



Antibiyotiklere Direnç ve Dirençliliğin Boyutlarının Çok Yönlü Değerlendirilmesi

Hüsamettin EKİCİ¹ Ender YARSAN²

ÖZET

Patojen mikroorganizma veya suşun, kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana getirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesi direnç olarak tanımlanır. Gerek ülkemizde gerekse dünyada hekimler tarafından reçete edilen ilaçların büyük bir kısmını antibiyotikler oluşturur. Dolayısıyla ilaç kullanımında en fazla suistimal edilen ilaç grubu da antibiyotiklerdir. Bu da doğal olarak antibiyotiklere karşı bakterilerde direnç gelişimine neden olur.

Anahtar Kelimeler: Direnç, Fenotipik Mekanizmalar, Antibiyotik.

ABSTRACT

Pathogenic microorganism or its strains which is not affected by the concentrations of the chemotherapeutic agent used in the normal dose range; is called resistance. Antibiotics are widely prescribed by the practitioners all around the world; therefore this group generates the mostly misused and abused pharmaceutical group which leads resistance against bacteria.

Key Words: Resistance, Phenotypic mechanisms, Antibiotic.

¹ Araş.Gör. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı.

² Prof.Dr. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı.



Giriş

Hastalık etkeni mikroorganizmaları veya parazitleri konakçıya zarar vermeksizin öldürebilen ilaçlarla yapılan tedavi şekli anlamına gelen kemoterapi, 19. yüzyılın sonunda Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmış bir kavramdır. Vücuda giren ve hastalık etkeni olan organizmalar çok çeşitli oldukları için, kemoterapide kullanılan ilaçlar da buna paralel olarak yapıca farklılıklar gösterirler (22, 23, 36). Kemoterapötik 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 (13). Kemoterapötik ilaçlar içinde özel bir yer tutan önemli bir ilaç grubu olan antibakteriyeller veya antibiyotikler; bakteriler, mantarlar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir (23).

1. Antibiyotiğe Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

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 getirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesi demektir (23, 36). 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 (22).

Bazı bakteri türleri belli bir ilaca doğal olarak dirençli olabilirler; bu durum **doğal direnç** diye bilinir (22). 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 (2, 23). Direncin ikinci şekli **kazanılmış direnç**dir. Burada bakteri popülasyonunun antibiyotik ile ilk temasa gelişinde, ilaç bakteriler üzerinde etkilidir; ancak, temas süresi boyunca veya yinelenen temaslar 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 (MİK) ve minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) değerlerinin giderek yükselmesidir. Bundan dolayı, başlangıçta belirli bakterilere karşı oldukça düşük yoğunluklarda etkili olan bir antibakteriyel ilaç, kısa veya uzun bir süre sonra, aynı bakteri türüne karşı, bu yoğunluklarda etkisiz kalabilir (13, 14, 23, 34).

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 bir antibakteriyel etki mekanizmasına sahip olan kloramfenikol'a da genellikle direnç gösterirler. Bakterilerin birden fazla ilaca direnç kazanmasının diğer 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 (13, 14, 23).

Kazanılmış direnç, bakterinin kromozomlarında oluşan mutasyon sonucu veya bakterinin ortamdan ya da diğer 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 (14, 22, 23, 32).

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 (13, 22, 23, 35). 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 (22, 32, 36).



Çok aşamalı mutasyon: Direnç yavaş olarak, derecesi gittikçe artan bir biçimde oluşur. Buna **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 (2, 13, 22, 23, 36).

Aktarılabılır direnç (R Plazmidleri ve Transpozonlar Aracılığı ile Olan Direnç): Plazmidler, ekstrasözomal genetik elemanlar olup, sirküler yapıda çift zincirli DNA molekülleridir. Bakterilerde dirençliliği sağlayan genleri taşıyan bu plazmidlere **direnç plazmidleri (direnç faktörü, R plazmidleri)** adı verilir (2, 13, 32, 33). 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 (2, 22, 23, 33). Plazmidlerin başka hücreden veya ortamdan 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 hücreleri 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 (13, 14, 23, 26).

Konjugasyon: Dirençli bakteri, duyarlı bakteriyle sitoplazma köprüsü oluşturur ve R faktörlerinden biri duyarlı hücreye geçer ve onu da dirençli yapar (14, 23).

Transformasyon: Bakterinin parçalanması sonucu açığa çıkan R faktörleri veya DNA kırıntıları etraftaki duyarlı bakteriler tarafından alınırlar ve bu bakteriler dirençli duruma geçerler (13, 22).

