

Veteriner Hekimlikte Bilinçli İlaç (Antibiyotik) Kullanımı ve İlaç Kullanımından Kaynaklanacak Riskler

Prof. Dr. Ender YARŞAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
06 Eylül 2014 - AMASYA



Ruhsatlı Müstahzar

- 2014 Yılı (Mart) : 2006 Müstahzar;
 - 1449 Yerli + 557 İthal
 - Yerli Firma: 210
 - Yabancı Firma: 280
- Etkin Madde: 1166
- Kullanımda Olan: 500-600
 - Antibakteriyel: 908
 - Vitamin-mineral: 318
 - Antelmintik: 193
 - Ektoparaziter: 118
 - Hormon: 74
 - Antiprotozoon: 67
 - Antiseptik: 17
 - Antifungal: 16
 - Homeopatik: 7



www.gkgm.gov.tr



Hayvan türü / ruhsatlı ilaç (Mart 2014)

Hayvan Türü / İlaç Grubu	Ruhsatlı	Antibakteriyel	Antelmintik	Anestezik	Antiseptik	Hormon	Vitamin, mineral, aminoasit
Siğir	1079	602	138	4	10	58	290
At	646	154	13	9	9	41	220
Koyun - Keçi	935	347	138	3	8	24	260
Kanatlı	475	357	12	1	4	-	70
Balık	45	39	-	-	-	-	-
Arı	27	-	-	-	-	-	3

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**

Veteriner İlaçlarının Kullanım Amaçları

Her hayvan yaşamında ilaca bir ya da birçok kez maruz kalır;

1. Hastalıkların Sağaltımı ve Önlenmesi
2. Davranışların Değiştirilmesi
3. Gelişmenin Hızlandırılması
4. Verimin Artırılması
5. Gıda kalitesinin Artırılması
6. Beslenmenin desteklenmesi



Veteriner İlaçlarının Etkileri

- Yararlı etkiler
 - Hastalıklar iyileşebilir, hafifleyebilir
 - Hastalıklarda koruyucu/önleyici etki
 - Gelişmenin hızlanması, verimin artması, gıda niteliğinin iyileşmesi
- Zararlı etkiler
 - Doku-organlar için zararlı etkiler
 - **Dirençli Mikroorganizma Suşları Ortaya Çıkabilir**
 - Bağışıklık Sistemi Etkilenir
 - Baskı yada Uyarı
 - İlaçların Doğrudan Etkileri Mevcuttur
 - **Gıdalarda İlaç Kalıntıları**

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

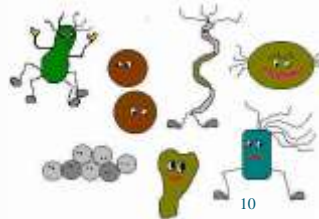
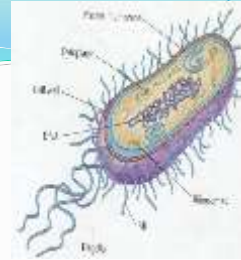


- Antibiyotikler (antibakteriyel ilaçlar),
- Antelmintikler,
- Protozoonlara etkiyen ilaçlar,
- Böceklere etkiyen maddeler,
- Mantarlara etkiyen ilaçlar,
- Antiseptik-dezenfektanlar,
- Virüslere etkiyen ilaçlar,
- Kanserin sağaltımında kullanılan maddeler



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**



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
- İlacın Farmakokinetik ve Dokulardaki Dağılımı
- Bağışıklılık (İmmünokompetans) Sisteminin Durumu
- Antibakteriyel Etki Spektrumu
- Antibiyotik Kombinasyonları



