

---

# Hayvan Beslenmesinde Antibiyotik Kullanımı ve Direnç

Dilek KILIÇ\*

\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Antibiyotiklerin kullanıma ilk girdiği yıllarda, direnç gelişimini yeni antibiyotiklerin kullanım alanına girmesi takip ederken, son 10-15 yıl içerisinde çoklu dirençli patojenlerin hızla ortaya çıkışı ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde güçlükler, insan tıbbında antibiyotik direnç krizi ile sonuçlanmıştır. Farmasötik firmaları bu sorunlar karşısında, büyüme faktörü olarak da kullanılan pek çok eski antibiyotığı, tekrar insan tıbbının kullanımına sokmak zorunda kalmıştır.

Antimikrobiyal ajanlar, insanlardaki kullanım alanları dışında, çevrede de yaygın olarak bulunmaktadır. Tıpta kullanılan çok daha fazla miktarda, hayvan hastalıklarının tedavisi, hayvan yemlerinde katkı maddesi ve pestisid amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunlar içinde en geniş kullanım alanı bulan uygulama, hayvan yemlerinde büyüme faktörü olarak kullanılmasıdır.

Bu konuda yeterli ve düzenli bir bildirim olmadığı için, gelişmiş ülkelerde dahi, yıllık üretilen toplam antibiyotik miktarı ve bunların sektörler arasındaki dağılımı tam olarak bilinmemektedir. Tüm veriler, her yıl milyonlarca kilogram antibiyotik üretildiğini göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde "Union of Concerned Scientists", hayvancılık sektöründe, tedavi amaçlı olarak 900.000

kg/yıl, tedavi amacı dışında 11 milyon kg/yıl'dan daha fazla antibiyotik kullanıldığını tahmin etmektedir<sup>[1]</sup>. Oysa aynı ülkede insanlar için kullanılan yıllık antibiyotik miktarı, 1.3 milyon kg'dır<sup>[2]</sup>.

## TARİHÇE

Hayvan yemlerine antibiyotik eklenmesi, hayvanların daha az yemle daha hızlı büyümesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu uygulamanın temeli, 1940'lı yıllarda, tetrasiklin üreten miçelyal yapıların, kümes hayvanlarının yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılmasyla, büyüme oranlarındaki artışın ve mortalitedeki azalmanın fark edilmesine dayanmaktadır<sup>[3]</sup>.

1950'li yılların başlarında, "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından kabul edilmesinden kısa bir süre sonra, modern hayvan besiciliğinde, hayvan yemlerine subterapötik dozda antibiyotik eklenerek, büyümenin güçlendirilmesi yaygın kullanım alanı bulmuştur<sup>[4]</sup>.

Büyüme faktörü olarak antimikrobiyallerin kullanımının insan patojenlerinde direnç gelişimine neden olacağı ile ilgili endişeler, ilk defa 1969 yılında "Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandary and Veterinary Medicine (Swan Committee)" tarafından dile getirilmiştir. Bu komite, antimikrobiyallerin büyüme faktörü amaçlı olarak hayvan yemlerinde kullanılmamasını önermiştir.

Zaman içerisinde antibiyotiklerin hayvancılıkta yaygın kullanılmasının, penisilin ve tetrasiklin gibi,

---

### Antibiotic Use in Animal Feeding and Antimicrobial Resistance

**Key Words:** Animal husbandry, Antibiotics, Drug resistance

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik kullanımı, Hayvan beslenmesi, Direnç

insanlarda önemli olan iki antibiyotiğin etkinliğinin azalmasına neden olduğu görülmüştür. Bu gözlemler sonucunda, Avrupa Birliği, 1970'li yılların başlarında, direnç gelişimini azaltmak amacıyla, insanlarda kullanılan antibiyotiklerin, büyüme faktörü olarak hayvan yemlerinde kullanılmasını sınırlayan yeni düzenlemeler getirmeye çalışmıştır. Ancak pratikte, insan tedavisinde kullanılan antibiyotikler ile hayvanlarda büyüme faktörü olarak kullanılanlar arasında ayırım yapmak mümkün olamamıştır<sup>[3-5]</sup>. Hayvan yem sanayinde antimikrobiyal kullanımının, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışına ve insanlara yayılmasına neden olduğunu gösteren çok sayıda araştırma yapılmasına ve bu konuda düzenleme gereğine rağmen, bu konuda henüz çok az aşama kaydedilmiştir<sup>[1,5]</sup>.

Ülkemizde, 07 Temmuz 1973 tarih ve 14557 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 1734 sayılı Yem Kanunu'nun ikinci ve beşinci maddeleri, 15 Mayıs 1997 tarih ve 22990 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Yem Yönetmeliği'nin 12. maddesi ve 2002 yılında Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından yayımlanan tebliğin 4 no'lu eki aracılığıyla yemlerde antibiyotik katkıları ile ilgili düzenlemeler yapılmıştır. Bu düzenlemeler aracılığıyla hayvan üretimi ve yemlerin özellikleri belirlenmiştir. Ülkemizde hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılan antibiyotikler; flavofosfolipol, monensin-sodyum, salinomisin sodyum ve avilamisindir.

Bu makalede hayvancılıkta antimikrobiyal ajanların kullanım gerekçeleri, bu uygulamanın direnç gelişimine katkısı ve bu konuda alınması gereken önlemler tartışılacaktır.

### **ANTİMİKROBİYALLERİN HAYVANLARDA KULLANIMININ GEREKÇELERİ**

Antimikrobiyal ajanlar, çiftlik ve kümes hayvanlarında büyümeyi hızlandırmak, hastalık gelişmesini önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu konuda ilk yapılan yayınlar, yemlere antibiyotik eklenmesinin kilo almayı arttırdığını destekler yöndedir<sup>[1,6-8]</sup>.

