sülfanilamid	Ağız	140 başlangıç 70 maint	12
Sülfametoksipiridazin	Ağız	30-55	12
KOMBİNASYONLAR			
Trimetoprim + Sülfa 1:5			
-Sülfadiazin	Ağız/Kİ	24-36	12
-Sülfadimetoksin	DA/Dİ	12-24	24
-Sülfadoksın	Ağız/DA/Dİ	24	24
Sülfatrotksazol	Ağız	24	24

Kedilerde Antibakteriyel İlaçlar

Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz(mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
PENİSİLİNLER			
-Dar Spektrum			
Benzilpenisilin Na	Ağız/Kİ/Dİ	20,000IU/kg	6
Prokain Benzilpenisilin	DA/Kİ	30-40,000IU/kg	24
Fenoksimetilpenisilin	Ağız	20	8
Fenetesilin	Ağız	5-20	8
-Penisilnaza Dayanıklı Penisilinler			
Kloksasilin	Kİ/Dİ	10-20	8
Di Kloksasilin	Ağız	20	8
Oksasilin	Ağız	20-50	6-8
Meticilin	Kİ/Dİ	20-25	6
-Geniş Spektrum			
Ampisilin Trihidrat	Ağız/DA/Kİ	5-20	8-12
Ampisilin Na	Kİ/Dİ	6-20	8
Ampisilin Anhidroz	DA	15	24-48
Piv-(Bas)-Ampisilin	Ağız	5-10	12
Amoksisilin Trihidrat	Ağız/DA/Kİ	5-20	12-24
Amoksisilin Na	Ağız	6-20	6
Amoksisilin+ Klavulanik Asit	Ağız	6-20	12
Hetasilin	Ağız	25-50	12
Karbenisilin	Kİ/Dİ	25	8
SEFALOSPORİNLER			
Sefalekssin	Ağız	15-30	12
Sefalotin Na	Kİ/Dİ	20-35	8
Sefaloridin	Kİ/Dİ	10-25	12
AMİNOGLİKOZİTLER			
Dihidrostreptomisin Sülfat	DA/Kİ	10	8-12
Kanamisin Sülfat	DA/Kİ	5	12
	Ağız	7-10	6-8
Neomisin Sülfat	Ağız	25	6-8
Gentamisin Sülfat	DA/Kİ	2-4	12-24

43

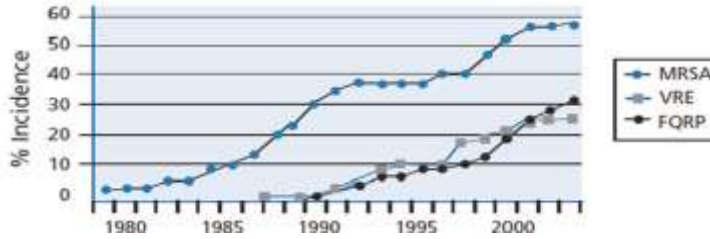
Kedilerde Antibakteriyel İlaçlar

Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz(mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
TETRASİKİNLER			
Oksitetrasiklin	Kİ/Dİ	5-10	12-24
	Ağız	10-35	8-12
Klortetrasiklin	Ağız	20	8
Doksisiklin	Ağız	5	12
Tetrasiklin	Ağız	10-20	8-12
Ralitetrasiklin	Dİ	10	24
Minosiklin	Ağız	15	12
KLORAMFENİKOLLER			
Kloramfenikol	Ağız/Kİ/Dİ	10-15	8-12
Kloramfenikol Na Süksinat	DA/Kİ/Dİ	10-20	6-12
Kloramfenikol Palminat	Ağız	25	12
MAKROLİDLER			
Eritromisin Bas	Ağız/DA/Dİ	2-10	8-12
Oleandomisin	Ağız	1-3	8-12
Spiramisin Baz	Ağız	25-40	8-12
Tilosin Baz	Ağız	7-15	8-12
	Kİ	2-10	12-24
DİAMİNOPİRİMİDİNLER			
Trimetoprim	Ağız	5	12
SÜLFONAMİDLER			
Sülfadimidin Na (=Sulfametazin-Sulfamezatin)	Ağız/DA/Dİ	130 başlangıç 65 maint	12-24
Sülfadimetoksin	Ağız/DA/Dİ	55 başlangıç 25 maint	24
Sülfadiazin	Ağız	220 başlangıç 110 maint	12
Sulfathalidine	Ağız	100	12
Sülfisoksazol	Ağız	100 başlangıç 35 maint	8
Sülfasalazin	Ağız	10-15	6

