

# HAYVANLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE İNSAN SAĞLIĞIYLA İLGİLİ SONUÇLARI\*

Süleyman ŞENER, Murat YILDIRIM

## ÖZET

Veteriner ilaçlarının ana grupları arasında ilk sırada yer alan antibiyotikler, hayvanlarda antibiyoterapi yanında profilaksi, metafilaksi amacıyla ve gelişme ve verim artırıcı olarak yoğun şekilde kullanılırlar. Özellikle entansif yetiştirmelerde sub-terapötik dozlarda antibiyotik uygulamalarıyla hedeflenen ürün artışına ulaşılmış, ancak bakteriyel direnç ve kalıntı gibi halk sağlığını doğrudan ilgilendiren sonuçlar gündeme gelmiştir.

Bu bildiriye hayvanlarda antibiyotik kullanımının ortaya çıkardığı sorunların boyutu, bu sorunların ortadan kaldırılması ya da en aza indirgenebilmesi için alınabilecek önlemler irdelenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Çiftlik hayvanları, antibiyotik, direnç, kalıntı

## SUMMARY

*Antibiotic use in animals and its consequences for human health.*

The antibiotics, which are initially in the main groups of veterinary pharmaceuticals, are used intensively for antibiotherapy as well as prophylaxis, metaphylaxis and as growth promotion. Especially in the intensive breeding targeted increase of production has been achieved by the administration of sub-therapeutic doses of antibiotics to animals. Unfortunately some public health problems as bacterial resistance and residue have been raised.

In this report the problems about the usage of antibiotics in animals and, the precautions for prevention or minimisation of these problems have been discussed.

**Key words:** Livestock, antibiotic, resistance, residue

## GİRİŞ

Hayvancılık işletmelerinin 1950'li yıllarda endüstriyel şekle dönüşmesiyle birlikte, hayvan ırklarının ıslah çalışmaları hız kazanmış, birim başına daha kısa sürede yüksek verim sağlamak amacıyla yeni uygulamalar gündeme gelmiş; entansif tip yetiştirmelerde katkı ya da ilaç şeklinde antibakteriyel ajanlar, anabolizanlar, seksüel siklus düzenleyicileri kullanılmaya başlanmıştır. Stratejik ve taktik profilaktik önlemlerle metafilaksi ve hayvancılık işletmelerinde önemli yitim nedenleri arasında bulunan pestlerle mücadele (kimyasal) etkinleştirilmiştir. Gerçekten de bu uygulamalarla ürün artışındaki hedeflere ulaşılmıştır. Örneğin et üretimine yönelik tavukçuluk işletmelerinde 6.8 kg yemle 15 haftayı aşkın bir sürede sağlanan 1.8 kg'lık kesim ağırlığına, bu uygulamalar sonunda 3.6 kg yemle ve 7 haftada ulaşılır konuma gelmiştir. Ne var ki, ürün artırımına yönelik bu uygulamaların ve farklı amaçlarla kullanılan kimi moleküllerin zamanla önemli sakıncaları olduğu acı deneyimlerle ortaya çıkmıştır (15,20,22). Sakıncalı görülen moleküllerin yasaklanmasına gidilmiş (kloramfenikol, besin değeri olan hayvanlarda kullanımını yasaklanan ilk antibiyotiktir) ya da sakıncaları giderecek önlemleri içeren uygulama yöntemleri arayışına yönelin-

miştir (2,7,17).

Doğada aynı ortamı paylaşan canlılar arasındaki yakın ilişki nedeniyle, çiftlik hayvanlarında ürün artırımına yönelik olarak kullanılan bu moleküllerin besinler aracılığıyla besin zincirinin son halkalarından birini oluşturan insana, kalıntı (rezidü) şeklinde de olsa, yansması kaçınılmazdır.

Yakın bir geçmişte ise bol ürün yerine sağlıklı ve kaliteli ürüne yönelişle birlikte ürün kalitesini iyileştirmeye yönelik moleküllerin (lipo-protid repartitörleri, steroidojenez inhibitörleri, hipolipemianlar...) kullanımı (Tablo 1) güncellik kazanmış ve sonunda (toplumun bir kesimi! ya da dış satım için) markalı ürün üretimine yönelik ekolojik (organik) üretime yönelim başlamıştır.

Bu bildiriye, ürün artışına yönelik kullanılan moleküller içerisinde sadece antibakteriyel ajanların çiftlik hayvanlarında kullanılış boyutu, gerekliliği ve şekilleriyle bu moleküllerin besin güvenliği açısından neden olabileceği sakıncalar, sakıncalara karşı alınabilecek önlemler irdelenecek; gelişmiş ülkeler ve yurdumuzdaki tekniko-ekonomik yetiştirme verileriyle ilgili güncel uygulamalar tartışılacaktır.

\* 17. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Birlikte Çalışalım-4 oturumunda sunulmuştur (26-30 Mayıs 2002, Kiriş - Antalya). İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 34850 Avcılar, İstanbul.

