

Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri



21 Nisan 2012 - ANKARA



Veteriner hekimlikte kullanılan ilaçların ve özellikle de antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir. Antibiyotikler; bakteriler, mantarlar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Antibiyotik sağaltımda ana ilke, konakçıda zehirli-zararlı etki yapmayan veya çok az zehirli-zararlı etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkenleri üzerinde yeteri kadar zehirli-zararlı veya öldürücü etki oluşturmaktır.

Antibiyotik direnci bakteri ve diğer mikroorganizmaların bir özelliği olup, genel anlamıyla onların antibiyotik tarafından etkilenmemesi demektir. Klinikte kullanılan anlamıyla direnç; patojen mikroorganizma veya suşun, kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana getirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesidir. Günümüzde halen bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi önemini korumaktadır ve önümüzdeki yıllarda da önemini devam ettirecektir. Zaten şu anda bu sorun AIDS ve Al'yı bile geride bırakarak Dünya gündeminde öncelikli konu olmuştur. Geçen yıl Nisan ayında AB Komisyonu ve WHO Rusya'da "Towards a Strategy on the Containment of Antibiotic Resistance in the WHO European Region" konulu geniş bir toplantı yapmıştır. Özellikle çoklu antibiyotik dirençli Tb etkenindeki yayılma büyük boyutlardadır. Ayrıca sıtmaya karşı artemisine karşı da çok hızlı direnç oluştuğu bilinmektedir. MRSA ise yayılmaya devam etmektedir. AB bu sorunun çözümü için 5 yıllık bir plan hazırlamıştır. Bizim de ülkemizde antibiyotik tarama ağının kurulması, direnç önleme stratejilerinin oluşturulması, yetkili otoriteler tarafından periyodik olarak gösterge bakterilerindeki direnç durumunun alınan sonuçlara göre bildirilmesi ve konu ile ilgili Ulusal bir Projenin hazırlanması gerekmektedir.

Bu konunun önemine vurgu yapacak şekilde Dünya Veteriner Hekimler Günü'nün 2012 yılı için sloganı "**Antimikrobiyal Direnç**" olarak seçilmiştir. Bu konunun önemini vurgulayacak ve kamuoyunu bilgilendirecek amacıyla Türk Veteriner Hekimleri Birliği ve Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği tarafından bu Broşür çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu arada bu yılın sonuna doğru çok sayıda paydaşla birlikte Uluslararası katılımlı "Çoklu Antibiyotik Direnci" konulu bir Kongre yapılması da planlanmaktadır.

Meslektaşlarımıza ve Kamuoyuna faydalı olması dileğiyle...

Dr. Mehmet ALKAN

Türk Veteriner Hekimleri Birliği
Merkez Konseyi Başkanı

Prof.Dr. Ender YARSAN

Veteriner Farmakoloji ve
Toksikoloji Derneği Başkanı

İçindekiler

Veteriner İlaçlarının Kullanımı	2
Kemoterapi	3
Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması	4
Antibiyotikler	5
Antibiyotiklerle Yapılacak Sağaltımda Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar	7
Antibiyotik Kullanımını Etkileyen Faktörler	9
Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı	11
Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımında Temel İlkeler	12
Antibiyotiklerle Sağaltımda Başarısızlık	13
Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri	14
Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar	16
Antibiyotik Karışımları	17
Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç	19
Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişiminin Önemi	23
Antibiyotik Direncin Kontrol Altına Alınması	25
Antibiyotiklere Karşı Alternatifler ve Karma Hastalık Kontrol Programları	28
Kaynaklar	29

Veteriner İlaçlarının Kullanımı

Her hayvan yaşamında ilaca bir ya da birçok kez maruz kalabilir

- Hastalıkların Sağaltımı ve Önlenmesi
- Davranışların Değiştirilmesi
- Gelişmenin Hızlandırılması
- Verimin Artırılması

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



Kemoterapi

Kemoterapi, 19. yüzyılın sonlarında Alman araştırmacı Paul Ehrlich'in ortaya attığı bir terimdir. *“Konakçıya zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım şekli”* olarak tanımlanır. Helmint, protozoa, mantar, bakteri, virüs, böcekler, kanser hücreleri gibi vücutta hastalığa yol açabilen çok sayıda etken bulunur; kemoterapötikler de o ölçüde çok ve çeşitlidir. Kemoterapinin amacı konakçıya hiç veya çok az istenmeyen

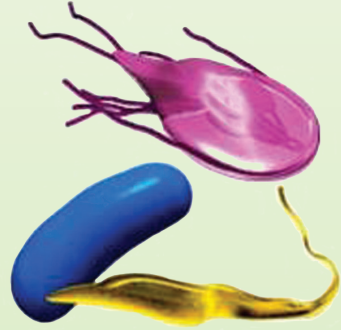
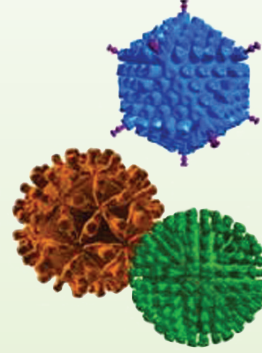
etkisi olan bir maddeyle hastalık etkeni üzerinde yeterli ölçüde bir etkinin (gelişmeyi yavaşlatıcı, durdurucu veya öldürücü etki) oluşturulmasıdır. Kemoterapide kullanılan maddeler **seçici** veya **seçkin** etkinin örnekleridirler. Seçkin etki mikroorganizma (parazit, mantar da dahil) hücreleri ile memeli hücreleri arasında bulunan yapı ve biyokimyasal farklılıkların bir sonucudur.

Çeşitli mikroorganizmaların sentezleyip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle diğer hastalık yapıcı etkenlerin gelişmesini engellemeleri veya öldürmelerini ifade eden **“antibiyotik”** terimine ise ilk kez 1871’de Pasteur değinmiştir. Kemoterapötiklerin sistemik olarak kullanılması sonucu ilk başarılı sonuçlar da bu yüzyılın başında Ehrlich tarafından alınmıştır.



Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması

- **Antibiyotikler:** Antibakteriyel ilaçlar olarak da bilinirler; bakteri, rickettsia, chlamydia, bazı iç ve dış parazitlere karşı etkilidirler.
- **Antelmintikler:** Yuvarlak ve yassı kurtları (şerit ve kelebekler) etkileyen maddelerdir.
- **Protozoonlara etkiyen ilaçlar:** Coccidia, babesia, theileria, histomonas, trypanosoma, anaplasma vb protozoa türlerini etkilerler.
- **Böceklere etkiyen maddeler:** Bit, pire, uyuz, kene, uçucu sinek vb parazitlere etkilidirler.
- **Mantarlara etkiyen ilaçlar:** Mantarlara etkili ilaçlardır.
- **Antiseptik-dezenfektanlar (jermelere etkiyen maddeler):** Canlı ve cansız yüzey veya yerleri mikroorganizmalardan arındırmak için kullanılan maddelerdir.
- **Virüslere etkiyen ilaçlar:** Virüslere etkileyen maddelerdir.
- **Kanserin sağaltımında kullanılan maddeler:** Kanserin sağaltımında bulunan ilaçlar yer alır.



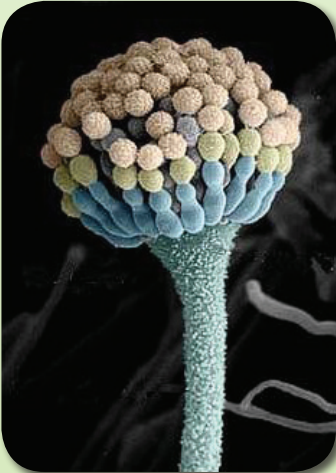
Antibiyotikler



➤ Antibiyotik terimi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile, bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren madde olarak tanımlanır.