2. Kazanılmış Direncin Ortaya Çıkmasında Rol Oynayan Fenotipik Mekanizmalar

2.1. Enzimatik İnhibisyon

2.1.1. Hidroliz: Antibiyotiklerin birçoğu hidrolitik açıdan duyarlı kimyasal bağlara (örn; esterler ve amidler) sahiptir. Bu bağların bütünlüğü biyolojik etkinlik için önemlidir. Bu duyarlı bağları parçalayan enzimlerin birkaç örneği vardır, bunlar sonuçta antibiyotik etkinin yıkılmasını sağlarlar

(26, 32, 35). Bu enzimlerin başlıcaları;

2.1.1.1. β -laktamazlar: Yapılan araştırmalarda ilk antibiyotik direnç mekanizmasının patojenik *E.coli* için üretilen penisilin ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. O zamandan bugüne kadar, β -laktamazlar üzerinde çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmiştir ve enzimlerin bu antibakteriyellere karşı etkisini araştıran pek çok inceleme yapılmıştır. Bu incelemelerdeki amaç, direncin mekanizmasının araştırılması ve β -laktamazların yapısının değerlendirilmesi olmuştur (16, 32, 35).

2.1.1.2. Makrolid esteraz: Eritromisin gibi makrolid antibiyotikler, ribozomun geniş alt biriminin peptid yapılarını etkileyerek protein sentezine engel olurlar (18, 32, 35).

2.1.1.3. Epoksidazlar: *N*-asetilmuramik asitin sentezi için gerekli bir enzimdir ve hücre duvarı peptidoglikan'ının başlıca şeker bağlayan yapı taşlarından biridir (32, 35).

2.1.2. Grup Transferi

Enzimatik çeşitliliği ve etkinliği en fazla olan enzim ailesi, grup transferazlardır. Kimyasal yapılar olarak, *O*-asilasyon ve *N*-asilasyon, *O*-fosforilasyon, *O*-nükleotidilasyon, *O*-ribozilasyon, *O*-glikozilasyon, ve *thiol transfer* etkinliklerini içerirler. Bu enzimler sadece sitozolde aktifler (35).

2.1.2.1. Asiltransferazlar: Asiltransfer ve özellikle asetiltransfer, bakteriler aracılığıyla gerçekleşen antibiyotik inaktivasyonunun ortak bir mekanizmasıdır. Hedefi bağlama yeteneklerini kaybetmiş antibiyotikler, hidroksil veya amin gruplarının kovalent bağlanma ilgisi sonucu hareketsiz kalırlar (25, 32, 35).

2.1.2.1.1. Aminoglikozid asetiltransferaz (AAC): Aminoglikozid antibiyotikler, ribozomal 30s alt birimine bağlanırlar ve sonuç olarak, kodon-antikodon düğüm çözme mekanizmasını bozarlar. Bu durum, anormal proteinlerin senteziyle sonuçlanır (17, 35).

2.1.2.1.2. Kloramfenikol asetiltransferazlar (CAT): *Kloramfenikol asetiltransferazlar* (Ksenobiyotik CAT'lar olarak da bilinirler), sınıf A ve B şeklinde iki ayrı yapısal özelliğe sahip trimerik enzimlerdir (18, 25, 35).

2.1.2.1.3. Streptogramin asetiltransferazlar: *Streptogramin asetiltransferazlar*, *Virginiamisin asetiltransferaz* için VAT'lar olarak ifade edilirler. Bu enzimleri kodlayan genler, stafillakok ve enterokları içeren gram pozitif patojenlerin bir kaçında tanımlanmıştır (35).

2.1.2.2. Fosfotransferazlar: Kinazların çoğunu, *O*-fosfotransferazlar, şeker yapılı kinazlar (örn; heksokinaz) ve *amino asit kinazlar* (örn; aspartat kinaz) oluşturur. Özellikle



kreatin kinazlar, kaslarda yüksek-enerjili fosfatın depolanması için gereklidir. Direnci kapsadığı bilinen antibiyotik kinazlar, yalnızca *O-fosfotransferazlar*'dır ve protein kinazlar gibi diğer kinazlar ile yapısal özellikleri yönünden benzerlik gösterirler (18, 35).

2.1.2.2.1. Aminoglikozid kinazlar (APH): Bakteriyel patojenler arasında geniş ölçüde etkilidirler. Bu enzimleri kodlayan genler, çoklu-ilaç dirençli R plazmidlerde, transpozonlarda ve integronlarda sık bulunur; bu yüzden aminoglikozidler belli bir dozda geniş ölçüde kullanılsalar bile, direnç genleri, bakteriyel popülasyonlarda çok sık bulunabilir (17, 35).