44

Antibiyotiklere Direnç

- İNSANLARDA :
 - Ölüm oranının azalması ve ortalama yaşam süresinin artmasında en önemli faktör
 - HAYVANLARDA :
 - Ölüm oranının azalması ve verimin artmasında en önemli faktörlerden birisi
- **Antibiyotiklere direnç hızla artmaktadır.**



MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus* VRE: Vankomisin dirençli enterokok
FQRP: Florokinolon dirençli *Pseudomonas*

Antimikrobiyal Direncin Önemi

- Antibiyotikler **etiyojik** tedavi ajanıdır. İnfeksiyonlarda kullanılmaları gerekir.
- **Yeni antibiyotik** bulunma olasılığı zayıftır. Çünkü; Antibiyotiklerin çoğu doğada mevcut mantarlar tarafından üretilir ve bunların çoğu zaten tanımlanmıştır.
- **Antibiyotik sektörü** küçülme - **Ar-Ge** çalışmaları azalma eğilimindedir.

Antimikrobiyal Direncin Önemi

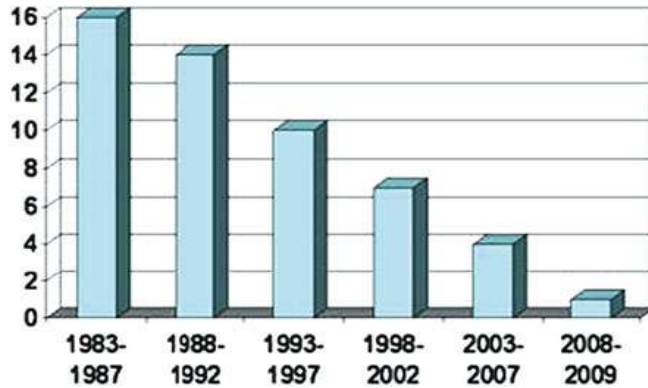
- Antibiyotiklerin ruhsat alması (FDA) için geçen süreler

<u>Antimikrobiyal</u>	<u>Buluş</u>	<u>Giriş</u>	<u>Geçen süre (yıl)</u>	
Penisilin	1940	1943	3	
Streptomisin	1944	1947	3	
Tetrasiklin	1948	1952	4	
Eritromisin	1952	1955	3	
Metisilin	1959	1961	3	
Gentamisin	1963	1967	4	
Nalidiksik asit	1962	1964	2	
Sefotaksim	1975	1981	6	
İmipenem	1976	1987	11	FDA kuralları
Linzolid	1979	2000	21	
Daptomisin	1980	2004	24	

Antimikrobiyal Direncin Önemi

- Antibiyotik onay başvurularında (FDA) azalma

DECLINING ANTIBACTERIAL APPROVALS (PAST 25 YEARS)



Spellberg. CID 2004, Modified

Antibiyotiklere Direnç

- Doğal
 - *Enterobacteriaceae*-Penisilin G
 - Gram pozitiflerde - Polimiksin B
 - Gram negatif - benzilpenisilin
- Kazanılmış (mutasyonel ve aktarılabilir)
- *Çapraz direnç*
- *Çoklu (multiple) direnç*

Verim Arttırıcı Antimikrobiyal İlaçlar ve Çapraz Direnç

Antibiyotikler	Spektrum	Çapraz direnç	Yasak
Avoparsin	gram+	Vankomisin	1997
Çinko-Basitrasin	gram +	Makrol./linkos	1998
Tilozinfosfat	gram+	Makrol./linkos	1998
Spiramisin	gram+	Makrol./linkos	1998
Virginamisin	gram+	Makrol./linkos	1998
Karbadox	gram-		1999
Olaquinox	gram-		1999
Salinomisin	gram+		2006*
Monensin	gram-/protoz		2006*
Avilamisin	gram+/protoz		2006
Flavomisin	gram+/protoz		2006

