BİLİNÇLİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SEMPOZYUMU

(Uluslararası Katılımlı)

SEMPOZYUM KİTABI

18 Ekim 2012
Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Veteriner Hekim Mehmet Akif Ersoy Konferans Salonu - Ankara

Katkıda Bulunan Kuruluşlar

BESD-BİR

SETBİR

visad
Veteriner Sağlık Ürünleri Sanayicileri Derneği

BİLİNÇLİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI ve ANTİMİKROBİYEL DİRENÇ SEMPOZYUMU
(Uluslararası Katılımlı)

Tarih : 18 Ekim 2012
Yer : Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Veteriner Hekim Mehmet Akif Ersoy
Konferans Salonu - Ankara

Düzenleme ve Bilim Kurulu

Dr. Mehmet ALKAN
Dr. Ebru AYDIN
Prof.Dr. Hürrem BODUR
Prof.Dr. İrfan EROL
Doç.Dr. Serap GENCER
Prof.Dr. Ersin İSTANBULLUOĞLU
Prof.Dr. Oğuz KARABAY
Prof.Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU
Dr. Mehmet Ali TORUNOĞLU
Doç.Dr. Yavuz UYAR
Prof.Dr. Ender YARSAN
Dr. Nahit YAZICIOĞLU

Bilimsel Sekreterya

Prof.Dr. Ender YARSAN
Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konseyi

Prof.Dr. Oğuz KARABAY
Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

ÖNSÖZ

Hekimlik sanatının uygulanmasında kullanılan ilaçların ve özellikle de antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir. Antibiyotikler; bakteriler, mantarlar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Antibiyotik 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.

Antibiyotik direnci bakteri ve diğer mikroorganizmaların bir özelliği olup, genel anlamıyla onların antibiyotik tarafından etkilenmemesi demektir. Klinikte kullanılan anlamıyla direnç; patojen mikroorganizma veya suşun, kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana getirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesidir. Günümüzde halen bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi önemini korumaktadır ve önümüzdeki yıllarda da önemini devam ettirecektir. Bugün için sorun AIDS ve AI'yı bile geride bırakarak Dünya gündeminde öncelikli konu olmuştur. Geçen yıl Nisan ayında AB Komisyonu ve WHO Rusya'da "Towards a Strategy on the Containment of Antibiotic Resistance in the WHO European Region" konulu geniş bir toplantı yapmıştır. Özellikle çoklu antibiyotik dirençli Tb etkenindeki yayılma büyük boyutlardadır. Ayrıca sıtmaya karşı artemisine karşı da çok hızlı direnç oluştuğu bilinmektedir. MRSA ise yayılmaya devam etmektedir. AB bu sorunun çözümü için 5 yıllık bir plan hazırlamıştır. Bizim de ülkemizde antibiyotik tarama ağının kurulması, direnç önleme stratejilerinin oluşturulması, yetkili otoriteler tarafından periyodik olarak gösterge bakterilerindeki direnç durumunun alınan sonuçlara göre bildirilmesi ve konu ile ilgili Ulusal bir Projenin hazırlanması gerekmektedir. Bu konunun önemine vurgu yapacak şekilde Dünya Veteriner Hekimler Günü'nün 2012 yılı için sloganı "Antimikrobiyal Direnç" olarak seçilmiştir.

Antibiyotiklerin bilinçli kullanımı ve gelişebilecek direnç kavramına ilişkin ulusal ve uluslar arası çok sayıda etkinlik yapılmıştır. Bu konunun önemine binaen; Sağlık Bakanlığı, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Türk Veteriner hekimleri Birliği, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği ile Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği tarafından "**Bilinçli Antibiyotik Kullanımı ve Antimikrobiyal Direnç Sempozyumu**" gerçekleştirilmektedir.

Kamuoyuna faydalı olması dileğiyle…

Sempozyum Düzenleme Kurulu

İÇİNDEKİLER

1. Antimikrobiyal Direnç: Küresel Gizli Bir Salgın
Prof.Dr. Ersin İSTANBULLUOĞLU 7

2. Son On Yılda Türkiye'de Antibiyotik Tüketiminde Durum
Prof.Dr. Salih HOŞOĞLU 21

3. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sentinel Sürveyansı 2011 Verileri
Doç.Dr. Yavuz UYAR 37

4. Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler ve Bilinçli Kullanım İlkeleri
Prof.Dr. Ender YARSAN 47

5. Süt ve Besi Hayvancılığında Antibiyotik Kullanımı
Prof.Dr. Mehmet ŞAHAL 55

6. Kümes Hayvancılığında Antibiyotik Kullanımı
Prof.Dr. Mehmet AKAN 81

7. Akuatik Canlılarda Antibiyotik Kullanımı
A.Turan ERDOĞDU 87

8. Toplum Kaynaklı Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Bilinçli Antibiyotik Kullanımı
Doç.Dr. Nurettin ERBEN 101

9. Bilinçli Antibiyotik Kullanımı ve Antimikrobiyal Direnç Konularında Toplum ve Sağlık Çalışanlarında Farkındalık Oluşturma Çalışmaları
Dr. Hüsniye ŞİMŞEK 113

10. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Bilinçli Antibiyotik Kullanımı
Prof.Dr. Tansu YAMAZHAN 117

11. Toplum Kaynaklı Enfeksiyonlarda Antimikrobik Direnci Önlenme Stratejileri
Prof.Dr. Recep ÖZTÜRK..... 123

12. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlarda Antibiyotik Direnci Önleme Stratejileri
Uz.Dr. Yunus GÜRBÜZ..... 135

13. Veteriner Alanda Kullanılan Antibiyotiklerin Ruhsatlandırılması ve Veteriner Tıbbi Ürün Kayıt ve Takip Sistemi
Vet. Hekim Mustafa YIKILMAZ 149

14. Veteriner Hekimlikte Antimikrobiyel Direnci Önleme Stratejileri
Prof.Dr. K. Serdar DİKER..... 153

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: KÜRESEL GİZLİ BİR SALGIN

Prof.Dr. Ersin İSTANBULLUOĞLU
Emekli Öğretim Üyesi

"Gerekli önlemler süratle alınmazsa dünya antibiyotik sonrası bir çağa doğru gitmektedir."
Dr. Margaret Chan. WHO Direktörü

Louis Pasteur, Paul Ehrlich ve Robert Koch'un 19. yüzyılın sonlarında gerçekleştirdikleri çalışmalarıyla bilimsel bir temele oturtulan "germ teorisi" patojen mikroorganizmalara karşı ilaç geliştirme çalışmalarına ivme kazandırmıştır. Bu alandaki en önemli gelişme 3 Eylül 1928 günü bir tesadüf eseri olarak İngiliz tıp doktoru Alexander Fleming tarafından penicilinin bulunması olmuş; bu keşfi takip eden yıllarda bugün *Antimikrobiyal ajanlar* veya *Antibiyotikler* olarak tanımladığımız birçok kimyasal madde önceleri bakteri ve mantarların metabolitleri olarak üretilmiş ve kimyasal yapıları belirlendikten sonra yarı sentetik ve sentetik türevleri geliştirilmiştir.

İkinci Dünya Savaşı yıllarında Ernest Chain ve Howard Florey'in çalışmalarıyla antibiyotiklerin endüstriyel boyutlarda üretimi gerçekleştirilmiş; antimikrobiyal ajanlar, insan sağlığında yaratıkları "*Antibiyotik Devrimi" nin* yanı sıra hayvan yetiştiriciği alanında da çiftliklerde hijyen, bakım beslenme ve alta yapı şartlarının gelişirilmesi ile birlikte çiftlik hayvanlarının yaşam ve verimini etkileyen birçok bakteriyel ve pazaraziter hayvan hastalığının tedavi ve kontrolüne imkan vermiştir.Antimikrobiyal ilaçların veteriner hekimlik alanında kullanımı birçok zoonotik bakteriyel ve paraziter hastalıkların tedavi ve kontrolü sağlayarak toplum sağlığının olumlu yönde gelişimine ciddi katkılar sağlamıştır.

Antibiyotikler birçok tarihçi ve sosyolog tarafındanda 20. yüzyılın en önemli belkide en önde gelen keşfi olarak kabul edilmektedir. Antibiyo-

tiklerin geliştirlmesi insanlığın var olduğundan beri yaşamını sınırlayan, hareket kabiliyetini engelleyen, refahını askari düzeye indiren ve hayvansal gıda kaynaklarını zaman zaman kurutan enfeksiyon etkenlerine karşı ilk defa etkin ve belirgin bir üstünlük sağlamasına imkan vermiştir (1).

Bu keşif ve uygulamaları sayesinde milyonlarla insanın hayatı kurtarılmış; insanın ortalama ömrü uzamış; fert başına sağlık masrafları azalmış; insanların verimliliği artmış, profilaktik amaçlı uygulamalar sayesinde cerrahi uygulamalarda ve organ nakillerinde başarı şansı önemli oranlarda artmıştır.

Başlangıç yalnız insan ve hayvanlarda oluşan bakteriyel enfeksiyonlara karşı tedavi ve koruma amaçlı kullanılan antimikrobiyal ajanları daha sonra geliştirilen yeni türleriyle önce parazitlere karşı ve son yirmi yıllda da viruslara karşı geniş kapsamlı kullanıma girmiştir.

Antibiyotikler kullanımı, yalnızca insan ve hayvan populasyonlarında mikrobiyal hastalıklara karşı tedavi ve koruyucu amaçlarla sınırlı kalmamış; desenfektan, antiseptik ve hijyen preparatlarının üretiminde de yaygın olarak kullanıma girmiştir (6).

Ancak antimikrobial ilaçların" her derde deva" inancıyla Tıp, Veteriner hekimlik alanlarıyla, temizlik sanayinin her kolunda aşırı ve bilinçsiz kullanımı, patojen ve kommensal mikrorganizmaların kendilerini antimikrobiyel ajanlı ortamlara süratle adapte olmalarına imkan sağlamış, her türe ait bakteri, protozoa ve parazitler evrimsel gelişmelerini sürekli yenileyerek kendilerine özgün bir/birkaç etkin direnç makanizmaları geliştirerek insanlar tarafından yaratılan bu yeni ortamda yaşamayı ve çoğalmayı başarmışlardır. Mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı verdikleri yaşam savaşındaki en büyük doğal güçleri genetik yapılarını süratle değiştirme özelliğine sahip olmalarıdır. Insan ve memeli hayvanlar doğal olarak böyle bir özelliğe sahip değillerdir. İnsalarda laboratuvarlarda böyle bir gücün yaratılması için yapılan çalışmalar (gen tedavisi, kök hücre çalışmaları) daha başlangıç aşamasındadır (6).

1950'li yıllarda insanlarda bulaşıcı hastalıklara karşı kulanınlan antibiyotik uygulamalarıyla yaratılan iyimser havanın erkek bir karar olduğu, ilk önce klinik gözlemler olarak daha sonrada laboratuar analizleriyle bakterilerdeki duyarlılık özelliğinin kalıcı olmadığının ortaya konmasıyla kanıtlanmıştır.

Antimikrobiyelerin altın çağı yaklaşık 40 yıl sürmüştür. Bu dönemde sürekli olarak yeni doğal semisentetik veya sentetik antibiyotikler keşfedilmiş: mevcut olanların kimyasal yapı değişiklikleri yapılarak potens ve spektrumları arttırılarak gelişen direnç sorunu ile mücadele edilmiştir (5).

Artan dünya nüfusu ve bu nüfusun beslenmesi için gerekli hayvansal ürün ihtiyacını karşılamak amacıyla oluşturulan fabrika tarzı büyük çaplı entansif hayvancılık işletmeleri mikroorganizmaların yerleşip çoğalabildikleri ve kendi aralarında horizantal gen aktarımlarını yapabildikleri yeni habitatların oluşturulmasına imkan sağlamıştır (6).

Bilim dünyasının ve ilaç endüstrisinin direnç sorununa çözümü başlangıçta yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi şeklinde olmuştur. *S.aureus* suşlarında penicilinle karşı oluşan direnç sorununa karşı 1960 yılında *methicilline*, MRSA ulaşmasına karşında *vancomycine* uygulanmaya konmuştur. Bu kez 1980'li yıllada VISA ve 1990'lı yıllarda ise VRE suşları Ülkemizinde dahil olduğu birçok ülkede rapor edilmiştir. 2000'li yıllarda soruna çözüm olarak iki yeni antimikrobial ajan *quinupristin-dalfopristin ve linozolid* kullanıma verilmiştir. 1950'li yıllarda *S.aureus* suşlarında görülmeye başlanan direnç olgusu ileri yıllarda *Streptococcus, Pseudomonas, Pseudomonas*, *E.coli, Salmonella, Haemophilus, Neisseria* türü bakterilerde ve son yıllarda *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında saptanmıştır. Sorunu daha karmaşık yapan ve ciddi konuma getiren bir saptamadı direnç olgusunun geçen dönem içinde "çoğul dirençliliğe" dönüşmesidir (7,18).

Antibiyotiklere karşı oluşan direncin toplum sağlığını ve hayvansal üre-

timi tehdit eden boyutlara ulaştığını ortaya koyan ilk kapsamlı rapor 1969 yılında İngiltere Parlamentosu İhtisas Komisyonu tarafından yayınlanmıştır..

“Swann Raporu“ olarak da tanımlanan bu çalışmada antimikrobiyal direnç sorunun gerek tıp ve gerekse veteriner hekimlik alanlarında ciddi boyutlara ulaştığı, insanlarda tedavi amaçlı bilinçsiz ve aşırı kullanımın, hayvanclıklta büyümeyi hızlandırıcı veya profilaktik amaçlı kullanılan antibiyotiklerin çoğul dirençli bakteri populasyonlarının oluşmasına neden olduğu açıklamıştır (9).

Swan raporunun önemli bir önerisi olan ”insan hekimliğinde kullanılan belli başlı antibiyotiklerin yemlere katkı maddesi olarak kullanılmaması” Avrupa Birliği (AB) tarafından 1970’li yılların başında benimsenmiş ve tetracycline grubu antibiyotiklerin büyümeyi destekleyici olarak her türlü hayvan yemine katımı yasaklanmıştır. 2006 yılında ise hayvan yetiştiriciliğinde büyümeyi hızlandırıcı amaçlı antibiyotik kullanımı tamamen yasaklanmıştır. AB Parlemontosu 11 Kasım 2011 tarihinde, hayvancılık alanında profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımının da yasaklanması için AB Komisyonunun gerekli düzenlemeleri yapması için bir tavsiye kararı almıştır.

Swan raporunun yayınlanmasını takip eden 30 yıllık dönemde birçok ülkede yapılan detaylı çalışmalarla insan sağlığı ve hayvancılık alanında aşırı ve gereksiz antibiyotik kullanımının, dirençli patojen bakterilerin oluşmasına neden olduğu ve bunların ekosistem içinde sürekli yayıldığı ortaya konmuştur (9,18).