2.1.2.2.2. Diğer antibiyotik kinazlar: Viomisin gibi peptid antibiyotikler ve eritromisin gibi makrolid antibiyotikler, karşı direnç oluşumunda bakterilerde fosfat tarafından kovalent değişikliklerle moleküler görevlerin etkilenmesi de rol oynamaktadır. Mekanizmaları APH'lar kadar anlaşılmasa da *Makrolid kinazlar* (MPH'lar) ve *Viomisin kinaz* (Vph) da tanımlanmıştır (14, 32, 35).

2.1.2.3. Tiyoltransferazlar: Fosfomisinin reaktif epoksid, bu antibiyotiği nükleofilik halka-açıcı reaksiyonlarına duyarlı yapar (14, 32, 35).

2.1.2.4. Nükleotidiltransferazlar: *Nükleotidiltransferazların* iki büyük grubu vardır. Bunlar; aminoglikozidlerin modifiye olmuş hali *Aminoglikozid nükleotidiltransferazlar* (ANT'lar) ve linkozamid antibiyotikleri inaktivite eden *Lin proteinleri*'dir (33, 35).

2.1.2.5. ADP-riboziltransferazlar: ADP-ribozil transfer hem ökaryotlarda hem de prokaryotlarda protein modifikasyonunun ortak mekanizmasıdır. Rifampinin ADP ribozilasyonu, şimdiye kadar antibiyotiklere direnç ile ilgili bu modifikasyonun iyi açıklanmış tek örneğidir. Rifampin, *M.tuberculosis*'in sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılır ve bakteriyel *RNA polimerazın* bir inhibitörüdür (13, 33, 35).

2.1.2.6. Glikoziltransferazlar: Glikoziltransferazlar, antibiyotik-üretici organizmalarda kendini korumada bir rol oynamalarına rağmen, şimdiye kadar antibiyotik direncinde yaygın bir mekanizma olarak kabul edilmemiştir. *Makrolid glikozilasyon*, bu sınıfın protipidir (35).

2.1.3. Direncin Diğer Enzimatik Mekanizmaları: Grup transferi ve hidroliz, tanımlanan enzimatik direnç mekanizmalarının en önemli kısmını oluştururken, antibiyotikleri etkisiz kılan bakteriler tarafından kullanılan alternatif stratejiler

de vardır; *redoks enzimleri* ve *liyazlar* bunun tipik örnekleridir (2, 35).

2.2. Hücre Zarının İlaça Karşı Permeabilitesinin Azalması: Penisilinlere ve kloramfenikole direnç oluşmasının bazı şekilleri bu mekanizma ile olur. Gram negatif bakterilerde önemli bir geçirgenlik bariyeri dış duvardaki küçük porlardır. Bu porları içeren taşıyan porin proteinlerinin sentezinin bozulması ve membranda sayısının azalması geçirgenliği azaltan mekanizmalarından birisi olabilir (2, 14, 22, 25). Özgün porin kaybına neden olan mutasyonlar β -laktam antibiyotiklere olan direncin artmasından sorumludur. Porin yapımının kaybı tedavi sırasında gelişen aminoglikozid ve karbapenem direncine de neden olabilir (16, 25).

2.3. Antibiyotiğin Dışarı Atılması (Efflux): Bu işlem iç membranda yer alan bir protein ile gerçekleştirilir. İlaçın bakteri içindeki yoğunluğunun azalması veya birikmemesi, ilacı bakteri hücresi içinden dışarı pompalayan bir aktif efflüks proteininin (P-glikoprotein gibi) oluşmasına bağlıdır. Bu proteinin sentezi çoklu ilaç direnci genleri tarafından düzenlenir. Gram negatif bakterilerde görülen tetrasiklin direncinin temelinde yer alan mekanizmadır. Tetrasiklinlere, fluorokinolonlara ve eritromisine karşı bu tip direnç gösterilmiştir (2, 18, 25).

2.4. İlaçın Hücre İçindeki Hedefine Bağlanmasının Azalması ve Enzim Substitüsyonu

2.4.1. Ribozomal hedef yerinde değişiklik: Tetrasiklin, makrolid, linkozamid, aminoglikozid ve streptograminler gibi bazı antibiyotiklere karşı gelişen dirençte ribozomal bağlanma yerlerinde meydana gelen değişikliklerin rolü vardır (2, 37).

2.4.2. Hücre duvarı prokürsörlerinde değişiklik: Glikopeptid antibiyotikler peptidoglikan prokürsörlerinin ucunda yer alan D-alanil_D-alanin'e bağlanarak hücre duvarı prokürsörlerinin hücre duvarına katılmasını engellerler (2, 4, 30, 37).

2.4.3. Hedef enzim değişikliği

2.4.3.1. β -laktamlar: β -laktam antibiyotikler kovalent olarak sitoplazmik membranda bulunan PBP'lere bağlanırlar. Böylece peptidoglikan sentezini engellerler. Bu nedenle PBP'lerde meydana gelen değişiklikler β -laktam direnci meydana getirir (2, 16, 35, 37).