➤ **Antibakteriyel etkinlik:** Antibiyotikler bakteriler üzerinde olan etkilerine göre iki grupta toplanabilirler.

- **Bakterilerin gelişmesini/üremesini yavaşlatan veya durdurularlar** (bakteriyostatikler): Bu ilaçlar bakterilerin gelişmesi ve üremesini yavaşlatır-engellerler. Tetrasiklinler, makrolidler, fenikoller, sülfonamidler ve kinolonlar örnek olarak verilebilir.
- **Bakterileri öldürenler** (bakterisidler): Bu şekilde etkiyen ilaçlar bakterileri doğrudan öldürürler; özellikle perakut ve akut seyirli hastalıkların sağaltımında bu ilaçlar tercih edilir.



Antibiyotikler

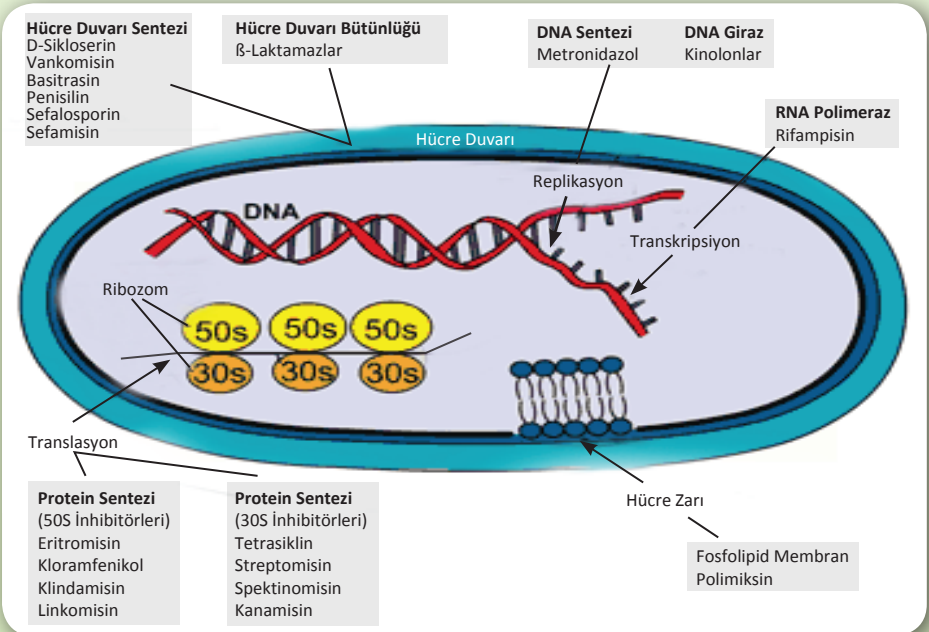
Bakterileri öldürerek etkiyen ilaçlar, bakterilerin gelişmesini de önlerler. Beta-laktamlar, nitrofuranlar, aminoglikozidler, polimiksinler ve novobiosin örnek olarak verilebilir.

➤ **Etki spektrumu:** İlaça duyarlı bakteri türlerinin tamamına o madde-nin antibakteriyel etki spektrumu adı verilir. İlaçlar etki genişliğine göre;

- **Dar spektrumular:** Yarı-sentetik türevleri dışında kalan ve başlıca Gram-pozitif bakterilere

etkiyen penisilinler ve basitrasın, sadece Gram-negatif bakterilere etkiyen polimiksinler bu grupta değerlendirilir.

- **Geniş spektrumular:** Gram-pozitif ve negatif bakteriler, riketsiyalar, virüsler, helmintler, protozoa ve hatta dış parazitlere etkili bileşiklerdir. Ampisilin ve amoksisilin de dahil yarı-sentetik ve sentetik penisilinler, tetrasiklinler, fenikoller, kinolonlar ve sülfonamid-trimetoprim karışımları bu gruptadır.



Antibiyotiklerle Yapılacak Sağaltımda Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar



- Hastanın bağışıklık sisteminin yetersiz veya bozuk olması, beyin zarı, kalp zarı, kemik-kemik iliği yangısı gibi ciddi hastalıklar (bunlarda bağışıklık sistemi de zayıflamıştır) bakterileri öldürerek etkileyen ilaçların kullanılmasını gerekli kılar.
- Hastalıkların tanısı mümkün olduğunca erken yapılarak, en etkili ilaç şekliyle sağaltıma başlanmalıdır.
 - *Bakterilerin hızla çoğaldıkları döneme etkileyen ilaçlar yönünden olduğu kadar, hangi ilacane kadar duyarlı olduklarının belirlenmesi bakımından da çok önemlidir.*
 - *Bunun için, mümkünse bir antibiyogram yapılarak, hastalık*

etkeninin en fazla duyarlılık gösterdiği ilaç(lar) belirlenmelidir.

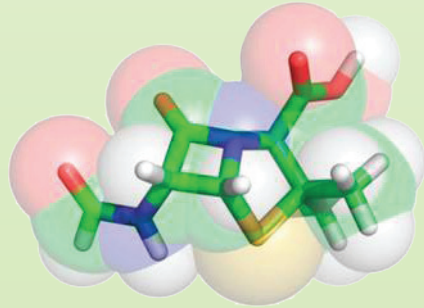
- Hastalık etkeninin belli bir türden olduğu anlaşılırsa, antibiyograma gerek kalmaksızın da sağaltım uygulamasına geçilebilir.
- Hastanın savunma sistemlerinin bozuk olduğunda, endokardit, osteomyelit gibi hastalıklarda (bunlarda bağışıklık sistemi zaten yetersizdir), bağışıklık sistemi yetmezliği veya baskılandığı durumlarda öncelikle bakterileri öldürücü ilaçlar seçilmelidir.
- Bakterilerin tümünü veya önemli bir kısmını öldürebilecek ya da gelişmesini durdurabilecek ölçüde plazma ilaç yoğunluğu sağlamak için başlangıçta ilaç büyük (hücum) dozlarda verilmelidir.



Antibiyotiklerle Yapılacak Sağaltımda Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar



- Antibiyotiklerle başlatılan sağaltımda 2-3 gün içinde hastanın durumunda iyileşme dikkati çekmezse, tanı ve sağaltımda kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir.
- Antibiyotiklerle sağaltım sırasında latent dönemdeki bakterilerin ilaçlara duyarlılığı genellikle azdır; bunun için, sağaltım uygulaması vücuttan bakterilerin tümüyle uzaklaştırılmasına kadar sürdürülmelidir.
- İlacın verilme yolu ve ilaç şekli etkinin ortaya çıkış hızını önemli şekilde etkiler.
 - *Sistemik-akut hastalıkların sağaltımında, ilk ilaç uygulamasının kolay çözünebilen ve uygulama yerinden hızla emilip dokulara nüfuz edebilen bir ilaç şekliyle olması gerekir; böylece, kısa bir süre içinde plazma ve dokulardaki ilaç yoğunluğu istenen seviyeye ulaşır.*
 - *Ulaşılan etkili yoğunluğun belli bir süre devam ettirilmesi gerekir.*
- Aynı bakterilerin sebep oldukları çeşitli hastalıkların sağaltımının mümkünde tek ilaçla yapılması; birçok bakterinin işe karıştığı olaylarda ya geniş etki spektrumlu ilaçların veya ilaç karışımlarının kullanılması tavsiye edilir.
- İn vitro etkili olan bir ilacın (mikoplazmalara karşı sülfonamidler, aminoglikozidler, kloramfenikolde; *S.typhi*'ye karşı aminoglikozidler, tetrasiklinler, sefalosporinlerde olduğu gibi) in vivo etkisiz kalması veya yeterince etkili olmaması da söz konusudur.
- Kullanılacak ilacın hastalık etkinine etkisinin güçlü, konakçıya istenmeyen etkisinin az olması ve kullanılmaması gereken durumların iyi bilinmesi gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.