Antibiyotiklere alınan büyüme yanıtı, hayvanın tür veya yaş farklılığı, diyeti ve çevre faktörleri nedeniyle değişkendir. Antibiyotik ve probiyotikler, hayvancılık sektöründe kullanıma girdikten sonra, hayvan üretim maliyetleri düşmüş ve intestinal floranın konakçı üzerine etkilerine yeni bir bakış açısı gelmiştir<sup>[1]</sup>.

Antimikrobiyal ajanların büyüme hızı üzerine etkisini, hayvanın gastrointestinal florasına etki ederek yaptığı iddia edilmektedir. Bu görüş, konvansiyonel

yöntemlerle yetiştirilen tavuklarla, "germ-free" veya antimikrobiyal içeren yemle beslenen tavukların büyüme hızları karşılaştırılarak elde edilmiştir. Bağırsak florasında bulunan bakterilere ait üreaz aktivitesinin, tavukların büyüme hızını yavaşlattığı bulunmuştur. Üreaz enzimi, bağırsak lümeni içerisinde, proteinlerin yıkım ürünü olan üreden amonyum sentezlenmesini sağlamaktadır. Amonyumun, bağırsak yüzeyinde bulunan mukoz hücrelerine zarar verdiği ve büyüme depresyonundan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ancak daha sonra, bu görüşü destekleyen ve desteklemeyen çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>[7]</sup>.

Safra asitinin, bakteriler tarafından biyokimyasal değişikliğe uğramasının da hayvanlarda büyüme depresyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür. Yemlerde subterapötik dozda antibiyotik kullanılması ile ince bağırsakta bu değişiklikten sorumlu bakteri enzimlerinin baskılanabileceği ve bu sayede büyümenin hızlanabileceği ileri sürülmüştür<sup>[8]</sup>.

Büyüme faktörü olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar, gastrointestinal sistemden ya çok az emilir ya da hiç emilemezler<sup>[9]</sup>. Bu amaçla kullanılan antibiyotiklerin esas olarak, safra asitlerini değişikliğe uğratan mikroorganizma grubu olan gram-pozitiflere etkinliklerinin olduğu gösterilmiştir<sup>[8]</sup>.

Barnes ve arkadaşları, bağırsak florasının büyüme hızı üzerine etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada domuzların ince bağırsağında basitrasinin intestinal streptokoklar üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir. Decuypene ve Vervaeke ise iki farklı çalışmada, virginiamisin ve spiramisin kullanımının, laktobasiller ve streptokoklar üzerine etkili olarak büyümeyi arttırdığını bildirmişlerdir<sup>[8]</sup>.

Büyüme faktörü olarak antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili araştırmalar genellikle komplike deney modellerinde olduğu için, sonuçlarının kesinliği üzerinde yorum yapmak güçtür. İleri sürülen teorilerin hiçbiri büyüme fenomenini tam olarak açıklayamazsa da olası mekanizmalar dört grupta toplanabilir;

1. Besinler için yarışan mikroorganizma sayısı azaltılır<sup>[8-10]</sup>.

2. Subklinik infeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar azaltılır veya tümüyle elimine edilir. Bu şekilde hayvan sağlığı korunmakta ve büyüme hızı artmaktadır. Özellikle endüstriyel çiftliklerde hayvanlar büyük gruplar veya sürüler halinde bulunduğu için, böyle bir uygulama infeksiyonun hızla diğer hayvanlara yayılımını da engelleyebilir<sup>[1,4,8-11]</sup>.

3. İntestinal mikroflora tarafından büyümeyi deprese edici toksin ve metabolitlerin yapımı azaltılır<sup>[8,9]</sup>.

4. Konakçının gereksindiği büyüme faktörlerinin (vitamin gibi) sentezi ve absorpsiyonu arttırılır. Bu yolla konakçı tarafından besin yararlanımı artar<sup>[9]</sup>.

#### **HAYVAN YEMLERİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMININ DİRENÇ GELİŞİMİNE NEDEN OLMASI**

Pek çok araştırmacı antibiyotiklere karşı direnç artışından, yalnız insanlarda değil, veterinerlik ve tarımda da yapılan yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanımını suçlamaktadır. Hangi amaçla olursa olsun, antibiyotik kullanımı, dirençli bakterilerin seleksiyonuna neden olur. Bu seleksiyon yalnız patojen olanları değil, florada bulunan bakterileri de etkilemektedir. Normal florada ve çevrede bulunan dirençli bakteriler, direnç genlerinin rezervuarı haline gelebilir. Direnç genleri, transpozon ve plazmidler aracılığıyla bakteriler arasında yayılabileceği gibi, özellikle yoğun hayvan yetiştiriciliği yapan çiftliklerde, hayvan fekal florası aracılığıyla hayvanlar arasında da yayılabilir<sup>[12]</sup>. İnsanlar, infekte etlere temas edilmesi veya yemekle tüketilmesi sırasında bu mikroorganizmalarla kolonizasyon ve/veya enfeksiyonlara maruz kalmaktadır<sup>[4]</sup>.

Antimikrobialerin, hayvan beslenmesinde kullanımının direnç gelişimine etkileri çok geniş olarak araştırılmamakla birlikte, insanlar üzerindeki direnç araştırmalarının sonuçlarının bu alana da uyarlanabileceği düşünülebilir. Hayvan yemlerinde antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal dirençli bakterilerin seleksiyonu, persistansı ve yayılımı için uygun koşullar sağlamaktadır<sup>[5]</sup>. Direnç genleri, bakteri ve antimikrobiyal ajanların aynı ortamda bulunduğu şartlarda kolaylıkla ortaya çıkmakta ve duyarlı mikroorganizmalara aktarılabilmektedir. En büyük rezervuarlar, insan ve hayvan bağırsağıdır. Direnç genlerinin aynı, hatta farklı türler arasında horizontal aktarımı mümkün olmuştur<sup>[1]</sup>.

