

Veteriner İlaç Kullanımında Temel İlkeler ve Küçük Hayvan Kliniklerinde Antibiyotik Kullanımı

Prof.Dr.Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
26 Ekim 2013 - ANKARA



Ruhsatlı Müstahzar

- **2013 Yılı (Mayıs) : 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
 - Antiprotozoon: 72
 - Antiseptik: 15
 - Antifungal: 14
 - Homeopatik: 16



www.gkgm.gov.tr

[illegible]

Hayvan türü / ruhsatlı ilaç (Mayıs 2013)

Hayvan Türü / İlaç Grubu	Ruhsatlı	Antibakteriyel	Antelmintik	Anestezik	Antiseptik	Hormon	Vitamin, mineral, aminoasit
Sığır	1171	571	74	4	10	62	334
At	670	155	12	12	7	44	242
Kedi - Köpek	476	172	37	16	7	25	158
Koyun - Keçi	437	136	150	3	8	25	296
Kanatlı	147	68	12	1	3	-	90
Balık	44	38	-	-	-	-	-
Arı	27	-	1	-	-	-	3

Kedi/Köpek İlaç Grupları (Mayıs 2013)

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



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

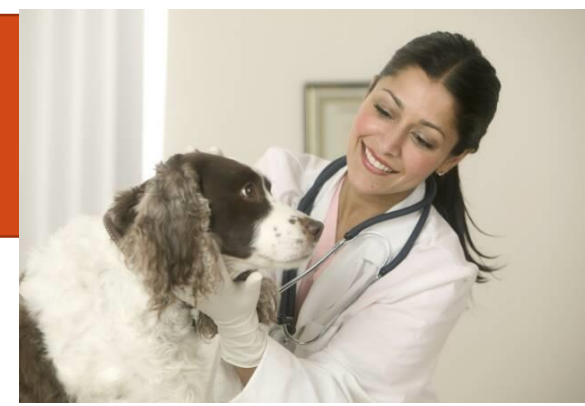
Veteriner İlaçlarının Kullanım Amaçları

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/uyarılabilir
 - Dirençli suşlar (bakteri, parazit gibi) ortaya çıkabilir
 - Gıdalarda kalıntı



Veteriner Hekimin Sorumlulukları (Bilinçli ve Güvenli İlaç Kullanımı)



Etkin Tedavi - Gıda Güvenliği

- 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

Veteriner Hekimin Sorumlulukları (Bilinçli ve Güvenli İlaç Kullanımı) ...

- Hastalığın **doğru tanısı** ve **doğru ilaç** seçimini takiben hekim ilacı **zamanında kullanmalıdır**. Bunun için de Hekim; ilacın etkisi, emilmesi ve atılması, bunları değiştiren faktörler, kullanım yerleri ve kullanılmaması gereken durumlar, yan ve zehirli etkileri, doz ve kullanım kısıtlamasıyla ilgili bilgilere sahip olmalıdır.
- **Farmakolojik yönden inert** olmadıkça mutlak anlamda güvenli bir madde yoktur. Bu nedenle, ilaç kullanımıyla ilgili olarak yarar ve zarar durumu iyi değerlendirilmelidir.
- Veteriner hekim hasta hayvanları sağlamlardan ayırmalı ve mümkünse **bireysel olarak tedavi** etmelidir.
- Tanıyı takiben ilaç, **veteriner hekimin kendisi tarafından** veya nezaretinde uygulanmalıdır. Bu kapsamda ilacın **prospektüsünde belirtilen doz ve doz aralığında** kullanılması esas alınmalıdır.

Veteriner Hekimin Sorumlulukları (Bilinçli ve Güvenli İlaç Kullanımı) ...

- Veteriner hekim **kontROLSÜZ ve SINIRSIZ ilaç kullanmaktan kaçınmalıdır**. Bu durum ilaç israfı yanında besin maddeleri ve çevrenin kirlenmesine, bakteri, protozoa, böcek, iç parazitler gibi zararlılar arasında ilaca **dirençli** suşların ortaya çıkmasına yol açacaktır.
- Hayvanlar için **koruyucu uygulama programları** yapmak; iyi bakım ve besleme uygulamalarının hayvanların hastalıklara yakalanma sıklığını azaltacağı yönünde bilgiler vermek de veteriner hekimin görevleri arasındadır.
- İlaçların **prospektüs veya etiketlerinde**, yararlı etkileri yanında, kullanım kısıtlaması diye bilinen yan etkileri, doz aşımı halinde zehirli etkileri, etkileşmeler, kullanılmaması gereken durumlar, doza-bağlı olarak hayvanların kesim öncesi bekletme, süt, yumurta, bal gibi besinlerin tüketilmeme sürelerini gösteren **bilgiler bulunmalıdır**. Bu değerlendirmeler yetkili kurum tarafından oluşturulmalı ve sürekli izlenmelidir.
- Reçetenin düzenlenmesi yanında, **ilacın yeterli dozda, doz aralığında ve süreyle uygun bir yolla verilmesi** için özel dikkat sarf edilmelidir.

Veteriner Hekimin Sorumlulukları (Bilinçli ve Güvenli İlaç Kullanımı) ...

- Veteriner hekim **sağaltım için gerekli olandan fazla ilaç temin etmemeli, vermemeli veya yazmamalıdır**. Böyle bir uygulama özgün ambalajın açılıp/kullanılması sonrasında artakalan ilacın bozulmasına veya hatalı kullanılmasına sebep olabilmektedir.
- Kullanım süresi dolmuş ilaçları kullanmaktan veya kullanılmasına fırsat vermekten kaçınmalıdır. **Miadi dolmuş ilaçlar**dan bazıları; oluşan zehirli metabolitleri vasıtasıyla tehlikeli duruma gelebilirler.
- Veteriner hekim bazen hastalığın sağaltımında kullanacağı **ruhsatlı ilaç bulmakta zorlanır veya bulamaz**. Böyle bir durumda mesleki bilgisi çerçevesinde, sorumluluğu kendisinde olmak üzere, o hayvan veya hastalık için yetkili kurumca onanmamış başka bir veteriner ilacı ya da onaylı ilacı kullanmak zorunda kalabilir. Bu durumda hayvanda önceden kestirilemeyen yan veya zehirli etkilere ve besinlerde ilaç kalıntılarına yol açılabileceği de düşünülmelidir. Bu sebeple, veteriner hekimler, özellikle besin değeri olan hayvanlarda olmak üzere, çok dikkatli inceleme ve değerlendirme yaptıktan sonra işe yarayacaksa böyle bir uygulamaya başvurmalıdırlar.

Veteriner Hekimin Sorumlulukları (Bilinçli ve Güvenli İlaç Kullanımı) ...

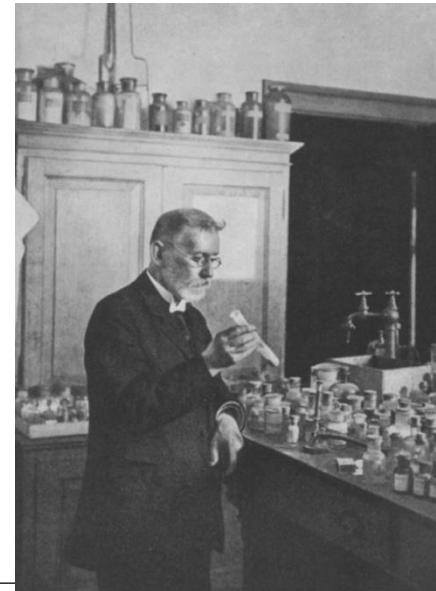
- Hekim besinlerde ilaç kalıntısından kaçınmak için, hayvan türü, yetiştirme amacı veya elde edilen besin çeşidine göre ilaç, formülasyon, uygulama yolu, doz, doz aralığı, doz sayısı gibi durumları göz önünde bulundurmalı ve **kalıntıya yol açabilecek uygulama hataları yapmaktan kaçınmalıdır**.
- Veteriner hekim/hayvan yetiştiricileri, kullanılan miktar, uygulama yolu, kullanılan hayvan, sağaltım süresi, alınan cevap, ilaç kullanılırken hayvanlarda karşılaşılan istenmeyen etkileri de kapsayacak şekilde, **kullandıkları ilaçların kayıtlarını tutmalıdır**. Bu kayıtlar belli bir süre saklanmalı ve istendiğinde yetkililerin denetimine sunulabilmelidir.
- İlaçlar **etiketinde belirtildiği şekilde saklanmalıdır**; bazı ilaçların nem, bazılarının ı ışık, bazılarının da ısıdan etkilendikleri ve etiketlerinde buna göre talimat bulunduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple, ilaçlar karanlık ve kuru bir yerde, buzdolabında ise donmaktan korunarak saklanmalıdır.
- Veteriner hekim, sağaltımın tamamlanmasını takiben kalan **ilaçları uygun ve güvenli bir şekilde bertaraf etmeli** veya ettirmelidir. Bu türden ilaçların etkinlik yanında, hasta yönünden ciddi güvenlik sorununa yol açabileceğini unutmamalıdır.
- Hekim, veteriner ilaçlarının **hasta hayvanlar ve uygulayıcı personel için de tehlikeli olabileceğini göz ardı etmemelidir**.