2.4.3.2. Sülfonamidler ve trimetoprim: Sülfonamidin bağlanmasına dirençli *dihidropteroat*, trimetoprimin bağlanmasına dirençli *dihidrofolat redüktaz* enziminin yapımı ile



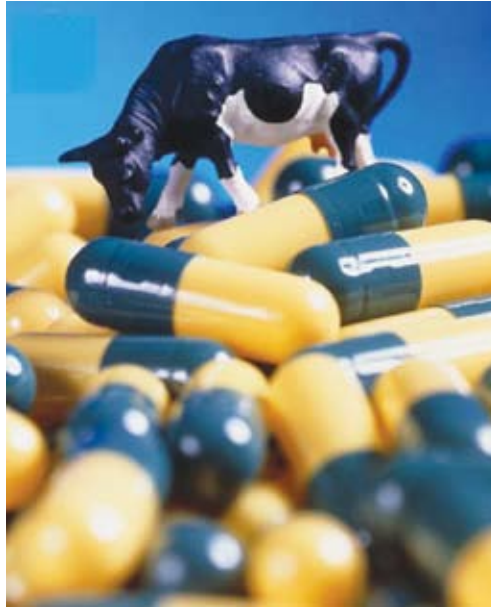
direnç gelişir (2, 18, 37).

2.4.3.3. Kinolonlar: *DNA jiraz* enziminin ilaca düşük afiniteli mutantlarının oluşturulması ile direnç gelişimi sağlanır (2, 18, 37).

2.4.3.4. Rifampin: Bakteri hücresinde bu ilaca dayanıklı duyarlı bir *RNA polimeraz* çeşidinin sentezlenmesiyle direnç gelişir (37).

3. Çevresel Faktörlerin Direnç Gelişimi Üzerine Etkisi

Dirençle ilgili bir önemli nokta da çevresel faktörlerin direnç gelişimi üzerine etkilerinin olup olmadığıdır. Eğer direnç üzerinde etkileri varsa bu canlı için önemli mi, yoksa göz ardı edilecek kadar önemsiz mi bunun değerlendirilmesi gerekir. Bu konuyla ilgili çalışmaların ve bilgilerin çoğu beşeri hekimlik ile ilgilidir. Belirli bir bakterinin direnç suşlarının sıklığı; ülkeden ülkeye veya aynı ülkenin bölgeleri arasında hatta aynı bölgede hastaneler ile hastane dışı yerler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanıldığı yerler ve gelişigüzel şekilde kullanılan gelişmekte olan ülkeler direnç suşları için uygun ortamlardır (22, 29). Antibiyotiklere karşı antibakteriyel direnç gelişimine neden olan çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir. Hastanelerdeki dirençli enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolünde, sürvey çalışmaları ile antibiyotik direnç oranlarının düzenli olarak izlenmesi, tedavide uygun, etkili, güvenli antibiyotik kullanımı önemlidir (20, 24). Hastane çevresi, klinik öneme sahip olabilen organizmalar için önemli bir ekolojik çevreyi sağlar. Çeşitli yüzeylerdeki toz, eller vasıtasıyla hastalara geçirilebilen birçok dirençli organizmayı içerir. Hastane organizmaları, antibiyotikler için daha dirençli olmaya da yönelir. Verilmiş yerel örnekler, hasta ve hastane çevresinde dirençli organizmaların seleksiyonunu teşvik eder (11).



4. 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 immün sistemi baskılanmış hastalarda hastane kaynaklı hastalıkların artmasıyla ortaya çıkan bir problemken şimdi teşhis ve tedavisi zor ciddi hastalıklara neden olan bir toplum sorunu olmuştur (8). 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 (8, 19).

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 (22, 29). Antibiyotiklere karşı bakterilerde direnç oluşmasının hekimlik pratiği yönünden bazı sakıncaları vardır. Bunların en önemlisi alışılmış ilaçlarla yapılan tedavinin başarısız kalmasına neden olması 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 (12, 23, 29).

Modern üretim uygulamalarında, antibakteriyel ilaçlar; terapötik, metaflaktik, profilaktik ve gelişmeyi artırıcı madde olarak kullanılabilir (1). Son yıllarda, evrensel mikrobik sağlık tehditleri (bioterörizm, şiddetli akut solunum sendro-



mu (SARS) ve kuş gribi), antibakteriyel dirençten çok daha fazla politik ve kamu dikkati çekmiştir. Bioterrorizm 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) (21, 29).