*Koksidiostatikler dışında

AB ve ülkemizde 2006 yılından beri tüm performans arttırıcılar yasaklanmıştır

Kromozomal Mutasyonla olan Direnç

Bu şekil dirence yol açan mutasyon olayı bakterinin antibiyotik ile temasına bağlı değildir ve arada bir neden-sonuç ilişkisi bulunmaz. Mutasyon bakteride genellikle spontan olarak oluşur.

- Bir aşamalı mutasyon (streptomisin-tipi direnç)
- Çok aşamalı mutasyon (penisilin tipi direnç)

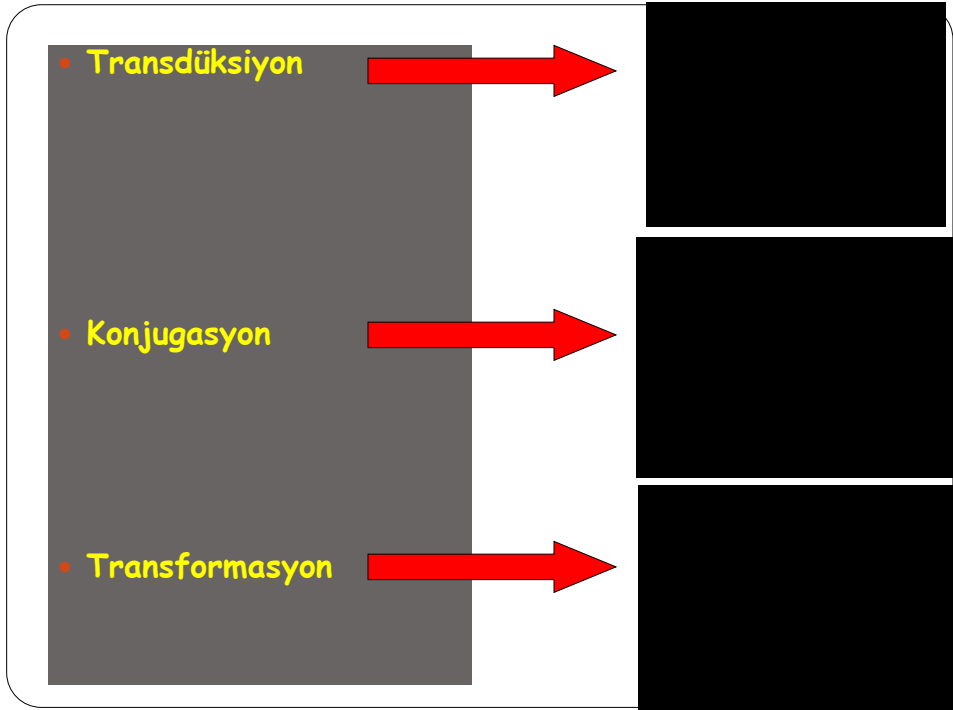


Aktarılabılır Direnç

Duyarlı bakterilerin direnç kazanmalarından sorumlu faktörler plazmidler veya epizomlar üzerinde yerleşmiş gen paketidir.

- R Plazmidleri (direnç faktörü, direnç plazmidleri)
- Transpozonlar Aracılığı





KAZANILMIŞ DİRENCİN ORTAYA ÇIKMASINDA ROL OYNAYAN FENOTİPİK MEKANİZMALAR

1. Enzimatik İnhibisyon

- **Hidroliz**

Antibiyotiklerin birçoğu hidrolitik açıdan duyarlı kimyasal bağlara (örn; esterler ve amidler) sahiptir.