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

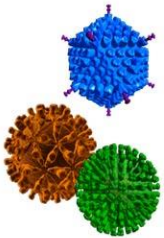
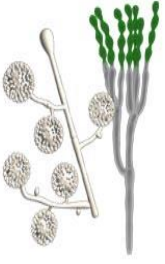
Kemoterapötik sağaltımda ana ilke

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

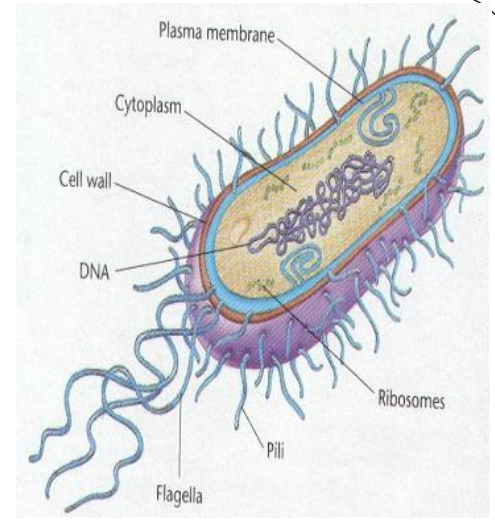


KEMOTERAPÖTİKLER

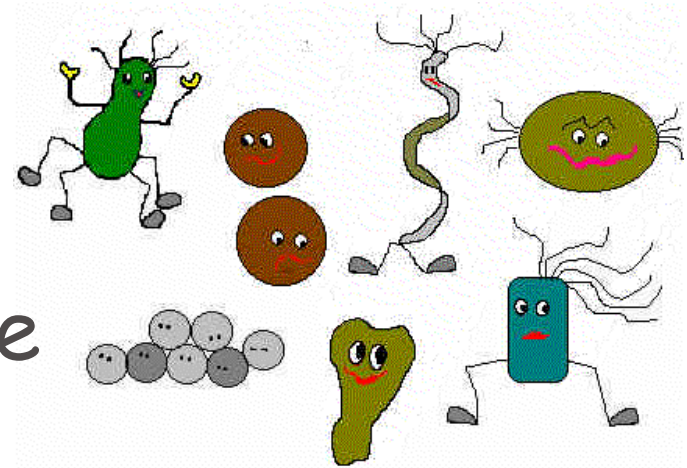
- Antibiyotikler (antibakteriyel ilaçlar),
- Antelmintikler,
- Protozoonlara etkiyen ilaçlar,
- Böceklere etkiyen maddeler,
- Mantarlara etkiyen ilaçlar,
- Antiseptik-dezenfektanlar,
- Virüslere etkiyen ilaçlar,
- Kanserin sağaltımında kullanılan maddeler



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 **Müreïn**
 1. Mukopolisakkaridlerin nükleotidlere dönüşmesi
 2. Disakkaridlerin oluşması ve polimerleşme
 3. Transpeptidasyon

Bakterilerin erimesi;

- **Müreïn 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 moleküllü 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

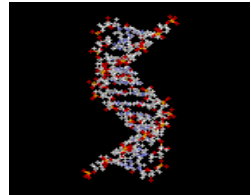
4 - Nükleik asit sentezinin inhibisyonu

- Memeli hücreleri için de benzer etki
- Kansere sağaltımında
 - *Aktinomisin, daunorubisin, doksorubisin*

Nükleik asit sentezinin inhibisyonu üç ana yolla olur;

- RNA polimerazın inhibisyonu
- DNA replikasyonunun inhibisyonu
- Nükleik asit analogu olarak

Fluorokinolonlar,
Metronidazol,
Nalidiksik asit,
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



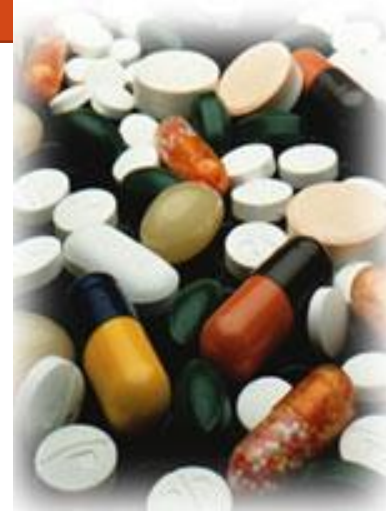
Antibiyotiklerin Biliçli Kullanımı

- İyi veteriner hekimlik uygulamalarında antibiyotiklerin biliçli kullanımı önemlidir.
- Hedef;
 - Antibiyotiklerin sağıaltıcı 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
- Verilme yolu- emilme
- Doğal engeller
 - *Bağırsak engeli, seröz zarlar, plasenta, göz, kan-beyin engeli*
- Atılma yolları
- Ekolojik faktörler
- Bağışıklık sistemi
- Hücre içine yerleşen bakteriler



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 **veriliş 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**.

Antibiyotik Kullanımını Etkileyen Faktörler ...

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** kanatılarda sindirim kanalından yine çok sınırlı şekilde emilir.

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

Plasenta: Normal olarak antibiyotikler plasentayı kolay geçerler 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 epitelinde **süte** geçer.

Antibiyotik Kullanımını Etkileyen Faktörler ...

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**.

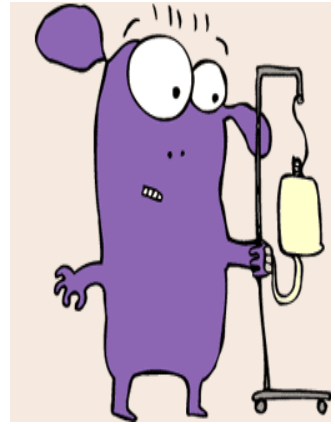
Ekolojik faktörler: Özellikle insan hekimliğinde, **geniş etki spektrumlu ilaç** veya ilaç karışımlarının kullanılmasıyla, sindirim kanalındaki hastalık yapıcı olmayan mikrofloranın kaybolması, bunların yerine hastalık yapıcı Staphylococcus, Proteus türleri, Clostridium türleri, mantar ve mayaların geçmesi 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 sağaltıldıktan 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.

Antibiyotik Sağaltımında Dikkat Edilecek 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 etkiyen ilaçların kullanılmasını gerekli kılar.
- Hastalıkların **tanısı mümkün olduğunca erken yapılarak, en etkili ilaç** şekliyle sağaltıma başlanmalıdır. Bakterilerin hızla çoğaldıkları döneme etkiyen ilaçlar yönünden olduğu kadar, hangi ilaca ne 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 anlaşırsa, antibiyograma gerek kalmaksızın da sağaltım uygulamasına geçilebilir.



Antibiyotik Sağaltımında Dikkat Edilecek Hususlar ...

- Bakterilerin tümünü veya önemli bir kısmını öldürebilecek ya da gelişmesini durdurabilecek ölçüde plazma ilaç yoğunluğu sağlamak için **başlangıçta ilaç büyük (hücum) dozlarda verilmelidir.**
- 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.



Antibiyotik Sağaltımında Dikkat Edilecek Hususlar ...

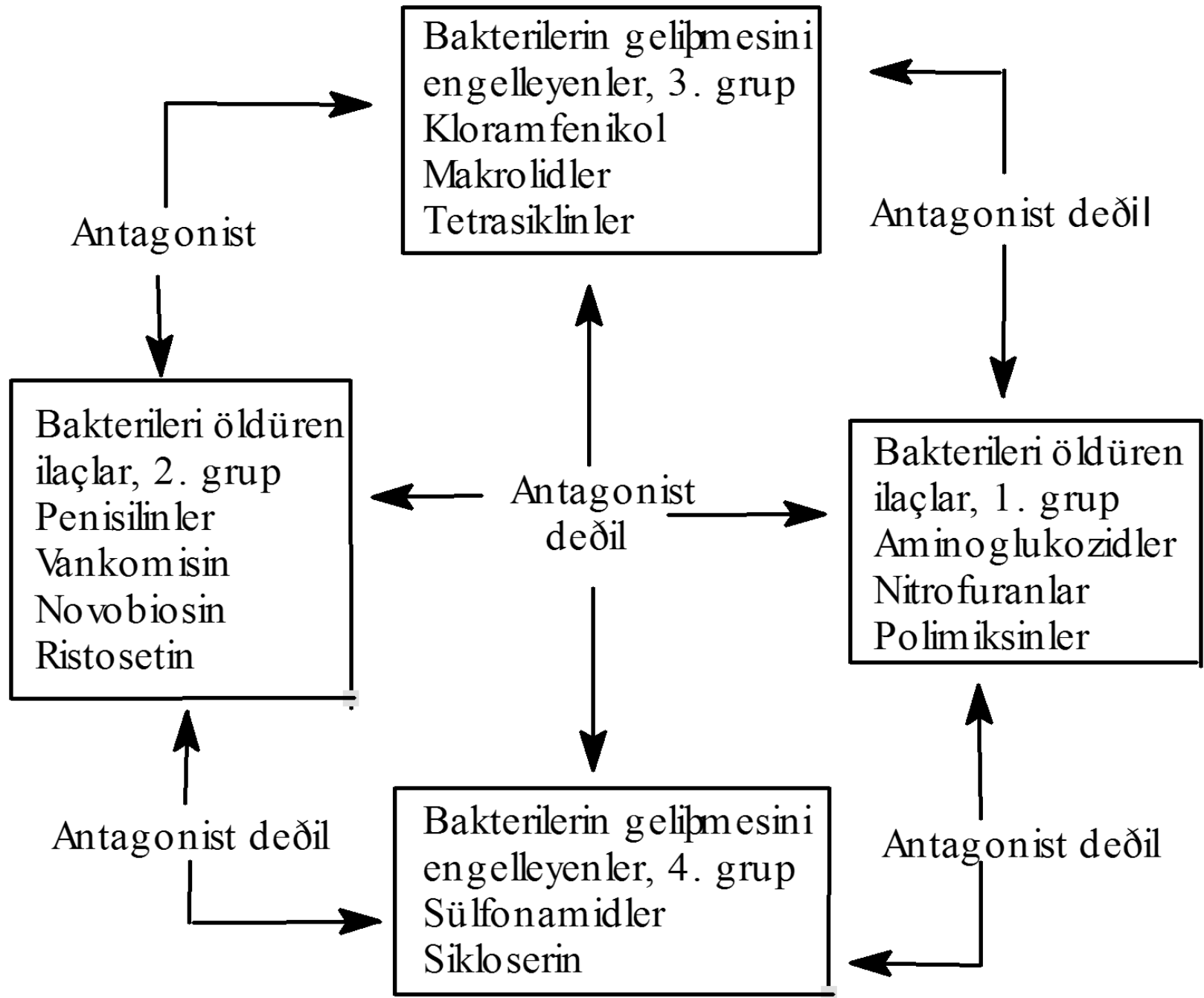
- Aynı bakterilerin sebep oldukları çeşitli hastalıkların sağaltımının mümkünde **tek ilaç**la yapılması; birçok bakterinin işe karıştığı olaylarda ya **geniş etki spektrumlu ilaçların** veya **ilaç karışımlarının** kullanılması tavsiye edilir.
- **In vitro etkili olan bir ilacın** (mikoplazmalara karşı sülfonamidler, aminoglikozidler, kloramfenikolde; *S.typhi*'ye karşı aminoglikozidler, tetrasiklinler, sefalosporinlerde olduğu gibi) **in vivo etkisiz** kalması veya yeterince etkili olamaması da söz konusudur.
- Kullanılacak ilacın **hastalık etkenine etkisinin güçlü, konakya istenmeyen etkisinin az** olması ve **kullanılmaması gereken durumların iyi bilinmesi** gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.