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

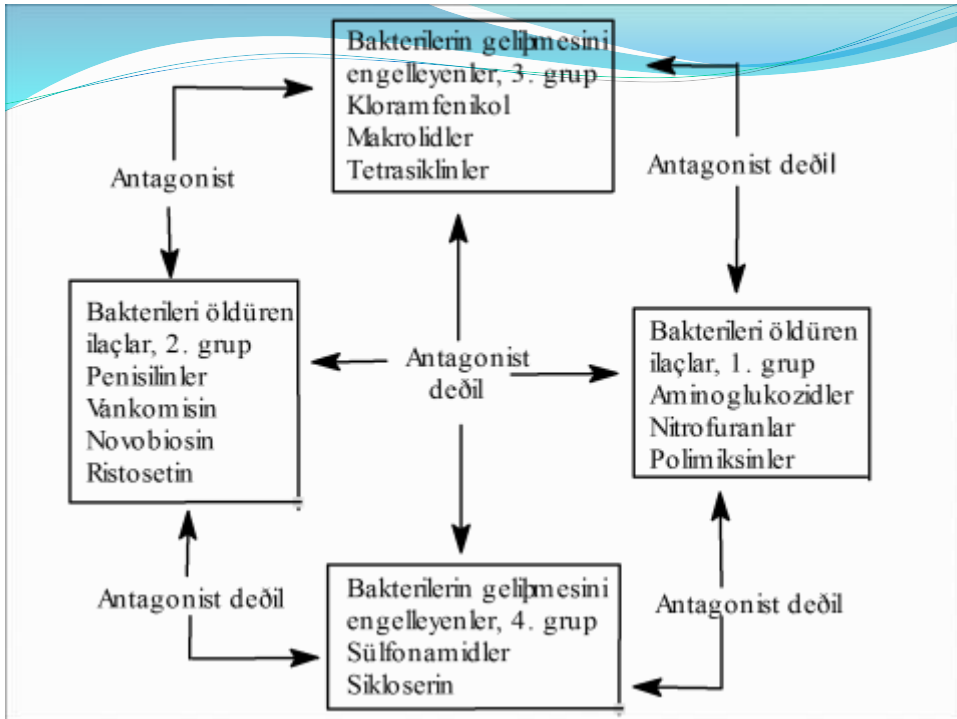
- Antibiyogram
- Hastanın savunma mekanizması bozursa bakterisid ilaç
- Başlangıçta hücum doz
- 2-3 günde iyileşme olmazsa ...
- Sağaltım süresi
- Uygulama yolu
- Tek etken için - tek ilaç
- Konakçının sağlık/fizyolojik durumu
- Antibiyotik - glukokortikoid kullanımı



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

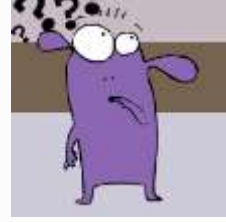
Antibiyotik Grubu	Sinerjik Etki	Antagonist Etki
Penisilin	Sefalosporinler, Kinolonlar Ve Aminoglikozidler	Tetrasiklinler, Kloramfenikol Ve Makrolidler
Sefalosporin Aminoglikozid	Penisilinler, Kinolonlar Penisilinler, Karbenisilin, Tikarsilin Ve Deksamisin	Tetrasiklinler, Kloramfenikol Ve Makrolidler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

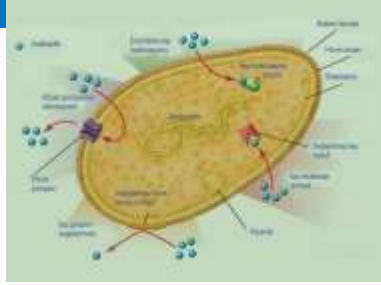
Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

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



ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

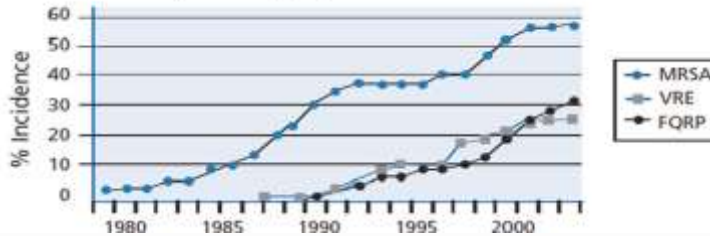
- Patojen mikroorganizmaların veya suşun, antibakteriyel ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana getirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesi direnç olarak tanımlanır.
- Antibiyotiklere dirençli bakterilerden kaynaklanacak şekilde AB ülkelerinde her yıl 25 000 insanda ölüm şekillenmektedir. ABD - ARI ölüm oranı %65.