β -laktamazlar - Makrolid esteraz - Epoksidazlar

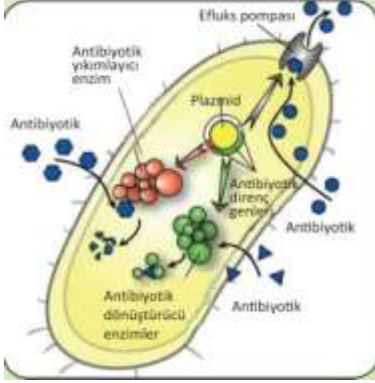
- **Grup Transferaz**

Enzimatik çeşitliliği ve etkinliği en fazla olan enzim ailesi, grup transferazlardır. Bu enzimler sadece sitozolde aktiftirler.

- *Asiltransferazlar*

2. Hücre Zarının İlaça Permeabilitesinin Azalması

Penisilinlere ve kloramfenikole direnç oluşmasının bazı şekilleri bu mekanizma ile olur.



3. Antibiyotiğin Dışarı Atılması (Efflux)

Bu işlem iç membranda yer alan bir protein ile gerçekleştirilir.

P-glikoprotein sentezi çoklu ilaç direnci genleri tarafından düzenlenir.

4. İlacın Hücre İçindeki Hedefine Bağlanması Azalması ve Enzim Substitüsü

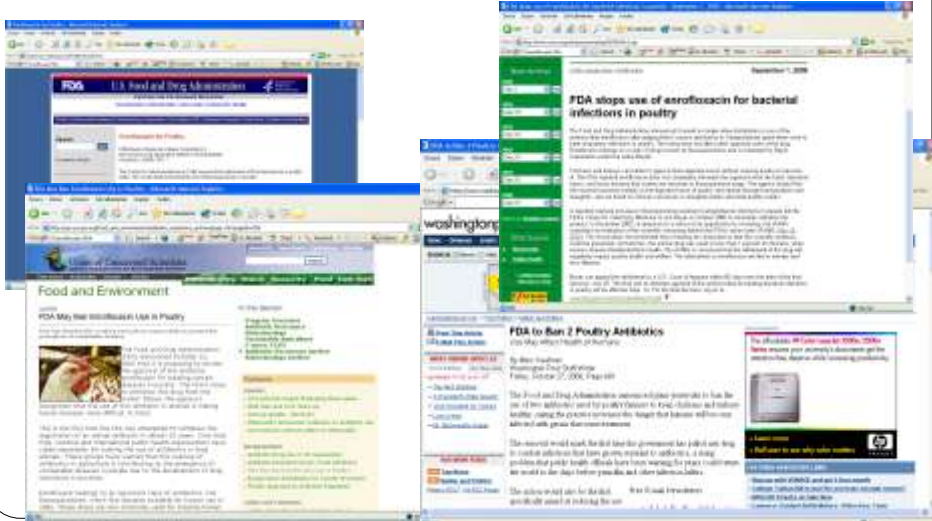
- **Ribozomal hedef yerinde değişiklik**
 - Tetrasiklin, makrolid, linkozamid, aminoglikozid ve streptograminler gibi bazı antibiyotiklere karşı gelişen dirençte ribozomal bağlanma yerlerinde meydana gelen değişikliklerin rolü vardır.
- **Hücre duvarı prokürsörlerinde değişiklik**
- **Hedef enzim değişikliği**
 - Sülfonamidler ve trimetoprim
 - Kinolonlar
 - Rifampin

ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİNİN ÖNEMİ

- Antibiyotik direnci, ilk olarak kritik hastalıklar ve immun sistemi baskılanmış hastalarda hastane-kaynaklı hastalıkların artmasıyla ortaya çıkan bir problemken şimdi teşhis ve tedavisi zor ciddi hastalıklara neden olan bir toplum sorunu olmuştur.
- Antibiyotiklere dirençli bakteriler bir yandan kendisine önceden etkili ilaçların etkinliğini ve sağaltımın yararlılığını azaltırken, bir yandan da hayvandan hayvana veya hayvandan insana geçen (zoonoz) hastalıkların yaygınlaşmasına yol açarlar.

Antibiyotiklere Dirençliliğin Boyutları

- Salmonella, E.coli, Staph.aureus
- !!! Enrofloksasin !!!



ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ KAPSAMINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR



- **Ak ve ark., (2000):** Trakya bölgesindeki sütü ineklerde bulaşıcı ve çevresel bakteriyel etkenlerle oluşan mastitisin prevalansını saptamak ve izole edilen etkenlerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını belirlemek amaçlanmıştır.
- **Ceylan ve ark., (2002):** İzole edilen suşların 20 antibiyotiğe (amikasin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin, ampisilin/sulbaktam, aztreonam, safazolin, sefaperazon, sefotaksim, safotetan, seftazidim, seftriakson, seftazimid, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, piperasilin, tikarsilin, tikarsilin-klavulanat, tobramisin ve trimetoprim-sulfametoksazol) karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır.
- **Aksakal, (2003):** Van yöresinde tavuk, hindi, bıldırcın ve devekuşlarının dışkılarında Salmonella türlerinin varlığı ve yaygınlığı ile antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır.
- **Aslım ve Beyath (2004):** Türkiye'deki farklı köy ve kasabalardan toplanan yoğurt örneklerinden 34 suş *Streptococcus thermophilus* olarak teşhis edilmiştir. Bu suşların antibiyotik dirençlilikleri ve plasmid içerikleri incelenmiştir.
- **Goncagül ve ark., (2004):** İnsan ve kanatlı orijinli *Salmonella enteritidis* izolatları arasında antibiyotik direnç paternlerinin ilişkisini incelenmiştir.
- **Savaşan ve ark., (2004):** Onbeş yıllık bir periyotta, broiler kökenli *Campylobacter* suşlarında kinolon dirençliliğinin gelişimi ve boyutları incelenmiştir.
- **Aksoy ve ark.'nın (2005):** Yaptığı bir çalışmada son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış insanların dışkılarından izole edilen her biri farklı bireye ait 140 *E.coli* suşu ile sığırların rektum mukozasından izole edilen 114 *E.coli* susunun 10 antibiyotiğe duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile bu suşlarda geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi fenotipik doğrulama testi ile belirlenmiştir.
- **Türkyılmaz ve Eskiözmir, (2005):** Çeşitli hayvansal klinik örneklerden izole edilen toplam 180 adet *Staphylococcus spp.*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilikleri agar disk difüzyon testi ile araştırılmıştır.
- **Gülhan ve ark. (2006):** Tarafından yapılan çalışmada ise 2006 yılında infeksiyon etkeni olarak izole edilen *E.coli* suşlarında bazı antibiyotiklere direnç oranları ile 1996 ve 1997 yıllarında yine aynı laboratuvarıda izole edilen *E.coli* suşlarındaki direnç oranları karşılaştırılmıştır.
- **Kılınç ve Aydın (2006):** Kayseri yöresindeki kanatlı işletmelerinden toplanan, Salmonellozis şüpheli tavuklardan, *Salmonella* türleri izole ve tanımlanarak, etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları saptanmaya çalışılmıştır.
- **Aksoy ve ark. (2007):** Sığır ve koyun dışkısından izole edilen toplam 306 *E.coli* susunun 10 antibiyotiğe direnç durumu ve bu suşlardan 130'unun verotoxin üretimi ve hemoliz özelliği araştırılmıştır.

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi

(İdari düzenlemeler)

1. Antibiyotik kullanımını tümüyle yasaklamak!

- Gerçekçi değil.
- Çünkü uygulansa bile geri dönüş uzun

2. Bazı antibiyotiklerin kullanımını yasaklamak!

- Aynı enfeksiyon grubundaki bazı antibiyotikler

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (İdari düzenlemeler)

3. Antibiyotik kullanımını kontrol etmek!

- Antibiyotiklerin reçetesiz satılmaması
- Veteriner Hekim kontrolünde kullanım
- Sahada kaynak ve potens kontrolü
- İthalat ve ruhsatlandırmada sıkı kontrol
- Teşhis ve antibiyograma dayalı kullanım
- Rezerv antibiyotik
 - Sefalosporinler; *H.influenza*, *Ps.aeruginosa*
 - Florokinolonlar; *Salmonella*, *Shigella*
 - Vankomisin; beta-laktam ve metisiline dirençli *Staph.aureus*

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (İdari düzenlemeler)