5. Antibakteriyel Direnç Kapsamında Yapılan Çalışmalar

Bu amaçla yapılan bir çalışmayla (3) Trakya bölgesindeki sütçü ineklerde bulaşıcı ve çevresel bakteriyel etkenlerle oluşan mastitisin prevalansını saptamak ve izole edilen etkenlerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını belirlemek amaçlanmıştır. Bulaşıcı etkenlerden olan ve izole edilen tüm etkenler içinde predominant sus olarak saptanan *Staphylococcus aureus*'un tüm suşlarının penisilin'e, çevresel etkenlerden predominant sus olan *Streptococcus uberis*'in tüm suşlarının streptomisine dirençli olduğu saptanmıştır.

Başka bir çalışmada (10) ise; Van yöresindeki köpeklerden alınan gaita örneklerinden oksidaz pozitif Gram negatif basillerin izolasyon ve identifikasyonu ile antibakteriyel ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, köpeklerden alınan 55 gaita örneği uygun besiyerlerine ekim yapılarak şüpheli kolonilerden hareket, Gram boyama ve oksidaz testleri yapılmıştır. İzole edilen suşların 20 antibiyotiğe (amikasin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin, ampisilin/sulbaktam, aztroneam, safazolin, sefaperazon, sefotaksim, safotetan, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, piperasilin, tikarsilin, tikarsilin-klavulanat, tobramisin ve trimetoprim/sulfametoksazol) karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır. Duyarlılık testleri sonucunda *Pasteurella haemolytica*, *Pseudomonas fluorescens* ve *Vibrio alginolyticus*'un suşlarının tüm ajanlara duyarlı olduğu, *P.multocida* suşunun ampisilin, ampisilin/sulbaktam ve trimetoprim/sulfametoksazole, *Aeromonas sobria* suşunun ampisilin, ampisilin/sulbaktama dirençli olduğu saptanmıştır.

Başka bir çalışmada (5) Van yöresinde tavuk, hindi, bıldırcın ve devekuşlarının dışkılarında *Salmonella* türlerinin varlığı ve yaygınlığı ile antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır. Tavuk, hindi ve bıldırcınlardan izole edilen 49 adet *Salmonella* suşunun norfloksasin, danofloksasin ve streptomisine %100, florfenikole %97.96, oksitetrasikline %95.92, nitrofurantoin ve enrofloksasine %92.83, ampisilin ve amok-

sisiline %89.80, nalidiksik aside %83.67, gentamisin ve tetrasikline %67.34, trimetoprim+sulfametoksazole %51.02, penisilin G'ye %30.61 oranında duyarlı; neomisin ve eritromisine ise %100 dirençli oldukları tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada ise (9) Türkiye'deki farklı köy ve kasabalardan toplanan yoğurt örneklerinden 34 suş *Streptococcus thermophilus* olarak teşhis edilmiştir. Bu suşların antibiyotik dirençlilikleri ve plasmid içerikleri incelenmiştir. Sekiz antibiyotiğe (vankomisin, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, sefalotin, sulbaktam ampisilin, gentamisin, ve penisilin G) suşların dirençliliği disk difüzyon metoduna göre incelenmiştir. Birçok *S.thermophilus* suşunun gentamisin (% 79) ve penisilin G'ye (% 64) dirençlilik gösterdiği belirlenirken, suşların % 88 oranında tetrasikline, % 94 oranında da kloramfenikole duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Yapılan başka bir çalışma (31) da onbeş yıllık bir periyotta, broiler kökenli *Campylobacter* suşlarında kinolon dirençliliğinin gelişimi ve boyutları incelenmiştir. Yapılan bu çalışmayla Türkiye'de hayvanlarda kontrolsüz florokinolon kullanımının, kanatlı kamfilobakter suşlarında yüksek düzeyde direnç oluşumuna ve yayılımına yol açtığı, bunun da gıda güvenliği, beşeri ve veteriner hekimlik açısından olasılıkla ciddi sonuçlar doğuracağı sonucuna varılmıştır.

Aksoy ve ark. (2005)'nin yaptığı bir çalışmada son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış insanların dışkılarından izole edilen herbiri 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. İnsan suşlarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam, sefotaksim, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol direnci sığır suşlarındakinden, sığır suşlarında amikasin direnci insan suşlarındakinden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. İki grup suşta da en yüksek direnç ampisilin için bulunmuştur.

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 laboratuvarında izole edilen *E.coli* suşlarındaki direnç oranları karşılaştırılmıştır. 1996 yılında tikarsilin/klavulanik aside % 6 olan direnç oranı, 2006'da % 28; 1997'de siprofloksasine % 26, sefotaksime % 23 ve imipeneme karşı % 0 olan direnç oranları 2006 yılında sırası ile



% 44, % 49 ve % 4 olarak belirlenmiştir.