1981 yılında antimikrobiyal direnç sorunu konusunda paydaşları ve toplumları bilinçlendirmek, bu alanda yapılacak yasal be bilimsel çalışmalara yön vermek amacıyla A.B.D. Tufts Üniversitesi profesörlerinden Stuart Levy’nin önderliğinde ”Alliance for Prudent Use of Antibiotics (APUA)” adlı uluslararası bir organizasyon kurulmuştur.

1990‘lı yıllardan başlayarak meticilline ve vancomycine dirençli *S. au-*

reus suşları , izoniazid ve rifamycine dirençli MDR-tipi *M.tuberculosis, macrolide dirençli S. pneumonia*, ampicilline *dirençli H. influenzae,* klasik ilaçlara dirençli *N. gonorrhoeae* ve ESBL, AmpC ve metalo-beta lactamase enzimleri üreten gram-negative bakteri türlerinde görülen global artış ve yayılış*; buna paralel olarak çoğul dirençli Salmonella, Campylobacter, Listeria monocytogenes, VTEC E.coli ve Enterococcus gibi goda kökenli zoonotik bakterilerin prevelans ve insidansındaki global yükseliş başta* A.B.D ve Avrupa Birliği olmak üzere birçok ülkenin insan ve hayvan sağlığından sorumlu kuruşlarıyla *WHO, OIE ve FAO gibi ,* insan sağlığı, hayvan sağlığı ve gıda güvenliği konularında faaliyet gösteren uluslararası kuruluşları harekete geçirmiştir. Kısa bir zaman sürecinde "*antimikrobial direnç sorunu"* tüm bu kuruluşların belli başlı çalışma konuları arası girmiştir (6).

Son yıllarda toplum sağlığı ciddi boyutlarda tehdit eden bir gelişmede son yıllara kadar hasta enfeksiyonuna yaklanmış bireylerde yükse oranda izole dilen ve "super bug" diye tanımlanan MRSA'ların A.B.D, AB üyesi ülkeler ve ülkemiz her geçen gün artan oranlarda kanatlı hayvanlardan, sığırlardan ve domuzlardan izole edilmesidir. Bu bakterinin çiftlik hayvanlarında varlığı hayvan yetiştiricili ile uğraşan kişilerle, enfekte çiftliklerde üretilen hayvansal gıdaları tüketen bireyler için ciddi bir toplum sağlığı riskini oluşturmaktadır (15).

1994 yılında ilk önce İngiltere'de ve daha sonra da Alman ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda çiftlik hayvanlarının doğal floarasında glycopeptid antibiyotiklere dirençli enterococci'lerin (GRE) varlığı ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda Avrupa ve A.B.D hastalerinde yayılan GRE infeksiyonlarının etken kaynağının hayvanlarda olduğu ileri sürülmüştür (19).

Bu yayınları takip eden yıllarda Danimarka'da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda avoparcin-GRE ilşkisi detaylı olarak ortaya konmuş ve bu antibiyotiğin hayvan yemlerine katılımı yasaklanmıştır. Avorpacin-GRE ilşkisine benzer, hayvancılıkta kullanılan büyümeyi destekleyici

antibiyotiklerin insan hekimliğinde kullanılan belli başlı antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin seleksiyonuna sebep olduğuna dair, bilimsel veriler macrolid, evernimicin, streptogramin ve bacitracin grubundaki antibiyotikler için de ortaya konmuştur (8).

Dünya Sağlık Örgütü Başkanı Dr. Brundland örgütün 2000 yılı raporunda insanlığın ”antibiyotiklerin öncesi çağa” dönüş riski altında olduğunu ve tüm mevcut mali ve bilimsel kaynakların bu teklikenin önlenmesine harcanması gerektiğini ifade etmiştir (19).

WHO 2001 yılında direnç sorununun kontrol altına alınabilmesi için ”Antimikrobiyal Direncin Kontrol Altına Alınması“ konulu raporu yayınlanmıştır. Direnç sorununun antibiyotiklerle sınırlı kalmadığı, antifungal, antiviral ilaçlara ve dezenfektanlara karşı da direncin oluştuğu açıklanmış; sorunun bireysel değil toplumsal olduğu, ülkesel değil küresel olduğu ve ancak ülkelerin ortak çalışmalarıyla kontrol altına alınabileceği açıklanarak, kontrol stratejilerinin esasları belirlenmiştir.

Bütün bu çabalara rağmen gram pozitif ve gram negatif bakteri türlerinde son koruma hattı (last line) olarak tanımlanan ve son geliştirilen antibiyotiklere karşı, Carbenepem, glycopeptide (vancomycin), 3. nesil cephalosporins (cefataxime) ve fluoroquinolones (ciprofloxacin ve enrofloxacine), direnç oluşumunun hızlı geliştiğini WHO, OIE ve FAO 2005-2006 raporlarında açıklanmıştır.

DİRENÇ SORUNU HAYVAN YETİŞTİRCİLİĞİN AŞIRI ANTİBİYOTİK KULLANIMI SONUCU ORTA ÇIKAN BİR DURUM MU?

1990’lı yıllardan itibaren Insan sağlığı alanında yapılan çok çeşitli araştırmalar, hasta verilerinin analizi; düzenlenen toplatılar ve hazırlanan çok sayıda rapor sonucunda insanlarda ”*gizli bir tehdit”;* bazı araştırmacılara görede gizli ve *tehlike bir epidemi”* boyutuna ulaşan antimikrobiyel direnç sorunun başlıca nedeni olarak hayvancılık alanında kullanılan antibiyotikler gösterilmiştir. Başlangıçta tıp alanında çalışan sınırlı sayıdaki bilim adamlarının görüşü olarak oratya çıkan bu iddia

son yıllarda önce Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve daha sonra EU Parlementosu'nun resmi görüşü haline gelmiştir (8,10).

Antibiyotiklerin üretim ve kullanım miktarları hakkındaki en güvenilir bilgiler ABD ve AB üye ülkelere aittir. Üyelerinin çoğunluğunu Amerikanın çeşitli eyaletlerinin Tabibler Birliğinin oluşturduğu "Antibiyotiklerin Etkinliğini Muhafaza Edelim" adlı kuruluşun hazırladığı bir rapora göre" ABD 'de üretilen antibiyotiklerin (15-25 bin ton) % 70'i oranındaki miktarı hayvan yetiştiriciliğinde tedavi dışı amaçlarla kullanılmaktadır. ABD'de üretilen antibiyotiklerin % 6'sı hayvancılıkta tedavi amaçlı,% 9'u tıp alanında tedavi amaçlı ve % 15 oranındaki üretimde çeşitli diğer amaçlarla(bitkisel üretim alanında, temizlik malzeme üretim alanı gibi). Aynı kuruluşun verilerine göre ABD hayvancılık alanında antibiyotik kullanımı, Tıp alanındaki tüketimin 8 katıdır (9).

Danimarka İlaç izleme ajansı (DANMAP) verilerine göre Danimarka'da insanlarda kullanılan antibiyotiklerin insanlarda kullanılan miktarı hayvancılıkta kullanılan miktarın sadece % 25'ine eşittir (6).

Bugün için hayvancılık alanında sığırlarda 41 bakteriyel ve protozoal, koyun-keçilerde 38 bakteriyel ve protozoal, tavukçulukta 28 bakteriyel ve protozoal etkene karşı antimikrobial ilaç kullanılmaktadır. Hayvancılık kullanılan antimikrobiyeller 27 farklı sınıftandır. Bu sınıfların çoğunluğunun tıp alanında kullanılan sınıfdaşları vardır. 9 sınıf antimikrobiyal ise sadece veteriner hekimlik alanında kullanılmaktadır. İnsan sağlığı için stratejik öneme hais antibiyotiklerin hayvancılık aşırı kullanımı yanı, insan nüfusunun artışına paralel olarak her geçen gün daha entansifliеşen ve bir nevi hayvan fabrikalarına dönen hayvan yetiştirciliği sistemi, çoğul antimiktrobial dirençli (ÇAD) bakteri populasyonları içinde ideal oasisleri oluşturmaktadır. ÇAD bakterilerin büyümeyi hızlandırıcı veya profilatik amaçlı kullanılan antibiyotikler tarafından seleksiyonu ve bunların çiftlik ortamında hayvanda hayvana bulaşması söz konusu işletmede bir ÇAD bakteri reseduvarının oluşmasına neden olmaktadır. Bu kaynaktan ÇAD özelliğinde bakterilerin çevreye ya-

yılma ve gıda üretim zincirine ulaşma hızı insanlara bulaşmanın ana belirleyicisidir (11).

AB Gıda güvenliği Kurumu tarafından 2011 yılında yayınlanan antibiogram test sonuçları raporuna göre:Antimikrobial direnç en yüksek oranda gıda zehirlenmelerine sebep olan *Salmonella ve Campylobacter* örnekleriyle hayvanlarda ve gıdalarda (izole edilen gösterge bakteri E.coli örneklerinde görülmüştür. Klasik antibiyotiklere (tetracycline, ampicillin ve sulphanamides) direnç et mamulleri ve canlı hayvanlardan izole edilen salmonella suşlarında % 12-60 oranında bulunmuştur. Raporda vurgulanan en önemli husus *Salmonella, Campylobacter* ve *E. coli* islatlarında tespit edilen yüksek oranda fluoroquinolone direncidir. Piliç ve piliç etinden izole edilen *Salmonella* ve *Campylobacter* suşlarının sırası ile % 22 'si, % 47'si ile piliç, piliç eti, sığır ve domuzlardan izole edilen indikatör E.coli suşlarının % 33-78 (üye ülkelerde) fluoroquinolone grubu antibiyotiklere dirençli bulunmuştur (8).

ÇAD ÖZELLİKLİ MİKRORGANİZMALARIN BULAŞMA VE YAYILMA YOLLARI

ÇAD özellikli bakterilerle enfekte hayvanlarla direk temas eden hayvanbakıcıları, mezbaha çalışanları, veteriner hekimler ve veteriner teknisyenler ve çiftçiler daima bulaşma riski altındadırlar. Istanbulluoglu ve Ünal (10) tarafından yapılan bir çalışmada bir devlet çiftliğinde çalışan sağımcıların el ve burunlarından ay nı işletmede bulunan inek sütlerinde izole edilen *S. aureus* suşlarıyla aynı genomik yapıya (Pulso-tip) ve antibiyotik direnç paternlerine sahip *S. aureus* suşları izole ve idantifiye edilmiştir. Hollanda'da 2001-2002 yıllarda yapılan taramalarda ayni genetic direç paternlerine sahip *E. coli* suşları hindilerden, broiler piliçlerden ve işletmelerdeki hayvan bakıcılarlar ve bu hayvanların kesildiği mezbahalarda çalışan işçilerden izole ve identifiye edilmiştir (5).

Çoğul antimikrobial dirençli mikrorganizmalar, aktif antibiyotikler veya aktif metabolitler hayvancılık işletmelerinde çevreye hayvan gübresi,

atık sular vasıtasıyla yayılırlar. Danimarka'daki domuz işletmelerinde yapılan bir çalışmada sıvı hayvan gübresi serpilen tarlalarda tetracyline dirençli bakteri prevelansının yükseldiği rapor edilmiştir (17,11).

ÇAD mikroorganizmalarla enfek çiftlik hayvanlarıyla, hayvan bakıcıları arasındaki direkt bulaşmanın varlığı fenotipik ve genotip çeşitli çalışmalarda açıklanmıştır (12,13,16).

ÇAD özellikli mikrorganizmalar hayvanlarda hayvansal ürünlere ordan da insanlara hayvanaları kesimi ve et mamulerinin hazırlanması sırasında da bulaşabilirler. Bu bulşma yolunun varlığı *Campylobacter ve E.coli* konvansiyonel gıda kökenli zoonotik bakteriler için gösterilmiştir (9).

Çiftlik hayvanlarında ve hayvansal orijinli gıdalarda varlığı saptanan temel ESBL grupları CTX-M, TEM , SHV ve CMY'dir. Bu ezimler genelde *E.coli,* düşük oranda da *Salmonella* spp bulunur. Avrupa ülkelerin ve ülkemizde ESBL özellikli gram-negatif bakteriler insan , sığır ve hayvansal ürünlerden izole ve idantifiye edilmişlerdir. Bu tip bakterilerin direk veya indirekt yollarla insanlara bulaşması günümüzde yüksek bir olasılığa sahiptir (3,5,7).

TEMEL RİSK ALANLARI

Kalabalık ve kötü bakım beslenme ve hijyen şartlarının hüküm sürdüğü hayvancılık işletmeleri sürekli, aşırı miktarda ve çoğu zaman bilinçsiz antimikrobiyallerin kullanım ortamlarıdır. Bu işletmelerde oluşan mikrobiyal populasyon üzerinde antimikrobiyal ajanlar tarafından oluşturulan baskı ÇAD özellikli bakterilerin oluşmasına ve çoğalmasına uygun ortam hazırlar. Bu tip bakteriler ve parazitler gerek işletmede mevcut genç hayvanlar ve gerekse zoonotik karekterde ise insanlar için enfeksiyon riski oluştururlar (3).

Çiftlik hayvanlarında aşırı ve bilinçsiz antimikrobiyal kullanımı insan sağlığı ile bağlantılı 3 temel risk oluştururlar. Bunlar:

- Antibiyotiklere dirençli gıda kökenli enfeksiyonlar,
- Geçmişte gıdalarla ilişkisi belirmenmemiş ÇAD özellikli yeni bakteri türleri,
- Direnç genlerinin yayılması.

Günümüzde insanlarda hastalık yapan 1415 patojen mikroorganizmanın varlığı ortaya konmuştur. Bunların 217 adedi virus ve prion, 538 bakteri ve rickettsiae, 307'si mantar 66'sı protozoa ve 287 adedi helminth türü parazittir. Bu pataojenlerin 868 (% 61) adedi zoonotiktir (2).

Bugün için bilinen bilinen 538 bakterinin tümü mevcut ve geliştirilecek antimikrobiyallere karşı direnç oluşturmak ve ve direnç özelliğini bulaştırmak için potansiyel bir kaynaktır.

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MALİYETİ

Antimikrobial direnç özelliğine sahip patojen bakterilerin hayvan yetiştiriciliğinde yarattığı ekonomik kayıplara ait veriler elimizde mevcut değidir. Ancak antimikrobial dirençli mikorganizmaların sebep olduğu bireysel ve toplumsal ekonomik kayıplarla ilgili detaylı veriler A.B.D ve Avrupa'da yapılan çeşitli araştırmalarla kısmen belirlenmiştir (9).

- AB Komisyonu tahminlerine göre AB ülkelerinde her yıl 25.000 insan antimikrobiyal dirençli patojen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardan dolayı ölmektedir. Ölümlerin 2/3'nün nedeni gram-negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlardır.
- AB ülkelerinde ÇAD mikroorganizmalarının neden olduğu extra-bakım ve üretim kayıplarının yıllık maliyeti 1.5 milyar EURO'dur. Bu maliyetler antimikrobiyal direnç sorununu önemli ve çözüm bekleyen bir halk sağlığı konumuna getirmektedir.
- A.B.D. Antimikrobiyal direncin toplumsal maliyetinin 1998 yılında 4-5 milyar dollar olduğu tahmin edilmiştir.
- A.B.D'de hastane enfeksiyonlarının % 70'i ÇAD özellikli bakteri-

ler tarafında oluşturulmaktadır.