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

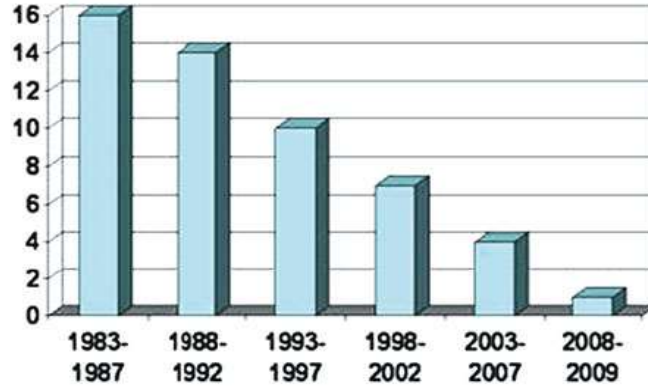
- Antibiyotiklerin ruhsat alması (FDA) için geçen süreler

<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	
Linzolid	1979	2000	21	
Daptomisin	1980	2004	24	FDA kuralları

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 aktarılabılır)
 - 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

33

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



• Transdüksiyon



• Konjugasyon



• Transformasyon



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

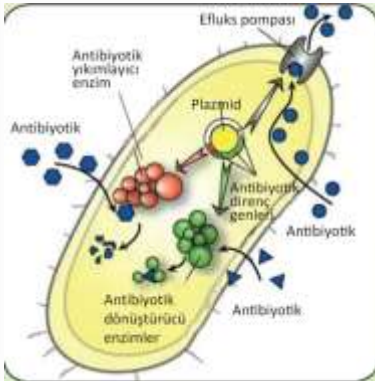
- **Grup Transferaz**

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 Bağlanmasının Azalması ve Enzim Substitüsüyonu

- Ribozomal hedef yerinde deęişiklik
 - 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

Sülfonamidin bağlanmasına dirençli *dihidropteroat sentetaz*, trimetoprimin bağlanmasına dirençli *dihidrofolat redüktaz* enziminin yapımı ile direnç gelişir. Bu direnç plazmid veya kromozoma bağımlı olarak meydana gelebilir.

Kinolonlar

DNA jiraz enziminin ilaca düşük affiniteli mutantlarının oluşturulması ile direnç gelişimi sağlanır.

Rifampin

Bakteri hücresinde bu ilaca dayanıklı - duyarsız bir *RNA polimeraz* çeşidinin sentezlenmesiyle direnç gelişir

ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİNİN ÖNEMİ

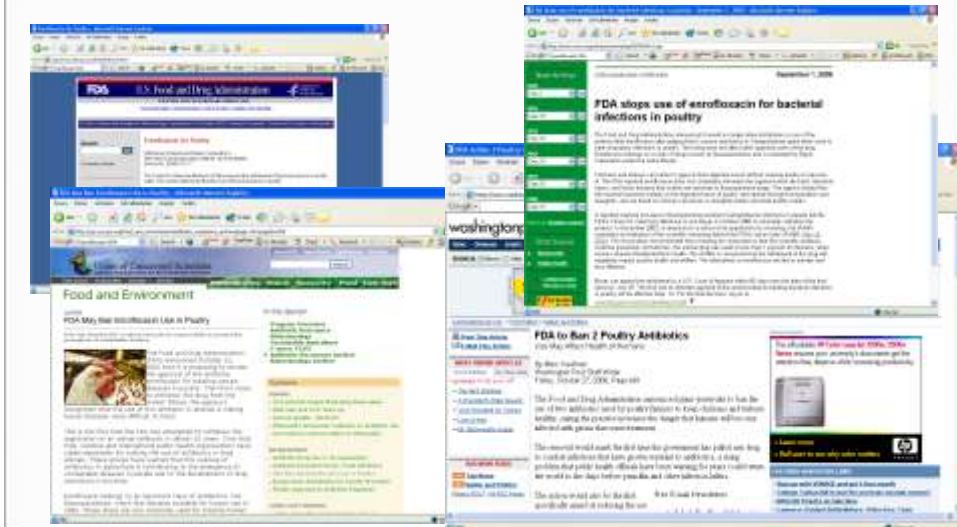
•Antibiyotik direnci, ilk olarak **kritik hastalıklar ve immün sistemi baskılanmış hastalarda** hastane-kaynaklı hastalıkların artmasıyla ortaya çıkan bir problemken şimdi teşhis ve tedavisi zor ciddi hastalıklara neden olan bir **toplum sorunu** olmuştur.

•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, sefuroksim, 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.
- **Aşım 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.
- **Goncağül 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 Eskizmir, (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 dışkılarından 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 infeksiyon 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, Ziraat Mühendisi, Teknisyen
 - 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 insidensi 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
DANMAP-Danimarka	MYSTIC software
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

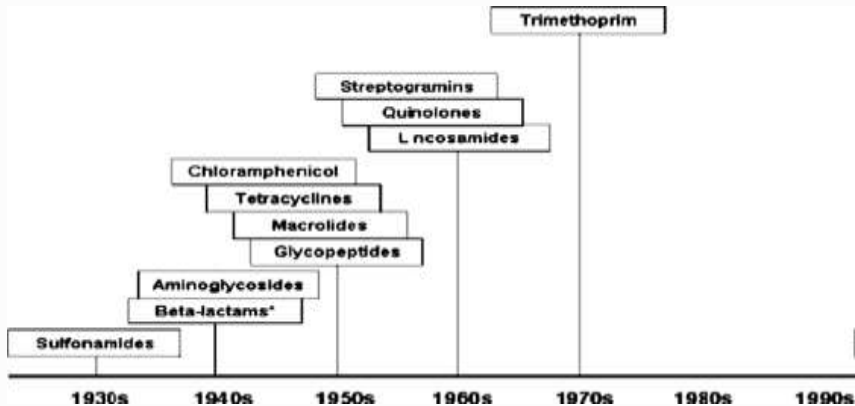
- Hayvanlarda aktüel direnç profili belli olur
- Direncin gidişi, hızı anlaşılır
- Çalışmalar amaca ve hedefe yönelir
- Metod birliği sağlanır, sonuçlara güvenilir
- Uluslararası entegrasyon sağlanır
- Çözüme yönelik idari düzenlemelere zemin hazırlanır

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 *Verrucosipora* - **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

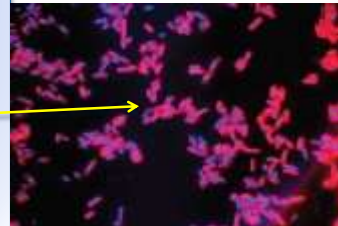
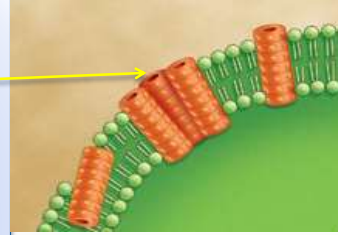
- Bakterileri enfekte eden / öldüren bakteri virusları
- Antibiyotiklerden önce biliniyor
- 20. yy başlarında kullanıldı
- Çalışmaları Doğu Bloğu ülkeleri yürüttü
- Son yıllarda çalışmalar 100'lerce kat arttı



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.