Antibiyotik Kullanımını Etkileyen Faktörler

Etkili kan yoğunluğu

Bakterilere karşı etkinlik yönünden bir ilacın ulaştığı kan ve doku yoğunlukları büyük önem taşır. Hızlı ve yeterli bir kan veya doku ilaç yoğunluğuna ulaşılması ve belli bir süre devam ettirilmesi, ilacın verilme yolu, formülasyon şekli ve çözünürlüğüne de sıkı sıkıya bağlıdır. Akut olaylarda hızlı bir şekilde kan ilaç yoğunluğu sağlanabilmesi için, kolay çözünen ve hızla emilen bir ilaç şekliyle ve ilk uygulamanın parenteral yollardan birisiyle yapılması gerekir; daha sonra, sağaltıma uzun etkili ilaç şekliyle parenteral veya ağızdan devam edilir.

Doku döküntüleri ve irin

Aminoglikozidler, polimiksinler, sülfonamidler gibi ilaçların etkisi ortamda irin, doku-hücre döküntüleri, fibrin, eksudat vb maddelerin bulunması halinde azalır.

Apse ve bakterilerle bulaşık vücut boşluklarının pH'sı hafif asidik tepkimeli olduğundan, aminoglikozidler, makrolidler ve linkozamidlerin etkinliği önemli ölçüde zayıflar.

İrin vb maddelerin varlığında penisilinler ve sefalosporinlerin etkinliği genellikle değişmez; hatta, biraz güçlenir.

Verilme yolu ve emilme

Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalında bulunan bazı maddeler bazı antibiyotiklerin emilmesini önemli derecede azaltabilir.

Parenteral olarak uygulandığında, verilme yoluna göre ilaçlar genellikle birkaç saniye ile 2-3 saat içinde emilir.

Penisilinler, tetrasiklinler ve spiramisin uygulama yerinden en çabuk emilen ilaç örnekleri arasındadır.

Doğal engeller

Herhangi bir yolla verilen antibiyotikler vücudun bazı kısımlarına kolay, bazı kısımlarına zor girerler ve bazı kısımlarına ise hemen hiç giremezler. Bu durum ilaç moleküllerinin fiziko-kimyasal özellikleri ve vücutta bulunan doğal engellerle ilgilidir.

Bağırsak engeli: Aminoglikozidler ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından çok sınırlı (%1-3) şekilde emilir ve bu yolla hiç bir zaman etkili kan yoğunluğu sağlayamazlar; bu sebeple, sistemik hastalıkların sağaltımında parenteral yollarla verilirler. Oksitetrasiklin kanatlılarda sindirim kanalından yine çok sınırlı şekilde emilir.

Antibiyotik Kullanımını Etkileyen Faktörler

Seroz zarlar: Bu zarlardan geçiş bakımından antibiyotikler arasında önemli fark vardır.

Plasenta: Normal olarak antibiyotikler plasentayı kolay geçirirler ve annedekine yakın düzeyde yavrunun kanında ilaç yoğunluğu sağlarlar; yağda iyi çözünme ve molekül ağırlığının küçük olması emilmeyi teşvik eder.

Göz sıvısı: Kloramfenikol, sülfonamid-trimetoprim karışımı, florokinolonlar ve bir ölçüde de ampisilin plazmadakine yakın düzeyde göz sıvısına da geçerler.

Kan-beyin engeli: Bu engel kan ve beyin omurilik sıvısı arasında bulunur.

Meme bezi: Antibiyotiklerin birçoğu meme bezi epitelinden süte geçer.

Atılma yolları

Hastalıkların sağaltımı yönünden ilaçların atılma yolları da son derece önemlidir. Böbrekler antibiyotiklerin başlıca atılma yollarından birisidir. Önemli bir diğer atılma yolu da safradır.

Ekolojik faktörler

Özellikle insan hekimliğinde, geniş etki spektrumlu ilaç veya ilaç karışımlarının kullanılmasıyla, sindirim kanalındaki hastalık yapıcı olmayan mikrofloranın kaybolması, bunların yerine hastalık yapıcı Staphylococcus, Proteus türleri, Clostridium türleri, mantar ve mayaların geçmesi sonucu bağırsak ve diğer bazı hastalıkların (süperenfeksiyon diye de bilinir) sıklığının arttığı bilinmektedir. Bakteriler arasında var olan dengenin bozulması sonucu gelişen bu duruma veteriner hekimlikte de rastlanır.

Bağışıklık sistemi

Bazı hastalıklar sağlandıktan sonra tekrar ortaya çıkmazlar. Bu durum, özellikle koksidiyoz gibi bazı protozoa hastalıklarının ilaçlarla sağaltımı ve önlenmesi bakımından önem taşır.

Hücre içine yerleşen bakteriler

İlaçların çoğu memeli hücrelerine zor girdiklerinden, bu bakterilerin yol açtığı hastalıklar ilaçlara istenen ölçüde cevap vermezler.

Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı

- Veteriner hekimlikte antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir.
- Antibiyotik kullanımı geniş bir çerçevede ele alınmalı ve hayvan ıslahı, refahı, hijyen, besleme ve aşılama sistemlerinden ayrı olarak düşünölmemelidir.
- Antibiyotik gereksinimini azaltmak için hastalıklar sürekli kontrol edilmeli ve antibiyotik kullanımının yanı sıra bütöncöl (holistik) yaklaşımlarda bulunulmalıdır.

HEDEF

- Antibiyotiklerin sağıaltıcı etkisini yükseltmek
- Dirençli mikroorganizmaların oluşumunu en aza indirmek

Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımında Temel İlkeler



<http://www.theatlantic.com/health>

Doğru Antibiyotik Seçimi

- Kesin Tanının Yapılması
- Türe ve Hastalığa Göre Onaylanmış İlaçların Kullanılması
- Saha Çalışmaları Sonucu Etkisi Bilinen İlacın Kullanılması
- İlaçların Farmakokinetikleri ve Dokulardaki Dağılımı
- Bağışıklılık Sistemine Etkileri
- Etki Spektrumları
- Antibiyotik Kombinasyonları

Doğru Antibiyotik Uygulaması

- Kullanım Dozu
- Sağaltımın Süresi
- Grup Sağaltımı
- Stratejik Sağaltım
- Reçetelendirilme ve Kayıt Tutulması



Antibiyotiklerle Sağaltımda Başarısızlık

- Tanı doğru olmayabilir.
- Bakteri seçilen ve kullanılan ilaca istenen ölçüde duyarlı olmayabilir.
- Önceden duyarlı olan bakteri daha sonra **ilaca direnç kazanmış** olabilir.
- Dirençli veya duyarsız bakteri, maya, mantar ile süperenfeksiyon ortaya çıkabilir.
- Yangı, doku döküntüleri ve yıkıntıları, apse sebebiyle, ilaç hastalık odağına iyi nüfuz edemeyebilir.
- Özellikle bakterilerin üremesini-gelişmesini engelleyen ilaçların kullanılması durumunda, bağışıklık sistemi yetersiz kalabilir.
- Vücudun pH'sı ve oksijenlenmesinde değişme sonucu kullanılan ilacın etkinliği de değişebilir.
- Uygulama yolu ve kullanılan doz yanlış seçilmiş olabilir; doz yetersiz kalabilir.
- Kullanılan antibiyotik veya antibiyotiklerle diğer ilaçlar arasında ters etkileşme bulunabilir.
- Destekleyici uygulama yetersiz kalabilir.



Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri

İlaç alerjisi gelişebilir.

Diğer ilaçlarla etkileşmeler sonucu istenmeyen etkilerin şiddeti ve sıklığı artar.

Hastada normal mikroflora dengesi bozulur (süperenfeksiyon).

Bakterilerde dirençlilik ortaya çıkar.

Hastada bağışıklık sistemi baskılır veya bozulur.

Enjeksiyonla uygulama yerinde doku hasarı oluşur.

Yenilebilir doku ve organlarda ilaç kalıntısına yol açılır.

Alerjik Etki

Etki hemen tüm ilaçlar için söz konusu ise de, özellikle penisilin ve kloromfenikol için daha fazla önem taşır. Kemik iliğinde alerjik nitelikte aplastik anemi tehlikesi sebebiyle, Türkiye’de Nisan-1993’de kloramfenikolün besin değeri olan hayvanlarda kullanımı yasaklanmıştır.



Karsinojenik Etki

Amerika, Avrupa Birliği ve Türkiye’de karsinojenik olmaları sebebiyle bazı ilaçların gıda değeri olan hayvanlarda kullanılması yasaktır; Nitrofuranlar (furazolidon, nitrofurazon), İmidazol antibiyotikler (dimetridazol, ronidazol, metronidazol), Kloroform, Klorpromazin, Kloramfenikol, bazı Sülfonamidler (Sülfadimidin).

Teratojenik Etki

Benzimidazol türevi antelmintiklerden albendazol, kambendazol, mebendazol, oksibendazol, oksfendazol ve parbendazol gebeliğin özellikle ilk 1-1.5 ayı esnasında teratojenik etkiye sahip oldukları için kullanılmamalıdır.

Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri

Sindirim kanalı bakteri topluluğu

Bazı antibiyotikler sindirim kanalındaki bakteri topluluğunu bazı hayvan türleri veya hayvanın yaşamını tehlikeye ve hatta ölüme götürecek ölçüde bozarlar; olay **süperenfeksiyon** diye de bilinir.

Aminopenisilinler at ve bazı deney hayvanları (kobay, hamster, tavşan, gerbil), kaz ve ördeklerde; Eritromisin ve spiramisin at ve gevişenlerde; Tetrasiklinler özellikle atlarda; Linkomisin ve klindamisin at ve gevişenlerde; Linkomisin tavşanlarda kullanmaktan kaçınılmalıdır.

İlaça duyarlılık

Bilinen veya bilinmeyen sebeplerle, bazı maddelere bazı hayvanlar ileri derecede duyarlıdır ;

Kobay, gerbil, hamster ve tavşanlar; Penisilinler ve makrolidlere,

Atlar; Tetrasiklinler ve levamizole, Hindiler; Salinomisine,

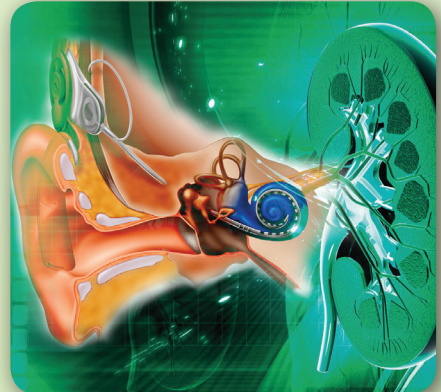
Balıklar; Piretroidlere, Kuş ve kediler; DDT'ye,

Özellikle at ve ötücü kuşlar; İyonor antibiotiklere,

Collie ırkı köpekler; Avermektinlere duyarlıdır.

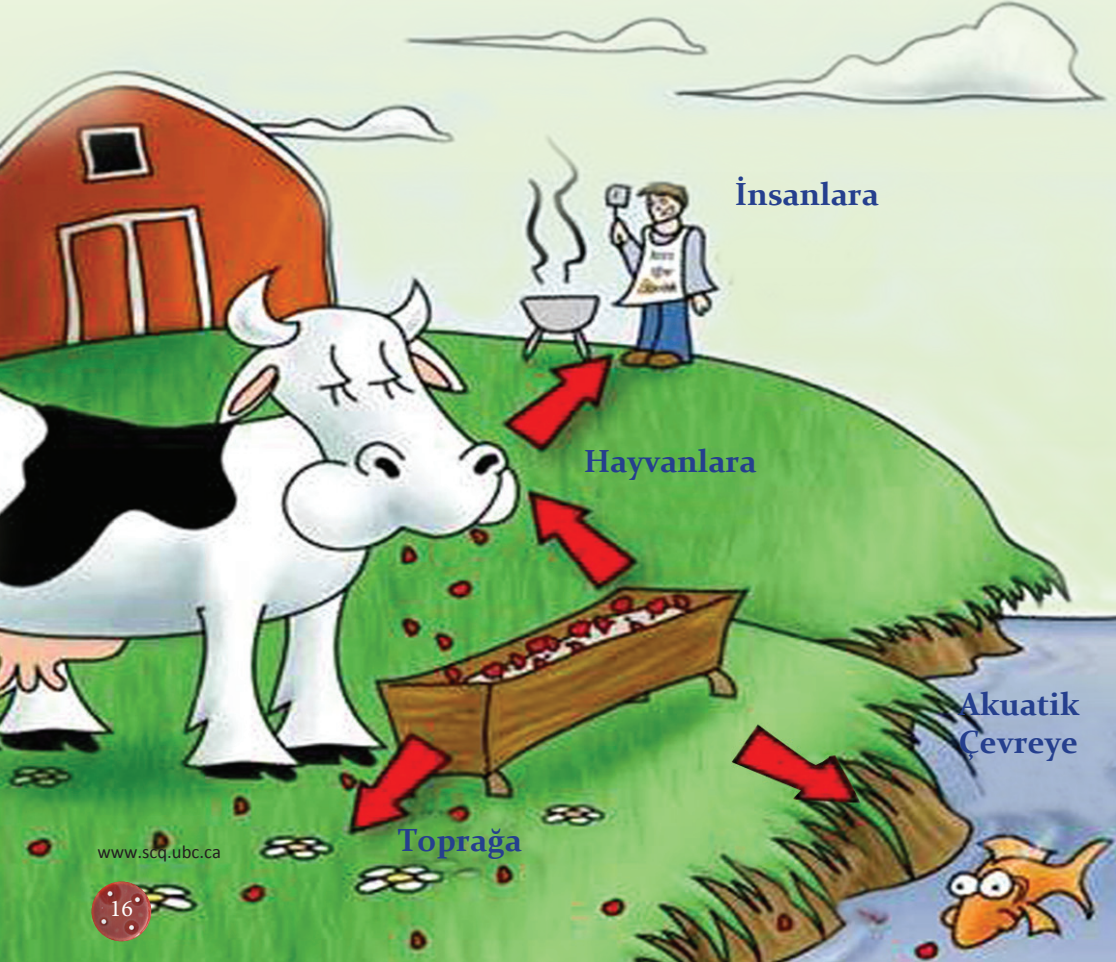
Doku ve organ hasarı

Aminoglikozidler böbrekler ve iç kulak (işitme ve denge organı) için çok zehirlidirler; bu sebeple, çok dikkatli kullanılmalıdırlar. Grizeofulvin, sefaloridin ve polimiksinler böbrekler; Polimiksinler sinirler; Kinolonlar kırdak doku; Karbontetraklorür karaciğer için oldukça zehirlidir.



Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

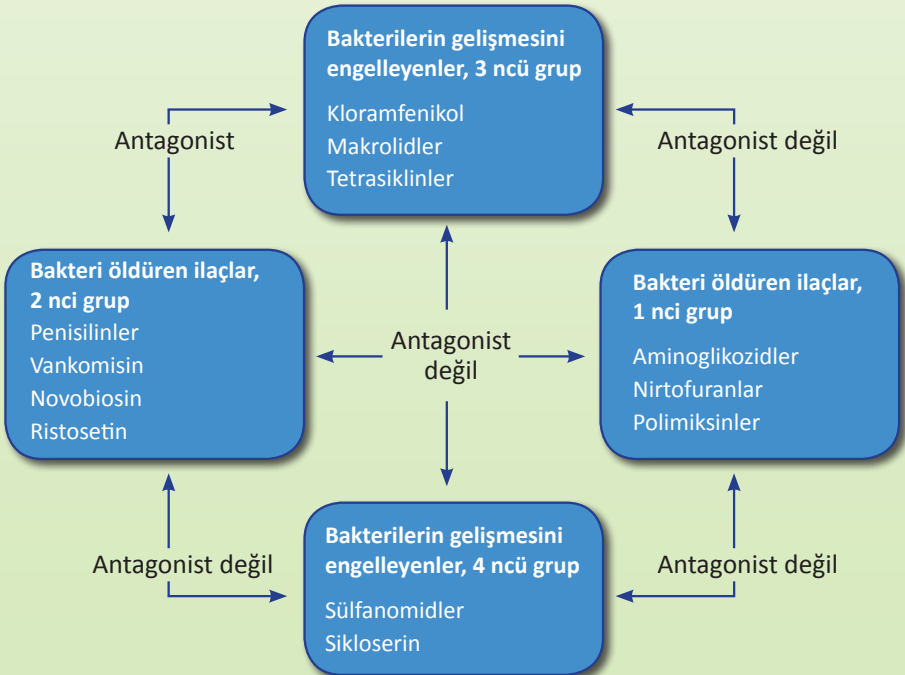
1. Dirençli Mikroorganizma Suşları Ortaya Çıkabilir
2. Gıdalarda İlaç Kalıntıları
3. Bağışıklık Sistemi Etkilenir
 - Baskı şeklinde
 - Uyarı şeklinde
4. İlaçların Doğrudan Etkileri Mevcuttur
5. İlaç Alerjisi
6. Endotoksik Şok
7. Müsbet Comps Testi



Antibiyotik Karışımları

Birden çok bakterinin işe karıştığı veya büyük dozlarda ilaç verilmesinin gerektiği ama ayrı ayrı istenmeyen etkileri sebebiyle verilemediği durumlarda ya da aynı yönde etkileşmenin istendiği hallerde, iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılmasına gidilir. İki veya daha fazla sayıdaki ilaç arasında uygun bir karışımın seçilmesi ilaçlar arasındaki etkileşmenin iyi bilinmesiyle mümkün olabilir. Etkileşme, etken yanında, hasta için de son derece önemlidir. Antibiyotiklerin etki şekli

ve spektrumu bilindiğinde, herhangi iki ilacın birlikte kullanılması ile elde edilecek etkinin hangi nitelikte olabileceği önceden değerlendirilebilir. Antibiyotikler arasındaki etkileşmeye ilişkin ayrıntılı ve fazla sayıda bakteri türünü kapsayan çalışmalara dayanan bir şema 1961'de Manten ve Wisse tarafından yapılmıştır. İncelenen bakteri türü veya suşlarından %90 ve fazlasının ilaç karışımlarına karşı davranışı bu şemaya uyar; buna göre antibiyotikler 4 gruba ayrılmıştır.



Antibiyotik Karışımları

1. GRUP:

Genel etkili-bakterileri öldürenler:

Aminoglikozidler, polimiksinler, basitrasin, nitrofuranlar.

2. GRUP:

Özel etkili-bakterileri öldürenler:

Penisilinler, sefalosporinler, novobiosin, vankomisin, ristosetin.

3. GRUP:

Çabuk etkili-bakterilerin gelişmesini engelleyenler:

Tetrasiklinler, makrolidler, fenikoller.

4. GRUP:

Yavaş etkili-bakterilerin gelişmesini engelleyenler:

Sülfonamidler, sikloserin.

- Aynı gruptan ilaçlar arasındaki karışımlar antagonist etkili değildir.
- Birinci gruptaki ilaçlardan birisi diğer gruptakilerle karıştırılırsa, genellikle antagonistik etkileşme oluşmaz; bu tür karışımlarda bakterileri öldürerek etkiyen ilaç etkili durumdur ve bazen sinerjistik etkileşme ortaya çıkabilir.
- İkinci gruptan bir ilaçla 3üncü gruptaki bir ilaç birlikte kullanılırlarsa, bakterilerin gelişmesini engelleyen ilacın (zayıf etkili ilaç) etkisi belirgin durumdur, 2nci gruptaki ilacın etkisi engellenir; bu sebeple, anılan 2 grupta bulunan

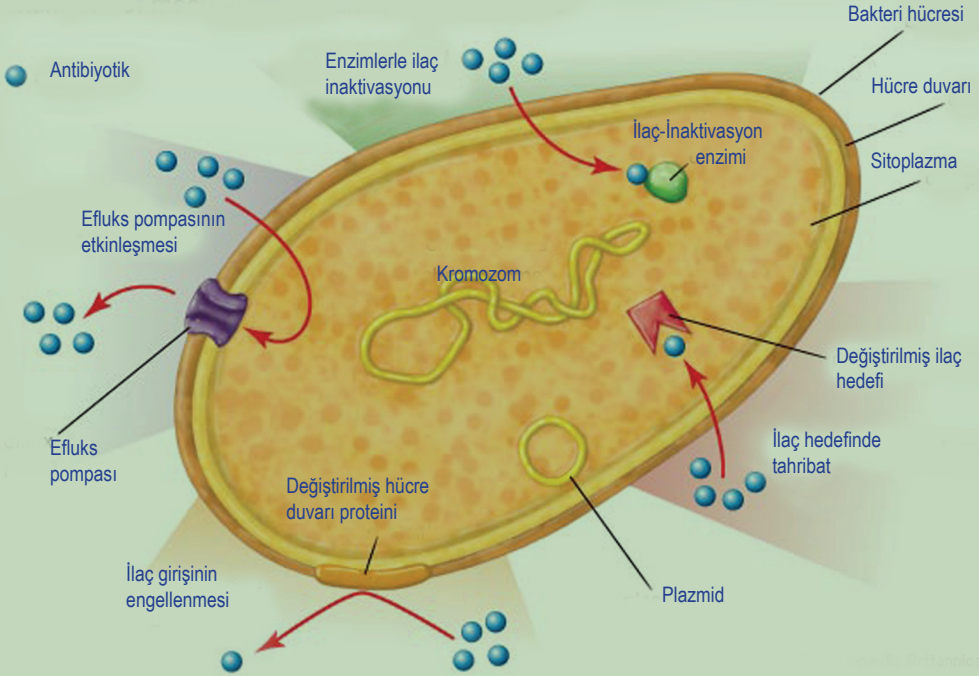
ilaçlar arasında karışıma baş vurulmamalıdır.

