

**Akılcı antibiyotik kullanımı ve
başışıklama: Başışıklama
antibiyotik direncine çözüm
olabilir mi?**

Dr Meltem Arzu Yetkin

Bir zaman yolculuđu...

Antibiyotik çağı

- Paul Erlich
 - Hastalık oluşturan mikroplara karşı 'SİHİRLİ MERMİ'
 - Sadece mikroorganizmaları boyayan anilin boyası gözlemlerine
 - Mikroorganizmalara etki eden kimyasal bileşikler
- Alfred Bertheim, Sachachiro Hata

1909

- Sfiliz tedavisi için geliştirilen ilaç
- SALVARSAN
 - 606. kimyasal
- Tehlikeli yan etkilere sahip
 - Erlich tıbbi ihmalkarlıkla suçlanmış ve temize çıkmıştır



1912

- Erlich yeni ilaç geliştirir
- NEOSALVARSAN
 - Daha az yan etkilere sahip
- Sfiliz tedavisinde kullanılan ana ilaç

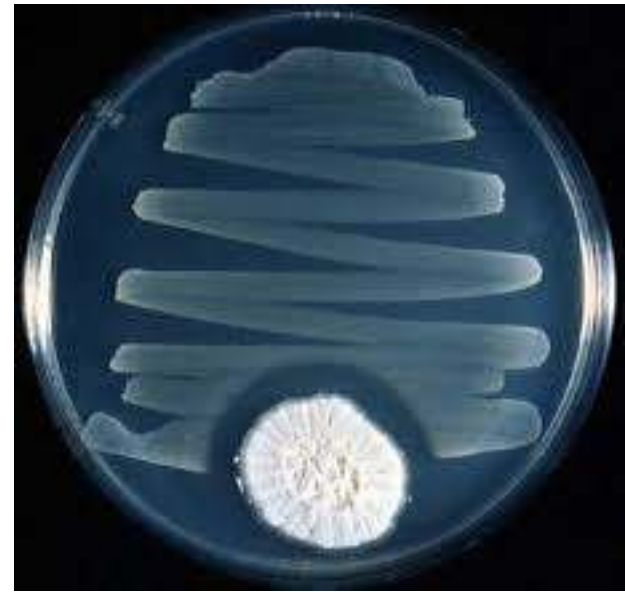
1920'ler...

- PRONTOSİL (ilk sulfonomid)
 - Bayer kimyagerleri KI730
 - Josef Klarer, Fritz Mietzsch ve Gerhard Domagk
- SULFONOMİDLER



3 Eylül 1928

- Tatilin ardından Alexander Fleming bir petri kutusunda küf mantarı ürediğini ve etrafında da bakteri üremediğini gözlemler
- **PENİSİLİN** keşfine yönlendirir



1945

- A. Fleming 12 yıl boyunca kimyagerleri saf ve kullanılabilir Penicillium ekstresi hazırlamaları için ikna etmeğe uğraşır
- 1940 yılında Oxford lu araştırmacılar Howard Florey ve Ernest Chain saf penicillium ekstresi elde etmeyi başarırlar
- 1945 yılında seri üretim başlar

Thanks to **PENICILLIN**
... He Will Come Home!



PENICILLIN
New
Wonder Drug
from Mold

By **DEAN JOHNSON**
FRESHLY SLICED like the one that grows in its mold, it looks like a piece of cheese. It's important, though, and scientists are working hard to help our wounded soldiers fight their way back to health.