- New York kentinde yıllık yaklaşık 3,000 MRSA ile enfekte insanın tedavi maliye 7-10 milyon dollar olduğu tahmin edilmektedir.
- ÇAD özellikli bir TB enksiyonuna yakalanmış bir bireyin tedavi maliyeti, normal TB enfeksiyonuna yakalanan bireyin 100 katıdır.
- 2007 yılı verilerine gore AB üyesi ülkeler, İzlanda ve Norveç'te ÇAD bakteri enfeksiyonlarına yakalanan bireylerin hastanede kalmaya mecbur oldukları extra günlerin maliyeti 900 Milyon EURO'dur.
- Aynı ülkelerde ÇAD özelliğine sahip gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına yakalanmış bireylerin iş günü kayıplarının ekonomik maliyeti 91.100.000 EURO'dur.

SORUNUN ÇÖZÜMÜ İÇEN YAPILAN ÇALIŞMALAR

Günümüzde Antimikrobiyal direncin küresel bir halk sağlığı sorunu olduğ**u; gizli bir salgının tüm dünya üzerine** yayıldığı bütün Tıp ve Veteriner otoriteleri tarafından kabul edilmekte, bir kaç istisna ile başta AB ve A.B.D. olmak üzere tüm dünya ülkelerinin devletleri, Uluslararası, insan, hayvan sağlığı ve gıda-tarım kuruluşları, Üniversiteler ve toplum yararına çalışan organizasyonlar antimikrobiyal direnç sorununun yayılmasını önlemek ve oluşumunu yavaşlatmak için geniş kapsamlı çalışmalar yapmaktadırlar. WHO ve OIE koordinatörlüğünde yürütülen çalışmaların, Ulusal ve Uluslarası faaliyetleri mevcuttur.

WHO tarafından 2001 yılında insan kullanımından dolayı oluşan antimikrobiyal direncin önlenmesi için geliştirilen " Küresel Antimikrobial Direnç Önleme Stratejisine" göre, sorunun çözümü için çoğul sektörlü bir yaklaşım oluşturulmalıdır. Her ülke aşağıda açıklanan önerileri planlamak ve koordine etmek üzere ulusal özel bir komite oluşturmalıdır (4).

- Antimikrobiyal kullanımını ve direnç gelişimini takip edecek sörvey programlarını oluşturmak, varsa güçlendirmek.

- Antimikrobiyal ilaç kullanımını iyileştirmek.
- Toplumun uygun antimikrobiyalleri teminini sağlamak.
- Hastalıkları azaltıcı tedbirler almak, hastalıkların bulaşmasını kontrol altına almak.
- Antimikrobiyal direç salgınını kontrol altına almak için gerekli yasal düzenlemeleri yapmak.
- Yeni antimikrobiyal ilaçlar ve aşılar geliştirmek.

WHO, 1998 yılında toplanan Dünya Sağlık Asamblesinde alınan karara dayanarak "WHO Global Principle for the Containment of Antimicrobial Resitance in Animals for Food" adı altında hayvanlar içinde küresel antimikrabiyal direnç oluşumunu önleme prensipleri geliştirmiştir.

İnsanlar tarafından kullanılan antimikrobiyallerin neden olduğu direnç sorununu kontrol altına almak için WHO tarafından yapılan önerilere paralel olarak OIE 2006 yılında Veteriner Hekimlik alanında kullanılan antimikrobiyallerin sorumlu ve bilinçli kullanımı konusunda bir kılavuz geliştirmiştir. Kılavuzda, antimikrobiyallerinin kullanımına izin veren ve denetleyen kuruluşların, Veteriner ilaçları üreten sanayi kuruluşlarının, Veteriner Hekimlerin ve hayvan yetiştiriclerin antimikrbial direncin önlenmesindeki sorumlulukları detaylı olarak açıklanmıştır.

2005 yılında FAO/CODEX Komitesi "Codex Code of practice to Minimize and Contain Antimikrobial resistance" başlık OIE kılavuzuna benzer özellikte CODEX kodu geliştirmiştir.

Halen AB A.B.D. ve Kanada'da insan ve hayvan orijinli gösterge bakteriler ile gıdalardan izole edilen zoonotik karaterdeki bakterilerdeki direnç özeliklerini belirlemek ve izlemek üzere 15 izleme programı mevcuttur. Bunların veteriner hekimlik alanında olanları: NARMS (A.B.D.), MARAN (Hollanda), DANMAP (Danimark), germ-vet (Almanya), CIPARS (Kanada), ITAVARM (İtalya) (14).

ÜLKEMİZDE KONU ILE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Gerek veteriner, gerekse insan hekimliği alanında klinik materyalden üretilen çeşitli tür bakterinin antimikrobiyal direnç profilleri ve bakterilerin antibakteriyel enzimleri üretme özellikleri haında çok sayıda araştırma mevcuttur. Veteriner hekimlik alanındaki çalışmaların büyük bir bölümü mastislere ve neonatal ishallere neden olan bakteriler üzerinedir. Bu yayınların meta analizleri tüm dünyada olduğu gibi antimikrobial direnç sorununun ülkemizde gittikçe yayıldığını ve ciddi boyutlara ulaştığını göstermektedir. **Gizli salgın ülkemizde de yayılmaktadır.**

Ancak sorunun ciddi boyutlara ulaştığı Tıp ve Veteriner tüm yetkili otoriteler ve bilim adamları tarafından bilinmesine rağmen henün antimikrobiyal direnç probleminin kontrol altına alınması için Ulusal bir stratejimiz, aksiyon planlarımız ve yıllık çalışma programları ile gerekli araştırma projelerimiz ciddi anlamda mevcut değildir.

Ümidimiz bu sempozyumda “Tek Dünya, Tek sağlık” konsepti içinde yer alması gerekli bu önemli sorunun ülkemizde kontrol altına alınması için gerekli stratejiler belirlenir; hazırlanacak bir deklarasyonla üzerinde mutabakat sağlanan öneriler konuyla ilgili Bakanlıklarımıza sunulur.

KAYNAKLAR

1. Acar, J.F., and Moulin G. (2012) . Antimicrobial resistance: a complex issue. Rev.sci.tech.Off.Int. Epiz.31(1),23-31.
2. Acar, J.F. et all. (2012). Rev.sci.tech.Off.int.Epiz.31 (1): 15-21.
3. Aksoy, A .et al. (2005).İnsan ve sığırlardan izole edilen fekal Esherichia coli susşlarında antibiotic direnci ve genişlemiş spektrumlu betağlaktamaz üretimi. ANKEM. Derg. 19(3);130-134.
4. Anonim.(2007).Critically important antimicrobials for human medicine. WHO.LC/NLM classification:QV.250). 1-33.
5. Anonim (2009). The bacterial challange:time to react.ECDC/EMEA joint technical report.1-32.

6. Anonim (2009). Staff working paper on antimicrobial resistance. SANCO/6876/2009r6. 1-12.

7. Anonim. (2011). Antibiotics in animal farming.Compassion in world farming.1-20.

8. Anonim. (2005). GAARD report.U.S.A.1-25

9. Factsheet (2004). Antibitic resitance and animal agriculture.Keep antibiotic working USA.1-4.

10. İstanbulluoğlu, E. ve Ünal, N.(2006). İnsan ve Hayvan Orjinli Stafilokokların Antibiyotik Direnci ve Beta Laktamaz Aktivitesi Üzerine Çalışmalar. 7. Ulusal (Uluslar arası katılımlı) Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi 26- 28 Side-Antalya.

11. Flamm,R,K. (2010). The challange of Antimicrobial resistance in human health.JMI Laboratories,Iowa.USA: 1-36.

12. Kane-Aidare,A.(2012). Containment of antimicrobial resiatnce due to use of antimicrobial agents in animals.Rev.sci.tech.Off.int.Epiz.31(1).277-287.

13. Sengelov,G. et al.(2003).Bacterial antibiotic resitance levels in Danish farm land. Environ.Int.28:587-595.

14. Silley,P. et al. (2012) Rev.sci.Off.int.Epiz. 31(1):105-120.

15. Simonsen,G.S. et al. (1998).Transmission of VanA-type vancomycine-resitant enterococci and VanA resitance element between chicken and human. Microb.Drug.Reist. 4:313-318.

16. Ünal N (2007) "İnsan ve Hayvan kökenli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Fenotipik ve Genotipik Özellikleri Üzerine Çalışmalar." Kırıkkale Ünversitesi, 1-65.

17. Wegener,H.C.(2003)Antibiotics in animal feed and their role in resistance development.Cur.Opoinion in Mic. 6:439-445.

18. Witte,W.(1997).Impact of antibiotic use in animal feeding on resistance of bacterial pathogens in humans.Ciba Foundation Symp.61-75.

19. www.who.org.

SON ON YILDA TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK TÜKETİMİNDE DURUM

Prof.Dr. Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır

GİRİŞ

Ülkelerin ilaç tüketimini ölçmek ve takip etmek her zaman için önemsenmiş ve dikkate değer bulunmuştur. Kullanılan ilaç miktarının sürveyansı ilaç endüstrisi ve sigorta kurumları için ekonomik açıdan hayati öneme sahiptir. Aynı zamanda antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişkinin ortaya çıkması ile kullanılan antibiyotiklerin miktarının takibi hayati öneme kavuşmuştur. Gelişmiş ülkelerde antibiyotik kullanımın takibi, ölçülmesi ve değerlendirilmesi uzun zamandan beri sistematik şekilde yapılmaktadır. Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi için birçok proje uygulamaya girmiş ve devam ettirilmektedir. Türkiye'deki durumu değerlendirdirildiğinde antibiyotik kullanımının takibi ve ölçümü konusunda yeterince çalışmanın olmadığı söylenebilir.

İLAÇ TÜKETİMİ NASIL ÖLÇÜLÜR?

İlaçların (özelde antibiyotiklerin) kullanım miktarlarını bilmek konuyu anlamada tek başına yetersiz kalabilir. Diğer taraftan tüketilen ilaçların miktarları farklı şekillerde ölçülebilmektedir. Kullanılan miktarı ölçmede esas alınan birim bazen ağırlık, bazen kutu bazen de doz olarak verilebilmektedir. Tüm bu farklılıklar daha sonra yapılacak karşılaştırmalarda ciddi sıkıntılara yol açabilmektedirler. Bu karışıklıkların önüne geçebilmek için ilaçların tanımlanmış gün dozu (defined daily dose=DDD) esas alarak yapılan ölçümler kullanılmaktadır. Bu amaçla geliştirilen ölçüm metotlarından en makbulü olarak kabul edilmektedir. Tanımlanmış günlük doz= Defined Daily Doses (DDDs) Bu sistem Dünya Sağlık Örgütü (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) tarafından ge-

liştirilmiştir. Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification / DDD sistemi de denilen bir hesaplama metodu kullanılmaktadır. DDD hesaplanırken her antibiyotik için ortalama devam dozu (ana endikasyon için 70 kg erişkin hastada kullanılan) belirlenmiştir ve aktif maddeyi gram (veya I.U.) olarak almak gerekmektedir. DDD miktarı=Kutu sayısı x Kutudaki tablet sayısı x Gram olarak tablet ağırlığı/Antibiyotiğin gram olarak DDD değeri.

Bu şekilde elde edilen değere 'antibiyotik tüketim indeksi (ATİ)' adı verilmektedir. Aynı şekilde bir ülke veya coğrafi bölgedeki antibiyotik kullanım indeksi de belli bir zaman aralığında o coğrafi bölgede tüketilen antibiyotiklerin 'tanımlanmış günlük doz=DDD (veya TGD)' toplamının 1000-ki/iye oranlanması ile hesaplanmaktadır. Elde edilen rakam o hastane/klinik veya toplum için antibiyotik tüketim indeksini vermektedir (www.whocc.no/atcddd).

DDD METODUNUN AVANTAJ ve DEZAVANTAJLARI

Antibiyotik kullanım yoğunluğunun hesaplanması fiyat ve kutu büyüklüğünden bağımsızdır ve her antibiyotik için günlük kullanılan doz aynı DDD'yi ifade etmektedir. Ülkeler/hastaneler/klinikler aynı yöntemle kullandıkları antibiyotik miktarını hesaplayabilirler.

Böylece bu farklı toplumlarda yada farklı zamanlarda kullanılan antibiyotik younluklarının birbiriyle karşılaştırılması mümkün olabilmektedir. Buna karşılık ATC-DDD metodolojisinde çocuklar için farklı doz uygulaması yoktur.

TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK KULLANIMININ ÖLÇÜLMESİ

Antibiyotiklerin genel ilaç giderleri arasındaki payı dünya ortalamasından yaklaşık 2,5 kat fazla olan ülkemizde ilaç kullanım sürveyansı konusunda yeterli çalışma yoktur. Türkiye'de sağlıkla ilgili veri toplamada birçok düzenleme yapılmış olmasına karşılık henüz antibiyotiklerin kullanılmasının ölçümü ve takibi için kayda değer bir program oluşturulamamış ve bir model geliştirilememiştir. Bu nedenle Türkiye'de anti-

biyotik tüketiminin son on yılını değerlendirmek bir yönüyle hiç kolay değildir.

Ülke esaslı antibiyotik tüketimi hesaplaması için o ülkede bir yılda tüketilen antibiyotiklerin toplam DDD miktarını bulmak ve bu rakamı 1000-kişi'ye oranlamak gerekmektedir. Hastaneler için de bu tarz bir hesaplama yapılabilir ama bu da bazı zorluklarla malul bulunmaktadır. Çünkü ülkemizde hastaneler birden fazla kaynaktan antibiyotik temin eder ve bunların miktarlarının kayıtlarına kolayca ulaşılamaz. Bazen bu ilaçlar hasta sahibi tarafından temin edilmekte ve hastane kayıtlarına hiç girmemektedir. Ayrıca bazı ecza depoları ve eczaneler kayıt dışı satışlar yapmaktadırlar.

TÜRKİYE'DE İLAÇ TÜKETİMİ

Türkiye'de tüketilen ilaçların merkezi olarak kaydedilmemesinden dolayı çok kesin verilere ulaşmak mümkün değildir. Sağlık Bakanlığı'nın elinde bulunan ve kamuoyu ile kısmen paylaşılan rakamlar da genellikle kutu adedi şeklinde yada toplam maliyet şeklinde olmaktadır. Bu şekildeki verilerin başka ülkelerle hatta ülke içinde yıllara göre karşılaştırılabilmesi pek mümkün olmamaktadır.