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 Polimiksinler
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

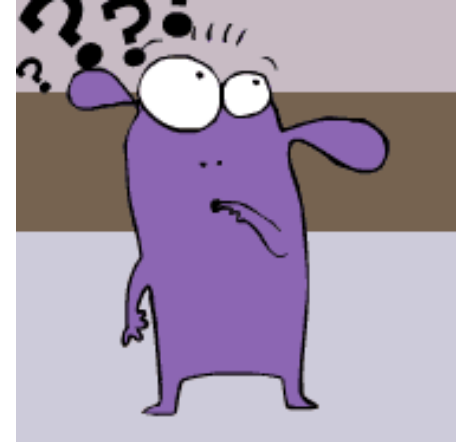
Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

- 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*



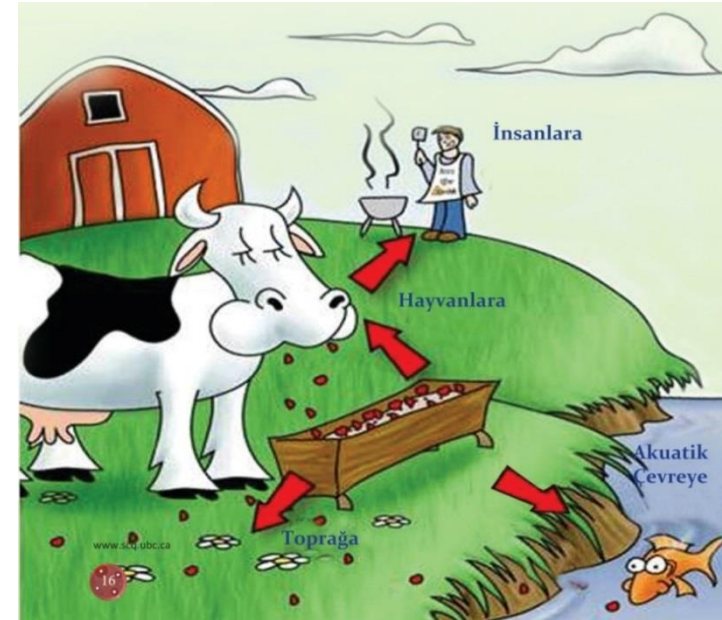
Antibiyotik Sağaltımında Başarısızlık

- 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



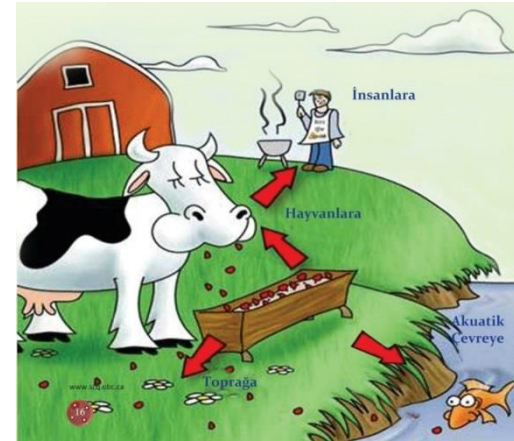
Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

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



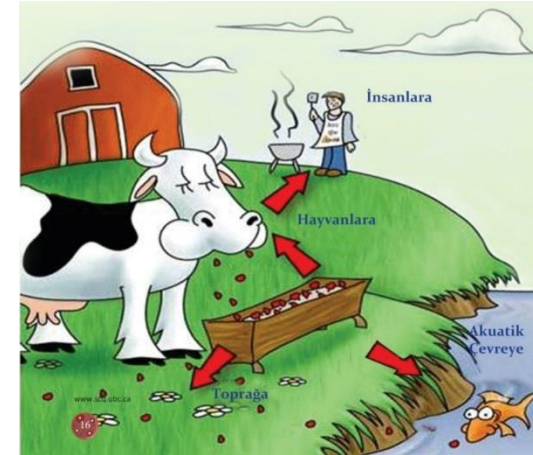
Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

- **İlaç alerjisi:** Tip I alerji diye de bilinen bu duruma, **özellikle beta-laktamlar** olmak üzere, antibiyotiklerin hemen hepsi de yol açabilir; **IgE tipi antikorların** (mast hücresi zarında bulunurlar) aracılık ettiği olay hafif bir deri döküntüsünden-anafilaktik şoktan ölüme kadar değişen şiddette ortaya çıkar. En ciddi alerjik tepkiye yol açan ilaçların başında penisilinler ve sülfonamidler yer alır.
- **Sinirsel bozukluklar:** **Aminoglikozidler**in kullanılması sırasında hastaların yaklaşık %1'inde işitme ve denge organlarında bozukluk şekillenir. Keza, **aminoglikozidler, linkozamidler, polimiksin, kolistin ve kapreomisin nöro-musküler kavşaklarda uyarı geçişinin bozulmasına; penisilinler, nalidiksik asit, sikloserin, etionamid ve kinolonlar çirpınmalara; izoniazid, sikloserin ve etambutol çevre siniri yangısına; kolistin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamidler, sülfonamid-trimetoprim karışımları ve nalidiksik asit paresteziye; izoniazid ve etambutol görme bozukluklarına** yol açabilirler. Bu istenmeyen etkilerin sıklığı %1 veya daha azdır.



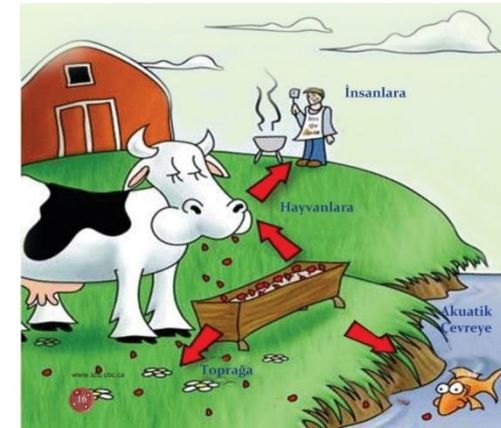
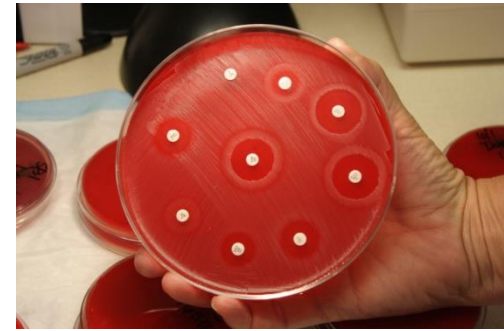
Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar ...

- **Mide-bağırsak kanalı bozuklukları:** Tetrasiklinler, sülfonamidler, kloramfenikol, sefalosporinler, ampisilin, izoniazid ve kinolonlar sindirim kanalı mukozasını irkilterek bulantı, kusma ve sürgüne yol açabilirler. Ayrıca, geniş etki spektrumlu ilaçlar süperenfeksiyona sebep olabilirler. Keza, antibiyotiklerin bağırsak florasını bozmaları sonucu K ve B vitaminlerinin sentezi azalabilir.
- **Böbrek bozukluğu:** Aminoglikozidler başta olmak üzere, polimiksinler, basitrasin ve amfoterisin B ile bir ölçüde sülfonamidler böbreklerde hasara yol açabilirler.
- **Karaciğer hasarı:** Eritromisin estolat, novobiosin, izoniazid, klortetrasiklin, triasetiloleandomisin, kloramfenikol gibi ilaçlar değişik derecede karaciğer hasarına yol açabilirler.
- **Kemik iliğinin baskı altına alınması:** Kloramfenikolun uzun süreyle kullanılması sonucu, tüm kan şekilli hücrelerinde ileri derecede azalmaya varabilecek ölçüde, kemik iliği baskısı oluşabilir.



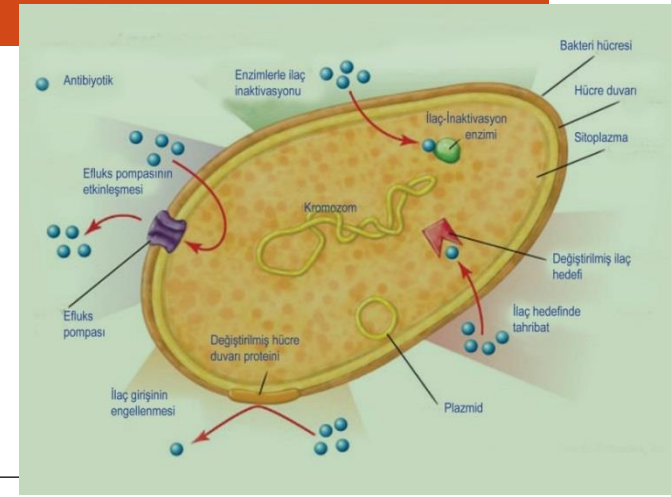
Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar ...

- **Endotoksik şok** (Herkheimer tipi tepkime): Özellikle ağır **Gram-negatif bakteriyel hastalıklarda**, antibiyotiklerle yüksek dozlarda sağaltıma başlanırsa, parçalanan bakterilerden açığa çıkan **endotoksinlerin** yol açtığı bir tepkime olan bu olay arteriyollerin daralması ve venüllerin genişlemesiyle seyreder, bu septik şok olarak da bilinir. **Kloramfenikolle tifo, penisilinle frengi, streptomisinle veba ve izoniazidle veremin sağaltımı sırasında** bu tip olaylar ortaya çıkabilir.
- **Antibiyotiklere direnç:** Antibiyotiklere maruz kalan bakteri toplulukları arasında ortaya çıkan dirençlilik durumu **veteriner ve beşeri hekimlikte en fazla ilgi toplayan konular arasındadır**. Bakteriyel direnç genel olarak bakterilerin ilaç tarafından etkilenmemesi anlamına gelir.