Men and women who will serve as volunteers

500 CASES PROVE PENICILLIN'S VALUE

2,400 'L' Of Tas

Former Gov. South addressed trained volunteer for the Third War spoke for the new Victory Square, E. twelve Sixth and Se will serve as a man the "bondagers." th cally endorsed

Scientists Find It "Remarkably Potent Anti-Bacterial Agent" in Survey

Special to THE NEW YORK TIMES
CHICAGO, Aug. 25 — Medical scientists, writing in the Journal of the American Medical Association today, described penicillin, the new drug developed at the Peoria Experimental Laboratory

... as a test case, the de- issued a vacating or- owners of the seven- g at 120-39 East Street. This street- quarters for 800 implies with the law- nce except that it a sprinkler in each te hall, in violation of 1839, an amend- Multiple Dwelling is rooming houses. s Realty Revenue gene H. Zagat, ting out that they rable other ren- ructure is com- w, declared they if the sprinklers em. This is for- ce the National rade materials nstruction."

A RACE AGAINST DEATH!



The Faster this building is completed...the quicker our wounded men get

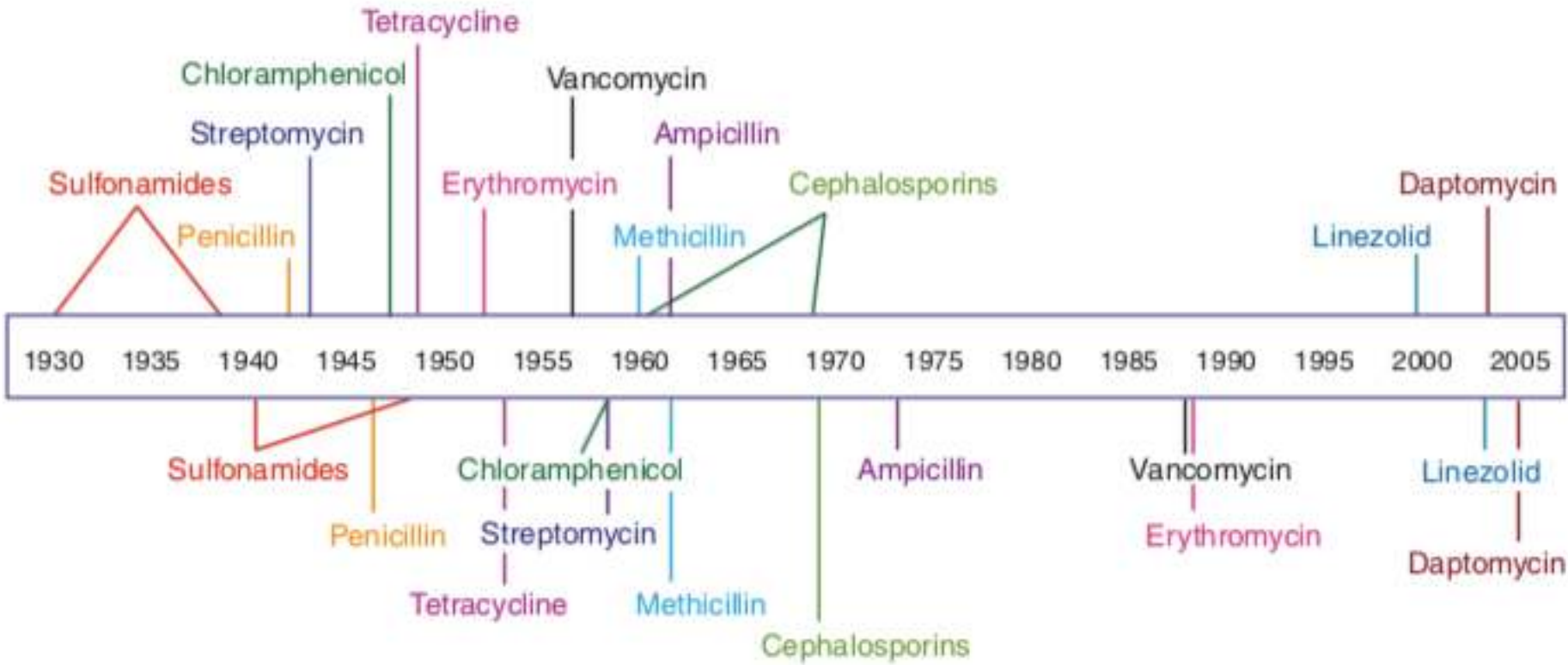
Penicillin
THE NEW MIRACULOUS DRUG

Give this job **EVERYTHING** you've got!