Hayvan yemlerinde, insanlarda kullanılanlara benzer yapıda antimikrobiyal ajanların (kinolon, enrofloksasin gibi) kullanılması, hayvansal gıdalarda ilaçlara dirençli bakterilerin gelişmesi için seçici baskı oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalar daha sonra insanlarda enfeksiyonlara, hatta salgınlara neden olabilmektedir<sup>[1,3,10,13]</sup>.

Hayvanlarda antimikrobiyal ajanların kullanım şekli insanlardan biraz farklıdır. Örneğin; bir tavuk çiftliğinde tek bir hayvan hasta olduğunda dahi, bütün sürünün içme sularına antibiyotik eklenerek tedavi edilir. Tek bir hayvanın aldığı dozun tam olarak kontrol edilmesi mümkün değildir ve çevrenin antibiyotikle bulaşı

olabilir. Bu durum, çevrenin ve çok sayıda hayvanın antibiyotikle gereksiz temasına neden olurken, direnç gelişmesine yatkınlık hazırlamaktadır<sup>[1]</sup>.

Levy ve arkadaşlarının, klortetrasiklin kullanımının, tavuk ve çiftlik çalışanlarının bağırsak florasına etkilerini araştırdığı çalışmasında tavuklar iki gruba ayrılmıştır. Bir grup subterapötik dozda klortetrasiklin ile beslenirken, diğer grubun yemlerine antimikrobiyal konulmamıştır. İki hafta sonra, klortetrasiklin ile beslenen tavukların %90'ının, dirençli mikroorganizmalar sekrete ettiği, hatta bu direncin bazı suşlarda çoklu direnç şeklinde (sülfonamid, streptomisin, ampisilin, karbenisilin) olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunda bulunan tavukların ayrı kafeslerde izole edilmelerine karşın, düşük düzeylerde de olsa dirençli bakterilerle kolonize olduğu gözlenmiştir. Altı ay içinde çiftlik çalışanlarının ve hatta ailelerinin %30'undan fazlası, dışkılarından tetrasikline dirençli bakteri taşıırken, kontrol olarak alınan komşu çiftlik çalışanlarında bu oran %6.8 olarak tespit edilmiştir. Tetrasiklin içeren yemle beslenmenin kesilmesinden sonra, direnç oranları büyük ölçüde azalmış olarak tespit edilmiştir. Bu klasik çalışma, tek bir antimikrobiyal ajanın kullanımına bağlı olarak dahi, hayvan bağırsak florasında tekli ve çoklu ilaç direncinin kolaylıkla geliştiğini, çevreye ve insanlara kolaylıkla aktarıldığını ve antimikrobiyal kullanımının kesilmesiyle direnç paterninin geriye dönüşünü göstermesi açısından çok önemlidir<sup>[1]</sup>.

Hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak antibiyotik kullanımının bir diğer sonucu, normal flora üzerine olan etkileridir. Antibakteriyel besin katkı maddeleri, normal dengeli bağırsak mikroflorasında bulunan mikroorganizmaları inhibe ederek, *Salmonella* ve *Clostridium* gibi patojenlerin kolonizasyonunu arttırabilir. Nurmi ve Rantala, sağlıklı erişkin tavukların bağırsak içeriğinin, civcivlere verilmesiyle, *Salmonella* gibi patojen bakterilere olan duyarlılığın azaldığını bulmuşlardır. Bu da, normal ve iyi dengelenmiş bağırsak florasının, patojenik bakterilerle kolonizasyonu engellediğini göstermektedir. Araştırmacılar, bağırsak epiteli üzerinde bulunan bağlanma yerleri için yarışma olması, bağırsak anaerop florası tarafından uçucu yağ asiti yapımı, bağırsak pH'sının ve redoks potansiyelinin (fakültatif ve zorunlu anaeroplara aracılığıyla) düşürülmesi gibi mekanizmalarla patojen bakteri kolonizasyonunun engellenebileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>[10]</sup>.

#### ***Salmonella* ve *Campylobacter* Türleri Üzerine Antibiyotik Kullanımının Etkileri**

Enrofloksasin, ilk defa 1989 yılında Almanya'da, arkasından diğer Avrupa ülkelerinde hayvan yemle-

rinde büyüme faktörü amaçlı olarak kullanım izni almış bir florokinolondur. Bu kullanımı takiben, çok kısa bir süre sonra, hem hayvansal gıdalar hem de insanlardan izole edilen *Campylobacter* ve *Salmonella* suşlarında direnç gelişimi tespit edilmiştir.

Hollanda'da *Campylobacter* spp. için 1982 yılında yapılan bir sürveyansta, tavuklarda ve çiftlik çalışanlarında kinolon direnci %0 bulunurken, enrofloksasin ve saksifloksasinin kümes hayvanı çiftliklerinde kullanıma girmesinden çok kısa bir süre sonra, direnç oranı aynı gruplarda sırasıyla %14 ve %11'e yükselmiştir. İnsanlarda *Campylobacter* suşlarına maruz kalmanın başlıca yolu kümes hayvanları olduğu için, bu bilgi endişe verici olarak değerlendirilmiştir<sup>[4]</sup>.