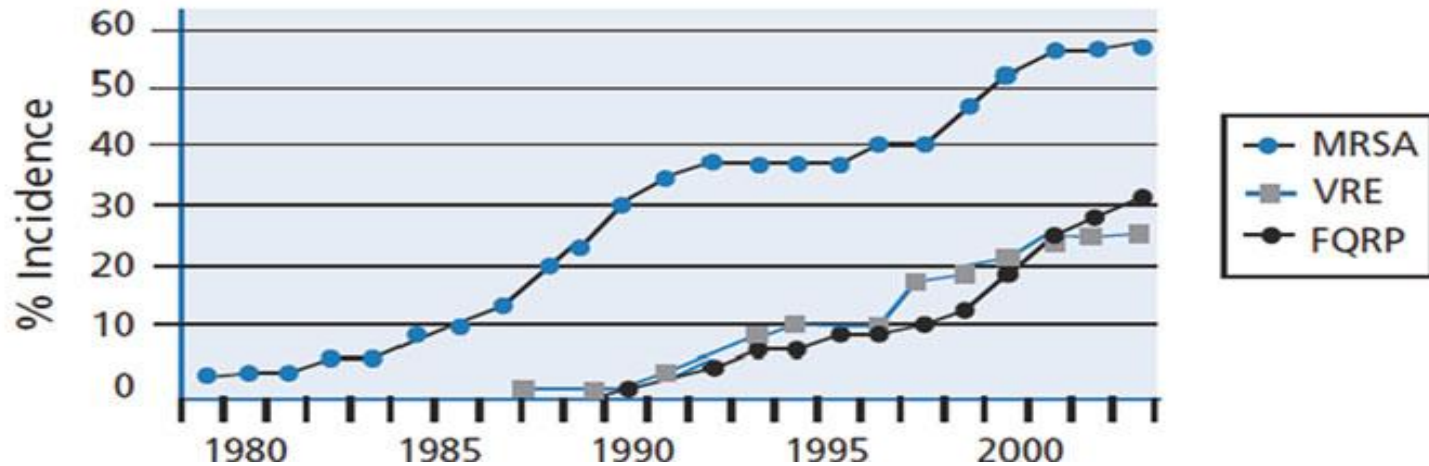
ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

- 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 - 2 milyon Antibiyotik dirençli bakteri enfeksiyonu ve 23 bin ölüm vakası



Antibiyotik Kullanımı Önemli

- 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. Enfeksiyonlarda 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

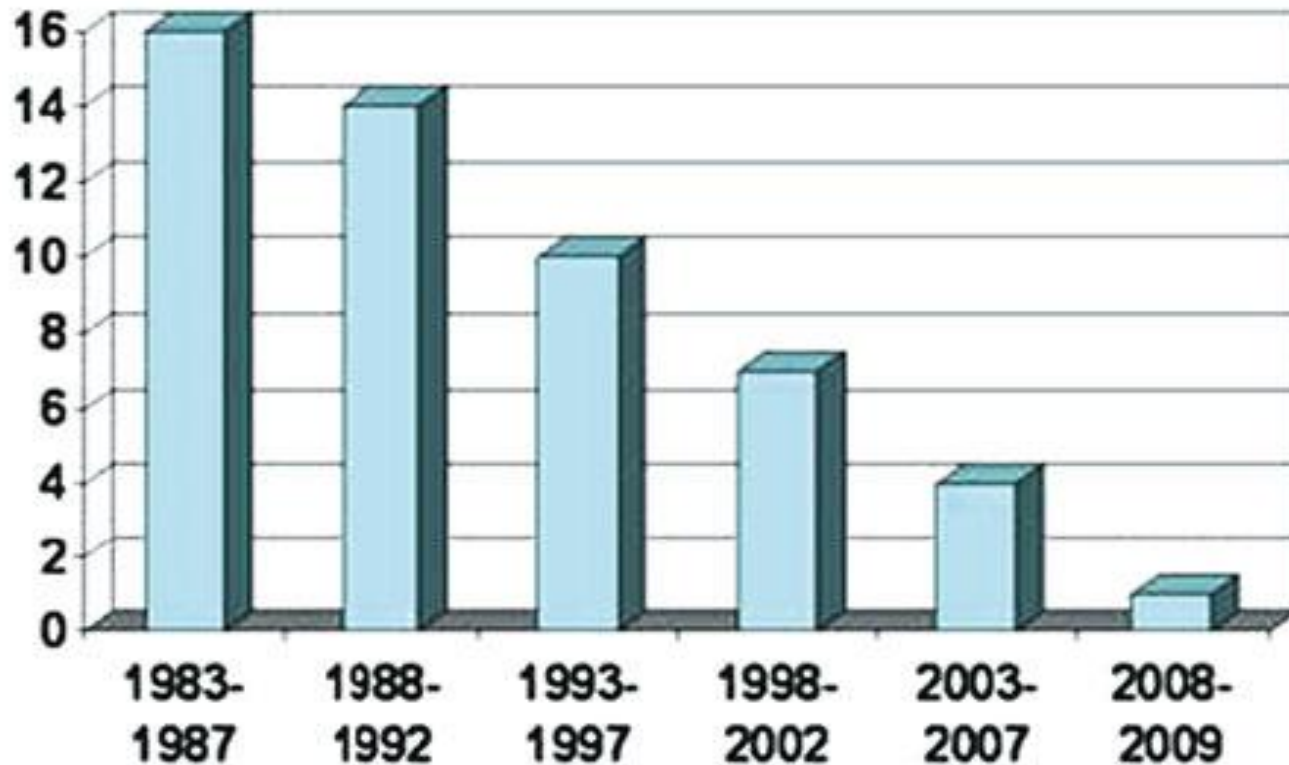
- Antibiyotiklerin ruhsat alması (FDA) için geçen süreler

<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 (mutasyonal 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
Olaquindox	gram-		1999
Salinomisin	gram+		2006*
Monensin	gram-/protoz		2006*
Avilamisin	gram+/protoz		2006
Flavomisin	gram+/protoz		2006

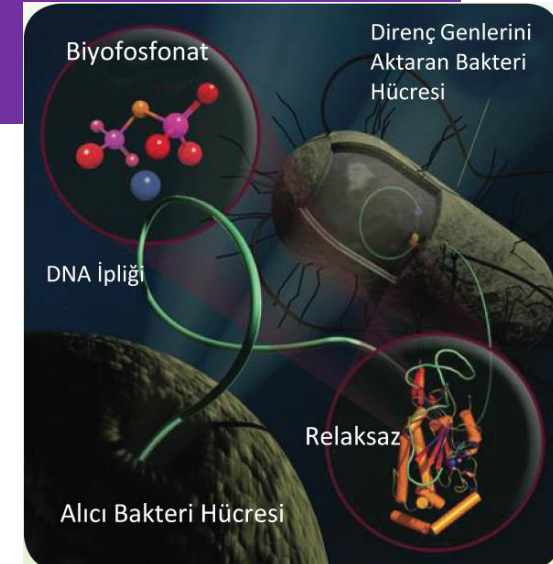
*Koksidiostatikler dışında

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)



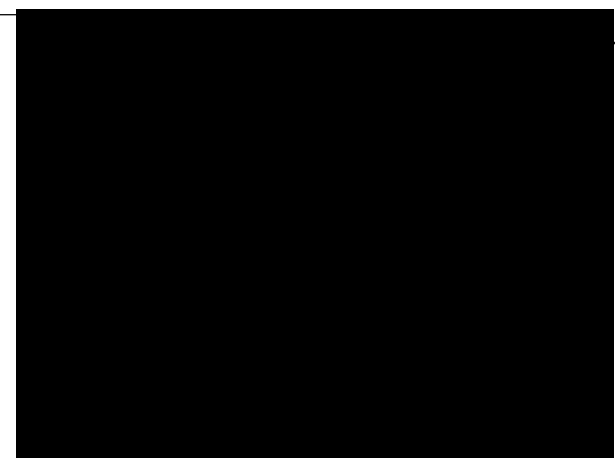
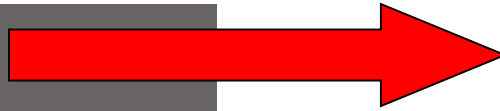
Aktarılabılır Direnç

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

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



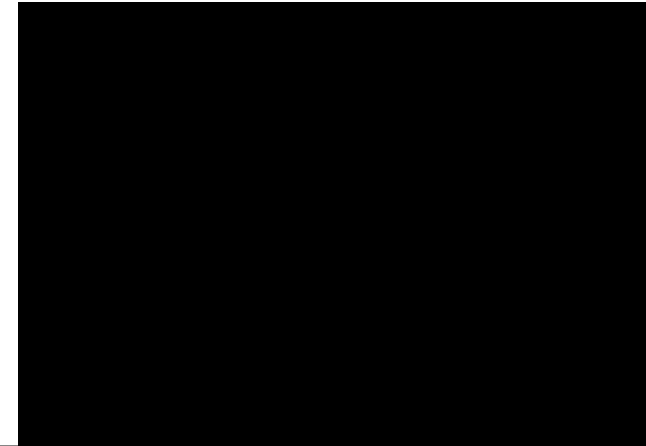
- **Transdüksiyon**



- **Konjugasyon**



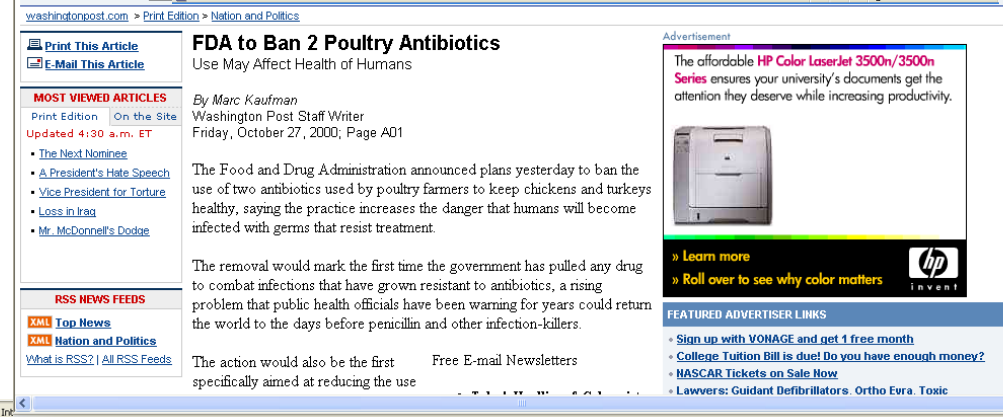
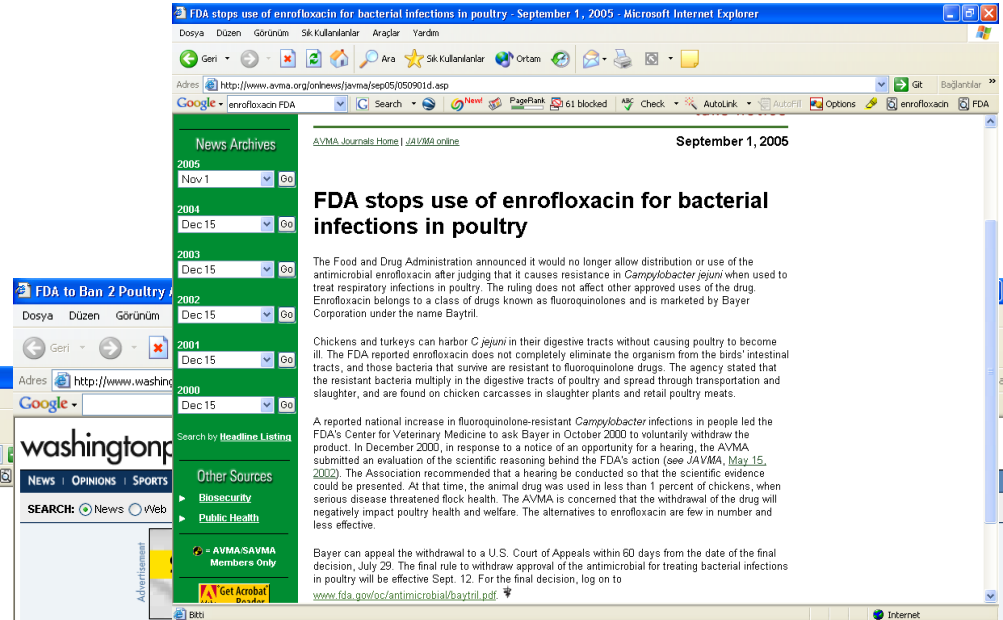
- **Transformasyon**



Antibiyotiklere Dirençliliğin Boyutları

- Salmonella, E.coli, Staph.aureus

- !!! Enrofloksasin !!!



ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ KAPSAMINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR



- **Ak ve ark., (2000):** Trakya bölgesindeki sütçü 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, ampicilin, ampicilin/sulbaktam, aztroneam, safazolin, sefaperazon, sefotaksim, safotetan, seftazidim, seftriakson, seftaloksim, 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 Beyatlı (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 Eskiizmir, (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 laboratuvarda izole edilen *E.coli* suşlarındaki direnç oranları karşılaştırılmıştır.
- **Kılınç ve Aydın (2006):** Kayseri yöresindeki kanatlı işletmelerinden toplanan, Salmonellozis şüpheli tavuklardan, *Salmonella* türleri izole ve identifiye edilerek, 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 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

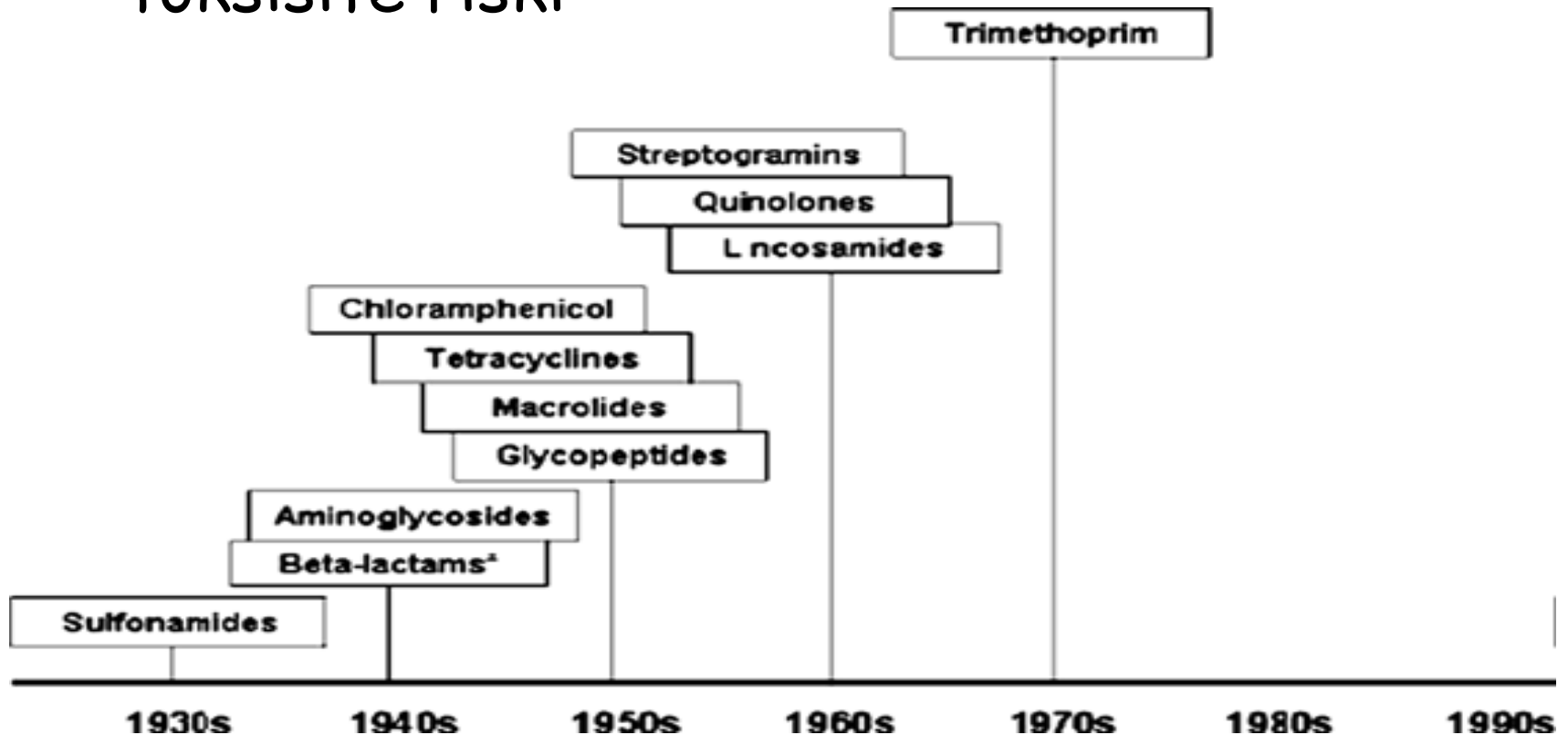
- Hayvanlarda aktüel direnç profili belli olur
- Direnin gidişi, hızı anlaşılır
- Çalışmalar amaca ve hedefe yönelir
- Metod birliği sağlanır, sonuçlara güvenilir
- Uluslararası entegrasyon sağlanır
- Çözüme yönelik idari düzenlemelere zemin hazırlanır

Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi

(Alternatif Uygulamalar)

1.Yeni antibiyotik bulunması / geliştirilmesi

-Yeni antibiyotik bulunması zor; yan etki, toksisite riski

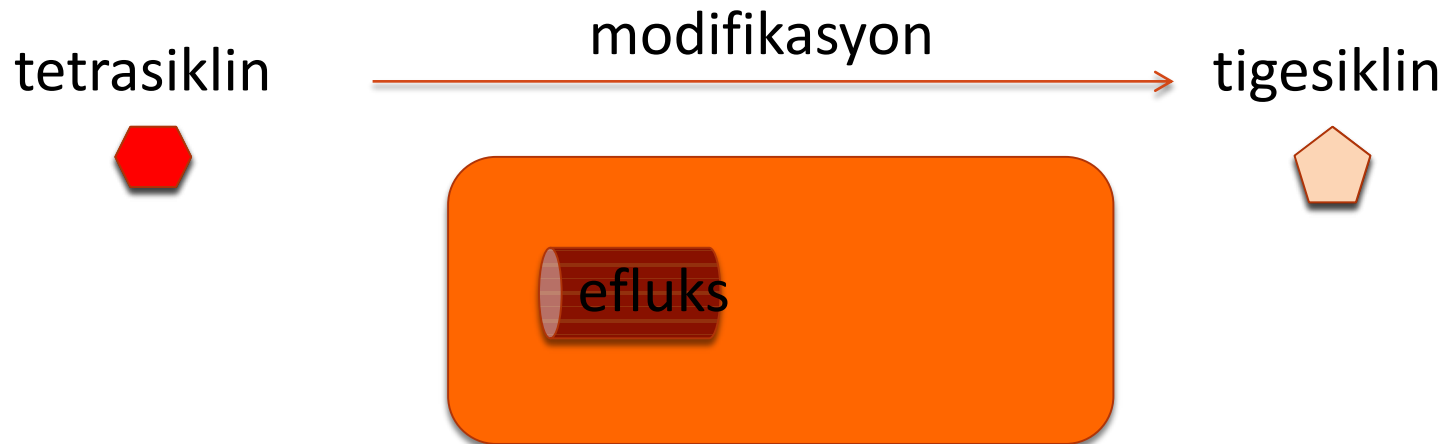


Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi

(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)

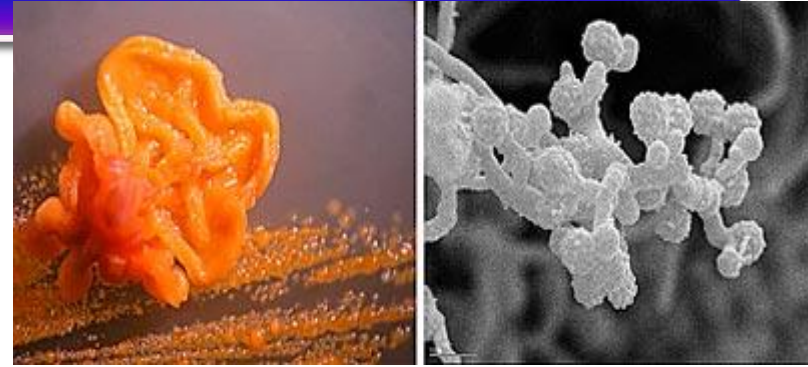
2.Yeni antibiyotik kaynaklarının bulunması

-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 virusları
- Antibiyotiklerden önce biliniyor
- 20. yy başlarında kullanıldı
- Çalışmaları Doğu Bloğu ülkeleri yürüttü
- Son yıllarda çalışmalar 100'lerce kat arttı



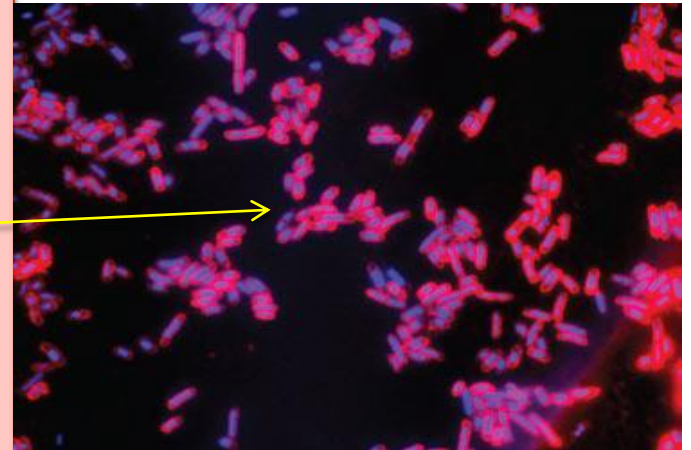
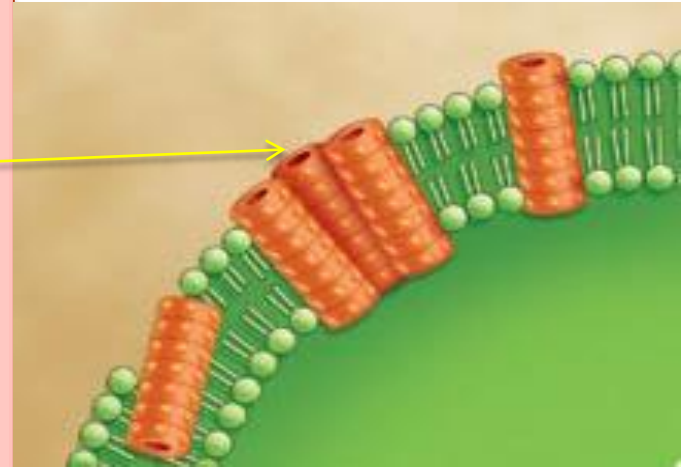
Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi

(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.