1950-1970 arası

- Antibiyotik keşfinin ALTIN ÇAĞI
- 1948- Tetrasiklin
- 1949- Eritromisin (penisilin allerjisi olanlar için alternatif ilaç)
- 1950- Kolistin
- 1952- Vankomisin
- ...

Antibiotic deployment



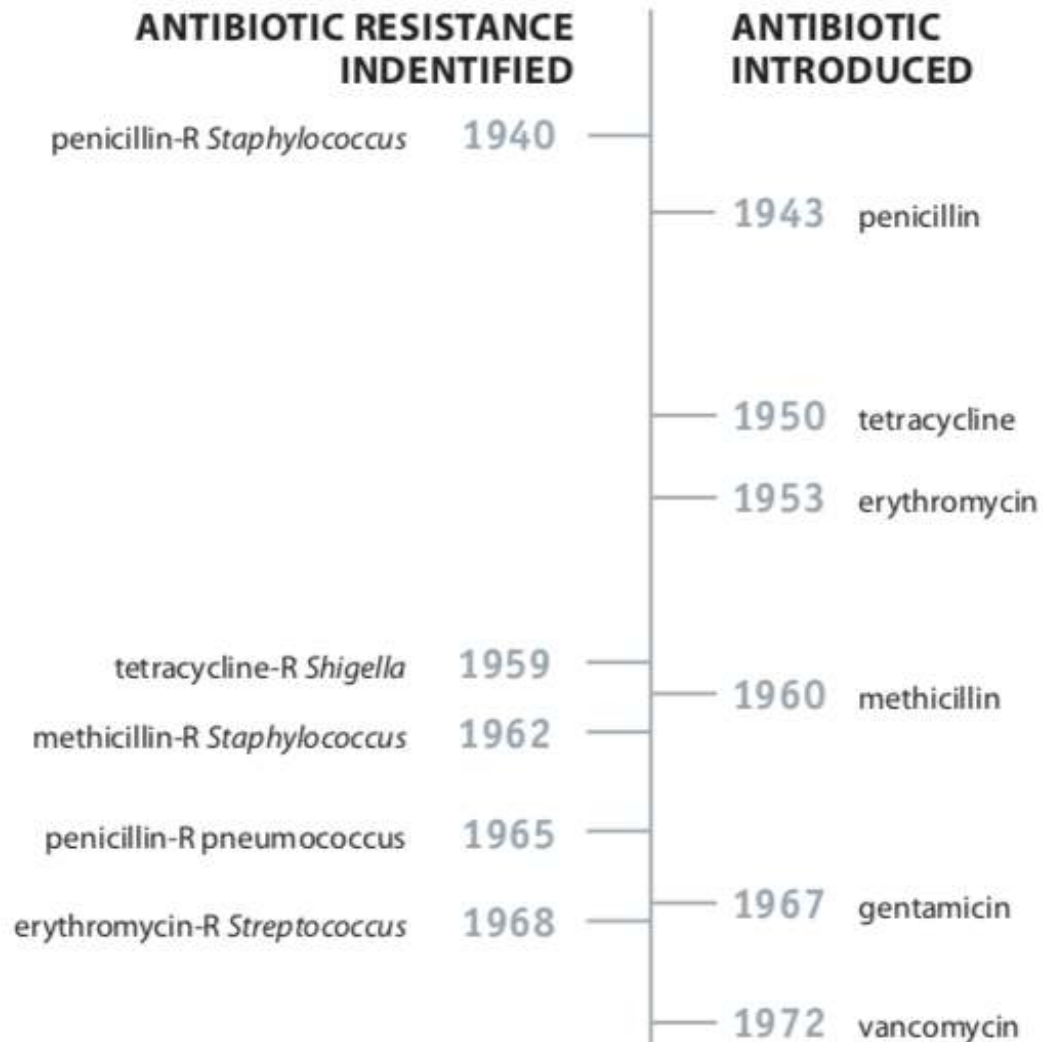
Antibiotic resistance observed

Clatworthy AE, Nature Chemical Biology, 2007;3:541-548

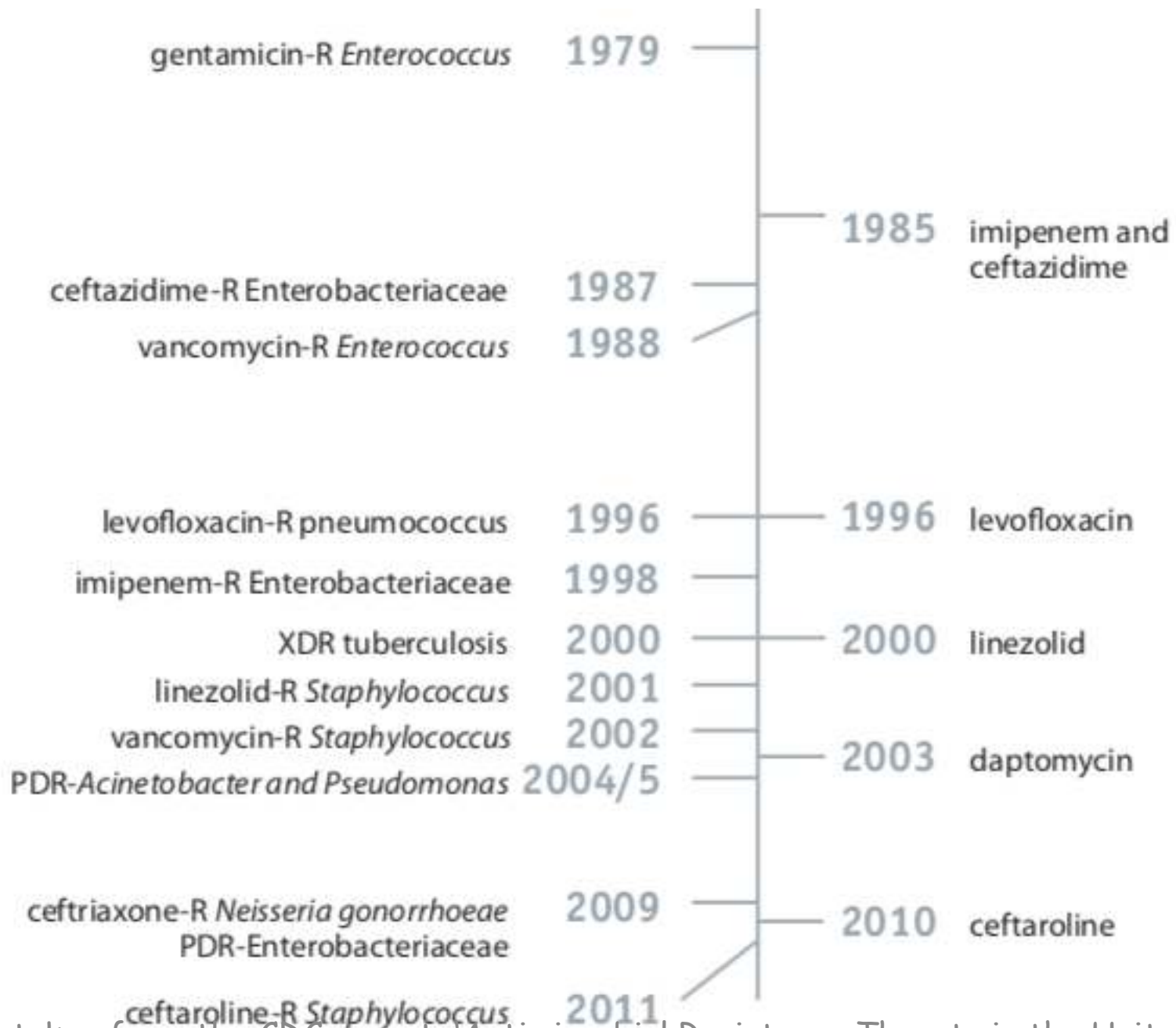
Developing Resistance

Timeline of Key Antibiotic Resistance Events

Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan drug-resistant (PDR)-*Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of healthcare transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.