Türkiye'de antibiyotiklerin önemli bir harcama kalemi olduğu ve yapılacak düzenleme ile bu giderlerin azaltılabileceği fikri özellikle 2001 yılındaki ekonomik kriz sonrasında ortaya çıktı. O dönemde Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Dairesi'nin verileri bize kısmen fikir vermektedir. Türkiye genelini temsil eden en güvenilir veriler Intercontinental Medical Statistics (IMS) adlı kuruluşun verileridir. IMS ticari amaçla tüm ülkede ilaç depolarından çıkan ilaçları her türlü detayı ile birlikte takip etmekte ve kayda almaktadır. Bu verileri devamlı olarak kendisinden talep eden kuruluşlara satmaktadır. IMS verileri kullanılarak Türkiye'de 2001-2010 arasındaki antibiyotik tüketimi farklı iki çalışmada gözden geçirildi ve yayınlandı. Bu veriler bir kısım sınırlılıkları olmasına rağmen şu anda ulaşılabilen en sağlıklı veriler olarak görülmektedir.

IMS verileri dikkate alındığında Türkiye'de antibiyotik tüketiminin 2001-2003 arasında bir plato çizdiği, 2003 sonrasında hızla artmaya başladığı ve 2003-2005 arasında neredeyse iki katına çıktığı görülmektedir. 2001 yılında sistemik antibakteriyel kullanımı için her bin kişiye düşen DDD değeri 14,62 ilen bu rakamm 2003'de 16,53 ve 2006'da ise 31,36 olmuştur. 2006 yılından itibaren bu artış hızı azalmakla beraber devam etmiştir. 2007 ve sonrasında istikrarlı şekilde bu rakam yükselmiş ve 2010 yılında sistemik antibakteriyel kullanımı için her bin kişiye düşen DDD değeri 38,81 olarak bulunmuştur.

Antibiyotik tüketimindeki bu hızlı artışla 2002 yılından itibaren uygulanmaya başlanan Sağlıkta Dönüşüm Programı ile ilaca ulaşımın kolaylaşması arasında doğrudan bağlantı olduğu açıktır. Ayrıca 2005 yılında SSK mensuplarına özel eczaneden ilaç alma hakkı ve hastanelerin birleştirilmesi uygulaması nedeniyle daha önce SSK'nın kendi üretimi ve dağıtımı olan antibiyotikler devre dışı kalmıştır. SSK'nın sistemindeki antibiyotikler IMS verilerine girmemekteydi ve bu tarihten sonra tüm bu antibiyotikler de sisteme dahil oldular. Aynı zamanda Yeşil Kartlı hastalara dışardan aldıkları ilaca geri ödeme uygulaması da bu dönemde başladı ve antibiyotik kullanımını tetiklemiş oldu.

Türkiye'deki antibiyotik tüketim verilerini başka ülkelerden bildirilen verilerle karşılaştırdığımızda çarpıcı bir şekilde ülkelerin gelişmişliği, coğrafi ve kültürel faktörlerin önemli farklılıklara yol açtığı görülmektedir. Ülkemizde antibiyotik kullanımını sınırlamak için 2003 yılında Sağlık Bakanlığı'nın Maliye Bakanlığı ile birlikte başlattığı Bütçe Uygulama Talimatı (BUT) ile antibiyotik kullanımına sınırlama getirildi. Bu sınırlama sonrası yapılan çalışmalarda sınırlamanın etkili olduğu görülmektedir. Ancak yukarıda sayılan nedenler bütün ilaçların kullanımına büyük artışlar olması nedeniyle antibiyotik tüketimi de artmaya devam etmektedir.

Ülkeler arasında antibiyotik kullanım farklılıklarına en tipik örnekler Avrupa ülkelerinde görülebilir. Yunanistan ve Fransa gibi Güney Avrupa

ve Akdeniz ülkelerinde antibiyotik tüketimi yüksek iken Kuzey Avrupa ülkelerinde tüketim çok daha düşüktür. Örnek olarak Yunanistan Avrupa'nın en yoğun antibiyotik kullanılan ülkesi olarak 1000-kişiye düşen antibiyotik kullanım yoğunluğu 45'in üzerinde iken kuzey ülkelerinde bu rakamlar 12'ye kadar düşmektedir. Bu farklılıklar bazen ülke içindeki bölgeler arası karşılaştırmalarda da görülebilmektedir. IMS verilerine göre Türkiye'nin Güneydoğusundaki bazı illerde kullanılan antibiyotik yoğunluğu bazı sahil şehirlerindekinden iki kat daha yüksektir (yayınlanmamış veri).

Sonuç olarak Türkiye'de son on yılda birçok faktörün katkısı ile antibiyotik kullanımı önemli artış göstermiştir. Bu faktörlerin başında sağlık alanında yapılan reformlarla antibiyotiklere ulaşımın çok kolaylaşmış olması gelmektedir. Son on yıldaki direnç artışı ile doğrudan bir paralellik bulunmaktadır. Direnç sorununun çözümü için antibiyotik tüketiminin sınırlandırılması önem arz etmektedir.

Tablo 1. *Türkiye'de 2001-2006 arasında 1000-kişi için antibiyotik tüketimi (DDD olarak) (Kaynak 5'den alınmıştır).*

Antibacterial Classes	**[2001] DDD/1000 inhabitant-days**	**[2002] DDD/1000 inhabitant-days**	**[2003] DDD/1000 inhabitant-days**	**[2004] DDD/1000 inhabitant-days**	**[2005] DDD/1000 inhabitant-days**	**[2006] DDD/1000 inhabitant-days**
Tetracyclines (J01)	0.850	0.911	0.929	0.917	1.261	1.203
Amphenicols (J01 B)	0.015	0.012	0.011	0.009	0.010	0.008
Penicillin (J01C)	7.126	7.666	8.115	9.734	14.043	14.087
Cephalosporins (J01DA)	1.984	2.402	2.510	3.223	5.640	6.213
Carbapenems (J01DH)	0.003	0.003	0.003	0.003	0.006	0.007
Macrolides and Lincosamides (J01F)	2.833	2.587	2.914	3.446	5.848	5.515
Aminoglycosides (J01G)	0.176	0.155	0.155	0.138	0.171	0.157
Quinolones (J01 M)	1.543	1.682	1.809	2.173	3.409	3.823
Glycopeptides (J01XA)	0.003	0.003	0.003	0.003	0.006	0.007
Antibacterials for systemic use (Total) (J01)	**14.620**	**15.500**	**16.530**	**19.740**	**30.560**	**31.360**

Tablo 2. Türkiye'de 2007-2010 arasında 1000-kişi için antibiyotik tüketimi (DDD olarak) (Kaynak 10'dan alınmıştır).

Antibiotic class	**2007** DDD/1000 inhabitant-days	**2008** DDD/1000 inhabitant-days	**2009** DDD/1000 inhabitant-days	**2010** DDD/1000 inhabitant-days
Penicillins (J01C)	15.8	16.28	17.12	18.07
Cephalosporins (J01D)	6.44	7.62	9.42	10.38
Macrolides and similar (J01F0)	5.32	4.41	4.13	3.96
Fluoroquinolones (J01G)	4.45	4.63	4.47	4.93
Tetracyclines (J01A0)	1.4	1.33	1.26	1.28
Aminoglycosides (J01K0)	0.15	0.13	0.11	0.09
Rifampicin (J04AB02)	0.09	0.07	0.07	0.06
Chloramphenicol and similar (J01B0)	0.01	0.01	0	0
Glycopeptides (J01X1)	0.04	0.04	0.04	0.04
Total	**33.70**	**34.52**	**36.62**	**38.81**

KAYNAKLAR

1. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index with Defined Daily Doses (DDDs). January 2002. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2002.IMS Health.
2. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, Caylan R, Demirdag K, Sencan I, Ertem GT, Aslan S, Bosnak V, Aygun P, Erol S, Celen MK (2005) The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. Eur J Clin Pharmacol 61:727-31.
3. Hosoglu S, Karabay O. Healthcare expenditures and Increasing Antimicrobials Consumption in Turkey. J Chemother (Baskıda).
4. http://www.turkistatistik.org/dergi/IstDer080203.pdf.
5. Karabay O, Hosoglu S. Increased antimicrobial consumption following reimbursement reform in Turkey (2008) J Antimicrob Chemother 61:1169-71.
6. OECD/The World Bank (2008), OECD Reviews of Health Systems: Turkey.
7. Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, Bowie WR (2004) Per Capita Antibiotic Consumption: How Does a North American Jurisdiction Compare with Europe? Clin Infect Dis 39:11-7.
8. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information Turkey, June 2007 http://ppri.oebig.at/Downloads/Results/Turkey_PPRI_2007.pdf (18 November 2007, date last accessed).
9. Semin S, Guldal D, Demiral Y (2007) Globalization and the trends of medical technology trade in Turkey. Health Policy 81: 320-327.
10. Stichele RHV, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H (2004) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Data Collection Performance and Methodological Approach. Br J Clin Pharmacol 58: 419-428.
11. Turkey Database, Istanbul-Turkey, 2011.

ULUSAL ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SURVEYANSI NEDİR? KURULUŞU ve HEDEFLERİ

Doç.Dr. Nilay ÇÖPLÜ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Dışkapı, Ankara

Antimikrobiyal direnç, doğal direncin yanı sıra, antimikrobiyal ilaçların kullanımı sonucunda, bakterilerin savunma mekanizmalarını harekete geçirmeleri ile de gerçekleşir. Kullanılan antimikrobiyal, duyarlı bakterilerin üremesini baskılarken ya da ölmesini sağlarken, direnç geliştirebilen kökenlerin popülasyona hakim olmasına imkan sağlar. Bu durum hastaların tedavisini güçleştirmekte, hastalık sürecini ve hastanın bulaştırıcı olduğu dönemi uzatmaktadır. Çoğu kez daha pahalı ve daha çok yan etkileri olan ilaçların kullanılmasına yol açabilmekte, hastanede yatış süresini uzatabilmekte, tanı ve tedavi giderlerini artırabilmektedir. Ek olarak dirençli kökenler sadece yayılmakla kalmamakta, dirençten sorumlu genetik yapılarını diğer bakterilere de geçirerek bugünü olduğu kadar gelecekte antimikrobiyal ilaç kullanımını da tehdit edebilmektedirler. Bundan en çok da cerrahi hastaları, organ nakli yapılanlar, kanser kemoterapisi gören hastalar, yoğun bakım hastaları ve prematüre bebekler gibi hastalar zarar görmektedir.

Bu nedenlerle antimikrobiyal ilaç kullanımında akılcı stratejiler geliştirmek gereklidir. Böylece direnç gelişim hızını en aza indirmek, kısıtlı sayıdaki antimikrobiyal ilaç grubundan insan ve hayvan hastalıklarında en fazla ve en uzun süreli yararlanmayı sağlamak ve enfeksiyonların tedavisinde maliyet etkin bir yaklaşıma ulaşmak hedeflenmeli, antimikrobiyal dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalite minimuma indirilmelidir.

Bu amaçla atılması gereken adımlardan biri de mevcut durumun saptanmasıdır. Ülkemizde kurulmakta olan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDSS) antimikrobiyal direnç sorununun boyut-

larını ortaya koyabilmek ve takip edebilmek amaçlarını taşımaktadır. Elde edilen bu sonuçların ulusal antimikrobiyal kullanım rehberlerinin yazılımı, antimikrobiyal kullanım politikalarının geliştirilmesi gibi direnci düşürmek için alınacak olan önlemlere ışık tutması, alınan önlemlerin uzun vadede veriminin ölçülmesi ve bilimsel çalışmalara yol göstermesi beklenmektedir.

UAMDSS kurulmasının mevzuatta da yeri vardır (Bkz. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği 30.05.2007 tarih ve 26537 sayılı RG, Özel sağlık sorunları, MADDE 13 –(1) Bakanlık bulaşıcı hastalıkların kontrolü kapsamında nozokomiyal enfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç gibi özel sağlık sorunlarına özgü epidemiyolojik sürveyans ve bildirim sistemi oluşturur). Ayrıca "Türkiye'de Bulaşıcı Hastalıkların Surveyansı ve Kontrolü Sisteminin Güçlendirilmesine Dair Ulusal Stratejik Plan 2009-2014. Hedef 6.4 Antimikrobiyal direnç surveyansı için bir sistem kurulmuş ve ülke genelinde 2013 yılının sonuna kadar yürütülmeye başlanmış olması" yer almaktadır.

UAMDSS KURULMASINDAKİ AŞAMALAR

AMDS-Bilimsel komisyonu kurulmuş ve ilki 18 Aralık 2009 olmak üzere 4 kez toplanmıştır. "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sisteminin Oluşturulması Amacıyla Antimikrobiyal Direnç Surveyansı Bilimsel Komisyonu'nun Kurulması Hakkında Yönerge" yayımlanmıştır (http://www.rshm.gov.tr/images/antimikrobiyal_yonerge.pdf).

Bu bilimsel komisyonun alt çalışma grupları belirlenmiştir. Bunlar:

1. SUP yazılımı alt-komisyonu: Çalışılacak etken/ antibiyotik/ yöntem/ yazılım programı/ nakil vb. belirlenmesi ve bu konularda yapılacak olan tüm çalışmaların detaylı dökümanlarının hazırlanması, eğitim müfredatının belirlenmesi ile görevlidir. Üyeleri: Prof.Dr. Deniz GÜR, Prof.Dr. Zeynep GÜLAY, Doç.Dr. Gülçin BAYRAMOĞLU, Prof.Dr. Şöhret AYDEMİR, Prof.Dr. Rıza DURMAZ, Prof.Dr. Nezahat GÜRLER, Prof.Dr. Ufuk HASDEMİR.

2. Katılımcı laboratuvarları belirleyen alt-komisyon: Kan kültürü, antibiyogram, direnç oranları, hastane kapasitesi, ilin nüfusu gibi konularda laboratuvarların kapasitesini değerlendirebilmek amacıyla bir anket formu hazırlanması, bu anketin uygulanması, sonuçların değerlendirilmesi ve neticede bu verilere dayanarak katılımcı laboratuvarların belirlenmesi, eğitimlerin organizasyonunun yapılması ile görevlidir. Üyeleri: Doç.Dr. Ayşegül GÖZALAN, Uzm.Dr. İpek MUMCUOĞLU, Doç.Dr. Gül Bahar ERDEM, Uzm.Dr.Hüsniye ŞİMŞEK, Uzm.Dr. Ahmet MÜEZZİNOĞLU, Doç.Dr. Nilay ÇÖPLÜ
3. Kalite kontrolü alt-komisyonu: bu amaçla yapılacak çalışmaların, kalite kontrol suşlarının belirlenmesi, gerekli dökümanların hazırlanması ve kalite kontrol çalışmalarının yürütülmesi ile görevlidir. Üyeleri: Prof.Dr. Zeynep GÜLAY, Prof.Dr. Nezahat GÜRLER, Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN, Doç.Dr. Mete EYİGÖR, Prof.Dr. Duygu PERÇİN, Prof.Dr. Rıza DURMAZ.