Danimarka'da, hayvanlarda antimikrobiyal kullanımına bağlı olarak, direnç gelişimini takip amacıyla *Salmonella* suşlarının antibiyotik duyarlılığı için rutin sürveyans yapılmaktadır. Bir mezbahada domuzlardan, çoklu dirençli *Salmonella enterica* serotip *Typhimurium* faj tip 104 (DT-104) izole edilmiş, aynı zaman dilimi içerisinde insan infeksiyonlarından benzer direnç profilini taşıyan aynı bakterinin sorumlu olduğu bulunmuştur. Daha sonra, "pulsed field" jel elektroforezi ile insan, canlı hayvan ve hayvan karkaslarından izole edilen suşların genetik olarak benzer olduğu gösterilmiştir<sup>[4]</sup>.

Tayvan'da moleküler tiplendirme ile siprofloksasin dirençli *S. enterica* serotip *Cholerasuis* salgınının kaynağı bir domuz çiftliği olarak belirlenmiştir<sup>[4]</sup>.

Washington'da süpermarketlerde yapılan sürveyanslarda; tavuk karkaslarından %35, hindilerden %24, domuzlardan %16, sığır ürünlerinden %5 oranında *Salmonella* izole edilmiştir. İzole edilen suşların çoğu, en az bir antibiyotiğe, %53'ü en az üç antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Her ne kadar suşların hiçbirisi florokinolonlara dirençli bulunmamışsa da, direnç oranları tetrasikline %80, streptomisine %73, sülfametoksazole %60, ampisiline %27 ve seftriaksona %16 olarak tespit edilmiştir<sup>[4]</sup>.

Holmberg ve arkadaşları, büyüme faktörü olarak klortetrasiklinin kullanıldığı hayvanlardan hazırlanan etlerle bulaşan ve plazmid aracılıklı çoklu direnç paterni taşıyan *Salmonella newport* ile gelişen altı salgın bildirmiştir<sup>[14]</sup>.

Lyons ve arkadaşları, yenidoğan servisinde çoklu dirençli *Salmonella heidelberg* ile gelişen bir ishal salgını tanımlamışlar, indeks olgunun annesinin, pek çok hasta buzağının olduğu bir çiftlikte çalışan birisi olduğunu tespit etmişlerdir<sup>[15]</sup>.

Molbak ve arkadaşları, ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamidler, tetrasiklin ve kinolonlara dirençli *S. typhimurium* serotip DT-104 ile gelişen bir salgın tanımlamışlardır. Bu salgının moleküler epidemiyolojik yöntemlerle iki domuz çiftliğinden kaynaklandığı gösterilmiştir<sup>[16]</sup>.

FDA ilk defa florokinolonların, kümes hayvanlarında gelişen *Escherichia coli* ve *Pasteurella* türleri ile gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanımını kabul etmesinden sonra, 1997-1999 yılları arasında *Campylobacter jejuni* için florokinolon direnci %12.9'dan, %17.6'ya, *Campylobacter coli* için %30'a yükselmiştir<sup>[1]</sup>.

Hayvanlarda florokinolon kullanımının, *Salmonella* suşlarında da minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu tehlikeli direnç artışı üzerine, ABD'de "Center for Veterinary Medicine", kümes hayvanlarında florokinolonların tedavi amaçlı kullanımının kesilmesini sağlamak amacıyla bir çalışma başlatmıştır<sup>[1]</sup>. 1994 yılında ABD tarım bölümü yaptıkları bir sürveyansta, sığır etlerinin yaklaşık %15'inin bir veya daha fazla patojen bakteri ile, tavuk ürünlerinin %30'unun *Salmonella* spp. ile, %60-80'inin *Campylobacter* ile kontamine olduğunu, bu mikroorganizmaların birçoğunun antibiyotiklere dirençli olduğunu bulmuştur<sup>[17]</sup>.

İngiltere'de sığır, domuz, koyun ve kümes hayvanlarında *S. typhimurium* faj tip DT-104'ün (suşların %8-98'i çoklu dirençli olarak bulunmuştur) endemik olduğu tespit edilmiştir. Bu ülkede, *S. typhimurium* suşları için kinolon direnç oranı %39, *S. virshow* için %3.5 ve *S. hadar* için %31.1 olarak bulunmuştur<sup>[13]</sup>.

Usera ve arkadaşları, hayvanlardan izole edilen *Salmonella* suşlarının 1996 yılında %61.7'sinin, 2000 yılında ise %81.5'inin en az bir antibiyotiğe dirençli olduğunu göstermişlerdir. Bu artış, yazarlar tarafından hayvanlarda yaygın antibiyotik kullanımına bağlanmıştır. Aynı araştırmada, hayvanlardan izole edilen *Salmonella* suşlarının insanlardan izole edilen türlere göre, domuzlardan izole edilen suşların ise diğer hayvanlardan izole edilenlere göre daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, domuzların antibiyotiklere maruziyetinin daha fazla olmasına bağlanmıştır. Subterapötik düzeyde antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen direnç, genellikle çoğul antibiyotik direnci şeklindedir<sup>[12]</sup>.

Hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak antibiyotik kullanımının bir diğer sonucu, dirençli mikroor-

ganizmaların ekskresyonunda ve virülansında artış olmasıdır. Smith ve Tucker, avoparsinin deneysel amaçla *S. typhimurium* ile beslenen tavuklara verilmesinin, antibiyotik verilmeyen tavuklara göre daha uzun süre ve daha fazla miktarda mikroorganizma ekskresyonuyla sonuçlandığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar, farklı *Salmonella* suşları (*S. choleraesuis*, *S. dublin*, *S. arizonae*) ve dirençli *E. coli* suşları ile de doğrulanmıştır. Bağırsakta avoparsin konsantrasyonunun en yüksek olduğu yerde, dirençli bakteri sayısının en yüksek olduğu, avoparsin kullanımı ile bağırsak florasında streptokok ve zorunlu anaerop bakteri miktarının azaldığı gösterilmiştir<sup>[11]</sup>.