Antibiyotikler çiftlik hayvanlarında bireysel ya da kollektif olarak (ilaçlı-katkılı yem ve içme suyu şeklinde) üç temel amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır; sağaltıcı, koruyucu (profilaksi, metafilaksi) ve gelişme ve verim artırıcı (katkı, additif). Ayrıca, kimi antibiyotiklerin tarım kesiminde de (streptomisin, kasugamisin, flumekin) kullanıldığı bilinmektedir (9,14,15,18,19).

Tıpta kullanılan çoğu antibiyotik ve hayvanlarda kullanıma özgü kimi moleküller infeksiyonların sağaltımı için veteriner hekim reçetesiyle kullanılır. Ne var ki, tıpta olduğu gibi, veteriner ilaçlarında da otomedikasyon da sıklıkla görülmektedir; hayvan sahiplerinin zaman kazanmak ve masraftan kaçınmak için reçetesiz ilaç kullanımı yurdumuzda yaygın

bir davranış biçimidir (19).

FEDESA (Federation Europeenne des Industriels de le Sante Animale) verilerine göre 1997 yılında AT'da (İsviçre dahil) kullanılan 10,500 ton antibiyotiğin % 15'ini yem katkısı, % 33'ünü veteriner ilacı (terapötik, metafilaktik ve profilaktik), % 52'sini de insanda kullanılanlar oluşturmaktadır.

Veteriner terapötikte kullanılan antibiyotiklerin ise % 66'sı siklinler, % 12'si makrolitler, % 9'u penisilinler ve % 1'i de florokinolonlardır (5).

Türkiye'de ise 1997 yılında üretilen veteriner ilaçları içerisinde antibiyotiklerin (iyonoforlar hariç) pazar payı % 36'dır.

Tablo 1. Hayvancılıkta verimi artırmak ve ürün kalitesini iyileştirmek amacıyla kullanılan bileşikler.

<b>1-Yem katkıları</b>
- antibiyotikler
- antiprotozoerler
- antihelmentikler
- pestisitler
- immüno-stimülan ve immüno-modülatörler (interferonlar, interlökinler, steroidler, levamizol, Na dietilditiyokarbamat)
<b>2- Anabolik ajanlar</b>
- Östrojen, progesteron, anabolizan ve sentetik türevleri
<b>3- Süt verimi artırıcıları</b>
- somatotropin (BST, GH)
- somatomerin (IGF; insulin-like growth factors)
<b>4- Seksüel siklus düzenleyicileri</b>
- PGF2 $\alpha$
<b>5- Lipo-protid repartitörleri</b>
- Klenbuterol ( $\beta$ -agonist)
<b>6- Biyoregülatör ve probiyotikler</b>
- Pentozan polisülfat (SP54, nikotik asit, klofibrat, kolestramin)
- Probukol (steroidojenez inhibitörleri)
<u>Kolesterolüz yumurta!</u>
- Sorbitol
<u>Yağsız kırmızı et!</u>

## ANTİBİYOTİKLERİN YEM KATKISI (ADDİTİF) OLARAK KULLANIMI

Antibiyotikler, özellikle fazla sayıda hayvanı kapsayan endüstriyel tip yetiştirmelerde profilaksi ve metafilaksi amacıyla da kullanılır (Tablo 2). Bu tür yetiştirmelerde hijyen koşulları genelde iyidir; barmaklara girişler kontrol edilir, dezenfeksiyona özen gösterilir, sürüde sağlık denetimi periyodik olarak yapılır. Ancak, hayvanların bireysel hijyeni söz konusu değildir (hayvan yalanarak temizlenmeye çalışır).

Öte yandan, hayvanların taşınmaları sırasında da transport stresi ve farklı kökenli hayvan gruplarının karışması nedeniyle de infeksiyonlara karşı korunması gerekir.

Düşük dozlarda (ppm düzeylerinde) yemle birlikte verilen antibiyotikler hayvanların performansını (zooteknik) iyileştirir: 1950 yılında başlayan (klortetrasiklin) ve farklı aşı-

malardan geçen bu uygulamayla; eşit düzeyde canlı ağırlık kazancı için yemde % 3-12 oranında ekonomi sağlanır, bu kazanç yetiştiricilere döner. Öte yandan hayvanların gelişmesi (günlük % 3-9) hız kazanır; böylelikle işletmelerin barmakları daha kısa sürede boşalır ve yetiştirmenin kapasitesi artar. Sürüde, pazarlama için önemli bir parametre olan, homojenite sağlanır (2, 4, 13, 18, 19).