STANDART UYGULAMA PROSEDÜRLERİ (SUP)

AMDS-Bilimsel komisyonu tarafından hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyon etkenlerinde direnç surveyansı için indikatör klinik örnek, bakteri ve antimikrobiyaller seçilmiştir. Bu seçimler yapılırken uzun vadede EARS-Net'e üye olmak hedeflenmiş ve o nedenle seçimler uyumlu olacak şekilde yapılmıştır. Klinik örnek olarak kan ve BOS seçilmiştir. Seçilen bakteriler ve antimikrobiyal ilaçlar şöyledir: E.coli ve K.pneumoniae (kan ve BOS) için amoksisilin ve/veya ampisilin; gentamisin ve/veya tobramisin ve/veya amikasin, siprofloksasin ve/veya ofloksasin ve/veya levofloksasin; nalidiksik asit; sefotaksim veya seftriakson, seftazidim; 3. kuşak sefalosporinler duyarlı değilse GSBL saptanması; çalışılıyorsa imipenem/meropenem, piperasillin+tazobaktam, ko-trimoksazol. P.aeruginosa (Kan ve BOS) için piperasilin ve/veya piperasilin/tazobaktam, seftazidim, imipenem ve meropenem, siprofloksasin ve/veya levofloksasin, gentamisin ve/veya tobramisin ve/veya amikasin, S.aureus (kan) için sefoksitin disk difuzyon veya oksasilin MİK, duyarlı-

değil ise doğrulama testleri olarak oksasilin MİK, PCR mecA geni veya PBP2a aglütinasyon; vankomisin MİK, linezolid, rifampin. E.faecalis ve E. faecium (kan) için amoksisilin ve/veya ampisilin, yüksek düzey gentamisin ve streptomisin, vankomisin MİK ve teikoplanin MİK, PCR ile doğrulama, linezolid. S.pneumoniae (kan ve BOS) için oksasilin disk (1µg), duyarlı değil ise penisilin MİK, sefotaksim/seftriakson MİK, eritromisin, norfloksasin tarama testi, duyarlı değilse siprofloksasin ve/veya ofloksasin ve/veya levofloksasin MİK. Yöntem olarak CLSI standartları doğrultusunda Kirby-Bauer disk difuzyon yöntemi ile gerekli ve belirtilen hallerde minimum inhibitör konsantrasyon saptama yöntemleri seçilmiştir. SUP yazılımı alt komisyonu seçilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin dökümanını hazırlamıştır. Bu dökümanlar "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi Laboratuvar Testleri, Kalite Kontrolü ve Kalite Güvencesi Standart Uygulama Prosedürleri ve WHONET Yazılım Programı Kitabı"nda yayımlanmıştır. AMDS-Bilimsel Komisyonu yazılım programı olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu amaçla geliştirilmiş bir yazılım programı olan WHONET'in kullanılmasına karar vermiştir. RSHMB tarafından Türkçeye çevrilmiş olan program aynı kitapta yer almıştır. WHONET programına www.whonet.org adresinden ulaşıp, ücretsiz olarak indirerek kullanmak tüm laboratuvalar için mümkündür.

KATILIMCI LAB SEÇİMİ

UAMDSS'ne dahil olacak katılımcı laboratuvarların belirlenmesinde, güvenilir veri sağlayabilenler arasından sentinel surveyans yapılabilmesi amacıyla bir örneklem oluşturabilmek için anket çalışması yapılmıştır. Antibiyotik Duyarlılık Testleri (ADT) konusunda laboratuvarların kapasitesini değerlendirmeye yönelik olarak hazırlanan anket formları kamuya bağlı olup, TC Sağlık Bakanlığı tarafından uzman doktor bulunduğu bilgisine ulaşılmış 354 Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Anket formu laboratuvarda çalışan personelin unvan ve sayısı, ADT uygulayan personel sayısı, belirtilen mikroorganizmalar

için ortalama aylık uygulanan ADT sayısı, klinik örneklerden hangi mikroorganizmalara ADT uygulandığı, ADT sonuçlarının değerlendirilmesi ve rapor edilmesi bilgilerini içeren 90 sorudan oluşmaktadır. Anket gönderilen merkezlerin 322'sinden (%91,0) cevap alınmıştır. Cevap veren merkezlerin dağılımı; i) devlet hastanesi (%70,5), ii) eğitim ve araştırma hastanesi ve (%16,5) iii) üniversite hastanesi (%13,0) laboratuvarlarıdır. Anket sonuçları SPSS (Windows, versiyon 18,0) istatistik programı kullanılarak ve verilerin skoru gözetilerek değerlendirilmiştir. UAMDSS'ne dahil edilecek laboratuvarların belirlenmesinde vazgeçilmez kabul edilen kriterler: i) Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji veya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı bulunması (%99,1), ii) bakteriyoloji bölümü olması (%97,5) ve iii) kan kültürü çalışılması (%83,9) olup, bu özellikleri taşıyan 259 (%80,4) laboratuvar saptanmıştır. İkinci basamak belirleme kriterleri için yapılan skor çalışmasında; Staphylococcus aureus (mean: 17,54), Streptococcus pneumoniae (mean: 3,36), Enterococcus spp. (mean: 14,30), Escherichia coli (mean: 68,16), Klebsiella spp. (mean: 21,03) ve Pseudomonas aeruginosa (mean: 17,04) için uygulanan aylık ADT sayısının cevap veren merkezlerin ortalama değerlerinin üzerinde olması; kan izolatları için genellikle klinik olarak anlamlı kabul edilen mikroorganizmalara (%49,0) veya izole edilen hastada klinik olarak önemli kabul edilen mikroorganizmalara (%30,1) ve BOS izolatları için genellikle klinik olarak anlamlı kabul edilen mikroorganizmalara (%83,5) veya izole edilen hastada klinik olarak önemli kabul edilen mikroorganizmalara (%70,6) ADT uygulanması, ADT için standart uygulama prosedürünün olması (%78,4), iç kalite kontrol sonuçlarının gözden geçirilmesi (%77,3), ADT yöntemlerinden herhangi birini kullanıyor olmak (%93,1), yorum için rehber kullanmak (%91,3) ve sonuçların tutarlılığının değerlendirilmesi (%96,4) sorularının cevapları kullanılmıştır. Skor değeri 12 ve üzerinde olan laboratuvarlar içerisinden Türkiye İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması'na göre saptanmış olan 12 bölgeye olabildiğince eşit dağılım sağlaması ve üniversite (34), eğitim araştırma (19) ve devlet (24) hastanelerini içerecek şekilde

olması dikkate alınarak toplam 78 laboratuvar UAMDSS'ne katılımcı olarak belirlenmiştir. UAMDSS katılımcı laboratuvarların dağılımı Şekil 1'de sunulmaktadır. Bu laboratuvarlardan uzmanın tayin olması nedeniyle Şırnak Devlet Hastanesi sistem dışı bırakılmış ve 77 laboratuvar ile surveyans çalışmalarına başlanmıştır. Bu laboratuvarların sorumlularının bir kısmı RSHMB tarafından düzenlenmiş olan antimikrobiyal duyarlılık testleri standardizasyonu kursuna katılmış olup, katılmamış olanlar da 2010 yılında düzenlenen kurslara katılmışlardır.

Kalite kontrolu alt komisyonu iç kalite kontrol çalışmalarını dökümante etmiştir ve yine aynı kitapta bu dökümanlar basılmıştır.

Katılımcı laboratuvarların sorumluları için Şubat 2011'de ikinci bir eğitim düzenlenmiş ve hem UAMDSS SUP anlatılmış, hem de WHONET ile ilgili teorik ve pratik eğitim verilmiştir.

2011 yılı için veriler WHONET ara yüz programı olan BackLink ile üçer aylık dönemlerle toplanmış ve WHONET aracılığı ile analiz edilmiştir.

Yıllık analiz ve rapor web tabanlı olarak yayınlanacaktır.

DIŞ KALİTE DEĞERLENDİRMESİ ÇALIŞMALARI

Bu çalışmalar da kalite kontrol alt komisyonunun sorumluluğu altında gerçekleştirilmektedir. Dört ana başlıkta toplanmıştır: yeterlilik değerlendirmesi, yerinde gözlem, iç kalite kontrol verilerinin değerlendirilmesi ve suşların referans laboratuvarda tekrar test edilmesi. İlk iki çalışma başlatılmış olup, son iki çalışmanın 2012 yılı içinde başlatılması planlanmaktadır.

YETERLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

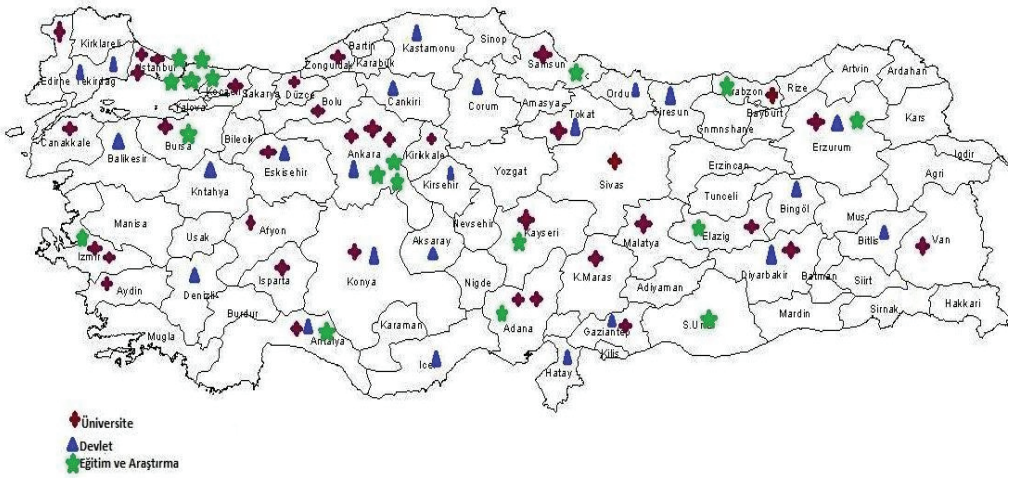
Kalite kontrol alt komisyonu üyesi olan laboratuvarlar tarafından 8 suşun ön testleri tamamlamış ve RSHMB'ye teslim etmiştir. İlk yeterlilik değerlendirmesi 20 Eylül 2011'de 77 adet katılımcı laboratuvara bu suşlardan 4 adetini göndererek başlatılmıştır. Laboratuvarlardan UAMDSS SUP ile uyumlu olacak şekilde bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi yapılması istenmiştir. Sonuçlar web tabanlı bir form aracılığı ile toplanmış ve SPSS 15.00 ile analiz edilmiştir. Başarı yüzdesi

için sınır değer %70 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın raporu http://uamdss.rshm.gov.tr/images/UAMDSS_DKG_YD_Raporu_9_nisan.pdf adresinde sunulmuş olup, aynı sitede İngilizce rapor da yayımlanmıştır.

YERİNDE GÖZLEM

Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırlamış olduğu bilgisayar tabanlı laboratuvar değerlendirme formu (LAT) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Bağımsız denetçiler tarafından, Eylül-Ekim 2011 tarihlerinde 77 katılımcı laboratuvarın 24'ü ziyaret edilerek hem form doldurulmuş, hem de laboratuvarlar bizzat gezilerek değerlendirilmiştir.

Şekil 1: *UAMDSS katılımcı laboratuvarların ülke çapında dağılımı.*



KAYNAKLAR:

1. http://www.rshm.gov.tr/images/antimikrobiyal_yonerge.pdf.
2. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi Laboratuvar Testleri, Kalite Kontrolü ve Kalite Güvencesi Standart Uygulama Prosedürleri ve WHONET Yazılım Programı Kitabı" 2011 ISBN (www.uamdss.rshm.gov.tr).
3. www.whonet.org.
4. http://uamdss.rshm.gov.tr/images/UAMDSS_DKG_YD_Raporu_9_nisan.pdf.
5. CLSI M100-S21, Vol 31 No.1 Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Performansı Standardizasyonu.

ULUSAL ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SENTİNEL SÜRVEYANSI 2011 VERİLERİ

Doç.Dr. Yavuz UYAR
Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanı
(UAMDSS Çalışma Grubu Adına)

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sentinel Sürveyansı (UAMDSS), ülkemizdeki antimikrobiyal direnç sorunu boyutlarının saptanabilmesi ve takip edilebilmesi, ülkemize özgü direnç profillerini belirlenmesi ve böylece antimikrobiyal direnç oranlarının düşürülmesi konusunda belirlenecek politikalara ışık tutulması amacıyla kurulmuştur.[1,2]

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı Bilimsel komisyonu tarafından, ülke çapında Türk İstatistik Kurumunun belirlediği 12 NUTS bölgesinden, üniversite, eğitim araştırma ve devlet hastanelerini içerecek şekilde 77 merkez belirlenerek sisteme dahil edilmiştir.

Sisteme alınan klinik örnekler kan ve BOS örnekleri olarak belirlenmiş olup, etkenler ise *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium/faecalis*'tir. Veriler WHONET (Dünya sağlık Örgütünün antimikrobiyal direnç sürveyansı yazılım programı) kullanılarak 2011 yılından itibaren toplanmakta ve veri analizleri yapılmaktadır.[3]

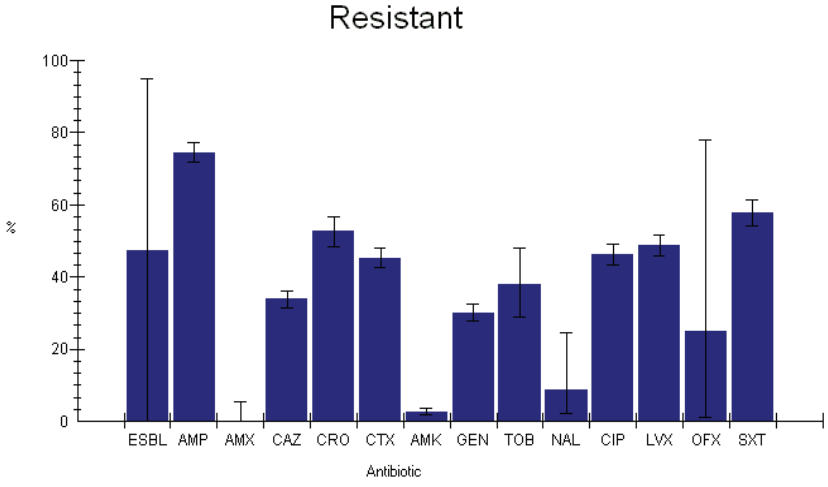
UAMDSS 2011 yılı verileri: 2011 yılında sisteme dahil 77 laboratuvardan 56'sı (%72,72) uygun bir şekilde veri göndermiştir. 12 NUTS bölgesinden veri alınamayan bölge bulunmamaktadır.

Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli*'de; en yüksek direnç %74.6 ile ampisiline, en düşük direnç ise %2.6 ile amikasine karşı saptanmış olup, siprofloksasine %46.3, gentamisine ise %30.2 direnç saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriaksona direnç %52.8 ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (GSBL) varlığı ise %47.4 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1: *E.coli* suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.

Kod	Antibiyotik adı	Metodlar	Sayı (n)	%R	%I	%S
GSBL	GSBL		1795	47.4	-	52.6
AMP	Ampicillin	MIC, Disk	1073	74.6	2.9	22.5
CAZ	Ceftazidime	MIC, Disk	1536	33.9	3.9	62.2
CRO	Ceftriaxone	MIC, Disk	581	52.8	2.6	44.2
CTX	Cefotaxime	MIC, Disk	1306	45.3	3.8	50.8
AMK	Amikacin	MIC, Disk	1701	2.6	2.1	94.9
GEN	Gentamicin	MIC, Disk	1712	30.2	0.5	69.2
TOB	Tobramycin	MIC, Disk	105	38.1	4.8	57.1
NAL	Nalidixic acid	Disk	34	8.8	0	91.2
CIP	Ciprofloxacin	MIC, Disk	1249	46.3	0.9	52.8
LVX	Levofloxacin	MIC, Disk	1088	48.8	0.9	50.3
OFX	Ofloxacin	MIC, Disk	4	25.0	0	75.0
SXT	Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	MIC, Disk	688	57.8	0.1	42.0

***R:** Dirençli (Rezistan), **I:** Orta derecede dirençli (Intermediate), **S**: Duyarlı (susceptible), **MIC**: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, **Disk:** Disk diffüzyon yöntemi.*



Şekil 1: 2011 UAMDSS sisteminde yer alan *E.coli* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.

Klebsiella pneumoniae izolatlarında en yüksek direnç %87.4 ile ampisiline, en düşük direnç ise %3.6 ile amikasine karşı saptanmış olup, siprofloksasine %31.6, gentamisine ise %27.0 direnç saptanmıştır.

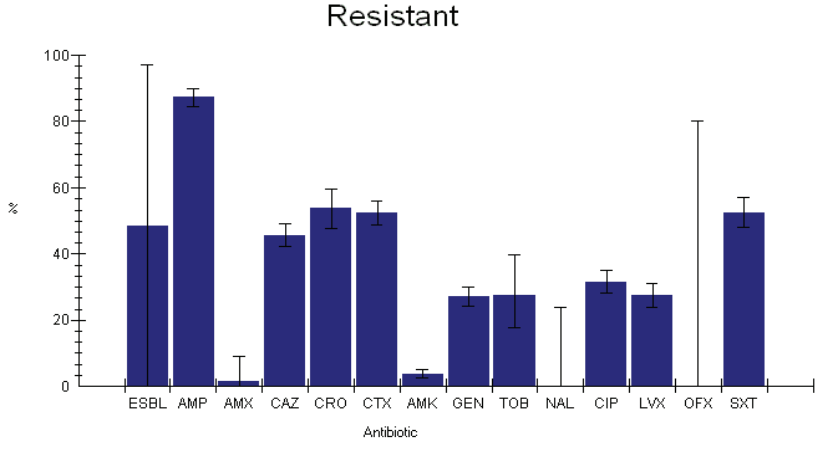
Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriaksona direnç %53.7 ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (GSBL) varlığı ise %48.5 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2: *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.

Kod	Antibiyotik adı	Metodlar	Sayı	%R	%I	%S
GSBL	GSBL		936	48.5	-	51.5
AMP	Ampicillin	MIC, Disk	597	87.4	5.7	6.7
CAZ	Ceftazidime	MIC, Disk	850	45.6	3.6	50.7
CRO	Ceftriaxone	MIC, Disk	272	53.7	4.8	41.2
CTX	Cefotaxime	MIC, Disk	794	52.4	5.2	42.4
AMK	Amikacin	MIC, Disk	980	3.6	5.2	90.9
GEN	Gentamicin	MIC, Disk	957	27.0	0.7	72.2
TOB	Tobramycin	MIC, Disk	69	27.5	4.3	68.1
CIP	Ciprofloxacin	MIC, Disk	772	31.6	4.0	64.1
LVX	Levofloxacin	MIC, Disk	573	27.4	3.7	68.8
SXT	Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	MIC, Disk	498	52.6	2.2	45.2

***R:** Dirençli (Rezistan), **I:** orta derecede dirençli (Intermediate), **S**: Duyarlı (susceptible), **MIC**: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, **Disk:** Disk diffüzyon yöntemi.*

Şekil 2: 2011 UAMDSS sisteminde yer alan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.



Pseudomonas aeruginosa izolatlarında en yüksek direnç %36 ile Pi-

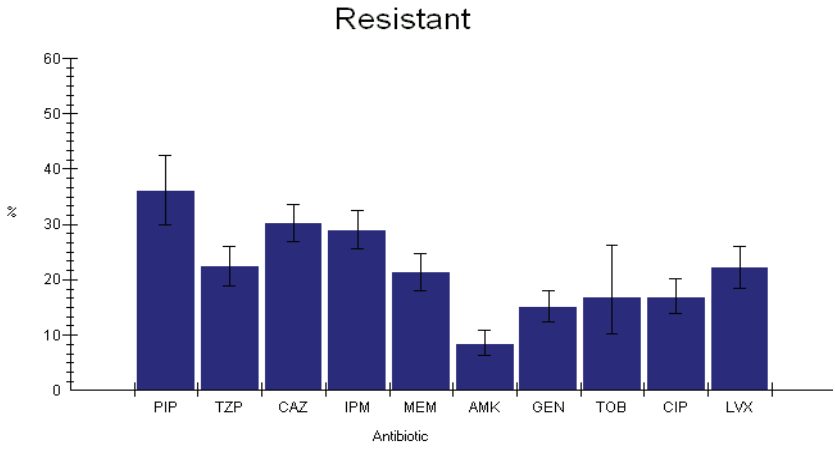
perasiline, en düşük direnç ise %8.3 ile amikasine karşı saptanmış olup, seftazidime %30, İmipeneme %28, gentamisine ise %15 direnç saptanmıştır.

Tablo 3: *Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.*

Kod	Antibiyotik adı	Metodlar	Sayı	%R	%I	%S
PIP	Piperacillin	MIC, Disk	236	36.0	0	63.6
TZP	Piperacillin/ Tazobactam	MIC, Disk	533	22.3	0.4	76.2
CAZ	Ceftazidime	MIC, Disk	701	30.1	10.4	59.3
IPM	Imipenem	MIC, Disk, Etest	675	28.9	4.3	66.7
MEM	Meropenem	MIC, Disk	584	21.2	5.8	72.9
AMK	Amikacin	MIC, Disk	630	8.3	2.7	88.9
GEN	Gentamicin	MIC, Disk	625	15.0	3.0	81.9
TOB	Tobramycin	MIC, Disk	95	16.8	0	83.2
CIP	Ciprofloxacin	MIC, Disk	552	16.8	1.8	81.3
LVX	Levofloxacin	MIC, Disk	480	22.1	9.0	69.0

R: *Dirençli (Rezistan),* ***I:*** *orta derecede dirençli (Intermediate),* ***S****: Duyarlı (susceptible),* ***MIC****: Minimum İnhibitör Konsantrasyon,* ***Disk:*** *Disk diffüzyon yöntemi.*

Şekil 3: *2011 UAMDSS sisteminde yer alan Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.*



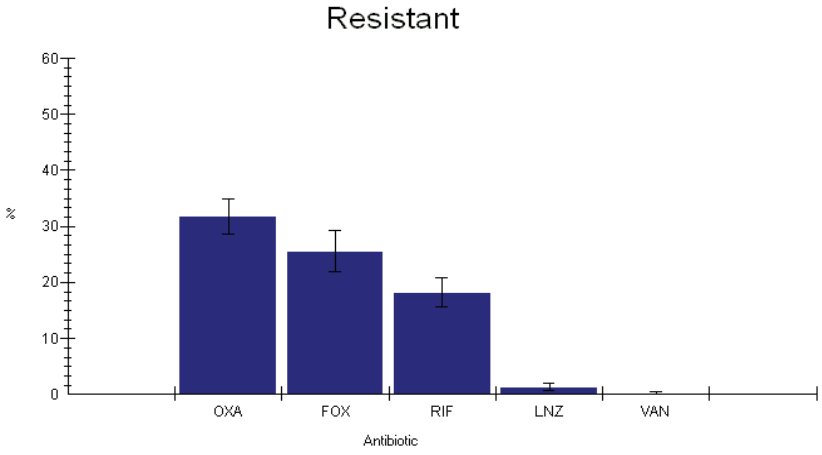
S.aureus izolatlarında MRSA yüzdesi %25 olarak saptanmış olup, vankomisin direncine rastlanmamıştır. Yeni antibiyotiklerden olan linezolide ise %1.1 direnç tespit edilmiştir.

Tablo 4: *S.aureus suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.*

Kod	Antibiyotik adı	Metodlar	Sayı (n)	%R	%I	%S
OXA	Oxacillin	MIC, Disk, Etest	863	31.7	0.1	68.1
FOX	Cefoxitin	MIC, Disk	552	25.4	0	73.6
RIF	Rifampin	MIC, Disk	912	18.1	0.3	81.5
LNZ	Linezolid	MIC, Disk	1027	1.1	0	98.9
VAN	Vancomycin	MIC, Disk, Etest	1141	0	0.3	77.7

S.pneumonia izolatlarında, menenjit olgularında parenteral penisilin G direnci %49.3 olarak saptanmış olup, menenjit dışı olgularda %5.7 olarak bulunmuştur. Eritromisine direnç ise %32.0 olarak saptanmıştır.

Şekil 4: *2011 UAMDSS sisteminde yer alan S.pneumonia suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.*



Tablo 5: *S.pneumonia suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.*

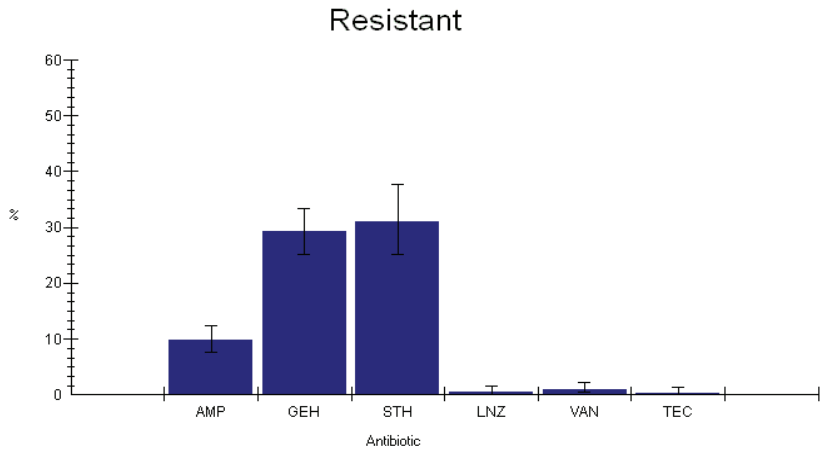
Kod	Antibiyotik adı	Metodlar	İnfeksiyon bölgesi	Sayı	%R	%I	%S
PEN	Penicillin G	MIC	Oral	53	26.4	18.9	54.7
PEN	Penicillin G	MIC	Non-meningitis	53	5.7	5.7	79.2
PEN	Penicillin G	MIC, Disk, Etest	Meningitis	71	49.3	1.4	49.3
OXA	Oxacillin	Disk		26	7.7	0	73.1
CRO	Ceftriaxone	MIC, Disk	Meningitis	15	20.0	20	46.7
CRO	Ceftriaxone	MIC	Non-meningitis	13	0	23.1	76.9
CTX	Cefotaxime	MIC, Disk, Etest	Meningitis	41	14.6	24.4	58.5
CTX	Cefotaxime	MIC	Non-meningitis	37	0	16.2	83.8
CIP	Ciprofloxacin	MIC, Disk		11	0	0	27.3
LVX	Levofloxacin	MIC, Disk		79	2.5	0	97.5
NOR	Norfloxacin	Disk		18	16.7	0	22.2
OFX	Ofloxacin	MIC, Disk		20	5.0	0	95.0
ERY	Erythromycin	MIC, Disk		97	32.0	2.1	66.0

E.faecalis izolatlarında ampisilin direnci %9.7 iken, *E.faecium*'da %88.1; vankomisin direnci *E.faecalis*'de %0.9 iken, *E.faecium*'da %17 olarak tespit edilmiştir. Yüksek düzey aminoglikozit direnci ise; *E.faecalis* izolatlarında gentamisinde %29, streptomisinde %31 iken *E.faecium* izolatlarda ise sırasıyla %52 ve %49 olarak saptanmıştır.

Tablo 6: *E.faecalis suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.*

Kod	Antibiyotik adı	Sayı (n)	%R	%I	%S
AMP	Ampicillin	626	9.7	0	90.3
GEH	Gentamicin-High	476	29.2	0.6	70.2
STH	Streptomycin-High	219	31.1	1.8	67.1
LNZ	Linezolid	528	0.4	1.1	98.5
VAN	Vancomycin	666	0.9	0.6	98.5
TEC	Teicoplanin	457	0.2	0.4	99.1

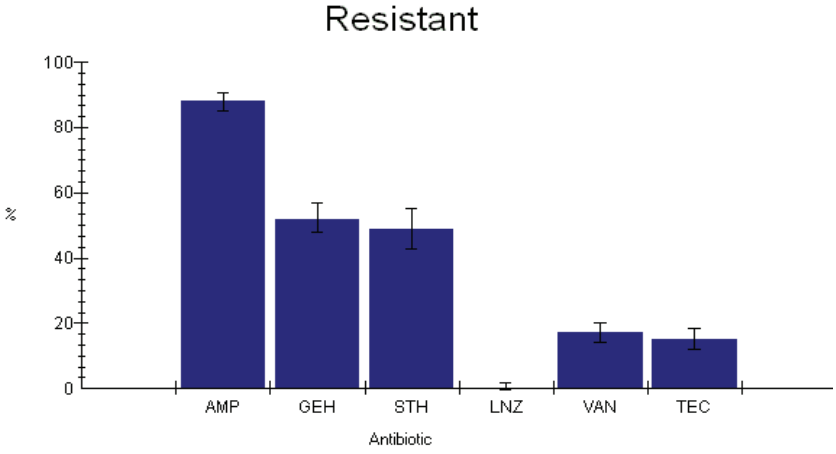
Şekil 6 : *2011 UAMDSS sisteminde yer alan E.faecalis suşlarında antibiyotiklere direnç oranları*



Tablo 7: *E.faecium suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin dağılımı.*

Kod	Antibiyotik adı	Metodlar	Sayı	%R	%I	%S
AMP	Ampicillin	MIC, Disk	589	88.1	0	11.9
GEH	Gentamicin-High	MIC, Disk	486	52.3	0	47.7
STH	Streptomycin-High	MIC, Disk	253	49	2	49
LNZ	Linezolid	MIC, Disk	495	0.6	2.8	96.6
VAN	Vancomycin	MIC, Disk, Etest	630	17	0.8	82.2
TEC	Teicoplanin	MIC, Disk	488	15	0.4	84.6

Şekil 7 : *2011 UAMDSS sisteminde yer alan E.faecium suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.*

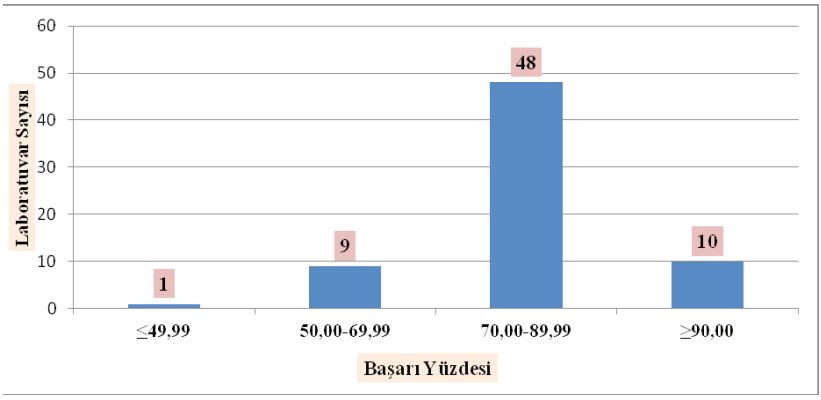


EKSTERNAL KALİTE GÜVENCESİ ÇALIŞMALARI (YETERLİLİK DEĞERLENDİRMESİ)

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı kapsamında katılımcı laboratuvarlara "Eksternal Kalite Güvencesi (EKG) Çalışmaları" uygulanmaktadır. Bu çalışmaların yılda iki kez yapılması planlanmaktadır.