Jones ve arkadaşları, antibiyotik direnci kodlayan plazmidi taşıyan *E. coli* ve *S. typhimurium* suşlarının, klortetrasiklin ile beslenen domuzlarda, antibiyotik almayanlara göre daha uzun süre gastrointestinal sistemde kaldığını ve ekskresyonunun daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir. Araştırmacılar, antibiyotikle beslenmenin, selektif baskı aracılığıyla dirençli mikrofloranın oluşup, bunu taşımayan hayvanlara ve diğer kuşaklara aktarılmasına neden olabileceğini bildirmişler, özellikle antibiyotik verilen hayvanlarda bulaşın daha kolay olabileceğini vurgulamışlardır<sup>[18]</sup>.

Büyüme faktörü olarak antibiyotik kullanımına bağlı gelişen dirençli mikroorganizmalarda virülansın da artmış olabileceği ileri sürülmüştür. İnsanlarda dirençli *Campylobacter* suşlarıyla gelişen infeksiyonlarda ishal süresinin, duyarlı suşlarla gelişenlere göre daha uzun olmasının, olası bir virülans artışını gösterebileceği iddia edilmiştir<sup>[1]</sup>.

### **Katkı Maddesi Olarak Antimikrobiallerin Kullanımı ve Glikopeptid Dirençli Enterokok Gelişimi**

Antibiyotiklere maruz kalmayla direnç arasındaki ilişki, en iyi şekilde vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) için gösterilmiştir<sup>[4]</sup>. Hayvan beslenmesinde glikopeptid kullanımı, glikopeptid dirençli suşları gündeme getirmiştir. Pek çok çalışmada tartışmalı olmakla birlikte, avoparsin kullanımı ile VRE arasında ilişki gösterilmiştir. İnsan ve insan dışı kaynaklı VRE'lerin benzer ribotipte olması bu hipotezi desteklemektedir. ABD'de glikopeptidler hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılmadığı için, bu ülkede hastane dışında VRE tespit edilmemiştir ve toplumda VRE taşıyıcılık oranı çok düşüktür<sup>[19]</sup>.

*Salmonella* ve *Campylobacter* infeksiyonlarında olduğu gibi, glikopeptid dirençli enterokokların ortaya çıkışı da, bu antibiyotiklerin hayvan yemlerinde kullanımıyla yakından ilgilidir. Virginiamisin, bu

amaçla kullanılan ve Quinupristin-dalfopristin kombinasyonuna karşı çapraz direnç gösteren bir streptogramindir. Bu antibiyotik, 1974 yılından beri subterapötik dozlarda hayvanlarda büyüme faktörü olarak kullanılmaktadır. Quinupristin-dalfopristin kombinasyonu, 1999 yılında vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* infeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından onay almıştır. ABD'de süpermarketlerde satılan tavuklardan izole edilen *E. faecium* suşlarında Quinupristin-dalfopristin direnç oranı %58 olarak bulunmuştur. Dirençli suşların insan gastrointestinal sisteminde, geçici olarak da olsa canlılığını devam ettirebileceği ve hatta çoğalabileceği gösterilmiştir. Bu ilacın çok az alternatifi olduğu düşünülürse, direnç artışı alarm vericidir<sup>[4,20]</sup>.

Ticari hayvan çiftliklerinde streptogramin dirençli *E. faecium* rezervuarları hakkında iki büyük çalışma, 1998 yılında Welton ve Hammerum tarafından yapılmıştır. Virginiamisinin hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanıldığı, kümes hayvanı çiftliklerinde bulunan hayvanlarda streptogramin dirençli enterokok taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Virginiamisin kullanım süresi ile streptogramin dirençli enterokok izolatları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>[20]</sup>.

Enterokoklarda direnç oranı, hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak antimikrobiyal kullanmayan ve tedavi amaçlı olarak nadiren antimikrobiyal kullanan çiftliklerde düşük bulunmuştur. Ancak hiç katkı maddesi kullanmayan çiftliklerde de, büyük olasılıkla antimikrobiyal kullanan gruptan çapraz geçişe bağlı olarak, dirençli enterokok izole edildiği bildirilmiştir<sup>[21]</sup>.

Danimarka'da mezbahalardan toplanan 89 *E. faecium* suşunun %25'inin streptogramin dirençli olduğu gösterilmiş ve bu direncin in vitro şartlarda duyarlı bakterilere aktarılması mümkün olmuştur. Hollanda'da enterokok suşları arasında streptogramin direnci %72, İsveç'te ise aynı direnç oranı %45 olarak bulunmuştur. İsveç için bulunan direnç oranı, bu ülkede antimikrobiyal ajanların büyüme faktörü olarak kullanımı 1986 yılında yasaklandığı için, şaşırtıcı ve endişe verici olarak değerlendirilmiştir<sup>[3,20]</sup>.

Streptogramin direncinin plazmid aracılığıyla suşlar arasında aktarılabilmesi gösterilmiştir. İnsan ve hayvan orjinli streptogramin dirençli suşların orjininin ortak rezervuarı olduğuyla ilgili veriler vardır. Avrupa Birliği ülkelerinde, 1998 yılında, antimikrobiyal katkı maddelerinin kullanımının kesilmesi, insan ve hayvan örneklerinden izole edilen *E. faecium* suşlarında glikopeptid direncinin düşmesiyle sonuçlanmıştır<sup>[4,20,22]</sup>.