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



Federation
of Veterinarians
of Europe



Veterinarians care for animals and people

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

Antimicrobials always need a veterinary prescription

Antimicrobial drugs are vital to treat and prevent disease in animals and humans. But the risk that the organism causing the disease will develop resistance to them increases every time they're used. To make sure antimicrobials stay effective now and in the future, they must be strictly controlled. Only veterinarians and human doctors should prescribe antimicrobials, following an examination and clinical diagnosis. Wherever possible, sensitivity testing should be done to determine which antimicrobial will be most successful in treating a particular condition.

Prevention is better than cure

A farmer can reduce animal disease and so the need to use antimicrobials altogether by drawing up an effective health plan, working with a veterinarian. This should outline how the farmer will keep animals healthy and provide effective bio-security. Veterinarians should conduct frequent herd health visits to all farms. Antimicrobials should never replace good husbandry, bio-security and management practices. Prevention is essential for all animals, including companion animals and horses.



Measures taken should always be science- and risk-based

Measures to ensure responsible use of antimicrobials should always be based on scientific evidence and a thorough assessment of the risks they pose. With their knowledge and experience, veterinarians play a pivotal role in developing better solutions to manage antimicrobials.

One Single Market is necessary

Pharmaceuticals are perhaps Europe's most heavily regulated products. To make sure the widest possible range of veterinary medicines is available everywhere, we need a true, unrestricted single European market of medicines – increasing availability, accessibility and alternatives to antimicrobial use.

New and critically important antimicrobials must be strictly controlled

We have to prevent development of resistance to antimicrobials classed as "critically important" or to new antimicrobials for as long as possible. Veterinarians should only prescribe these as a very last resort, following a sensitivity test, and should administer them themselves.

The animal health industry should promote responsible use

The pharmaceutical industry should show its commitment to promoting responsible use of antimicrobials by developing antimicrobial products ethically, advertising and selling only to veterinarians or through veterinary prescription, and providing information about their proper use.

More research and new products are necessary

Research should be strongly encouraged to develop and make rapid diagnostic tests and sensitivity tests available – particularly ones that veterinarians can use on farms/in the field. A reliable regulatory environment is essential to promote the development of new antimicrobial products and alternatives to antimicrobials.

Campaigns to use antimicrobials responsibly are needed

The authorities, the veterinary and medical professions, farmers and the public need to be more aware of the importance of using antimicrobials responsibly. Over-the-counter and illegal sales must be prosecuted and eliminated. We need publicity campaigns in both the animal and human fields to make this happen, promoting lasting changes in attitude.

Animal health + human health = One Health; animal and people's health are closely intertwined, and all stakeholders need to work together for the common good.

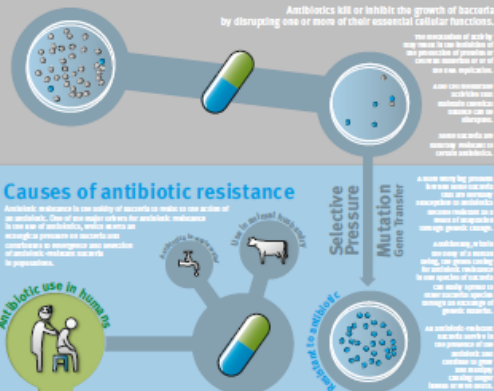


Antibiotics

Before the discovery of antibiotics, thousands of people died from bacterial diseases. Since antibiotics have been discovered and used, diseases that had previously been difficult to treat, were now treatable or preventable, and many lives were saved. But also, more and more bacteria, which were originally susceptible, have become resistant.

How antibiotics work

Antibiotics kill or inhibit the growth of bacteria by disrupting one or more of their essential cellular functions.



Because resistance is increasing and few new antibiotics have been discovered and marketed in recent years, the problem of antibiotic resistance is now a major public health threat. Each year, about 25 000 patients die in the EU from an infection caused by multidrug-resistant bacteria.

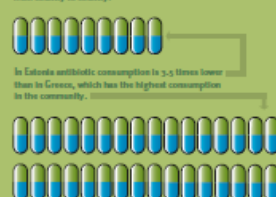
Causes of antibiotic resistance



The vast majority of human consumption of antibiotics occurs in the community (outside hospitals). New antibiotics, antibiotic consumption in hospitals is a main driver for the spread of antibiotic-resistant bacteria responsible for healthcare-associated infections.

Antibiotic consumption in the community

The antibiotic consumption varies widely from country to country.



...and the consumption in hospitals

This leads to the use of antibiotics for the treatment of infections in the community.



Infections due to these multidrug-resistant bacteria in the EU result in extra healthcare costs and productivity losses, each year of at least:

€ 1 500 000 000

Discovery of new classes of antibiotics

There is a constant need to develop new antibiotics with a novel mechanism of action to keep up with the acquisition of resistance among pathogenic bacteria. For example, the first antibiotic, penicillin, was discovered in 1928 and it took 30 years to develop the first tetracycline antibiotic.



Only 70 years after the introduction of antibiotics, we are facing the possibility of a future without effective antibiotics for several types of bacteria.

Antibiotics are NOT the solution for infections caused by viruses such as flu. Antibiotics are effective only against bacterial infections.

Take antibiotics only when prescribed by a doctor and follow the doctor's advice on how to take the antibiotics so that they can stay effective also in the future.

The correct diagnosis and the choice of whether antibiotics are necessary can only be made by a medical doctor. Take antibiotics responsibly.

European Antibiotic Awareness Day is held on 4 November to promote prudent antibiotic use. Visit antibiotic-awareness.eu or follow #EAAD

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

Katkıda Bulunan Kuruluşlar



Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri



21 Nisan 2012 - ANKARA



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



April 21, 2012 - ANKARA



KEDİ VE KÖPEKLERDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI



- Kedi ve köpeklerde antibakteriyel tedavinin amacı; enfeksiyon etkenlerinin konakçıya zarar vermeyecek şekilde uzaklaştırılmasıdır.
- Enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesinde **konakçının doğal savunma mekanizmaları birincil derecede önem** arz eder. Bu mekanizmalar;
 - *solunum sistemindeki mukosilyer faaliyetler*
 - *ürinasyonun uzaklaştırıcı etkileri*
 - *mide bağırsak sistemindeki normal florası*
- Mikrobiyal bir invazyon meydana geldiğinde konakçada bulunan çeşitli savunma mekanizmaları da harekete geçer. Bunlar;
 - *yangısal cevap*
 - *hücre göçü ve fagositoz*
 - *komplement sistemi*
 - *antikor üretimi*
- Veteriner kliniklerinde dirençli bakterilerden kaynaklanacak şekilde ortaya çıkan **nasocomial enfeksiyonlar da son derece önemlidir.** Bu enfeksiyonlara neden olan bakterilerin başlıcaları; **Klebsiella, Escherichia, Proteus ve Pseudomonas** türleridir.
- Nasocomial enfeksiyonlara neden olan predispose faktörler ise; yaş (genç ya da yaşlı olma durumu), hastalığın şiddeti, hospitalizasyon süresi, invaziv destek sistemlerinin kullanılması, cerrahi implantlar, bağışıklık sisteminin yetersizliği ve daha önceki antibiyotik kullanımı şeklinde ifade edilebilir.

KEDİ VE KÖPEKLERDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI



Antibakteriyel ilaçların uygulama yolları

- Antibiyotik kullanımında **eğer sistemik bir etkinlik isteniyorsa genellikle parenteral uygulama** tercih edilir. İlaç uygulama yolu üzerinde etkili diğer faktörler ise; **hastalığın çeşidi; tedavi süresi, hastanın vücut sıcaklığı ve hasta sahibi** gibi faktörlerdir. **Göz, kulak, bazı deri ve bağırsak enfeksiyonlarında yerel uygulama** öncelikle tercih edilir. Bu şekildeki uygulamada yüksek ilaç yoğunluklarına ulaşılabilir; ayrıca **sistemik olarak zehirli olan bazı ilaçlar (basitrasin, neomisin, polimiksin) bu yolla** verilebilir.
- Birçok enfeksiyonun tedavisinde ve ev ortamında ilaç uygulanması gerektiği durumlarda **ağız yoluyla ilaç kullanılması** tavsiye edilir. Hasta sahipleri bu uygulamada ilacı besin içerisinde kolayca verebilir; ancak bu noktada ilaç ile besin maddesi arasındaki etkileşim de önemlidir. Eğer herhangi bir şüphe varsa ilaç verilmesi hayvan aç iken (ilaç uygulamadan 1-2 saat önce ve sonra besin verilmez) gerçekleştirilir.
- Parenteral ilaç uygulaması rutin ilaç kullanımında pratik değildir**; ancak kusan; sinirli, huysuz ve bilinci yerinde olmayan hastalarda; ağız, özefagus ve farenks'te ağrı olan yada fonksiyon yetersizliği olan hastalara tavsiye edilebilecek bir uygulama seçeneğidir. **Kas içi** ya da **deri altı** uygulama **eşit derecede etki süresi** ve **gücü** gösterir. **Damar içi uygulama** ise kısa sürede maksimum ilaç yoğunluğunun ve hızlı ilaç etkisinin istendiği durumlarda tercih edilir.