Aksoy ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada, sığır ve koyun dışkısından izole edilen toplam 306 *E.coli* susununun 10 antibiyotiğe direnç durumu ve bu suşlardan 130'unun verotoxin üretimi ve hemoliz özelliği araştırılmıştır. *E.coli* suşlarında tespit edilen antibiyotik direnç oranları sırasıyla; tetrasiklin % 51.6, streptomisin % 24.2, ampisilin % 13.1, amoksisilin-klavulanik asit % 5.2, gentamisin % 4.6, siprofloksasin % 4.6 ve trimetoprim-sulfametaksazol % 4.3, seftotaxim % 0.7 olup sefepim ve seftazidim'e dirençli suş saptanmamıştır. Test edilen antibiyotikler arasında sadece streptomisin direncinin sığır suşlarında koyun suşlarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sığır suşları cinsiyete ve yaşa göre değerlendirildiğinde dişi sığırlarda tetrasiklin ve streptomisin direncinin erkek sığırlara göre yüksek olduğu, ayrıca 2 yaş ve altındaki sığırlarda 3 yaşın üzerindeki sığırlara göre tetrasiklin direncinin anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, verotoxin salgılayan *E.coli* suşları açısından koyunların sığırlara göre daha fazla risk teşkil ettiği ayrıca insan enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılan tetrasiklin ve streptomisin gibi antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek düzeyde bulunduğu ve bu direncin özellikle verotoksijenik türlerde de yüksek düzeyde bulunması antibiyotik seçiminde daha titiz davranılması gerektiğini ortaya koymuştur.

6. Antibiyotik Direncin Kontrol

Altına Alınması

Bakterilerin direnç kazanması olasılığını azaltmak için antibiyotik ilaçları kullanırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Eğer enfeksiyon 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 du-

yarlık 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 enfeksiyon tedavisi için değil, büyümeyi hızlandırmak için genellikle yeme veya içme suyuna katılarak kullanılır. Bu nedenle profilaktik amaçla antibakteriyel ilaç kullanımı hayvanlarda, insanlardakinden daha sık yapılır. Bu amaçla, insanda terapötik değeri olan antibiyotik ilaçlar ve bu ilaçlarla çapraz-direnç ilişkisi gösteren ilaçlar kullanılmamalıdır (23, 27, 28).

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 mekanizmalarının zamanında ortaya çıkarılmasında ve izleme müdahalelerinde kullanılabilir (21, 27, 30). 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 korur. Bu yol, antibiyotiklerin ömrünü uzatabilir ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ya da antibakteriyel dirençle mücadele için yeni yaklaşım tarzlarının uygulanması için daha fazla zaman kazanılmasında etkili olabilir (1, 21, 27, 28).

Antibiyotiklerin etkili kullanılmasında önemli hususlardan biri de reçeteye yazılmalarıdır. Antibiyotiklere direnç ile ilgili toplumda fazlaca bir bilgi birikimi söz konusu değildir. Bu amaçla toplumun ve bu konuyla ilgileneceklerin uzman kişiler tarafından bilgilendirilmesi önemlidir (21, 27, 28, 29). Enfeksiyonların kontrolü antibiyotik direncini frenleyen çok önemli bir unsurdur. Antibiyotiklerin doğru kullanımı antibiyotik dirençli bakterilerin yayılmasını ve ortaya çıkmasını azal-

Bakterilerin direnç kazanması olasılığını azaltmak için antibiyotik ilaçları kullanırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Eğer enfeksiyon 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.



tirken, enfeksiyon engelleme önlemleri bakterilerin (antibiyotik-dirençli) yayılmasını kontrol altına almada ana etkindir (21, 27).

Son on yıllık zaman periyodunda pazarlanan yeni antibiyotiklerin çeşitliliğinde önemli bir konudur. Bu antibiyotiklere karşı direnç kolaylıkla oluşur çünkü onların yapısal özellikleri aynı sınıftaki eski antibiyotiklerden ileri gelir. Yeni antibiyotikleri yokluğu gelecek 20 yıl içerisinde Avrupa'nın sağlık formunu önemli ölçüde tehdit edecektir, çünkü büyük ilaç şirketleri antibiyotik geliştirme alanlarından çekilmektedirler. Bu kaygı verici olayın birçok sebebi vardır. Yeni bir antibiyotik geliştirilmesinin 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 (21, 28, 37).

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 dönüşümlü olarak kullanılmalı, antibiyotik kullanımı eğitimi verilmeli, 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.

Kaynaklar

1- AARESTRUP, F.M. (2005). Veterinary Drug Usage and

Antimicrobial Resstance in Bacteria of Animal Origin. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 96: 271-281.