- İkinci ve 4üncü gruptaki ilaçlar arasında antagonistik etkileşme oluşmaz ve bakterileri öldürerek etkiyen ilacın etkisi baskın durumdur; bazen, aralarında sinerjistik etkileşme görülebilir.
- Dördüncü gruptaki ilaçlar diğer gruptakilerin hepsiyle birlikte kullanılabilirler.
- İkinci grupta bulunan ilaçların etkisi bakteri hücrelerinin hızla çoğaldığı dönemde ortaya çıktığı için, etkileri bakteri hücrelerinin gelişmesini engelleyen çabuk etkili ilaçlar tarafından engellenirken, yavaş etkili olanlar ile önlenmez.

Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç

➤ Direnç bakteri ve diğer mikroorganizmaların bir özelliği olup, genel anlamıyla onların ilaç (antibiyotik) tarafından etkilenmemesi demektir. Klinikte kullanılan anlamıyla direnç, patojen mikroorganizma veya suşun, kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana ge-

tirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesi demektir. Direnç **doğal ve kazanılmış** (mutasyonel ve aktarılabılır) direnç diye ikiye ayrılır. Bir ilaca dirençli olan bir bakteri türü benzer yapı veya etki şekline sahip diğer bir ilaca da dirençli olabilir. Bu olay da **çapraz direnç** olarak bilinir.

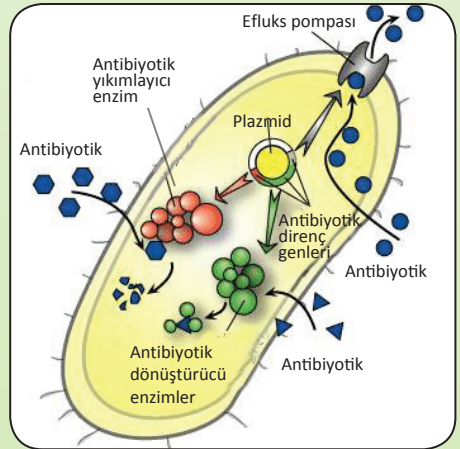


Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç

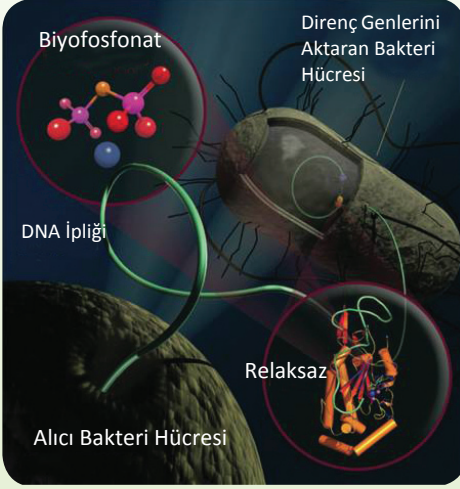
➤ Bazı bakteri türleri belli bir ilaca doğal olarak dirençli olabilirler; bu durum **doğal direnç** diye bilinir. Bu olayın temelinde mikroorganizmaların metabolik olarak inaktif fazda bulunması veya ilacın etki mekanizmasına uygun hedef yapıların bulunmaması durumu vardır. Bu duruma örnek olarak hücre duvarı olmayan Mycoplasma türlerinin beta-laktam antibiyotiklere olan direnci ve Mycoplasma türlerinin kalsifiye odaklarda metabolizması yavaşlamış olarak uzun süre canlı kalabilmesi ve bunun sonucunda ilaçlara dirençli olması verilebilir. Direncin ikinci şekli **kazanılmış direnç**dir. Burada bakteri popülasyonunun antibiyotik ile ilk temasa gelişinde, ilaç bakteriler üzerinde etkilidir; ancak, temas süresi boyunca veya yinelenen temaslarda sırasında bakteri popülasyonunda ilacın antibakteriyel etkisine karşı direnç gelişir. Hemen her antimikrobik ilaca karşı er-geç direnç gelişebilir. Direnç gelişmesinin göstergesi, ilacın o mikroorganizmadaki minimum inhibitör konsantrasyon ve minimum bakterisid konsantrasyon değerlerinin giderek yükselmesidir. Bundan dolayı, başlangıçta belirli bakte-

rilere karşı oldukça düşük yoğunluklarda etkili olan bir antibakteriyel ilaç, kısa veya uzun bir süre sonra, aynı bakteri türüne karşı, bu yoğunluklarda etkisiz kalabilir.

➤ Bir antibiyotik çeşidine karşı duyarlılığını kaybeden bakteri türü, buna yakın kimyasal yapıda olan veya farklı yapıda fakat benzer etki mekanizmasına sahip olan diğer bir antibakteriyel ilaca karşı da direnç kazanabilir. Bu olaya **çapraz-direnç** adı verilir. Örneğin, oksitetrasiklin'e direnç kazanan bir bakteri bu maddeye benzer kimyasal yapıya sahip tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklin'e karşı da direnç kazanmış olur; ayrıca tetrasiklinlere direnç kazanmış gram-negatif bakteriler, benzer



Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç



bir antibakteriyel etki mekanizmasına sahip olan kloramfenikol'a da genellikle direnç gösterirler. Bakterilerin birden fazla ilaca direnç kazanmasının diğeri bir şekli de **çoklu (multiple) direnç**dir. Bu durum bakterilerin, yapısı ve antibakteriyel etki mekanizması farklı birçok ilaca karşı kazandığı direnç durumudur. Çoklu direnç, genellikle bakterinin kromozomlarında ve özellikle plazmidlerinde birden fazla türde direnç geninin bulunmasına bağlıdır; örneğin dirençli Enterobacteriaceae türlerinde 10 veya daha fazla antibakteriyel ilaç çeşidine karşı direnç oluşmasına yol açan genleri taşıyan plazmidlerin varlığı gösterilmiştir.

➤ **Kazanılmış direnç**, bakterinin kromozomlarında oluşan mutasyon sonucu veya bakterinin ortamdan ya da diğeri bakterilerden, transdüksiyon, transformasyon ve konjügasyon olaylarından biri vasıtasıyla, direnç yapan gen paketini alması (yani R plazmidleri veya transpozonlar aracılığı ile olan direnç) sonucu meydana gelir.

➤ **Kromozomal Mutasyonla Olan Kazanılmış 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. Kromozomal mutasyonla olan kazanılmış direnç, bir aşamada veya çok aşamada oluşabilir:

- **Bir aşamalı mutasyon**: Antibakteriyel ilaçla bir veya birkaç temastan sonra birden ve ileri derecede bir direnç oluşur. Buna **streptomisin-tipi direnç** adı da verilir. Streptomisinle sağaltıma başlanmasını takiben 3-4 gün gibi kısa bir süre içinde dirençli suşlar ortaya çıkabilir.
- **Çok aşamalı mutasyon**: Direnç yavaş olarak, derecesi gittikçe artan bir biçimde oluşur. Buna

Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç

penisilin tipi direnç de denir. Bu tipteki direncin gelişmesi için DNA molekülünde farklı yerlerdeki genlerde birbirini izleyen bir dizi mutasyon olayının meydana gelmesi gerekir. Penisilinlere ve tetrasiklinlere karşı bu tip direnç oluşabilir.