Timeline taken from the CDC report: 'Antimicrobial Resistance Threats in the United States', 2013



Timeline taken from the CDC report: 'Antimicrobial Resistance Threats in the United States', 2013

Antimikrobiyal Direnç

- AMD ilk defa 1940'larda saptanmıştır
- AMD kısa zamanda geliřebilmektedir
- MRSA suşu metisilin kullanılmasından 2 yıl sonra izole edilmiştir



Antimikrobiyal Direnç Çözüm

- Yeni antimikrobiyallerin ve tanı testlerinin geliştirilmesi
- Enfeksiyon kontrol önlemleri
- Antibiyotik stewardship
- Hayvancılıkta antibiyotik kullanımının azaltılması
- Bağışıklama ??



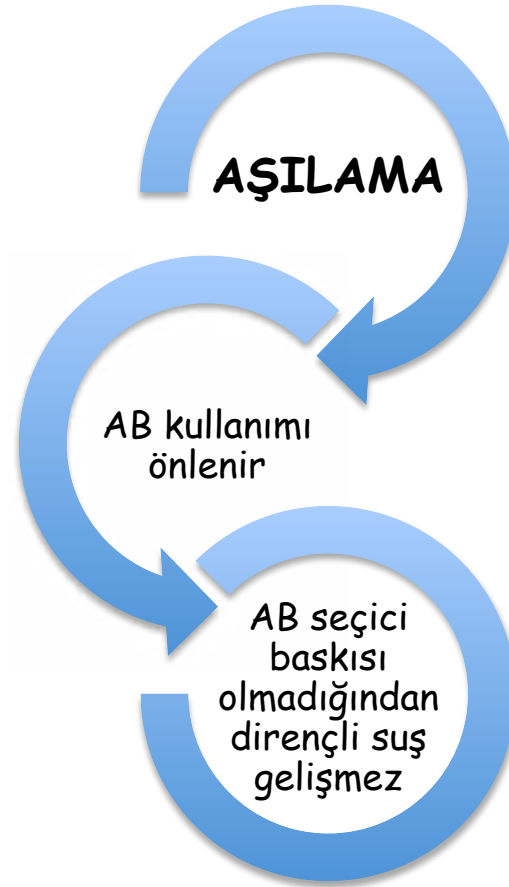
**Reduce the number
of bacterial infections
that need antibiotics**

**Reduce the number
of drug-resistant
infections**



**Reduce the number a
of viral infections for
which antibiotics are
unnecessarily given**

Halen kullanımda olan aşılar AMD yükünü azaltmada yardımcı olabilirler mi?



Halen kullanımda olan aşılar AMD yükünü azaltmada yardımcı olabilirler mi?



Toplum kaynaklı enfeksiyonları önlemede kullanılan aşılar

- Toplumda gelişebilecek olan bakteriyel enfeksiyonları önler
 - Antibiyotik kullanımını azaltır
 - Direnç gelişimini azaltır
 - Difteri
 - Tetanoz
 - Hib

Halen kullanımda olan aşular AMD yükünü azaltmada yardımcı olabilirler mi?