Uygulama seçeneği	İlaç
Aç karnına verilmesi uygun olanlar - İlaç emilimi içerikten etkilenebilir, - Aç karnına terimi; ilaç uygulamadan 1-2 saat önce yada sonra besin verilmemesini ifade eder	Azitromisin, Sefradin, Eritromisin, Florokinolonların çoğu, Linkomisin, Penisilinlerin çoğu, Rifampisin, Sülfonamidlerin çoğu, Tetrasiklinlerin çoğu
Besinle birlikte verilmesi uygun olanlar - İlacın biyoyararlanımı artabilir, - Mide bağırsak hareketliliği içerik tarafından azaltılır	Sefodroksil, Kloramfenikol palmitat (kedi), Doksisiklin, İbafloksin, Metronidazol, Nitrofurantoin
Sınırlama gerektirmeyenler	Sefalekssin, Kloramfenikol tablet ve kapsülleri, Kloramfenikol palmitat (köpek), Klaritromisin, Klindamisin, Hetasilin, Spiramisin

PENİSİLİN-STREPTOMİSİN KOMBİNASYONU



Beta-Laktamlar

- Yapılarında birisi azot, üçü karbon atomundan oluşan dört üyeli bir halka bulunan ilaçlar **beta-laktam antibiyotikler** diye bilinirler. **Penisilinler ve sefalosporinler** bu grupta incelenirler.
- Penisilinler:** Antibiyotik kavramı ile ilgili ilk bilgiler 1928 yılında **Alexander Fleming** tarafından ortaya atılmıştır. Araştırmacı *Penicillium* küfü ile bulaşık petrilerde *stafilokok* kolonilerinin lize olduğunu gözlemlemiş ve bunu antibiyoz terimi ile ifade etmiştir. Daha sonraki dönemde 1940 yılında **Chain ve Florey** isimli iki araştırmacı *Penicillium notatum* kültürlerinde önemli oranda penisilin üretmeyi başarmışlardır. Bundan yaklaşık 10 yıl sonra **penisilin G** sağaltımda yaygın şekilde kullanılmaya başlamıştır. Penisilin G'nin önemli dezavantajları kullanımında kısıtlama getirmiştir; mide asit ortamında yıkımlanması, **beta-laktamazlar** tarafından parçalanması ve Gram-negatiflere etkisiz olması gibi. Bu düşüncelerle araştırmalar yoğunlaştırılmış ve **6-aminopenisilloik asit** molekülü izole edilmiştir. Daha sonrasında **yarı-sentetik penisilinler** sentezlenmiştir.
- İlaç Örnekleri:** **Ampisilin, amoksisilin, penisilin G sodyum, nafsilin, metisilin, oksasilin, kloksasilin, tikarsilin, karbenisilin, azlosilin, mezlosilin, piperasilin.**
- Etkileri:** Penisilinler normal sağaltım dozlarında **bakterileri öldürerek bakterisidal** nitelikte etki meydana getirirler. Genel anlamda bakterilerde **hücre duvarı sentezini engelleyerek** etkili olurlar ve bu şekliyle seçkin etki gösteren ilaçlar olarak kabul edilirler. Bu nedenle alerjik olmaları dışında tüm ilaçlar arasında en az tehlikeli olanlardır.
- Kullanılmaları:** Penisilinler etki spektrumları ile aside ya da penisilinaza dayanıklı olup olmadıklarına göre önemli değişkenlik gösterir. Kullanım alanları ve duyarlı bakteriler şu şekilde sıralanabilir; aktinomikoz (*Actinomyces bovis*), şarbon (*Bacillus anthracis*), kanatlı spiroketozu (*Borrelia anserina*), kara hastalık (*Clostridium novyi*), malignat ödem (*Cl.septicum*), tetanoz (*Cl.tetani*), nokardiyoz (*Nokardiya* türleri), eksudatif epidermitis (*Staphylococcus hyicus*, *Staph.hyos*), meme hastalığı (*Staph.aureus*, *Streptococcus agalactia*, *Strep.uberis*, *E.coli*), sinovit (*Staphylococcus aureus*), diğer bazı hastalıklar (yara yanık ve göbek kordonu yangısı gibi).

PENİSİLİN-STREPTOMİSİN KOMBİNASYONU



Sefalosporinler

Beta-laktam antibiyotikler içerisinde değerlendirilen bu grupta yapısal olarak **beta-laktam halkaya 6 üyeli dihidrotiyazin** halkası bağlanır; bu şekliyle sefalosporinler penisilinlere göre beta-laktamazlara daha dirençli hale gelirler.

- **İlaç Örnekleri:** Sefalekssin, sefazolin, sefasetril, sefamandol, sefuroksim, sefoperazon, seftiofur, moksalaktam, sefkuinom.
- **Etkileri:** Bakterilerde hücre duvarının sentezini engeller ve öldürürler. Etki genişlikleri genellikle aminopenisilinlere benzer; yeni nesil sefalosporinlerin etki spektrumları *Pseudomonas* türlerini kucaklayacak ölçüde geniştir. Sefalosporinlerin penisilinlere göre bazı üstünlükleri söz konusudur; beta-laktamazlara daha dirençlidirler, hedef proteinlere karşı daha fazla etkinlik gösterirler ve bakteri hücre duvarına daha iyi penetre olurlar.
- **Kullanılmaları:** Ağız yoluyla kullanılan sefalosporinler penisilinaza dirençli penisilinlere (aminopenisilinler gibi) benzer uygulama alanlarında kullanılırlar.

PENİSİLİN-STREPTOMİSİN KOMBİNASYONU



Aminoglikozidler

- Bu grup antibiyotikler, *Streptomyces* ve *Micromonospora* türü mantarlar tarafından oluşturulurlar. Suda çözünmezler ve düşük pH şartlarına dayanıklıdırlar.
- **İlaç Örnekleri:** Streptomisin, neomisin, gentamisin, kanamisin, tobramisin, amikasin, paromomisin, viomisin, sisamisin, apramisin ve netilmisin.
- **Etkileri:** Etki şekilleri hedef bakterilerde **protein sentezini** engelleyerek etkilidir. Bakterilerde protein sentezini (**30S ribozomlar**) engelleyerek etkilerini oluştururlar.
- **Kullanılmaları:** Bu antibiyotikler **özellikle Gram-negatif** bakterilere etkilidirler (dar etki spektrumlu); etki spektrumu en dar olan streptomisin ve dehidrostreptomisindir. Aminoglikozid antibiyotiklerin kullanımına bağlı olarak önemli istenmeyen etkiler de şekillenir; bunlar başta böbrek ve kulak (denge/işitme) üzerine olanlar ve nöro-muskuler kavşaklarda uyarı geçişini engellemeye dönük etkilerdir.

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 **alerjik reaksiyonlar; deri lezyonları, ürtiker, akciğer ve larenks ödemi, solunum güçlüğü, bulantı, kusma, vazomotor merkezi felci, komaya varan allerjik yan etkiler, hatta anafilaktik şok ile ölüm** oluşabilir. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hayvanda, doza bağlı olarak oluşan streptomisinin yüksek plazma konsantrasyonları **nörotoksik, nefrotoksik ve ototoksik** etki gösterebilir.

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 penisilinin 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, anestezikler, sefalosporinler vs) birlikte kullanılmamalıdır.
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan ve penisiline allerjik olduğu bilinen hayvanlarda kullanılmamalıdır
- Streptomisinin fötusa olabilecek nörotoksik, nefrotoksik ve ototoksik etkilerinden dolayı **gebe hayvanlarda kullanılmamalıdır.**

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 (colostridium 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 enterocolitica,.
- **Penisilin ve sefalosporinlere alerjisi olan hayvanlarda kontrendikedir.** Damar içi , perikart içi yada intratracheal yolla kullanılmamalıdır.
- Penisilinlerin en önemli yan etkileri **akut anafoksi ve kollapstır.**
- Amoksisilin aminoglikozitlerin bakteri içinde penetrasyonunu arttırdığı için birlikte kullanımları şerjik bir etki oluşturur.
- Beta laktam gurubu antibakteriyel ilaçlar: makrolitler, tetrasiklinler ve fenikoller ile birlikte kullanılmamalıdır.

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.

GENTAMİSİN



- Gentamisine duyarlı bakteriler tarafından meydana getirilen **solunum, sindirim ve ürogenital sistem enfeksiyonların, sepsisemiler 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., Pasteuralla sp., Çoğu Pseudomonas aeroginosa 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 **nöromuskuler 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 nöromuskuler blokaj yapıcı diğer ilaçlarla, anesteziklerle ve nonsteroidal antienflamatuvarlarla birlikte kullanılmamalıdır.**
- **Gebelikte fetal ototoksisiteye** yol açabileceğinden kullanılmamalıdır
- Aminoglikozidlerle tedavi sırasında doz aşımı yapılmamalıdır.

TYLOSİN



- Tylosine başlıca Gram pozitif bakteriler duyarlıdır.
 - Mycoplasma sp., Leptospira sp., Erysipelothrix rhusopathie, Treponema hyodisenteriae, Corynebacterium pyogenes, Actinomyces sp., Clostridium sp., Chlamidya sp., Fusobacterium nechrophorum, Pasteurella sp., Camphylobacter sp., Staphylococcus sp., Streptococcus sp., Pasteurella sp. ve Bordetella bronchiseptica başlıca duyarlı türlerdir.
- Nocardia sp., Pseudomonas sp., Chlamidya 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.

SULFADİMİDİN



Sülfonamidler

- Bakteriyel hastalıkların önlenmesi **amacıyla insanlarda ilk kullanılan antibiyotiklerdendir**. Bu grup antibiyotikler sülfonilamid türevi maddeler olarak da bilinirler. Bugüne kadar sayıları binleri aşan sülfonamid türevi sentezlenmiş ancak bunlardan 25-30 kadarı uygulama alanı bulmuştur.
- **İlaç Örnekleri:** Sülfatiazol, sülfadimidin, sülfadiazin, sülfadimetoksin, sülfaguanidin, sülfamerazin, sülfanilamid, sülfametoksazol, fitalilsülfatiazol.
- **Etkileri:** Sülfonamidler bakterilerin üreme ya da gelişmesini engelleyerek **bakteriyostatik** nitelikte etki oluşturlar. Ara metabolizmayı bozarlar, buna bağlı olarak bakteride folik asit sentezini engellerler. Ancak, **sinerjistik** nitelikte etkileşme yapan **DAP türevleriyle** (trimetoprim, ormetoprim gibi) kombinasyon yapıldığında etki bakterisidal özellik kazanır. Buna karşın para amino benzoik asit (PABA) yapısında ve PABA çekirdeği taşıyan maddeler (prokain, benzokain, butakain gibi) ile antagonistik etkileşme yaparlar.
- **Kullanılmaları:** Ucuz olmaları ve kolay bulunabilmeleri sebepleriyle bakteri, virüs ve koksidilerden ileri gelen solunum ve sindirim sistemi ile idrar yolları hastalıklarda geniş şekilde kullanılırlar (Aktinobasilloz, aktinomikoz, meme hastalıkları, kolibasilloz, ağız nekrobasillozu, pnömoni, salmonelloz, beyin zarı hastalıkları, koksidiyoz).