İlk dönemlerde yem katkısı olarak kullanılan majör antibiyotiklerin yerini giderek direnç ve kalıntı (rezidü) olguları nedeniyle, yetiştirme türüne göre sindirim kanalından pratik olarak emilmeyen basitrasin, eritromisin, oleandomisin, spiramisin, virjinamisin, avoparsin, tilozin, flavofosfolipol gibi moleküllerle özellikle et üretimine yönelik sığır ve kanatlı

yetiştirmelerinde karboksilik iyonoforlar (koksidiyostat) almıştır. Zamanla, ortaya çıkan sakıncaları nedeniyle, bu moleküller de seleksiyona (Tablo 3) tabi tutulmuş, İşve (1986) ve Danimarka (1998) gibi ülkelerde de daha ileri gidilerek, antibiyotiklerin bu amaçla kullanımı tümden yasaklanmıştır (5).

Yakın bir geçmişe kadar ABD ve Avrupa lkelerinde et

retimini artırmak amacıyla danaların % 100', domuzların % 99'u, tavukların % 95'i ve sığırların % 35'i antibiyotik katkılı yemlerle beslenmiştir (Kuzey Avrupa lkeleri hariç). Antibiyotik katkılı yem verilmeyenler ise etiketli üretim için (ekolojik tarım) beslenenler, merada beslenenler, süt inekleri ve yumurta tavuklarıdır.

Tablo 2. Veteriner hekimlikte antibiyotiklerin kullanım amaç ve yöntemleri.

<b>KATKI</b> → Sürekli ya da uzun süre
Zooteknik etki [Düşük doz]
Stratejik profilaksi [Yüksek doz]
<b>İL A</b> → Kısa süre
* Stratejik profilaksi [uygun katkı yoksa]
* Taktik profilaksi → Kolektif
* Metaflaksi ↓
* Sağaltım → Kolektif ya da bireysel

Tablo 3. Avrupa Topluluğunda (AT) yem katkısı olarak kullanılan antibiyotikler (°).

Antibiyotik	Grubu	Etki şekli	Etki spektrumu	İnsanlar için risk Diren=R
nerilmeyenler	Avoparsin *	Glikopeptid	eper sentezi	Gram (+) Vankomisin R
	Basitrasin ‡	Polipeptid	eper sentezi	Gram (+)
	Karbadoks ‡‡	Kinoksalin	DNA sentezi	Gram (-) Genotoksisite
	Olakindoks ‡‡	Kinoksalin	DNA sentezi	Gram (-) Genotoksisite
	Spiramisin ‡	Makrolit	Protein sentezi	Gram (+) Makrolit R
	Tilozin ‡	Makrolit	Protein sentezi	Gram (+) Makrolit R
Virjinyamisin	Makrolit	Protein sentezi	Gram (+) Streptogramin R	
Önerilenler	Avilamisın †	Oligosakkarit	İyonofor	Gram (+)
	Flavomisin	Gliko-P-lipit	çeper sentezi	Gram (+)
	Lasolasit	Polieter	İyonofor	Gram (+)
	Monensin †	Polieter	İyonofor	Gram (+)
	Salinomisin †	Polieter	İyonofor	Gram (+)

† Koksidiyostatik, \* şubat 1997'de ‡ Aralık 1998'de ‡‡ 1999'da yasaklanmıştır.  
° 26 no'lu kaynaktan yararlanılarak düzenlenmiştir.

### Antibiyotikler gelişme ve verimi nasıl hızlandırır?

Antibiyotiklerin gelişme ve verim üzerine olan etkilerinin mekanizmaları tam bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar intestinal mikroflora üzerinde yoğunluk kazanmaktadır; antibiyotikler intestinal mikrofloranın olumsuz nutrisyonel etkilerini azaltır.

Bu görüşü güçlendiren, etkinin mikroflorayla ilintili olduğunu ortaya koyan güçlü bulgular vardır:

a) Gelişmeyi olumlu yönde etkileyen bir molekül antibiyotik etkinliğe de sahiptir,

b) Antibiyotikler akselik hayvanlarda (jemsiz piliçler, COATES) gelişmeyi iyileştirmez (3),

c) Antibiyotiklerin gelişme ve performans üzerine olan etkisi hijyen koşulları iyi olmayan hayvanlarda daha belirgindir.

### Antibiyotiklerin gastro-intestinal (GI) mikroflora üzerine etkisi

1. Genelde GI mikrofloranın kompozisyonunda değişiklik görülmemekle birlikte, kimi çalışmalarda laktobasil sayısında azalma belirlenmiştir.

Antibiyotikler düşük dozlarda in-vivo ve in-vitro olarak bakterilerin üre ve amino asit katabolizmasını güçlü biçimde inhibe ederler.

2. Bakteri kökenli reazlar barsakta amonyak liberasyonuna neden olurlar; karaciğer amonyağı üreye dnştreterek detoksifiye eder. Bu döngü enerji gerektirir.

Antibiyotiklerin in-vitro ve in-vivo koşullarda düşük dozda bakteriyel üreazları, dolayısıyla üre katabolizmasını güçlü biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir. Memelilerde reaz bulunmaz. Vejetal reaz enjeksiyonuyla yapılan anti-üreaz aşılamanın da hayvanlarda gelişmeyi antibiyotikler kadar iyileştirdiği kanıtlanmıştır.