55

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

FVE | Fédération Française des Vétérinaires Expérimentaux de France

Veterinarians care for animals and people

"How we can safeguard antimicrobials now and for the future"

- Antimicrobials always need a veterinary prescription**
Antimicrobials are vital to treat and prevent disease in animals and humans, but they can kill the organisms causing the disease and thereby help to prevent future infections. To avoid this, antimicrobials should only be used when necessary. They must be given correctly. A qualified veterinarian should prescribe antimicrobials, following an examination and clinical diagnosis. Different products are used, depending on the type of disease and the patient. Antimicrobials will be most successful at treating a particular condition.
- Prevention is better than cure**
It takes an informed animal owner and a vet to use antimicrobials responsibly to ensure an effective health plan, working with a veterinarian. We should control how the farmer and other animal health-care providers use antimicrobials. Antimicrobials should never replace good husbandry, biosecurity and management practices. Prevention is essential for all animals, including companion animal animals.
- Measures taken should always be evidence-based**
Measures to control transmission of antimicrobials must always be based on scientific evidence and a thorough assessment of the risks they pose. These risks can be managed with appropriate measures and a preference for developing safer alternatives to manage antimicrobials.
- One-Stop Market is not necessary**
Antimicrobials are always a family with health implications. To make sure the entire possible range of antimicrobials is available to multiple generations, we must raise, evaluate, control, manage, monitor and maintain - increasing antibiotic responsibility and alternatives to antimicrobials.

FVE - Bld. Copernic - 78 - F-95892 Ermans - T. 33 21 32 52 15 22 44 - F. 33 21 32 52 20 20 - fve@fve.org - www.fve.org

Antibiotics

Resistant bacteria and viruses that are harder to treat are causing more deaths than ever before. Antibiotics and antiviral medicines are essential to human health, but their overuse is leading to a crisis. Every year, about 700,000 people die in the EU from an infection that could have been prevented.

How antibiotics work

Antibiotics work by killing or stopping the growth of bacteria. Some antibiotics work by stopping bacteria from making their cell walls. Without a cell wall, bacteria are unable to grow and are eventually killed. Other antibiotics work by stopping bacteria from making their proteins. Without proteins, bacteria are unable to grow and are eventually killed. Some antibiotics work by stopping bacteria from making their DNA. Without DNA, bacteria are unable to grow and are eventually killed.

Causes of antibiotic resistance

Antibiotic resistance is caused by the overuse and misuse of antibiotics. It is caused by the bacteria becoming more resistant to the drug. This happens when bacteria are not killed by the drug. They then reproduce and pass on their resistance to their offspring.

The animal health industry should promote responsible use

The pharmaceutical industry should do its utmost to prevent inappropriate use of antimicrobials by developing antimicrobial products, actively educating and selling into its downstream or through various intermediaries and providing information about their usage to

More research and more products are necessary

Research should be encouraged to develop antimicrobial drugs. Research should also be encouraged to develop antimicrobial products. Research should also be encouraged to develop antimicrobial products. Research should also be encouraged to develop antimicrobial products.

Compulsion to use antimicrobials is responsible use

Compulsion to use antimicrobials is responsible use. Compulsion to use antimicrobials is responsible use. Compulsion to use antimicrobials is responsible use. Compulsion to use antimicrobials is responsible use.

€1 500 000 000

Take antibiotics responsibly!

BİLİNÇLİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SEMPOZYUMU (Uluslararası Katılımlı)

18 Ekim 2012
Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Veteriner Hekim Mehmet Akif Ersoy Konferans Salonu - Ankara

Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri



Antibiotics in Veterinary Medicine: Resistance To Antibiotics And its Multiple Effects

World Veterinary Day
AWARD

TEŐEKKÖRLER



**Veteriner Hekimlikte Bilinçli İlaç
(Antibiyotik) Kullanımı ve İlaç
Kullanımından Kaynaklanacak Riskler**

Prof.Dr.Ender YARSAN

59