1990'lı yılların başında bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda vankomisin dirençli *E. faecium* ile gelişen infeksiyonların morbidite ve mortalitesinin artmasıyla birlikte, insan infeksiyonları ile hayvansal besinlerdeki dirençli mikroorganizmalar arasındaki ilişki ciddi bir endişe yaratmıştır<sup>[3]</sup>. Avoparsin, vankomisine çapraz direnç gösterebilen ve Avrupa'da hayvan beslenmesinde büyüme faktörü olarak kullanılmış olan glikopeptid bir antibiyotiktir. VRE'nin, ABD'de artışından vankomisin kullanımının artışı sorumlu iken, Avrupa'da sorumlu faktör, tarım ve hayvancılıkta avoparsin kullanımı olarak ileri sürülmüştür. Avrupa'da, sağlıklı çiftlik hayvanları, çığ tavuk eti ve kanalizasyondan da VRE izole edilmiştir. Moleküller yöntemler, Avrupa'daki izolatların, ABD ile karşılaştırıldığında oldukça heterojen olduğunu göstermiştir. Bu heterojenitenin nedeni, Avrupa'da farklı konak tiplerinde bulunan enterokok suşlarının, avoparsin varlığına verdiği yanıt olarak düşünülmüştür<sup>[1]</sup>. Hayvan çiftliklerinde VRE'nin yaygın hale gelmesi ve genetik analizler ile insan infeksiyonlarıyla ilişkisinin gösterilmesi üzerine, 1995 yılında Danimarka'da, 1997 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde avoparsinin hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanımı kesilmiştir. Bu uygulamayı takiben, aylar içinde etlerde VRE oranının azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte, bu kısıtlamanın hayvan kaynaklı dirençli mikroorganizmaların prevalansı üzerine etkisini tam olarak anlamak için, antimikrobiyal direnç paterni daha uzun süre takip edilmelidir<sup>[1,4,13]</sup>.

### **Hayvan Gübrelerinin Katkı Maddesi Olarak Kullanılması**

Hayvan atıklarının çiftlik hayvanlarının (kümes hayvanları, domuz, sığır gibi) yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılması, hem atık miktarını azaltarak hem de yem maliyetini düşürerek üreticilerin kar marjını arttırmaktadır. Bu uygulama, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Hayvan atıklarının yemlerde kullanımının, patojen bakterilerin ve direncin yayılımı üzerine etkileri henüz bilinmemektedir<sup>[1,23]</sup>. Ancak bu uygulamanın, *Salmonella* ve diğer potansiyel patojen mikroorganizmaların, atıklarda canlılığını devam ettirerek, diğer hayvanlara ve insanlara yayılabileceğini destekleyen veriler elde edilmiştir<sup>[17]</sup>. Antibiyotikli yemle beslenen hayvanlara ait atıkların, diğer hayvanların da antibiyotiklere maruz kalmasına neden olduğu ve ekolojik sisteme zarar verdiği bildirilmiştir<sup>[1,23]</sup>.

Hayvan yemlerine eklenecek olan ilaç, kimyasal madde ve hayvan gübrelerinin, hayvanın kesimden iki hafta önce kesilmesi gereklidir. Bu gereklilik, ül-

kemizde de geçerli olan yem yönetmeliğinde yer almaktadır. Ancak bu uygulamalar zorlayıcı yaptırımlarla birlikte değildir<sup>[17]</sup>.

### **Çevrenin Kontaminasyonu**

Hayvanlar dışında, atık su birikinti kenarlarında, su yüzeylerinde ve ırmak suyu sedimentlerinde aktif antibiyotik bulunduğu tespit edilmiştir. İnsan atıkları, su yollarına verilmeden önce işlemden geçirildiği halde, hayvan atıkları ya hiç işlem görmemekte ya da çok az işlemden geçirilmektedir<sup>[17]</sup>.

Hayvanlara çeşitli amaçlarla verilen antibiyotikler, yalnız hayvan atıkları veya karkasları değil, başka ürünlerinde de tespit edilmektedir. Bunu belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, kümes hayvanlarına verilen antimikrobiyal ajanların, yumurtaya geçişi araştırılmış ve yumurtada en yüksek konsantrasyonda bulunan antibiyotiklerin sulfonamidler olduğu gösterilmiştir<sup>[24]</sup>.

Bu bulgulardan hareketle, çevrenin antimikrobiyal ajanlarla kontaminasyonunun, direnç genlerinin seleksiyonuna ve yayılımına neden olabileceği düşünülmektedir<sup>[1,23]</sup>.

### **ANTİBİYOTİK KESİLMESİNİN ETKİLERİ**

Toplumda ve hastanelerde antibiyotik kullanımının artması veya azalması ile ilişkili direnç oranlarını araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Genellikle direnç gelişimi, o antibiyotik veya benzerinin kullanımındaki artışla ilgilidir. Bu nedenle antibiyotik direnç oranlarını azaltmak amacıyla, hayvanlarda katkı maddesi olarak kullanılan antibiyotiklerin azaltılması, hatta hiç kullanılmaması gereği gündeme gelmiştir<sup>[5]</sup>.

Hayvanlarda, katkı maddesi olarak kullanılan antibiyotiklerin kesilmesinin direnç oranlarına etkisi üzerine çok az çalışma vardır. Hollanda'da Van Leewen ve arkadaşları, hayvansal besin ve insanlardan izole edilen *Salmonella* suşlarında tetrasiklin direncini araştırmışlardır. 1959-1974 yılları arasında izole edilen *Salmonella* suşlarında tetrasiklin direnci artarken, bu antibiyotik büyüme faktörü olarak kullanımının kesilmesinden sonra direnç oranının düştüğü görülmüştür<sup>[5]</sup>.

Almanya'da, hayvanlarda avoparsin kullanımının kesilmesinden sonra, sağlıklı insanlarda VRE taşıyıcılık oranı 1994 yılında %12'den, 1997 yılına kadar %3'e düşmüştür<sup>[5]</sup>.