3. Antibiyotikler düşük dozda bakterilerin amino asit katabolizmasını da inhibe ederler. Antibiyotiklerin domuz çekum mikroflorasında bakteriyel deaminaz ve dekarboksilazları inhibe ettiği gösterilmiştir; yine domuzda performans üzerine etkisi en fazla olan antibiyotiklerin arjinin katabolizmasını da aynı düzeyde baskıladığı belirlenmiştir.

4. Antibiyotikler düşük dozda barsakta glusitlerin fermentasyonunu, özellikle glukozdan laktik asit üretimini de inhibe edebilirler. Enterokoklar tarafından safra tuzları metabolizmasının da değiştirilmesi söz konusudur (6, 11).

#### **Gl mikroflora üzerine olan etkilerin hayvandaki sonuçları**

Antibiyotikler tarafından üre ve amino asit katabolizmasının inhibisyonu hayvanlarda şu sonuçları doğurur:

1. Antibiyotikler hayvanın besin ve enerjiden yararlanımını artırır; bu etki, özellikle amino asitler ve azot retansiyonu için nettir.

2. Antibiyotikler barsakta amonyak ve aminler gibi toksik moleküllerin konsantrasyonunu azaltırlar. Böylelikle kan amonyak düzeyi de azalacağı için karaciğer daha az amonyak üreye dönüştürme zorunda kalır, böylelikle enerji tasarrufu sağlanır.

3. İntestinal amonyak ve amin düzeyinin azalması barsak epitelinin de yenilenme gereksiniminin azalmasına neden olur. Böylelikle protein, nükleik asit ve selüler membran lipitlerinin sentezi için gerekli olan besinlerden ekonomi sağlanır.

4. Antibiyotik katkılı yemlerle beslenen hayvanlarda besinlerin intestinal emiliminin arttığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Emilim artışının intestinal emilim yüzeyinin artışından, intestinal mukozanın incelmelerinden ve digestif geçiş hızının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İntestinal mukozada proliferasyon azalması mukoza kalınlığı ve yüzey (alan) değişikliğinin nedenidir. İntestinal içerikte laktik asit konsantrasyonunun azalması da transit geçişi yavaşlatır.

#### **Antibiyotiklerin ruminantlarda etki mekanizmaları**

1. Kimi antibiyotikler sığırlarda retikülörumen fermentasyonunu propiyonik asit üretimine doğru yönlendirirler; propiyonik asit protein anabolizmasını ve kaslarda depolanmayı kolaylaştırır (6).

2. Enerji metabolizmasını etkileyen metanojeniz kimi antibiyotikler tarafından inhibe edilir.

3. Tek midelilerde olduğu gibi ruminantlarda da intestinal mikrofloranın toksik aktivitesi ve mukozanın selüler proliferasyonu katkı antibiyotikler tarafından inhibe edilir.

4. İyonofor koksidiyostatlar (monenzin, avilamisin, salinomisin) paraziter etkinliği ortadan kaldırır.

#### **Mikrofloraya bağlı olmayan mekanizmalar**

1. Kimi antibiyotikler hayvanlarda hormonal değişikliğe neden olurlar; kinoksalinler, özellikle de olakindoks aldosteron sekresyonunu azaltabilir. Tilozin sıçanlarda gonado-pitüiter aksı etkiler. Bu hormonal etkiler motor aktivite ve üreme fonksiyonlarına bağlı olarak kilo kazancını artırabilir (21).

2. Antibiyotik katkılı yemlerle beslenen hayvanlarda, muhtemelen mikroflora değişikliğiyle ilgili olarak, intestinal immünite güçlenir.

3. Kimi antibiyotikler glusit ve proteinlerin sentezini kolaylaştıran sindirim enzimlerini aktive eder.

**Antibiyotik katkıları hayvanların sindirim kanalı mikroflorasında bulunan bakterilerin metabolizmasını inhibe eder. Böylelikle bakteriler daha az besin (amino asit) tüketir ve sindirim kanalında daha az toksik ürün (amonyak, aminler) üretilir. Hayvanın kazancı iki yönlüdür; beslenme ve az toksisite. Sonuçta et daha ucuza üretilir, hayvanlar daha az azot ve fermentasyon gazları çıkardıkları için kirlilik' de (pollüsyon) azalır. Ancak, bunun bir bedeli vardır.**

#### **Antibiyotik katkılarının profilaktik ve terapötik etkileri**

Antibiyotikler kötü hijyen koşullarında beslenen hayvanlarda daha etkilidir. O halde, büyük bir olasılıkla kimi intestinal patojen bakterileri de baskırlar. Söz konusu bakteriler ağır hastalık oluşturmaz, ancak gelişmeyi yavaşlatırlar. Fuller ve ark. (12) *Streptococcus faecium*'un tavukta gelişmeyi deprese ettiğini, bunun penisilin ilavesiyle önlendiğini ortaya koymuşlardır.