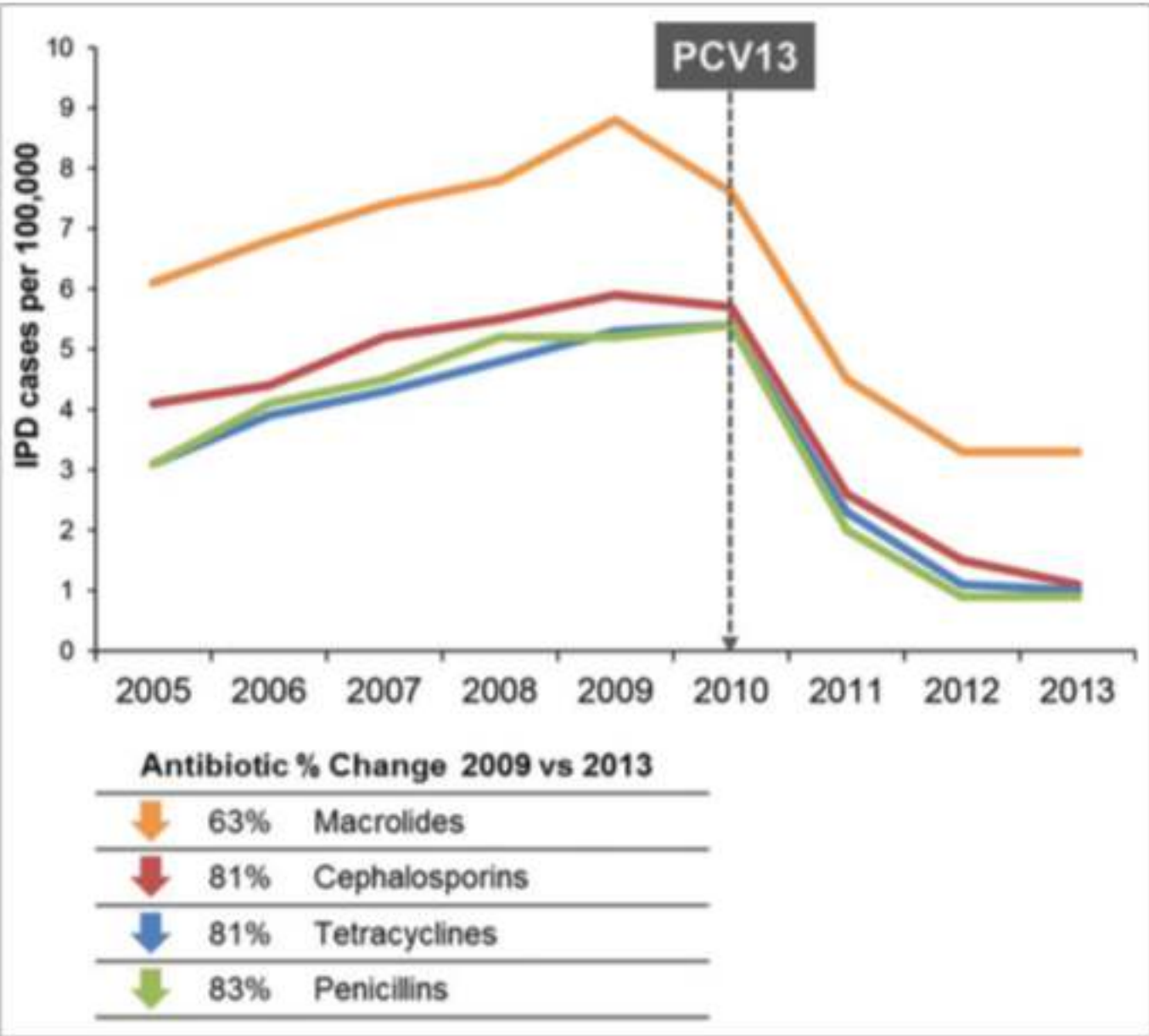
- Yıllardır rutin kullanılan aşular
 - Difteri ve boğmaca aşuları
 - Nadiren görülüyorlar ve nadiren tedavi ihtiyacı mevcut
- Nisbeten yeni kullanılan aşular
 - *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*
 - Aşuların kullanıma girmesinden önce direnç gelişimi mevcut
 - Aşılama ile direnç oranları azalmış veya kaybolmuştur