İlk yeterlilik değerlendirmesi Eylül 2011 tarihinde gerçekleştirilmiştir. 77 adet katılımcı laboratuvara 4 adet izolat gönderilmiştir. Katılımcı laboratuvarların bakteri tanımlama ve antibiyogram sonuçları web tabanlı bir form aracılığıyla gönderilmiş ve değerlendirme SPSS 15.00 programı kullanılarak yapılmıştır. Başarı yüzdesi için sınır değer %70 olarak belirlenmiş ve sonuçlar bir rapor halinde web sayfasında yayınlanmıştır.[4]

Şekil 8: *UAMDSS DKG YD Çalışmasına Katılan Laboratuvarların 4 Suş İçin Başarı Yüzdesi Gruplarına Göre Dağılımı (UAMDSS, 2011).*



Yeterlilik değerlendirmesine katılan laboratuvarların %85,3'ü başarı yüzdesi sınır değeri olan %70'in üzerinde saptanmıştır.

Teşekkür: *UAMDSS sistemine dahil olan 77 merkezimizin Değerli Uzman, Öğretim Üyesi ve laboratuvar çalışanlarına, UAMDSS Çalışma Grubuna ve Bilim Kuruluna, bu verileri işleyerek ülkemiz adına verilerin oluşmasına katkıda bulunan Dr. N. Çöplü, Dr. H. Şimşek, Dr. D. Aktaş, Dr. F. Temel ve Bilgi işlem uzmanı M. Bayram'a ve THSK UAMDSS Laboratuvarı çalışanlarına Türkiye Halk Sağlığı Kurumu adına teşekkürlerimizi sunarız. Bu sunu, 2011 UAMDSS Raporu'ndan özet şeklinde hazırlanmış olup, ham verileri içermektedir.*

KAYNAKLAR

1. 30.05.2007 tarih ve 26537 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği" (13. Maddesi).
2. 02.04.2011 Tarihli ve 27893 Sayılı RG' de yayımlanan "Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik".
3. T.C. Sağlık Bakanlığı "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi Laboratuvar Testleri, Kalite Kontrolü ve Kalite Güvencesi Standart Uygulama Prosedürleri ve WHONET Yazılım Programı Kitabı" 2011 ISBN No:978-975-590-347-7.
4. http://uamdss.thsk.gov.tr.

VETERİNER HEKİMLİKTE ANTİBİYOTİKLER ve BİLİNÇLİ KULLANIM İLKELERİ

Prof.Dr. Ender YARSAN
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Dışkapı-Ankara
e-posta: eyarsan@gmail.com

Kemoterapi, 19. yüzyılın sonlarında Alman araştırıcı Paul Ehrlich'in ortaya attığı bir terimdir. "*Konakçıya zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım şekli*" olarak tanımlanır. Helmint, protozoa, mantar, bakteri, virüs, böcekler, kanser hücreleri gibi vücutta hastalığa yol açabilen çok sayıda etken bulunur; kemoterapötikler de o ölçüde çok ve çeşitlidir. Kemoterapinin amacı, konakçıya hiç veya çok az istenmeyen etkisi olan bir maddeyle hastalık etkeni üzerinde yeterli ölçüde bir etkinin (gelişmeyi yavaşlatıcı, durdurucu veya öldürücü etki) oluşturulmasıdır. Kemoterapide kullanılan maddeler **seçici** veya **seçkin** etkinin örnekleridirler.

Çeşitli mikroorganizmaların sentezleyip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle diğer hastalık yapıcı etkenlerin gelişmesini engellemeleri veya öldürmelerini ifade eden "**antibiyotik"** terimine ise ilk kez 1871'de Pasteur değinmiştir.

Antibiyotik terimi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile, bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren madde olarak tanımlanır.

Antibakteriyel etkinlik: Antibiyotikler bakteriler üzerinde olan etkilerine göre iki grupta toplanabilirler.

Bakterilerin gelişmesini/üremesini yavaşlatan veya **durduranlar** (bakteriyostatikler): Bu ilaçlar bakterilerin gelişmesi ve üremesini yavaşlatır-engellerler. Tetrasiklinler, makrolidler, fenikoller, sülfonamidler ve kinolonlar örnek olarak verilebilir.

Bakterileri öldürenler (bakterisidler): Bu şekilde etkiyen ilaçlar bakterileri doğrudan öldürürler; özellikle perakut ve akut seyirli hastalıkların sağaltımında bu ilaçlar tercih edilir. Bakterileri öldürerek etkiyen ilaçlar, bakterilerin gelişmesini de önlerler. Beta-laktamlar, nitrofuranlar, aminoglikozidler, polimiksinler ve novobiosin örnek olarak verilebilir.

Etki Spektrumu: İlaca duyarlı bakteri türlerinden tamamına o maddenin antibakteriyel etki spektrumu adı verilir. İlaçlar etki spektrumuna göre dar ve geniş spektrumlular diye ikiye ayrılır.

Dar spektrumlular: Yarı-sentetik türevleri dışında kalan ve başlıca Gram-pozitif bakterilere etkiyen penisilinler ve basitrasin, sadece Gram-negatif bakterilere etkiyen polimiksinler ile sadece Gram-pozitif bakterilere etkiyen basitrasin bu grupta değerlendirilir.

Geniş spektrumlular: Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, riketsiyalar, virüsler, helmintler, protozoa ve hatta dış parazitlere etkili bileşiklerdir. Ampisilin ve amoksisilin de dahil yarı-sentetik ve sentetik penisilinler, tetrasiklinler, fenikoller, kinolonlar ve sülfonamid-trimetoprim karışımları bu gruptadır.

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ ŞEKİLLERİ

Antibiyotikler bakterileri çeşitli şekillerde etkileyerek öldürüler veya gelişmelerini ya da üremelerini önlerler.

Hücre duvarı sentezinin engellenmesi: Bakteri hücrelerinde, stoplazmik zarın dış yüzünü kuşatan sert bir hücre duvarı vardır; kalınlığı 10-25 nm arasında değişir. Bakteride hücre duvarının şekillenmesini engelleyen ilaçlar gelişmekte-çoğalmakta olan bakterilere etkilidirler; etkileri genellikle öldürücüdür. Penisilin, vankomisin, novobiosin bu tarzda etki gösterir.

Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi: Bakteri hücre zarı (stoplazmik zar) 2-4 sıralı molekül kalınlığında ve sıkıca paketlenmiş lipoprotein yapılıdır; az sayıda delik vardır ve suya geçirgenliği zayıftır. Polimiksin, tirotrisin, nistatin, amfoterisin bu şekilde etki gösterir.

Nükleik asit sentezinin önlenmesi: Bakterilerde nükleik asitlerin sentezini engelleyen ilaçların çoğunun memeli hücrelerinde de benzer etkisi vardır; bu maddelerin çoğu ilaç olarak pek kullanılmazlar. Mitomisinler, aktinomisinler, daunorubisin, daksorubisin gibi bazıları kanserin sağaltımında uygulama bulurlar. Kinolonlar bakterilerde **DNA jiraz** etkinliğini engeller.

Ara metabolizmanın bozulması: Sülfonamidler, trimetoprim, izoniazid gibi maddeler bakterilerde ara metabolizmayı bozarak, son derece önemli bazı maddelerin (folik asit gibi) sentezini engellerler.

Protein sentezinin engellenmesi: Bakterilerde ribozomlar ile birleşerek, mRNA ile yönetilen protein sentezini bozarlar. Tetrasiklinler, aminoglikozidler, fenikoller, makrolidler ve linkozamidler bakterilerde protein sentezini bozarlar.

ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIMI

Veteriner hekimlikte antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir. Antibiyotik kullanımı geniş bir çerçevede ele alınmalı ve hayvan ıslahı, refahı, hijyen, besleme ve aşılama sistemlerinden ayrı olarak düşünülmemelidir. Antibiyotik gereksinimini azaltmak için hastalıklar sürekli kontrol edilmeli ve antibiyotik kullanımının yanı sıra bütüncül (holistik) yaklaşımlarda bulunulmalıdır.

Hedef; Antibiyotiklerin sağaltıcı etkisini yükseltmek ve Dirençli mikroorganizmaların oluşumunu en aza indirmek şeklinde olmalıdır.

ANTİBİYOTİK KULLANIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Etkili kan yoğunluğu

Doku döküntüleri ve irin

Verilme yolu - emilme

Doğal engeller

Atılma yolları

Ekolojik faktörler

Bağışıklık sistemi

Hücre içine yerleşen bakteriler

ANTİBİYOTİK KARIŞIMLARI ve KLİNİK KULLANIMLARI

Karışık bakteriyel hastalıklar

Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklar

Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi

Süperenfeksiyonların önlenmesi

İstenmeyen etkileşmelerin azaltılması

ANTİBİYOTİKLERLE YAPILACAK SAĞALTIMDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Hastanın bağışıklık sisteminin yetersiz veya bozuk olması, beyin zarı, kalp zarı, kemik-kemik iliği yangısı gibi ciddi hastalıklar (bunlarda bağışıklık sistemi de zayıflamıştır) bakterileri öldürerek etkiyen ilaçların kullanılmasını gerekli kılar.

Hastalıkların tanısı mümkün olduğunca erken yapılarak, en etkili ilaç şekliyle sağaltıma başlanmalıdır. Bakterilerin hızla çoğaldıkları döneme etkiyen ilaçlar yönünden olduğu kadar, hangi ilaca ne kadar duyarlı olduklarının belirlenmesi bakımından da çok önemlidir. Bunun için, mümkünse bir antibiyogram yapılarak, hastalık etkeninin en fazla duyarlılık gösterdiği ilaç(lar) belirlenmelidir.

Hastalık etkeninin belli bir türden olduğu anlaşılırsa, antibiyograma gerek kalmaksızın da sağaltım uygulamasına geçilebilir.

Hastanın savunma sistemlerinin bozuk olduğunda, endokardit, osteo-

miyelit gibi hastalıklarda (bunlarda bağışıklık sistemi zaten yetersizdir), bağışıklık sistemi yetmezliği veya baskılandığı durumlarda öncelikle bakterileri öldürücü ilaçlar seçilmelidir.

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

Antibiyotiklerle başlatılan sağaltımda 2-3 gün içinde hastanın durumunda iyileşme dikkati çekmezse, tanı ve sağaltımda kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Antibiyotiklerle sağaltım sırasında latent dönemdeki bakterilerin ilaçlara duyarlılığı genellikle azdır; bunun için, sağaltım uygulaması vücuttan bakterilerin tümüyle uzaklaştırılmasına kadar sürdürülmelidir.

İlacın verilme yolu ve ilaç şekli etkinin ortaya çıkış hızını önemli şekilde etkiler.

Aynı bakterilerin sebep oldukları çeşitli hastalıkların sağaltımının mümkünde tek ilaçla yapılması; birçok bakterinin işe karıştığı olaylarda ya geniş etki spektrumlu ilaçların veya ilaç karışımlarının kullanılması tavsiye edilir.

İn vitro etkili olan bir ilacın (mikoplazmalara karşı sülfonamidler, aminoglikozidler, kloramfenikolde; *S.typhi*'ye karşı aminoglikozidler, tetrasiklinler, sefalosporinlerde olduğu gibi) in vivo etkisiz kalması veya yeterince etkili olamaması da söz konusudur.

Kullanılacak ilacın hastalık etkenine etkisinin güçlü, konakçıya istenmeyen etkisinin az olması ve kullanılmaması gereken durumların iyi bilinmesi gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

ANTİBİYOTİKLERLE SAĞALTIMDA BAŞARISIZLIK

Tanı doğru olmayabilir.

Bakteri seçilen ve kullanılan ilaca istenen ölçüde duyarlı olmayabilir.

Önceden duyarlı olan bakteri daha sonra ilaca direnç kazanmış olabilir.

Dirençli veya duyarsız bakteri, maya, mantar ile süperenfeksiyon ortaya çıkabilir.

Yangı, doku döküntüleri ve yıkıntıları, apse sebebiyle, ilaç hastalık odağına iyi nüfuz edemeyebilir.

Özellikle bakterilerin üremesini gelişmesini engelleyen ilaçların kullanılması durumunda, bağışıklık sistemi yetersiz kalabilir.

Vücudun pH'sı ve oksijenlenmesinde değişme sonucu kullanılan ilacın etkinliği de değişebilir.

Uygulama yolu ve kullanılan doz yanlış seçilmiş olabilir; doz yetersiz kalabilir.

Kullanılan antibiyotik veya antibiyotiklerle diğer ilaçlar arasında ters etkileşme bulunabilir.

Destekleyici uygulama yetersiz kalabilir.

ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIMINDAN İLERİ GELEN SAKINCALAR

1. Dirençli Mikroorganizma Suşları Ortaya Çıkabilir
2. Gıdalarda İlaç Kalıntıları
3. Bağışıklık Sistemi Etkilenir

   Baskı şeklinde / Uyarı şeklinde
4. İlaçların Doğrudan Etkileri Mevcuttur
5. İlaç Alerjisi
6. Endotoksik Şok
7. Müsbet Coomps Testi

KAYNAKLAR

1. Booth,N.H., McDonald,L.E. (2001). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th Edition. Iowa State Press. A Blackwell Peblishing Comp. Ames. Iowa. US.