Antibiyotikler düşük dozlarda (20-60 ppm) bile intestinal patolojiyi denetim altına alabilirler. *Clostridium perfringens*'in neden olduğu kanatlıların nekrotik enteriti düşük dozda penisilin ile avoparsin, avilamisin ve monenzin tarafından baskılanabilmektedir. A tipi *C.perfringens*'in neden olduğu diare domuz yavrularında gelişmeyi baskılar; bu diare salinomisin (30 ppm) ilavesiyle denetim altına alınır.

### **KALINTI (REZİDÜ)**

Veteriner ilaçlarının farmakokinetik özelliklerine göre, hayvanların yenilebilir doku ve ürünlerinde (süt, yumurta) serbest ya da bağlı şekilde bulunabilen ana molekül veya metabolitlerine, veteriner ilaç kalıntıları adı verilir.

Diğer veteriner ilaçları gibi antibiyotikler de, farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde kalıntı bırakabilir; böylelikle hayvana verilen molekülün bir bölümü tüketicilere yansır. Bu nedenle, ürünleri insan gıdası olarak değerlendirilen hayvanlarda kullanılacak veteriner ilaçlarına ruhsat aşamasında, Birleşmiş

Milletlere bağlı kuruluşlarca (WHO, FAO) belirlenen kavram ve kriterler çerçevesinde, kimi yaptırımlar uygulanmaktadır (1, 10, 16, 25).

Hayvan kökenli besinlerde tüketiciye yansıyan kalıntı miktarı, yaşam boyu alındığında sağlık açısından soruna neden olmayacak düzeyde (NOEL, No Observed Effect Level) ise, mg/kg/canlı ağırlık olarak birimlendirilen bu miktar kabul edilebilir günlük alım (KEGA, ADI; Acceptable Daily Intake) olarak ifade edilir.

Mikrobiyolojik kabul edilebilir günlük alım KEGA'ya benzer, ancak antibakteriyel ajanlara özgü bir parametredir. Bu parametrede kriter antibiyotik kalıntılarının insan sindirim kanalı mikroflorası üzerine etkisidir.

Arınma süreci; yenilebilir doku ve ürünlerde bulunabilen ksenobiyotik kalıntılarının tüketici sağlığı açısından zararsız düzeye inebilmesi için gerekli olan süredir. Her moleküle, molekülün farmasötik şekline, kullanılış yoluna ve doza bağlı olarak değişebilen ve yorucu akut-kronik toksisite ile kinetik çalışmalar sonucu belirlenen, ilaç prospektüslerinde zorunlu olarak bildirilen bu süreç tamamlanmadan hayvanların kesime sevkedilmesi ve süt ile yumurtanın tüketime sunulması sakıncalıdır (22).

Besinlerde bulunmasına sınırlı olarak izin verilen ksenobiyotik ya da metabolitinin miktarı maksimum kalıntı limiti olarak adlandırılır; mg/kg ya da mg/L olarak birimlendirilen bu parametre ayrıntılı risk belirleme çalışmalarıyla saptanır (16).

Katkılar genelde kalıntıya neden olmaz, çünkü hayvan yemlerine çok küçük dozlarda katılırlar ve sindirim kanalından çok az emilirler. Ne var ki, kimi katkılar bu konuda maaşum değildir. Katkıların tersine terapötik amaçla yüksek doz-

da kullanılan ve iyi emilen antibiyotikler hayvansal ürünlerde, arınma sürecine uyulmaksızın kesim ya da tüketim halinde, kalıntı bırakır.

Hayvansal ürünlerdeki antibiyotik kalıntıları az da olsa sindirim kanalımızda dirençli bakterileri artırır mı? Elbette... Bu risk, ancak maksimal rezidü limitlerinin belirlenmesi ve kimi etkin önlemlerle giderilebilir. Belirlenen limitlerin altındaki rezidüler mikrobiyolojik risk yaratmaz.

Buna karşılık besinler, özellikle pişirilmeden tüketilen bitkiler dirençli bakterilerle kontamine olmaktadır. Gönüllüler üzerinde bir ay süreyle steril besinlerle beslenme şeklinde yapılan bir çalışmada birkaç gün sonra gönüllülerin dışkılarında dirençli bakterilerin kaybolduğu ve bu durumun deney sonuna kadar sürdüğü gösterilmiştir.

Antibakteriyel ilaç kalıntıları, ciddi boyutlara ulaşabilen akut ve kronik toksisite yanında, immunotoksisite ile direnç, dirençli bakteri suşlarında seleksiyon ve hayvansal gıdaların dirençli bakterilerle kontaminasyonu gibi önemli mikrobiyolojik sakıncaların da kaynağıdır. İnsan, hayvan ve çevre üçgeninde direnç oluşturan materyallerin dolanımı ise olguyu daha karmaşık kılmaktadır (23).