Hib Konjuge aşı

- 1990 da lisans almıştır
- O dönemde H. influenzae suşlarında AMP direnci gelişmiş olup, tedavi için geniş spektrumlu sefalosporin
- Aşılama ile immünite gelişimi artmış
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranları azalmıştır

Konjuge pnömokok aşısı

- 7 valanlı konjuge aşısı 2000-2004 arası
 - 5 serovarında %78 penisilin R suşlar
 - Pen R invazif pnömokokal enfeksiyonlarda %57 azalma
 - Multidrug dirençli enfeksiyonlarda %84 azalma



Viral aşılar

- Gereksiz antibiyotik reçetelenmesini azaltır
- Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini de engelleyerek antibiyotik kullanımını azaltır

Influeza aşısı

- ABD'de ayaktan hasta reçetelerinin yaklaşık 1/3'ü uygunsuz
 - Akut respiratuvar enfeksiyonlar
 - Çoğunlukla etken viral
- Influenza aşılması antibiyotik kullanımını azaltacaktır
 - Kanada ekolojik çalışması
 - Influenza aşılması sonrasında antibiyotik reçeteleme oranlarında %60 azalma saptanmış

Hastane enfeksiyon etkenlerine karşı geliştirilecek aşular AMD yükünü azaltmada yardımcı olabilirler mi?

- Gram-negatif mikroorganizmalar
 - P.aeruginosa
 - E.coli
 - K. pneumoniae
- Gram-positif mikroorganizmalar
 - S.aureus
 - enterokoklar
 - C.difficile

Hastane enfeksiyon etkenlerine karşı çalışmalarını süren aşılar

- Dirençli hastane enfeksiyon karşı aşılama
- Hastalık yükünde önemli azalma
- Antimikrobiyal tedavi uygulama oranlarında azalma
- Antibiyotiklerin seçici baskısında azalma
- AMD oranlarında azalma

Hastane enfeksiyon etkenlerine karşı geliştirilecek aşular AMD yükünü azaltmada yardımcı olabilirler mi?

- Bu mikroorganizmaların çoğu yüzeyel polisakkarit içermekteler
 - Çok sayıda polisakkarit antijen
 - Dirençli suşların polisakkaritlerine yönelik
 - Konjuge polisakkarit aşısı
- Hastane enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların virülans etkenlerine yönelik aşısı
 - Toksine veya adezin moleküllerine yönelik aşular

Hastane enfeksiyon etkenlerine karşı çalışmalarını süren aşılar

- *S. aureus*
 - Faz 2 aşamasında çalışmaları
 - 4 komponenti olan aşı
 - 2 kapsüler polisakkarit
 - Virulansda önemli protein (ClfA ve MntC)

Hastane enfeksiyon etkenlerine karşı çalışmalarını süren aşılarda

- *C. difficile*
 - Faz 2 ve 3 aşamasında 3 çalışmaları
 - Toksin A ve B yönelik
- *P. aeruginosa*
 - Faz 2 ve 3 aşamasında çalışmaları
 - Dış membran protein F/I yönelik

Phase 1

Phase 2

Phase 3

In use

Neisseria gonorrhoeae

X

X

X

X

Clostridium difficile

X

2

1

X

*E. coli**

2

X

X

X

*Klebsiella**

X

X

X

X

Hastane enfeksiyon etkenlerine karşı çalışmalarını süren aşılar

- Anti-resistans aşılar
 - Dirençli klonlara veya spesifik olarak direnç yol açan determinantlara yönelik aşılar
 - Dirençli patojenlerin mukozal yüzeylerden geçişi engellenir