4. Koruyucu hekimlik uygulamaları

- Antibiyotik kullanım gereksinimini azaltmak için hijyen uygulamaları
- İyi yetiştiricilik uygulamaları
- Aşı kullanımını ve aşı çalışmalarını teşvik etmek



Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi

(İdari düzenlemeler)

5.Eğitim

Antimikrobiyal direncin nasıl oluştuğu ve sonuçları, yapılması ve yapılmaması gerekenler konusunda eğitim;

- Veteriner Hekim,
- Hayvan yetiştiricileri, Çiftçiler
- İşletme sahibi, sorumlu ve bakıcılar
- Antibiyotik sektör idarecileri, çalışanları ve satıcıları

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi

(İdari düzenlemeler)

6.Antimikrobiyal direnci izleme sistemi

- Hayvanlarda gerçek ve aktüel direnç profili belli değil
- Periyodik araştırma yok, direnç insidansı belli değil
- Mevcut çalışmalar amaçsız, hedefsiz, dağınık
- Çözüme yönelik çalışma, idari düzenlemeye temel olacak bilgi yok

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (İdari düzenlemeler)

6. Antimikrobiyal direnci izleme sistemi

Bazı ülkelerde antimikrobiyal direnç tarama ve izleme sistemleri:

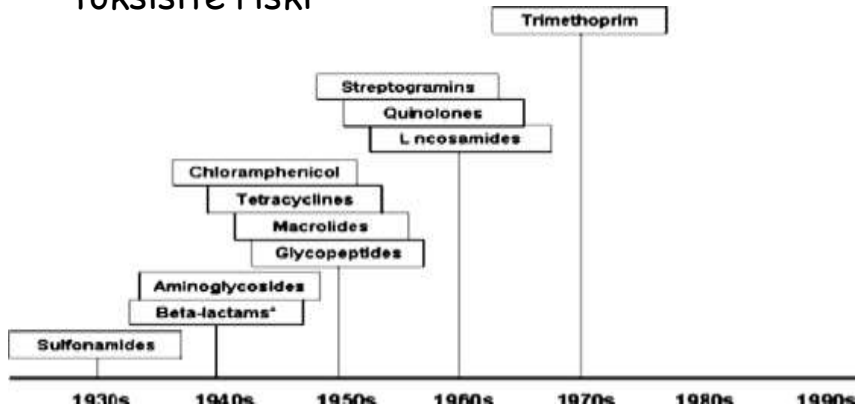
DART-Almanya	GENARS	MYSTIC software
DANMAP-Danimarka		
FIRE-Finlandiya	WHONET software	
NORM-Norveç	SENTRY proje	
SWEDRES-İsveç	ICARE proje	
EARSS-Avrupa 27 ülke		ONERBA proje
NARMS-ABD (CDC)		CAESAR proje
CARA-Kanada		STRAMA proje
SWAB-Hollanda	Ve DİĞERLERİ	

- Hayvanlarda aktüel direnç profili belli olur
- Direncin gidişi, hızı anlaşılır
- Çalışmalar amaca ve hedefe yönelir
- Metod birliği sağlanır, sonuçlara güvenilir
- Uluslararası entegrasyon sağlanır
- Çözüme yönelik idari düzenlemelere zemin hazırlanır

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (Alternatif Uygulamalar)

1. Yeni antibiyotik bulunması / geliştirilmesi

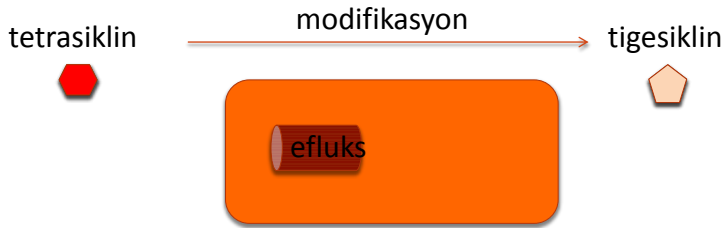
- Yeni antibiyotik bulunması zor; yan etki, toksisite riski



Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (Alternatif Uygulamalar)