- 2- ACAR, A. (2008). Antibiyotikler ve direnç mekanizmaları. Erişim: <http://www.infeksiyon.org/Detail.asp?ctg=10&Article=188>. Erişim tarihi:17.03.2008.
- 3- AK, S., HOROZ, H., ILGAZ, A. (2000). Trakya Bölgesinde Sığır Mastitisinden Sorumlu Bulasıcı ve Çevresel Bakteriye Etkenler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. İ.Ü. Vet. Fak Dergisi, 26(2): 353-365.
- 4- AKALIN, H.E. (1992). Antibiyotik Kullanımı ile Bakteriye Direnç Gelişmesi Arasındaki İlişkiler. Alınmıştır: Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. Ed.:H.E. AKALIN, Pfizer ilaçları A.Ş. s.: 9-14.
- 5- AKSAKAL, A. (2003). Bazı Kanatlıların Dışkılarında Salmonella Türlerinin Varlığı ve Yaygınlığı ile Antibiyotiklere Duyarlılıkları. YYÜ. Vet. Fak. Derg., 14(1):95-101.
- 6- AKSOY, A., GÖÇMEN, S., KAÇMAZ, B., CANVER, S. (2005). İnsan ve Sığırlardan İzole Edilen Fekal Escherichia Coli Suşlarında Antibiyotik Direnci ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimi. ANKEM Derg., 19(3):130-134.
- 7- AKSOY, A., YILDIRIM, M., KAÇMAZ, B., APAN, T.Z., GÖÇMEN, S. (2007). Verotoxin Production in Strains of Escherichia coli Isolated from Cattle and Sheep, and Their Resistance to Antibiotics. Turk. J. Vet. Anim. Sci., 31(4): 225-231.
- 8- ALANIS, A.J. (2005). Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?. Archives of Medical Research 36:697-705.
- 9- ASLIM, B., BEYATLI, Y. (2004). Antibiotic Resistance and Plasmid DNA Contents of Streptococcus thermophilus Strains Isolated from Turkish Yogurts. Turk J Vet Anim Sci., 28:257-263.
- 10- CEYLAN, E., KÖRKOCA, H., BOZKURT, H., KURTOĞLU, M.G., AĞAOĞLU, A.T., BERKTAŞ, M. (2002). Sağlıklı Köpek Dışkılarından Oksidaz Pozitif Gram Negatif Bakterilerin İzolasyon ve İdentifikasyonu ile Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi. YYÜ.Vet.Fak.Derg., 13(1-2): 47-49.
- 11- DUFFY, B., DEFAGO, G. (1999). Environmental Factors Modulating Antibiotic and Siderophore Biosynthesis by *Pseudomonas fluorescens* Biocontrol Strains. Applied and Environmental Microbiology, 65(6): 2429-2438.
- 12- DURAL, E.A.Ö. (2008). Antimikrobiyal İlaçlara Genel Bakış. Alınmıştır: Farmakoloji, Baskı:4, Ed.: E.A.Ö.DURAL,