## DİRENÇ

Klortetrasiklin 1950'li yıllarda yem katkısı olarak kullanılmaya başlanmış, uygulamadan yaklaşık on yıl sonra hayvancılık işletmelerinde dirençli bakterilerin geliştiği belirlenmiştir. 1969 yılında İngiltere'de hayvanlardaki dirençli bakterilerin insana bulaşmasını engellemek için, SWANN raporu hazırlanmış; major antibiyotikler yerine benzer özellikte olan moleküllerin, bu amaçla hangi koşullarda kullanılabileceği konusunda ilkeler belirlenmiştir.

Japonya'da karbadoks kullanımının bir plazmid aracılığıyla 6 antibiyotiğe direnç oluşumuna yol açtığı saptanmıştır.

AT Komisyonu Kasım 1998'de makrolitlere (tilozin, spiramisin ve virjinamisin) yasaklama getirmiştir. Yasaklanan üç makrolide basitrasin-Zn de eklenmiştir.

Gerçekten de katkı olarak kullanılan makrolitler insanda eritromisine dirençli bakteri oluşumuna neden olmuştur. Bununla birlikte hayvanlarda streptograminlere (sinerjistin) dirençli enterokoklar da bulunur. Bu direnç virjinamisin kullanımına bağlı olarak *satA* geniyle kodlanır. Bu nedenle hastanelerde sinerjistinler yerine pristinamisin kullanılmaya başlanmıştır.

Öte yandan kanser ve AIDS gibi immunosupresyon durumlarında hastalar doğal floraları (intestinal, dermal) tarafından bile kolaylıkla infekte olabilirler. Bu flora bakterileri pek patojen değildir, ancak genellikle çoğul dirençlidir.

### Glikopeptitler: Çapraz direnç?

Direnç yönünden glikopeptitlerin en ilginç örnekleri avoparsin ve vankomisindir (3). Avoparsin, 20 yılı aşkın bir süreden beri yem katkısı olarak herhangi bir sorunla karşıla-

şılmaksızın kullanılmaktaydı. Kanatlı ve domuz yetiştirmelelerinde rasyonla verilen avoparsin kilo kazancını (semirme) hızlandırır; inekte süt verimini artırır. Ancak 1995 yılında Danimarka'da avoparsin ve vankomisine direnci kodlayan genin hayvanlardaki bakterilerde gösterilmesi üzerine avoparsin bu ülkede yasaklanmıştır. Tehlike, vankomisin, hastanelerde çoğul dirençli *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus*'la infekte hastalarda tek seçenek olmasından kaynaklanmıştır. Öte yandan vankomisine dirençli enterokoklarda giderek artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ilk kez 1998'de vankomisine dirençli stafilokokların olduğu da saptanmıştır. Bu çapraz direnç nedeniyle AT Komisyonu Nisan 1997 yılında avoparsinin additif olarak kullanımını yasaklamıştır.

Avoparsinin Mayıs 1995 yılında yasaklandığı Danimarka'da, belki de hastanelerde vankomisin sınırlı kullanımının da katkısıyla glikopeptitlere dirençli *E. faecalis* oranında azalma gözlenmiştir. Kanatlı kesimhaneleri ve insanda 1995 yılında % 12 dolayında olan direnç sıklığının 1997 yılında % 3.3'e düştüğü belirlenmiştir. Böylelikle avoparsinin yasaklanması meyvelerini vermeye başlamıştır.

### Florokinolonlar: Hayvandan insana direnç transferi?

Florokinolonlara dirençli bakterilerin hayvanlardan insana geçtiği de kanıtlanmıştır. Florokinolonlar additif değildir, hayvancılıkta terapötik amaçla kullanılırlar. Hollanda'da hindi yetiştiricilerinin intestinal florasında, şehirlerde oturanlara oranla florokinolonlara dirençli bakterilerin daha yaygın bulunduğu gözlenmiştir. WHO, 9 Haziran 1998 tarihli raporun-

da florokinolonların hayvancılıkta kullanıma girişiyle birlikte insanda dirençli *Salmonella* ve *Campylobacter* bulunduğu dikkati çekmiştir. İngiltere'de hayvan yetiştirmeleri ve insanlarda çoğul dirençli bir *S.typhimurium* suşunun (DT104) yaygınlık kazandığı bildirilmiştir. Hollanda'da Endtz ve ark. (8) kanatlılarda florokinolon kullanımıyla kanatlılar ve in-

sandan izole edilen dirençli *Campylobacter* türlerindeki artış arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Levy ve ark. (14), deneysel olarak Boston yakınlarındaki bir çiftlikte bir dana ile yetiştirici aile arasında tetrasikline dirençli bir bakteri transferini göstermiştir. Tüm bunlar dirençli bakteriler ve genlerinin hayvandan insana geçebileceğinin göstergeleridir.