SULFADİMİDİN



- Solunum sistemi enfeksiyonları, sindirim sistemi enfeksiyonları, ürogenital sistem enfeksiyonları, duyarlı bakterilerin sebep olduğu çeşitli yumuşak doku enfeksiyonları, doğum sonrası enfeksiyonlar ve sepsisemilerde endikedir.
- Hastalarda folik asit noksanlığı halinde sağaltım güvenliği daralır. Köpeklerde uzun süreli kullanımı keratokonjunktivitis 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 anestezikler ile prokain penisilin G ile birlikte antagonizma oluşturabileceğinden birlikte kullanılmamalıdır.
- Teratojenik etkisi nedeniyle gebelikte kullanılmamalıdır.

LINKOMİSİN



- 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.

ENROFLOKSASİN



Florokinolonlar

- Bu grupta bulunan maddeler **4-kinolon türevleri** olarak da bilinirler. Yapısal olarak nalidiksik aside benzerler.
- **İlaç Örnekleri:** **Enrofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin, danofloksasin, sinoksasin, nalidiksik asit, enoksasin.**
- **Etkileri:** Bunlar bakterilerde **DNA jirazin** (topoizomeraz II) etkinliğini engelleyerek, DNA'nın sentezi ve kalıbının çıkarılmasını önlerler. İlacın etkisine maruz kalan bakteri bölünemez ve uzayarak ölür.
- **Kullanılmaları:** Kinolonlar **ağızdan ve parenteral** yolla uygulanırlar. Kinolon antibiyotikler **bakterileri öldürerek** etkirler. Bunlar özellikle Gram-negatif *Enterobacteriaceae*'lar olmak üzere Gram-pozitiflere de etkilidirler. Eski tip kinolonların (nalidiksik asit, oksolinik asit) dışında, etki spektrumları geniştir. Gram-negatif bakterilere son derece etkilidirler; Gram-pozitif bakterilerin çoğuna ve *Mycoplasma* türlerine etkileri iyidir.

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.

DOKSİSİKLIN



Tetrasiklinler

- **İlaç Örnekleri:** Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, rolitetrasiklin, demetilklortetrasiklin.
- **Etkileri:** Etki spektrumu son derece geniş maddelerdir, bu nedenle başta oksitetrasiklin grubu olmak üzere bu grupta bulunan antibiyotikler ülkemizde yaygın şekilde kullanılır. Tetrasiklinler öncelikle 50S ribozomal altbirimini etkileyerek bakterilerde protein sentezini inhibe ederler.
- **Kullanılmaları:** Tetrasiklinler doğrudan güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde ve serin bir yerde muhafaza edilmelidirler. Geniş spektrumlu ilaçlardır. İlaçlar; Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, *Chlamydia*, *Spirochaeta*, *Actinomyces* türleri, *Mycoplasma* türleri ve *Rickettsia* türlerine etkilidirler. Gram-pozitif bakterilere Gram-negatiflere göre daha etkilidirler. Gebelik sırasında annenin uzun süreli tetrasiklin sağaltımı görmesi yavrunun diş ve kemiklerinde renk değişiklikleri yanında, gelişme ve şekil bozukluklarına da yol açabilir. Diş ve kemikler yönünden etkisi en az olan madde doksisisiklindir.

DOKSİSİKLİN



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

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 kullanılmalıdır.
- Ciddi durağan veya ilerleyici, santral veya periferik nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda metronidazole'un bu rahatsızlıkları ortaya çıkarma riski olduğu hatırd tutulmalıdır.



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
Isırık 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, tikarsilin
Otitis media, otitis interna		
	<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i>	Amoksisilin – klavulonat, fluorokinolonlar, kloramfenikol, tikarsilin
Konjunktivit		
Köpek	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i>	Topikal: neomisin – polimiksin – basitrasin, kloramfenikol, gentamisin
Kedi	Viruslar, <i>Chlamydophila</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 stomatitis		
	Anaeroblar ve karışık aeroblar	Penisilin G, amoksisilin, metronidazol ± spiramisin, doksisisiklin, klindamisin



Teşhis	Etken	İlaç
Diyare (İncebağırsaklarda bakteriyel / antibiyotik cevaplı)		
	<i>Escherichia, Enterococcus, Staphylococcus, Clostridium</i>	Tetrasiklin, tilosin, metronidazol
Kolesistitis, Kolanjit		
Köpek	<i>Escherichia, Salmonella</i> , anaeroblar	Amoksisilin – klavulonat, kloramfenikol, fluorokinolon + metronidazol
Kedi	Koliformlar	Amoksisilin – klavulonat, kloramfenikol, fluorokinolon
Alt üriner sistem enfeksiyonları, piyelonefrit		
Köpek	<i>Escherichia, Proteus, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter</i>	Amoksisilin – klavulonat, 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 – klavulonat, fluorokinolon
Osteomyelitis		
	<i>Staphylococcus</i> (muhtemelen <i>Streptococcus, Escherichia, Proteus, Pseudomonas</i> ve anaeroblar ile birlikte)	Amoksisilin - klavulonat, linkosamid, kloksasilin / flukloksasilin, fluorokinolon, sefalosporin
Septik artiritis		
	<i>Staphylococcus, Streptococcus</i> (anaeroblar, koliformlar)	Kloksasilin / flukloksasilin, linkozamid, sefalosporin, amoksisilin – klavulonat
Septisemi, 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 haemofelis</i>	Doksisisiklin, enrofloksasin

Köpeklerde Antibakteriyel İlaçlar



Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz (mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
PENİSİLİNLER			
-Dar Spektrum			
Benzilpenisilin Na	Ağız/Kİ/Dİ	10-30,000İU/kg	6
Prokain Benzilpenisilin	DA/Kİ	15-30,000İU/kg	24
Benzatin Benzilpenisilin	DA/Kİ	20-40,000İU/kg	24
Pentamat HJ	DA/Kİ	20,000İU/kg	24
Fenoksimetilpenisilin	Ağız	25	8
Fenetesilin	Ağız	5-25	8
-Penisilinaza Dayanaklı 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
Flokloksasilin	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
Triarsilin 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

Köpeklerde Antibakteriyel İlaçlar



Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz (mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
AMİNOGLİKOZİDLER			
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
TETRASİKLINLER			
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			
Flumequin	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



Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz (mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
POLİPEPTİDLER			
Polimiksin E (Kolistin)	Ağız/Kİ	1-2	8
Polimiksin B	Ağız/Kİ	1-2	12
NITROFURANLAR			
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
DİAMİNOİRİMİDİNLER			
Trimetoprim	Ağız	5	12
SÜLFONAMİDLER			
Sülfadimidin Na (=Sülfametazin=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 + Sülf 1:5			
-Sülfadiazin	Ağız/Kİ	24-36	12
-Sülfadimetoksin	DA/Dİ	12-24	24
-Sülfadoksin	Ağız/DA/Dİ	24	24
Sülfatroksazol	Ağız	24	24

Kedilerde Antibakteriyel İlaçlar



Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz(mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
PENİSİLİNLER			
-Dar Spektrum			
Benzilpenisilin Na	Ağız/Kİ/Dİ	20,000İU/kg	6
Prokain Benzilpenisilin	DA/Kİ	30-40,000İU/kg	24
Fenoksimetilpenisilin	Ağız	20	8
Fenetesilin	Ağız	5-20	8
-Penisilinaza Dayanaklı Penisilinler			
Kloksasilin	Kİ/Di	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
AMİNOGLİKOZİDLER			
Dihidrostreptomisin Sülphat	DA/Kİ	10	8-12
Kanamisin Sulfat	DA/Kİ	5	12
	Ağız	7-10	6-8
Neomisin Sulfat	Ağız	25	6-8
Gentamisin Sulfat	DA/Kİ	2-4	12-24

Kedilerde Antibakteriyel İlaçlar



Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz(mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
TETRASİKLINLER			
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
Rolitetrasiklin	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 (=Sülfametazin=Sülfamezatin)	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

Kedilerde Antibakteriyel İlaçlar



Antibiyotik	Kullanılma Yolu	Doz(mg/kg)	Doz Aralığı (saat)
POLİPEPTİDLER			
Polymiksin E(Kolistin)	Ağız/Kİ	1-2	6
Polymiksin B	Ağız/Kİ	1-2	12
Basitrasin	Ağız	1-2,000İU/kg	24
NİTRO-İMİDAZOL TÜREVLERİ			
Metronidazol	Ağız	60	24
NİTROFURANLAR			
Nitrofuran	Ağız	5	8
	Kİ	3	12
FLOROKİNOLONLAR			
Flumekuin	Ağız/Kİ	6-9	12
Pipemidiniik Asit	Ağız	10	12
Norfloksasin	Ağız	10	12
Enrofloksasin	Ağız	5-10	12
Marbofloksasin	Ağız	2	24
ÇEŞİTLİ			
Linkomisin	Ağız	15-25	8-12
	Kİ	10-20	12-24
Novobiosin	Ağız	5-15	8-12
KOMBİNASYONLAR			
Trimetoprim + Sülfa 1:5			
-Sülfadiazin	Ağız/DA	15-30	12-24
-Sülfadimetoksin	DA	30	24
-Sülfadoksin	Ağız/DA/Kİ	10-15	24

TEŞEKKÜRLER



Veteriner İlaç Kullanımında Temel İlkeler ve Küçük Hayvan Kliniklerinde Antibiyotik Kullanımı

**VETERİNER
HEKİMLİKTE
ANTİBİYOTİKLER**
(Pratik Bilgiler Rehberi)

Editör
Prof.Dr. Ender YARSAN

**VETERİNER
HEKİMLİKTE
ANTİBİYOTİKLER**
(Pratik Bilgiler Rehberi)

Editör
Prof.Dr. Ender YARSAN

Prof.Dr.Ender YARSAN

Ankara - 2013