- Nobel Tıp Kitabevi, s:407-424
- 13- FURUYA, E.Y., LOWY, F.D. (2006). Antimicrobial Resistant Bacteria in The Community Setting. *Nature Reviews*, 4:36-45.
- 14- GOOSSENS, H. (2006). Mechanisms of Antibiotic Resistance. Erişim:<http://www.infectionacademy.org/slides/singapore2006/08-Antibiotics-and-resistance> Goossens. ppt Erişim tarihi: 1.03.2008.
- 15- GÜLHAN, B., ÖZEKİNCİ, T., ATMACA, S (2006) Escherichia Coli Suşlarında On Yıl (1996-2006) Ara ile Antibiyotiklere Direnç. *ANKEM Derg.*, 20(4):226-228.
- 16- GÜR, D. (1992a). Beta-laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları. Alınmıştır: Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. Ed.:H.E. AKALIN, Pfizer ilaçları A.Ş. s.: 15-20.
- 17- GÜR, D. (1992b). Aminoglycoside Grubu Antibiyotiklere Karşı Dirençte Rol Oynayan Mekanizmalar. Alınmıştır: Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. Ed.:H.E. AKALIN, Pfizer ilaçları A.Ş. s.: 21-26.
- 18- GÜR, D. (1992c). Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Bakterilerde Gözlenen Direnç Mekanizmaları. Alınmıştır: Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. Ed.:H.E. AKALIN, Pfizer ilaçları A.Ş. s.: 27-35.
- 19- HARBARTH, S., SAMORET, M.H.(2005). Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control. *Emerging Infectious Diseases*, 11(6): 795-801.
- 20- HASMAN, H., ÇETİN, B.D. (2005). Nozokomiyal Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalarda Antibakteriyel Direnç. *Türk mikrobiyoloji Cem. Derg.*, 35:67-73.
- 21- JANSEN, W.T.M., BRUGGEN, J.T.V.D., VERHOEF, J., FLUIT, A.C. (2006). Bacterial Resistance: A Sensitive Issue Complexity of the Challenge and Containment Strategy in Europe. *Drug Resistance Updates*, 9: 123-133.
- 22- KAYA, S.(2007). Antibiyotikler. Alınmıştır: Veteriner Farmakoloji, Cilt:2 Baskı: 4 Ed.:S.KAYA, Ankara:Medisan. s: 329-488.
- 23- KAYAALP, S.O.(2002). Kemoterapötiklere Giriş. İnfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik ve Farmakokinetik Esasları. Alınmıştır: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı Ed.: S.O. KAYAALP, Ankara: Hacettepe-Taş s:185-209.
- 24- KEMPER, N. (2008). Veterinary Antibiotics in The Aquatic and Terrestrial Environment. *Ecological Indicators*, 8:1-13.
- 25- KUMAR, A., SCHWEIZER, H.P. (2005). Bacterial Resistance to Antibiotics: Active Efflux and Reduced Uptakes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57: 1486-1513.
- 26- LAMBERT, P.A. (2005). Bacterial Resistance to Antibiotics: Modified target sites. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57: 1471-1485.
- 27- LIVERMORE, D.V. (2005). Minimising Antibiotic Resistance. *Lancet Infect Dis.*, 5:450-459.
- 28- MARLEY, D.S., APLEY, M.D., BESSER, T.E., BURNEY, D.P., CRAY, P.J.F., PAPICH, M.G., DARATZ, J.L.T., WESE, J.S. (2005). Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine. *J.Vet.İntern.Med.*, 19:617-629
- 29- OKELE, I.N., KLUGMAN, K.P., BUHUTTA,Z.A., DUSE, A.G., JENKIS, P., BRIEN, T.F.O., MENDEZ,A.P., LOXMINARAYAN, R. (2005). Antimicrobial Resistance in Developing Countries. Part II: Strategies for Containment. *Lancet Infect. Dis.*, 5: 568-580.
- 30- PERL, T.M. (1999). The Threat of Vancomisin Resistance. *A.M.Med.*, 10(5A): 26S-37S. PROCTOR, R.A., HUMBOLDT, A.V. (1998). Bacterial Energetics and Antimicrobial Resistance. *Drug Resistance Updates*, 1:227-235.
- 31- SAVAŞAN, S., ÇİFTÇİ, A., DİKER, K.S. (2004). Emergence of Quinolone Resistance among Chicken Isolates of *Campylobacter* in Turkey. *Turk J Vet Anim Sci.*, 28: 391-397.
- 32- TENOVER, F.C. (2006). Mechanism of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119(6A): S3-S10
- 33- WALSH, F.M., AMYES, S.G.B. (2004). Microbiology and Drug Resistance Mechanism of Fully Resistant Pathogens. *Current Opinion in Microbiology*, 7: 439-444.
- 34- WOODS, C.R. (2006). Antimicrobial Resistance: Mechanism and Strategies. *Paediatric Respiratory Reviews*, 7S: S128-S129.
- 35- WRIGHT, G.D. (2005). Bacterial Resistance to Antibiotics: Enzymatic Degradation and Modification. *Advanced Drug Delivery Reviews*,57: 1451-1470.
- 36- WRIGHT, G.D. (2007). The Antibiotic Resistome: The Nexus of Chemical and Genetic Diversity. *Nature Reviews*, 5:175-
- 37- YONEYAMA, H., KATSUMATA, R. (2006). Antibiotic Resistance in Bacteria and Its Future for Novel Antibiotic Development *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70 (5), 1060-1075.

MAKROVİL

300 mg Tilmikosin

Yüksek kalite • Etkili seçim • Uygun tedavi maliyeti

- ✓ Solunum sistemi organlarına süratle yayılır ve enfeksiyon bölgesinde yüksek oranda bulunma eğilimi gösterir.
- ✓ Deri altı tek doz enjeksiyondan sonra, akciğerdeki Tilmikosin konsantrasyonu en az 96 saat boyunca serumdakinden 60 kat daha fazladır.
- ✓ Tek dozluk deri altı enjeksiyondan sonra hedef organlarda 4 gün boyunca etkili oranlarda bulunur.

BRD
enfeksiyonlarında
makro seçiminiz !



VILSAN



Çubuk Yolu 2.km, Yenice köyü mevki, Esenboğa/ANKARA
Tel: 0 312 827 18 40 • web: www.vilsan.com.tr • e-mail: info@vilsan.com.tr