## ANTİBİYOTİK KATKILARINA GÜNCEL YAKLAŞIM

AT tarafından bu amaçla önerilen moleküller avilamisin, flavomisin, lasalosit, monenzin ve salinomisinidir. Aynı amaçla yakın zamana kadar kullanılan avoparsin, basitrasin, karbadoks, olakindoks, spiramisin, tilozin ve virjinamisin gibi moleküller 1997 ve 1998 yıllarında yasaklanmıştır. Bu moleküllerin büyük bir bölümü Gram pozitif bakterilere karşı aktiftir; etki mekanizmaları farklıdır (Tablo 3).

Danimarka 1998'de subvansiyonla, İsveç (1986) yasal yasaklamayla antibiyotik kullanımını engellemiştir. Diğer Avrupa ülkelerinde de bu doğrultuda baskılar vardır.

ABD'de ise, tetrasiklinler ve penisilinler gibi Avrupa ülkelerinde terapötik kullanıma ayrılmış olan antibiyotikler, bu amaçla da kullanılmaktadır. Ne var ki, hayvansal kökenli besinlerde, rezidü düzeyleri yasal eşiklerin altında olacak şekilde etkin denetlenmektedir.

### Additif antibiyotiklerden vazgeçilebilir mi?

Teorik olarak bu mümkündür. Additifler vitamin ve oligo-elementlerin aksine hayvanların gelişmesi için zorunlu

moleküller değildir. Ne var ki bu konu sanıldığı kadar basit değildir; olgu, sağlık yanında kimi zaman daha önemli olabildiği ekonomik ve politik boyutlara da sahiptir.

Hayvancılıkta kullanılan her molekülün gelecekte insan sağaltımını etkileyeceği düşüncesinin egemen olduğu İsveç'te 1986 yılında tüm additifler yasaklanmıştır, fakat sonraki yıllarda hayvanlarda terapötik amaçla antibiyotik kullanımında önemli ölçüde artış gözlenmiştir. Hasta hayvanlara daha çok özen gerektiğinden yetiştiriciler additifler yerine diğer antibiyotikleri yemle dilüe şekilde kullanmaya başlamıştır. Bununla birlikte et fiyatları da artmıştır; hayvanlar daha çok yem tüketir ve yavaş gelişir olmuştur.

Almanya'da 800 bin domuz üzerinde yapılan çalışmada, additifsiz et üretiminin 0.10 mark / kg daha pahalı olduğu belirlenmiştir. Fransa'da yem katkılı üretim yerine kimi üreticiler daha pahalı satabildikleri etiketli ürünlere yönelmiştir. Bu gün İsveç'te olduğu gibi, tüketiciler açısından iki seçenek vardır; maliyeti yüksek olan ekolojik ürün ya da additifler kullanılarak üretilen ekonomik et.

## SONUÇ

1. Bugün, antibiyotik yem katkılarının kullanımı tartışma konusudur. İsveç ve diğer Baltık ülkelerinden sonra bütün Avrupa Birliği ülkelerinde kullanımları yasaklanabilir. Yasaklama Avrupa'lı yetiştiriciler için açık bir zarar demektir.

2. Yem katkısı antibiyotiklerin etkisi, özellikle hayvanların mikroflorasıyla ilintilidir. O halde bu moleküllerin hedefi hayvanlarda konaklayan bakterilerdir. Bu açıdan bakıldığında, ekonomik yitimin karşılanmasına yönelik (subvansiyon) politika izlendiğinde, hayvan yetiştiricileri için bir zarar söz konusu olmayabilir.

3. Madalyonun öbür yüzüne göre ise, bu moleküller gelişmekte olan bakterileri inhibe ederler; bu nedenle de obligatuvar antibiyotiklerdir. Dirençli suşlar oluşumunda ve direnç genlerinin seleksiyonu üzerinde önüne geçilmez etkileri vardır. Bu nedenle hekimler insanda sağaltım amacıyla kullanılan antibiyotiklerin rezerve tutulmasında uzun süreden beri ısrarcı olmaktadır. Ayrıca politik ve ekonomik yaklaşımlar da dikkate alınarak yasaklamaya doğru bir gidiş olduğu görünmektedir.

4. Türkiye'de konuya nasıl yaklaşıyor? Veteriner he-

kim, hayvan yetiştiricisi ve tüketicilerin yeterince ve doğru bilinçlendirilmesi öncelikli hedef olmalı. İlgili Bakanlığa göre yaklaşım AT'na paralel. Oysa uygulamaya bakıldığında söylenenlerle yapılanların örtüşmediği görülmektedir.

Kalıntı düzeylerinde bile aplastik anemi insidansı nedeniyle kloramfenikol içeren veteriner spesiyalite ve premikslerin besin değeri olan hayvanlarda kullanımı Bakanlığın 19.04.1993 tarih ve 419 sayılı oluruyla yasaklanmış, preparatlar ruhsatları iptal edilerek toplatılmıştır! Aynı Bakanlık, acaba neden, 30.11.2001 tarih ve 1380 sayılı oluruyla kloramfenikol içeren formülasyonların kullanımını ikinci kez yasaklama gereği duymuştur?