1.Yeni antibiyotik bulunması / geliştirilmesi

- Yeni antibiyotik mevcutlardan geliştirilebilir;
- Yapısal modifikasyon - türev (imipenem)
- Yarı-sentetik, sentetik yaklaşım (levofloksasin)
- Direnci gideren maddeler (klavulanik asit)



Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (Alternatif Uygulamalar)

2.Yeni antibiyotik kaynaklarının bulunması

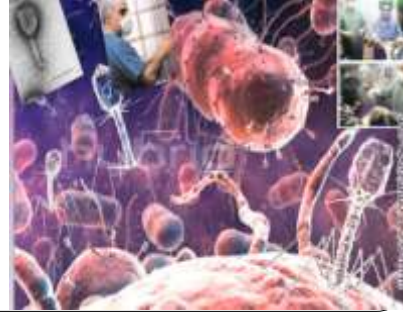
- Yeni araştırılan organizmalar;
300 m derin denizde *Verrucosispora* - **Abyssomicin**
- Teknik nedenle kolay üretilemeyen organizmalardan yeni maddeler; *Myxobacteria* - **Myxochromide**
- Eski üretici organizmaların moleküler incelemesi;
Actinomycetes genomunda antibiyotik ilişkili kullanılmayan 25-30 yeni gen



Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (Alternatif Uygulamalar)

3. Bakteriyofajlar

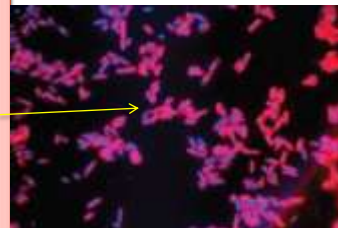
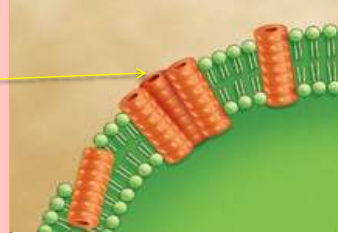
- Bakterileri enfekte eden / öldüren bakteri virüsleri
- Antibiyotiklerden önce biliniyor
- 20. yy başlarında kullanıldı
- Çalışmaları Doğu Bloğu ülkeleri yürüttü
- Son yıllarda çalışmalar 100'lerce kat arttı



Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi (Alternatif Uygulamalar)

4. Diğer maddeler

- Antimikrobiyal peptidler
(por oluşturan defensin)
- Genetiği değiştirilmiş organizma
(Shiga toksini emen GD E.coli)



Antibiyotiklere Karşı Alternatifler ve Karma Hastalık Kontrol Programları

Antibiyotik kullanma ihtiyacının azaltılması bakımından sistematik koruyucu ölçümlerin geliştirilmesinin öneminin altı bir kere daha çizilmelidir. **Koruyucu hekimlik, sağaltımdan daha iyidir.**

Besi hayvanlarında antibiyotik kullanımı her zaman "**Sürü Sağlığı ve Kontrolü Programı**" gibi karma hastalık kontrol programları arasında yer almalı, bu programın yerine geçmemelidir. Bu programlar, hijyen ve dezenfeksiyon işlemlerini, biyogüvenlik ölçümlerini, sürü yönetimi değişikliklerini, damızlık değerlerini, aşılama ve benzeri diğer konuları kapsamalıdır.

Bu kontrol programlarındaki **antibiyotik kullanımı düzenli olarak değerlendirilip, değiştirilmeli ve etkinliğine bağlı olarak azaltılması veya durdurulması** tartışılmalıdır.



73

SONUÇ

1. Antimikrobiyal direnç izleme sistemi kurulmalı
2. Bu konuda çözüme yönelik çalışmalar desteklenmeli
3. Uygulanabilir idari düzenlemeler yapılmalı
4. İlgililer eğitilerek bilinçlendirilmeli
5. Antibiyotiklere alternatif yöntemler dikkate alınmalı, kabul edilmeli desteklenmeli

TEŐEKKÜRLER



Küçük Hayvan Kliniğinde Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı ve Direnç Kavramı

Prof.Dr.Ender YARSAN

Gıda Güvenliği ve Hijyen Akademisi

İstanbul - 2013