- **Aktarılabılır direnç (R Plazmidleri ve Transpozonlar Aracılığı ile Olan Direnç):** Plazmidler, ekstrakromozomal genetik elemanlar olup, sirküler yapıda çift zincirli DNA molekülleridir. Bakterilerde dirençliliği sağlayan genleri taşıyan bu plazmidlere **direnç plazmidleri (direnç faktörü, R plazmidleri)** adı verilir. Transpozonlar, direncin taşınmasında rol oynayan diğer bir özel DNA parçasıdır. Bunlar hem kromozomal DNA üzerine, hem de plazmidler üzerine sokulabilen daha ufak ve hareketli DNA parçacıklarıdır. Transpozonlar, plazmiden-plazmide, plazmiden-kromozoma kolayca atlayabildiklerinden, bakteri topluluklarında direnç materyalinin hızla yayılmasına yol açarlar. Plazmidlerin başka hücreden veya ortamdaki hücreye transferinde rol oynayan mekanizmalar:

- **Transdüksiyon:** Bakteriyofajlar direnç plazmidinin taşıyıcılığını

yaparlar. Bakteri içine giren bakteriyofaj onun direnç faktörünü, kendisinin viral protein kılıfı içine alır ve bölünerek plazmidin kopyasını içeren çok sayıda yavru bakteriyofaj oluşturur. Sonuçta bakteri hücresi patlar ve ortama R faktörü içeren yüzlerce yeni bakteriyofaj saçılır. Bunlarda aynı veya farklı türden diğer bakterileri infekte ederler ve onları da dirençli duruma getirirler.

- **Konjugasyon:** Dirençli bakteri, duyarlı bakteriyle sitoplazma köprüsü oluşturur ve R faktörlerinden biri duyarlı hücreye geçer ve onu da dirençli yapar.
- **Transformasyon:** Bakterinin parçalanması sonucu açığa çıkan R faktörleri veya DNA kırıntıları etraftaki duyarlı bakteriler tarafından alınır ve bu bakteriler dirençli duruma geçerler.



Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişiminin Önemi

➤ Genellikle kullanılan antibiyotiklere dirençli olan bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar, 21inci yüzyılda büyük bir sağlık problemi olmuştur. 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. Beşeri hekimlikte ayakta tedavi edilen hasta kliniklerinde, hastaneye yatırılan hastalarda ve gıda sanayisinde antibiyotiklerin gelişigüzel ve uygunsuz kullanımı, antibiyotik direncine yol açan en büyük faktördür. Son yıllarda, dünyanın farklı bölgelerinde insan için kullanılan ruhsatlı yeni antibiyotiklerin sayısı, yakın geçmişten daha düşüktür. Buna ek olarak, antibakteriyellerin araştırılması ve geliştirilmesi alanında çok az yenilik olmuştur.

➤ Antibiyotiklere dirençli bakteriler bir yandan kendisine önceden etkili ilaçların etkinliğini ve sağaltımın yararlılığını azaltırken, bir yandan da hayvandan hayvana veya hayvandan insana geçen hastalıkların yaygınlaşmasına yol açarlar, bu yönden konu halk sağlığı bakımından da çok önemlidir. Antibiyotiklere karşı bakterilerde direnç oluşmasının hekimlik pratiği yönünden bazı sakıncaları vardır. Bunların en önemlisi alışılmış ilaçlarla yapılan tedavinin başarısız kalmasına neden olma-



Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişiminin Önemi

sı durumudur. Ayrıca, bu durum mortaliteyi de artırabilir. Alışılmış doz etkin olmadığı için dozun artırılmasına ve tedavi süresinin uzamasına yol açabilir; sonuçta hastada yan etki olasılığı artabilir ve tedavinin parasal maliyeti yükselebilir. Henüz direnç oluşmamış, pahalı ve bazen de daha toksik olan yeni ilaçların kullanılmasını veya kombine ilaç kullanılmasını gerektirebilir; bu da tedavinin maliyetinin artmasıyla sonuçlanabilir.

➔ Modern üretim uygulamalarında, antibakteriyel ilaçlar; tera-

pötik, metaflaktik, profilaktik ve gelişmeyi artırıcı madde olarak kullanılabilir. Son yıllarda, evrensel mikrobik sağlık tehditleri (bioterörizm, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve kuş gribi), antibakteriyel dirençten çok daha fazla politik ve kamu dikkati çekmiştir. Bioterörizm ve SARS tarafından ortaya atılan akut görünür tehlike, uluslararası önlemlerin düzenlenmesine neden olmuş ve hastalık önleme ve kontrolü için Avrupa'da bir merkezin oluşturulmasını hızlandırmıştır (ECDC, The European Centre of Disease Prevention and Control).

Antibiyotik Direncin Kontrol Altına Alınması



➔ Bakterilerin direnç kazanması olasılığını azaltmak için antibiyotik ilaçları kullanırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Eğer infeksiyon etkeni ilaca duyarlı ise veya duyarlı olacağına inanılıyorsa ilaç kullanılmalıdır. İlaç yeterli dozda ve mümkün olduğu kadar kısa bir süre uygulanmalıdır. Etkisiz dozda veya gerektiğinden daha uzun bir süre ilaç verilmesi, bakterinin direnç kazanmasını kolaylaştırabilir. İlaç uygulamadan önce hastalardan izole edilen bakteri ile duyar-

lık testleri yapılarak bu testlerin sonucuna göre, kullanılacak ilaç saptanmalıdır. Bölgedeki çeşitli bakterilerde direnç prevalansı iyi bilinmelidir; bu amaca yönelik araştırmalara önem verilmelidir. Mümkün olduğu kadar dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Bazı ilaçlar hayvanlarda çoğu zaman infeksiyon tedavisi için değil, büyümeyi hızlandırmak için genellikle yeme veya içme suyuna katılarak kullanılır. Bu nedenle profilaktik amaçla antibakteriyel

Antibiyotik Direncin Kontrol Altına Alınması

ilaç kullanımı hayvanlarda, insanlardakinden daha sık yapılır. Bu amaçla, insanda terapötik değeri olan antibiyotik ilaçlar ve bu ilaçlarla çapraz-direnç ilişkisi gösteren ilaçlar kullanılmamalıdır.

➤ Antibiyotik direnci kontrol altına almak için bazı stratejik konulara önem göstermek gerekir. Antibiyotik direncin izlenmesi için, **antibiyotik direncin aşamaları ve eğilimlerinin belli coğrafik alanlarda belirlenmesi gereklidir.** Bu bilgiler, uygun antibiyotik ilaçların sağlanması, yeni direnç mekanizmaların zamanında ortaya çıkarılmasında ve izleme müdahalelerinde kullanılabilir. Antibiyotiklerin kullanılması direncin ortaya çıkmasıyla temelden ilgilidir ve dirençten tamamen korunmak mümkün değildir. **Etkili kullanım,** antibiyotik tüketiminde azalmayı ima etmez ama antibiyotiklerin fazla veya az kullanımından korunur. Bu yol, antibiyotiğin ömrünü uzatabilir ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ya da antibakteriyel dirençle mücadele için yeni yaklaşımların uygulanması için daha fazla zaman kazanılmasında etkili olabilir.