Danimarka'da 1995 yılına kadar 11 farklı antimikrobiyal ajan büyüme faktörü olarak kullanıma sunulmuştur. 1995 yılında tüm antimikrobiyallerin büyüme faktörü amaçlı kullanımı gönüllü olarak kesil-

miştir. Bu uygulamadan sonra tavuk karkaslarından izole edilen VRE oranı %80'den %5'e düşmüştür<sup>[5]</sup>.

Ancak katkı maddesi olarak antibiyotik kullanımının kesilmesi, kümes hayvanlarından alınan verimliliğin azalması, morbidite ve mortalite oranlarının artması, *Clostridium perfringens* tip A ile gelişen nekrotik enterit ve kronik hepatit riskinin artışı endişesini de beraberinde getirmiştir<sup>[3]</sup>.

Hayvan yemlerine katkı maddesi olarak antibiyotik kullanımının kesilmesinin sonuçları, Danimarka'da prospektif olarak takip edilmiştir. Antimikrobiyal büyüme faktörlerinin kesilmesinden sonra, hayvanların ağırlık ortalamalarının ve ölüm oranlarının değişmediği, verimlilikte azalma olmadığı görülmüştür. Yalnızca "feed-conversion" rasyonunun artmış olarak tespit edilmesi üzerine, bunu dengelemek amacıyla hayvan yemlerinin içeriği değiştirilmiş, bazı üreticiler tarafından probiyotik kullanımı başlatılmıştır. Zamanla hayvan besiciliğinde, beslenme ve diğer sorunların aşılacağına inanılmaktadır<sup>[3,5]</sup>.

Yine, İsveç'te 1986 yılında antibiyotiklerin hayvan beslenmesinde katkı amaçlı kullanımının kesilmesi, domuz, sığır ve kümes hayvanları endüstrisinde azalma ya da çökme ile sonuçlanmamıştır. İsveç'te bu uygulamayı takiben birkaç yıl içinde veterinerlikteki antimikrobiyal kullanımının %53 oranında azaldığı bildirilmiştir<sup>[4]</sup>. Diğer taraftan araştırmacılar, antibiyotik kullanımının kesilmesinin uzun vadeli sonuçlarını görmek için daha fazla zamana ihtiyaç olduğunu düşünmektedir<sup>[5]</sup>.

## SONUÇ

Araştırmalar, büyüme faktörü amaçlı antimikrobiyallerin öneminin gereğinden fazla abartıldığını ve bu kullanımın azaltılmasının antibiyotik direnç oranlarını azaltacağını göstermektedir.

Bugüne kadar araştırmalardan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir<sup>[4]</sup>;

1. Hayvan yemlerinde antimikrobiyal ilaç kullanımı, hayvanlarda dirençli bakteri taşıyıcılığına neden olmaktadır.
2. Hayvan karkasları, sıklıkla çoklu dirençli patojenlerle kontamine edilir.
3. Bu mikroorganizmalar, sınırlı ancak artmakta olan insan infeksiyonlarından sorumludur.
4. Dirençli izolatlar, sıklıkla insan infeksiyonlarının tedavisinde önemli kullanım alanı olan antibiyotiklere de çapraz direnç gösterir.
5. Hayvan beslenmesinde antibiyotiklerin büyüme faktörü amaçlı kullanımının kesilmesi, hayvan karkas-

larının ilaçlara dirençli insan patojenleriyle kontaminasyonunu ortadan kaldıracak veya azaltacaktır.

Hayvan beslenmesinde antimikrobiyallerin subterapötik dozlarda büyüme faktörü olarak kullanımını tümüyle azaltılabilir mi? Özellikle tarım alanındaki, lobiler başta olmak üzere buna karşı çıkan pek çok görüş vardır. Bu görüşler içinde en çarpıcı olanlardan biri, bu uygulamayı takiben, hayvan sürülerinde büyümenin yavaşlaması ve azalması, morbidite ve mortalitenin artışı ve tedavi amaçlı antibiyotik kullanımının artmasına bağlı olarak, maliyet ve direnç oranlarında artıştır. Ancak bu endişelerin yersiz olduğu Danimarka ve İsveç tecrübeleriyle gösterilmiştir. Bununla birlikte, antibiyotiklerin katkı maddesi olarak kullanımının kesilmesini takiben, hayvan yem endüstrisinin sağlık koşullarında düzelme gereklidir<sup>[4]</sup>.

Antibiyotik katkı maddelerinin kesilmesinin, teorik olarak hayvan gübre miktarında artış ile sonuçlanacağı, bunun da çevreye zarar vereceği iddia edilmektedir. Her ne kadar, çok fazla atık çevreyi riske sokmakta ve güvenli atık için ek önlem alınması gerekse de, antibiyotik katkılı yemlerin kullanımına bağlı olarak, ilaçlara dirençli patojenlere bağlı gelişen çevre kirliliği ve insan infeksiyonları daha büyük risk oluşturmaktadır<sup>[1,17,23]</sup>.

Hayvan yem endüstrisindeki baskıya bağlı olarak "The American Veterinary Medical Association", hayvan yemlerinde antibiyotiklerin kullanımı için prensipler geliştirmeye çalışmaktadır. Ancak bu önerilere uyum takip edilemediği ve uyum için bir yaptırım getirilemediği için, bu yaklaşımlar, antibiyotiklerin katkı maddesi olarak kullanımını etkilememiştir<sup>[4]</sup>.

Hayvan yemlerinde antimikrobiyal ajanların tümüyle kesilemiyorsa bile, tedavi amaçlı dışında kullanımının sınırlandırılması gerekmektedir. Özellikle, insanlarda gelişen infeksiyonların tedavisinde önemli rolleri olan (florokinolon, glikopeptid ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin) antimikrobiyal ajanların hayvanlarda kullanımının yasaklanması gerektiği bildirilmiştir<sup>[4]</sup>.