Öte yandan, Üniversitelerimizde, katılımı hedeflediğimiz AT'da kullanımı yasaklanan antibakteriyel ilaç ve katkıların çiftlik hayvanlarında gelişme ve verim üzerine olan etkilerinin yıllar sonra araştırılmasının yapıldığına tanık olmak da olgunun bir başka boyutudur.

Toplumumuzun ekonomik koşulları dikkate alındığında ise güvenli besin ve yetersiz beslenme arasında seçim yapma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Anadon A, Martinez-Larranaga M R: Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal product: Regulatory aspects, *Livestock Prod Sci* 59:183 (1999).
- 2- Benazet F: Les antibiotiques dans l'alimentation animale, *Cah Med Vet* 47:147 (1978).
- 3- Coates, M E, Fuller R, Harison, G F, Lev M, Suffolk S F: A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin, *Br J Nutr* 17:141 (1963).
- 4- Corpet D E: Microbiological hazards of humans of antimicrobial growth promoter use in animal production, *Revue Med Vet* 12:851 (1996).
- 5- Corpet D E: Antibiotiques en élevage et resistances bacteriennes: Vers une interdiction? *Revue Med Vet* 150:165 (1999).
- 6- Corpet D E: Mecanismes de la promotion de croissance des animaux par les additifs alimentaires antibiotiques, *Revue Med Vet* 151:99 (2000).
- 7- Corpet D E, Brugere H B: Residues antibiotiques dans les aliments d'origine animale, *Revue Med Vet* 146:73 (1995).
- 8- Endtz H P, Ruijs G J, van Klingeren B, et al: Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine, *J Antimicrob Chemother* 37:1197 (1991).
- 9- Espinasse J, Dawaele A, Vindevogel H: L'intervention thérapeutique en production animales. Pratiques actuelles et perspectives d'avenir, *Revue Med Vet* 139:227 (1988).
- 10- FAO/WHO: Forty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives, *Technical Report Series No: 876*, Annex 3, WHO, Geneva (1998).
- 11- Francois AC, Michel M C: Mode d'action des antibiotiques sur la croissance, *Nutr Dieta* 10:35 (1968).
- 12- Fuller R, Cole CB, Coates M E: The role of *Streptococcus faecium* in antibiotic-relieved growth depression of chickens, *Br Poultry Sci* 25:395 (1984).
- 13- Gorse P, Janet C: Les antienfctieux dans l'élevage, *Rec Med Vet* 159:533 (1983).
- 14- Levy S B, Fitzgerald G B, Maccone A B: Changes intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm, *N Engl J Med* 295:583 (1976).
- 15- Raynaud J P, Gorse P, Ruckebusch Y: Interventions thérapeutiques métaglyctiques et prophylactiques en élevage intensif: Problemes et réalités politiques, *Revue Med Vet* 139:205 (1988).
- 16- Resmi Gazete: *Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Yönetmelik*, 28 Nisan, Sayı 24739 (2002).
- 17- Ruckebusch Y, Raynaud J P: Substance d'intervention thérapeutique et d'aide à la production animale: Actualités et perspectives, *Revue Med Vet* 139:163 (1987).
- 18- Şener S: *Veteriner Klinik Farmakoloji ve Formüller*, Pethask Vet. Hek. Yay 1, Gebze-Kocaeli (1990).
- 19- Şener S: Veteriner ilaçlarının hayvan yetiştiriciliği ve insan sağlığı bakımından önemi, *V. Türkiye Eczacılık Kongresi*, 21-23 Mayıs 1993, İstanbul, *İstanbul Eczacı Odası Yayınları* 13:131 (1993).
- 20- Şener S: Anabolik ajanlar, *Türkiye'de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlaması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu*, Bildiriler s. 62, Ankara (1994).
- 21- Şener S, Salıhoğlu Ö: Kimi antibiyotiklerin farelerde motor aktivite üzerine etkisi, *VIII. Türk Farmakoloji Kongresi*, 31 Ekim-2 Kasım 1986, Antalya; *Turkish J Pharmacol Clin Res* 4:27 (1986).
- 22- Şener S, Yıldırım M: *Veteriner Toksikoloji*, Teknik Yayıncılık, Akademik Eserler Serisi 001, İstanbul (2000).
- 23- Tancrede C: Antibiotherapie en medecine veterinaire et risques pour la sante humaine, *Rec Med Vet* 159:591 (1983).
- 24- Van den Bogaard A E, Stobberingh E E: Epidemiology of resistance to antibiotics, Links between animals and humans, *Int J Food Microbiol* 14:327 (2000).
- 25- WHO: The medical impact of the use of antimicrobial in food animals, *Report of WHO Meeting*, Berlin (1997).
- 26- Witte W: Selective pressure by antibiotic use in livestock, *Int J Food Microbiol* 16:S19 (2000).