➤ Antibiyotiklerin etkili kullanılmasında önemli hususlardan biri de **reçeteye** yazılmalarıdır. Antibiyotiklere direnç ile ilgili toplumda fazlaca bir bilgi birikimi sözsü değildir. Bu amaçla toplumun ve bu konuyla ilgileneceklerin uzman kişiler tarafından **bilgilendirilmesi** önemlidir. **Enfeksiyonların kontrolü** antibiyotik direncini frenleyen çok önemli bir unsurdur. Antibiyotiklerin doğru kullanımını antibiyotik dirençli bakterilerin yayılmasını ve ortaya çıkmasını azaltırken, enfeksiyon engelleme önlemleri bakterilerin (antibiyotik-dirençli) yayılmasını kontrol altına almada ana etkindir.

➤ Son on yıllık zaman periyodunda pazarlanan yeni antibiyotiklerin çeşitliliği de önemli bir konudur. Bu antibiyotiklere karşı direnç kolaylıkla oluşur, çünkü onların yapısal özellikleri aynı sınıftaki eski antibiyotiklerden ileri gelir. Yeni antibiyotiklerin yokluğu gelecek dönem içerisinde uluslararası ölçekte önemli ölçüde tehdit oluşturacaktır, çünkü büyük ilaç şirketleri antibiyotik geliştirme alanlarından çekilmektedirler. Bu kaygı verici olayın birçok sebebi vardır. Yeni bir antibiyotiğin geliş-

Antibiyotik Direncin Kontrol Altına Alınması

tirilmesinin maliyeti yaklaşık 500 milyon Avrodur, 10-15 yıl süreyi gerektirmektedir; bununla birlikte kısa bir periyotta hedeflerine karşı faaliyette bulunur ve direnç gelişimine de eğilimlidir. Buna ek olarak, yeni ilaçlar kullanımları için oldukça kısıtlayıcı politikalarla yüz yüzedir.

↘ Veteriner hekimlikte kullanılan ilaçların ve özellikle de antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir. Antibiyotiklerin, bilinçli kullanıldıklarında enfeksiyonlarla mücadelede olağanüstü katkılar sağlayan, aksi durumda ise ağır yaralanmalara ve bazen de ölümlere yol açabilen silahlar oldukları kabul edilir. Penisilinlerle tedavi sürecinin başlamasını takiben yaklaşık otuz yıl sonra bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden bahsedilmeye başlanmıştır. Günümüzde ise halen bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi önemini korumaktadır ve önümüzdeki yıllarda da önemini devam ettirecektir. Antibiyotiklerin uygun kullanılmaları için bazı prensiplere dikkat edilmesi gerekir; bunlardan başlıcaları; antibiyotikler kısıtlı ve dönüştürümlü olarak kullanılmalı,

antibiyotik kullanımı eğitimi verilmesi, ilaç firmaları denetlenmeli, antibiyogram yaparak doğru antibiyotik seçilmeli, antibiyotiklere karşı direnç durumu belirlenmelidir. Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önlenmesinde alınması gereken önlemlerden biri de, bazı antibiyotiklerin rezerv olarak saklanmalarıdır. Sonuç olarak doğru ilaç kullanımı için sağlık mensuplarının eğitim kaliteleri artırılmalı, bilgileri periyodik hizmet içi eğitim programlarıyla güncelleştirilmeli ve bilgilendirmenin kontrolü de periyodik olarak yapılmalıdır. Bilinçsiz ilaç kullanımı hakkında halk da bilgilendirilmelidir. Özellikle medya aracılığı ile halkın kontrolsüz ilaç kullanımı konusunda eğitilmesi gerekir.



Antibiyotiklere Karşı Alternatifler ve Karma Hastalık Kontrol Programları

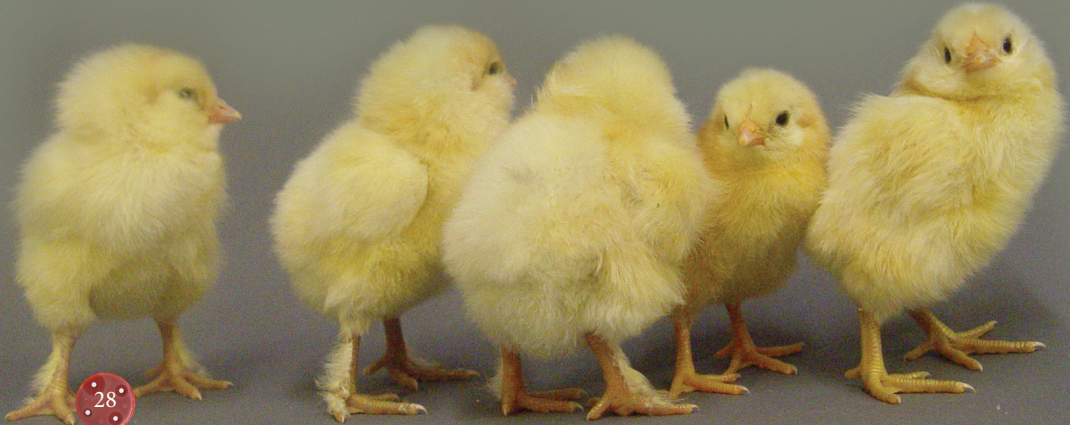
- Antibiyotik kullanma ihtiyacının azaltılması bakımından sistematik koruyucu uygulamaların geliştirilmesinin önemi özellikle ifade edilmelidir.

Koruyucu hekimlik, sağaltımdan daha önemlidir.

- Besi hayvanlarında antibiyotik kullanımı düşünülürken;

Hijyen ve dezenfeksiyon işlemleri, biyogüvenlik, sürü yönetimi, aşılamalar da göz önünde tutulmalıdır.

- Bu kontrol programlarındaki antibiyotik kullanımı düzenli olarak değerlendirilmeli ve etkinliğine bağlı olarak kullanımın azaltılması ya da durdurulması düşünülmelidir.



Kaynaklar

- Booth,N.H., McDonald,L.E. (2001). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th Edition. Iowa State Press. A Blackwell Publishing Comp. Ames. Iowa. US.
- Brander,G.C., Pugh,D.M., Bywater,R.J. (1982). Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th Edition, Bailliere Tindall, London.
- Ekici,H., Yarsan,E. (2008). Antibiyotiklere direnç ve dirençliliğin boyutlarının çok yönlü değerlendirilmesi. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi. 8(3-4):85-93.
- Gilman,A.G., Rall,T.W., Nies,A.S., Taylor,P. (1992). Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Edition. McGraw-Hill, Inc. NewYork.
- Kaya,S. (2007). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Cilt 2, Baskı 4. Medisan Yayın Serisi: 65. Ankara.
- Kayaalp,O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12nci Baskı. Pelikan Yayıncılık, Ankara.
- Yarsan,E. (2011). Kemoterapötikler. Alınmıştır: Temel Farmakoloji ve Toksikoloji. Sf:82-97.Ed. S.Kaya. T.C.Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2245. Açıköğretim Yayını No:1244.



Sağlık İçin Gıda İçin Dünya İçin Veteriner Hekim

Hazırlayan

Prof.Dr. Ender YARSAN

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Başkanı
Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konseyi Üyesi



Türk Veteriner Hekimleri Birliği

Ehlibeyt Mah. Ceyhun Atf Kansu Cad. 1262.
Sokak, Aktaş Apt. No:1/2-3
Balgat - ankaya / ANKARA

Telefon: 0 312 435 54 15 / 0 312 430 66 57
Faks: 0 312 435 18 53

merkezkonseyi@tvhb.org.tr
www.tvhb.org.tr

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

Atmaca Sokak No.8/3 Dışkapı / ANKARA

Yazışma Adresi:
A.Ü. Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
06110 Dışkapı - ANKARA

vftd@vetfarmatoks.org.tr
www.vetfarmatos.org.tr