Hayvanlardan izole edilen mikroorganizmalarda ve insanlardan izole edilen patojenlerde, antibiyotik direnç göstergeleri takip edilmelidir<sup>[11,12,23,25]</sup>. Avrupa Birliği, "Feed Additive Directive (70/524/EEC)" ile yeni ruhsat işlemlerini yayımlamıştır. Bu kurallara göre, yem katkı maddelerinin gıda kaynaklı patojen bakterilerin ekskesyonu üzerine etkisinin bildirilmesi gerekmektedir. Bunlar içinde en önemlileri, gram-negatif bakteriler, *Salmonella* ve *Campylobacter* türleri (bu ikisi besin kaynaklı infeksiyonların çok büyük bir kısmından sorumludur) ve *C. perfringens*'tir<sup>[3,11,23]</sup>. Bu amaçla, yaygın zo-

onoz kaynağı olan *Salmonella* türlerinde direnç tabiki en sık önerilen ve kullanılan yöntemdir<sup>12]</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Shea KM. Antibiotic resistance: What is the impact of agricultural uses of antibiotics on children health? *Pediatrics* 2003;112:253-8.
2. Meyer MT, Bungarner JE, Varns JL, Daughtridge JV, Thurman EM, Hostetler KA. Use of radioimmunoassay as a screen for antibiotics in confined animal feeding operations and confirmation by liquid chromatography/mass spectrometry. *Science Total Environ* 2000; 248:181-7.
3. Emborg HD, Ersbol AK, Heuer OE, Wegener HC. The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. *Preventive Veterinary Medicine* 2001;50:53-70.
4. Hamer DH, Gill JC. From the farm to the kitchen table: The negative impact of antimicrobial use in animals on humans. *Nutrition Reviews* 2002;60:261-5.
5. Aarestrup FM, Seyfarth AM. Effect of intervention on the occurrence of antimicrobial resistance. *Acta Vet Scand* 2000;Suppl 93:99-103.
6. Jiraphocakul S, Sullivan TW. Influence of a dried *Bacillus subtilis* culture and antibiotics on performance and intestinal microflora in turkeys. *Poultry Sci* 1990;69: 1966-73.
7. Yeo J, Kim KI. Effects of feeding diets containing an antibiotic, a probiotic, or yucca extract on growth and intestinal urease activity in broiler chicks. *Poultry Sci* 1997;76:381-5.
8. Feighner SD, Dashkevich MP. Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency and bacterial cholytaurine hydrolase activity. *Appl Environ Microbiol* 1987;53:331-6.
9. Dutta GN, Devriese LA. Observations on the in vitro sensitivity and resistance of gram-positive intestinal bacteria of farm animals to growth promoting antimicrobial agents. *J Appl Bacteriol* 1984;56:117-23.
10. Bolder NM, Wagenaar JA, Putirulan FF, Veldman KT, Sommer M. The effect of flavophospholipol (flavomycin) and salinomycin sodium (Sacox) on the excretion of the *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteritidis* and *Campylobacter jejuni* in broilers after experimental infection. *Poultry Sci* 1999;78:1681-9.
11. Barrow PA. Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by experimentally infected chickens. *Epidem Inf* 1989; 102:239-52.
12. Usera MA, Aladuena A, Gonzales R, et al. Antibiotic resistance of *Salmonella* spp. from animal sources in Spain in 1996-2000. *J Food Prot* 2002;65:768-73.
13. McConnell J. Risk of untreatable infection is growing. *Lancet* 1996;347:1471.
14. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med* 1984;311:617-22.
15. Lyons RW, Samples CL, DeSilva HN, Ross KA, Julian EM, Checko PJ. An epidemic of resistant *Salmonella* in a nursery: Animal-to-human spread. *JAMA* 1980;243:546-7.
16. Molbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* DT-104. *N Engl J Med* 1999;41:1420-5.
17. Haapapuro ER, Barnard ND, Simon M. Animal waste used as Livestock feed: Dangers to human health. *Preventive Medicine* 1997;26:599-602.
18. Jones FT, Langlois BE, Cromwell GL, Hays VW. Effect of chlortetracycline on the spread of R-100 plasmid-containing *Escherichia coli* BEL15R from experimentally infected pigs to uninfected pigs and chicks. *J Anim Sci* 1984;58:519-26.
19. Michel M, Gutmann L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Therapeutic realities and possibilities. *The Lancet* 1997;349:1901-7.
20. Werner G, Klare I, Witte W. Molecular analysis of streptogramin resistance in enterococci. *Int J Med Microbiol* 2002;292:81-95.
21. Linton AH, Hinton MH, Al-Chalaby AM. Monitoring for antibiotic resistance in enterococci consequent upon feeding growth promoters active against gram-positive bacteria. *J Vet Pharmacol Therap* 1985;8:62-70.
22. Das I, Fraise A, Wise R. Are glycopeptide-resistant enterococci in animals a threat to human beings? *The Lancet* 1997;349:997-9.
23. Kuiper H. Biotechnology, the environment and sustainability. *Nutrition Reviews* 2003;61:105.
24. Furusawa N. Transference of dietary veterinary drugs into eggs. *Vet Res Commun* 2001;25:651-62.
25. Pesti GM, Bakalli RI, Cervantes HM, Bafundo KW. The influence of withdrawal time on the performance of broiler chickens fed semduramicin. *Poultry Sci* 2002;81: 939-44.

### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Dilek KILIÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KIRIKKALE

Makalenin Geliş Tarihi: 06.10.2003

Kabul Tarihi: 13.10.2003