2. Brander,G.C., Pugh,D.M., Bywater,R.J. (1982). Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th Edition, Bailliere Tindall, London.

3. Ekici,H., Yarsan,E. (2008). Antibiyotiklere direnç ve dirençliliğin boyutlarının çok yönlü değerlendirilmesi. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi. 8(3-4):85-93.

4. Gilman,A.G., Rall,T.W., Nies,A.S., Taylor,P. (1992). Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Edition. McGraw-Hill, Inc. NewYork.

5. Kaya,S. (2007). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Cilt 2, Baskı 4. Medisan Yayın Serisi: 65. Ankara.

6. Kayaalp,O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12nci Baskı. Pelikan Yayıncılık, Ankara.

7. Yarsan,E. (2011). Kemoterapötikler. Alınmıştır: Temel Farmakoloji ve Toksikoloji. Sf:82-97.Ed. S.Kaya. T.C.Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2245. Açıköğretim Yayını No:1244.

SÜT ve BESİ HAYVANCILIĞINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prof.Dr. Mehmet ŞAHAL
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı 06110 Dışkapı / Ankara

GENEL BİLGİLER

Fleming'in 1929 yılında Penisilini antibiyotik olarak piyasaya sürmesinden sonra hem insan hem de veteriner hekimlikte antimikrobiyal maddeler sıklıkla kullanım alanına girmiştir. Veteriner hekimlikte antibiyotikler bakteriyel infeksiyon hastalıklarının sağaltımı ve korunması veya hayvanlarda bakteriyel hastalıkların metafilaksisin de kullanılmaktadır. Ayrıca Avrupa dışında birçok ülkede de verim artırıcı olarak antimikrobiyal ilaçların kullanımına izin verilmiştir.

Hayvanlarda bakteriyel hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanımı çeşitli nedenlerle gereklidir. Hayvanları koruma kanununa göre, hasta hayvanların tedavi edilmeleri gerektiği için antibiyotikler kullanılmalıdır. Diğer taraftan, antibiyotikler enfeksiyöz hastalıklarla mücadele ve bulaşıcı hastalıklarda bakteriyel ajanın yayılmasını önlemektedir. Zoonotik hastalıkların insanlara bulaşma tehlikesini minimize etmek için de antibiyotikler hastalıkla mücadelede kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek kaliteli sağlıklı gıda için sağlıklı hayvan populasyonu oluşturulmasının kaçınılmaz olduğu da bir gerçektir.

Süt ve besi hayvancılığında hayvanlara daha iyi tedavi olanakları önermek, tüketicileri ilaç kalıntılarından veya uygunsuz ve aşırı dozda antibiyotik uygulamalarına bağlı antibiyotiklere karşı direnç oluşumundan korumak için antibiyotik kullanımıyla ilgili iyi bilgilere sahip olunması çok önemlidir.

Hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin satın alınması çeşitli ülkelerde farklı düzenlenmiştir. Örneğin Amerika'da bazı veteriner antibiyotikler reçetesiz olarak alınabilirken, İsviçre'de tüm antibakteriyal ilaçlar re-

çete ile satın alınmaktadır. Danimarka'da kullanılan ilaçların %97'sinin veteriner hekim reçetesi çerçevesinde eczaneden satın alındığı, kalan %3'lük bölümün ise yem maddesi olarak tüketiciye ulaştırıldığı bildirilmektedir (48).

İsviçre'de yapılan bir araştırmada büyük hayvan kliniklerinde iki yıl içersinde 1590 kg antibiyotik kullanıldığı, bunun 594 kg'ını sulfonamidler, 335 kg'ını tetrasiklinler, 290 kg'ını betalaktam grubu antibiyotiklerin oluşturduğu belirlenmiştir. Bu ilaçların 3/4'ünün buzağı ve domuzlara peros yolla verildiği, peros verilen antibiyotiklerin %90'ının yemle verilen ilaç karışımından oluştuğu rapor edilmiştir (48).

İsviçre genelinde 2005 yılında hayvan ilacı olarak 68,2 ton antibiyotik kullanıldığı, bu değerin 2004 yılında 61 ton olduğu ve bir önceki yıla göre 7,2 ton artış gösterdiği açıklanmıştır. Söz konusu artışın %46,5'ini sulfonamid uygulamalarının, %18,2'sinin betalaktam grubu ilaçların teşkil ettiği, %3,6'sının direnç oluşumuyla ilişkili duyarlı ilaçlar olan kinolon ve makrolidlerden kaynaklandığı ve bu son iki etken madde grubu ilaçlarda bir önceki yıla göre gerileme olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uygulanan etken maddelerin %86,9'unun süt ve besi hayvanlarında kullanıldığı vurgulanmıştır (48). 8,3 milyon nüfuslu Avusturya'da yıllık antibiyotik tüketimi insan hekimliğinde 45 ton, veteriner hekimlikte 60 tondur (Hayvan varlığı: 5,6 milyon sığır, 415.000 koyun, 89.000 keçi, 3,1 milyon domuzdur) (3). Almanya'da bu durumun insan hekimliğinde 360 ton, veteriner hekimlikte 784 ton olduğu (31), 2005 yılında 60 milyon nüfuslu Fransa'da ise insan hekimliğinde 760 ton, veteriner hekimlikte 1.320 ton antibiyotik kullanıldığı açıklanmıştır (30).

ANTİBİYOTİK UYGULAMALARINA BAĞLI SAĞLIK RİSKLERİ

Süt ve besi hayvanlarından insanlara dirençli bakterilerin taşınması direkt kontakt veya kontamine gıdaların tüketilmesiyle (et, süt, peynir), ya da patojen dirençli genin hayvanlardan insanlara transferi ile insanlarda dirençli patojen enfeksiyon oluşumu insidansında artış meydana gel-

mektedir. Bu durumda insanlarda uygulanan antibiyotik tedavisi etkisiz kalmakta, hastalık süresi uzamakta ve bazı vakalarda ölüm görülebilmektedir (7,56). *Salmonella, kampilobakter, listeria* veya *E.coli* gibi dirençli zoonoz etkenlerin son yıllarda hayvanlarda ve hayvansal kaynaklı gıdalarda artış gösterdiği saptanmıştır (47, 29). Özellikle hayvanlarda Florokinolon gibi yeni generasyon antibiyotiklere karşı direnç oluşumu ve bu etken maddelerin insanlarda ancak diğer antibiyotikler etkisiz kaldığında rezerve antibiyotik olarak ayrılması nedeniyle, durumun kritik olduğu belirtilmektedir (33). Florkinolonlar birçok ülkede insanlarda çeşitli gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Florokinolonların süt ve besi hayvanlarında kullanılmaya başlamasından sonra tüm dünyada kampilobakter ve salmonella bakterilerinde bu antibiyotik sınıfına karşı direnç oluşmuştur (1, 33). Avrupa İlaç Birliği EMEA 2007 yılında, veteriner hekimlikte florokinolon antibiyotikleri kullanımında, dirençli patojen bakteri oluşumu ortaya çıkabileceğini açıklamıştır. İnsan hekimliğinde bu etken maddenin sık kullanımına bağlı direnç oluşumu doğrulanmış ve direnç gelişiminde hayvansal gıdaların önemi net bir şekilde açıklanmıştır. Bu nedenle florokinolon gibi kritik antimikrobiyal etken maddelerin veteriner hekimlikte dikkatli kullanımı önerilmiştir (14). Bu şekilde düşüncelerden kaynaklanan durum nedeniyle 2005 yılında A.B.D.' de florokinolonların kullanımı yasaklanmıştır (33). Bu durumda bazı etken maddelerin süt ve besi hayvancılığında ya yasaklanması ya da alternatif olarak maksimum derecede sınırlandırılması (insan hekimliği nedeniyle) önerilmektedir (33). Avrupa Birliği'nde 1997 yılında insan ve veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımları karşılaştırıldığında kg canlı ağırlığa göre insan hekimliğinde veteriner hekimliğe göre 6 kat yüksek bir ilaç tüketimi olduğu tesbit edilmiştir (Tablo 1). Bu nedenle insanlarda enfeksiyona yol açan çok sayıda dirençli bakteri oluşumunun fazla antibiyotik kullanımından kaynaklandığı söylenebilir. Fakat insanlarda ishale yol açan bakterilerin (ilk sırada *kampilobakter* ve *salmonella*) sıklıkla hayvan populasyonundan kaynaklanan dirençli mikroorganizmalardan oluştuğu saptanmıştır (1).

Tablo 1: *Avrupa Birliği'nde (AB) Antimikrobiyal Madde Kullanımı (Ton) (17,18).*

Tedavi	1997	1999	Fark (1997/1999)
İnsan Hekimliği	7.659 (%60)	8.528 (%64,5)	+ % 11,3
Veteriner Hekimlik	3.494* (%27,5)	3.902 (%29,5)	+ %11,7
Verim Artırıcı	1.599 (%12,5)	786 (%5,9)	- %50,9
Toplam	12.752	13.216	+%3,6

(*) Yüzde 80'i süt ve besi hayvanlarında.

Dozlama (1997)	İnsan	Süt/Besi hayvanı
Yıllık Doz (mg/kg)	342	54
Tedavi Günü/Yıl	34-68	2,7-5,4
Ortalama Günlük Doz (mg/kg)	5-16	10-20

ANTİBİYOTİKLERİN PERFORMANS ARTIRICI OLARAK KULLANIMI

Süt ve besi hayvanlarında antibiyotikler; hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı, yemden yararlanmayı ve verimi artırıcı amaçla da kullanılmışlardır. Terapötik dozun altında antimikrobiyal etken madde konsantrasyonunun besi hayvanlarına verilmesinin canlı ağırlık artışında yükselmeye ve yem giderlerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (39). 1997 yılında Avrupa Birliğinde veteriner antibiyotiklerin performans artırıcı olarak kullanımı %31 civarındadır. Bunun anlamı hayvanlara verilen antibiyotiklerin1/3'ü tedavi amaçlanmadan kullanılmaktadır (49, 50). Bu amaçla kullanılan antibiyotikler profilaksi amaçlı olmamalarına rağmen besi işletmelerinde hastalık ortaya çıkışını azalttığı tesbit edilmiştir (7). Antimikrobiyal performans artırıcı antibiyotiklerin kullanımı İsveç'te 1986, İsviçre'de de 1999 yılında yasaklanmıştır. ABD, Avrupa Birliği ve Türkiye'de 2006 tarihinden itibaren antimikrobiyal verim artırıcı ilaçlar genel olarak yasaklanmıştır.

ANTİBİYOTİK KULLANIMININ İZLENMESİ

Hayvanlarda antibakteriyel direnç oluşumunun multifaktoriyal nedenlerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Direnç oluşması riskinin sınırlan-

dırılması için en önemli yolun, ahırdan sofraya antimikrobiyal direnç taşınma yolunun izlenmesi olduğu kaydedilmektedir (56, 57). Buna göre her ülke kendi sorumluluk sınırları içersinde insan ve veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımının izlenme programını hazırlamalıdır. Ancak bu şekilde elde edilecek verilerle süt ve besi hayvancılığında kullanılan antibiyotiklerin insan sağlığını ne derecede riske edebileceği anlaşılabilir. Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu (OIE) hayvanlarda antibiyotik kullanımının çeşitli basamaklarda incelenmesini önermektedir (34). İdeal olan antibiyotiklerin; aplikasyon şekli, dozlama, hedef hayvan türü, yaş grubu, üretim tipi (sütçü ya da etçi) olarak sınıflandırılmasıdır.

Danimarka'da klinisyen veteriner hekimler süt ve besi hayvanlarında kullandıkları antibiyotikleri aylık olarak yasa çerçevesinde bildirmek zorundadırlar (48). İsveç'de de 2001 yılından itibaren hayvanlarda antimikrobiyal etken madde kullanımları izlenmektedir. Amerika'da gastrointestinal bakterilere karşı oluşan antimikrobiyal direnç durumu ulusal survelans sistem vasıtasıyla izlenmektedir. Fakat bu ülkede antibiyotik kullanımlarının elektronik sistemde henüz eksik olduğu da bildirilmektedir (35).

2004 yılına kadar İsviçre'de de insan ve veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımı hakkında detaylı bir bilginin mevcut olmadığı belirtilmektedir. İsviçre'de 1995 ve 2000 yıllarında tarımda antibiyotik kullanımı istatiksel olarak ortaya konulmuştur. Beş senelik zaman aralığında antibiyotik kullanımının 80 tondan 39 tona gerilediği tesbit edilmiştir (8). İsviçre'de Eylül 2004'den itibaren yasal olarak veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımlarının kontrol altına alındığı belirtilmektedir. 2004 yılında İsviçre'de 26.553 (%43,6 toplam miktar içersinde) ton olan sulfonamid kullanımının, 2005 yılında 31.707 (%46,5) tona yükseldiği, bu yıllar içersinde tesbit edilen sulfonamid ve trimetoprim artışının süt ve besi hayvanlarında ishale bağlı artıştan kaynaklandığı rapor edilmektedir (48). İsviçre'de 2003-2004 yılında süt işletmelerinde son 15 yılda antibiyotik kullanımlarının belirgin olarak gerilediği, antibiyotiklerin genellikle

kuru dönemde bulunan süt ineklerinin meme hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir (41). Veteriner hekim klinisyenlerin işletme ve muayenehanelerindeki antibiyotik kullanımlarını elektronik ortamda düzenli bildirmelerinin, söz konusu verilerin kalite ve güvenilirliği için önemli olduğu vurgulanmaktadır (48). Avrupa Birliği, Danimarka ve Almanya'da çeşitli yıllara ait toplam antibiyotik kullanımları ve yüzde dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. 2003 ve 2005 yıllarında Almanya'da özellikle tetrasiklin uygulamalarındaki artış dikkat çekici bulunmuştur.

Tablo 2: *Veteriner Hekimlikte Antibiyotik Kullanımı (52).*

	EU 1997	**Danimarka**		**Almanya**	
		1998	**2003**	**2003**	**2005**
Toplam Harcama (ton)	3494	57,3	102	724	784
Betalaktam (%)	9	37	28	21	25
Tetrasiklin (%)	66	21	26	53	45
Makrolid/Linkosamid (%)	12	12	23	5	7
Aminoglikosid(%)	4,5	14	10	4	5
Florokinolon (%)	1	0,7	0,1	0,5	0,5
Trimethoprim/Sulfonamid (%)	2	15	11	10	12
Diğerleri (%)	5	0,3	2	6,5	5,5

Veteriner hekimlerin süt ve besi hayvancılığında antibiyotik kullanımları ve bunun izlenmesiyle ilgili çalışmalar geliştirilmelidir. İstatistik çalışmalar için; tedavide kullanılan etken maddeler, verilen ilaç miktarı, hedef hayvan türü, uygulanan yaş sınıfı, ilaç indikasyon ve aplikasyon türü ve hastalık bilgilerinin değerlendirildiği detaylı bilgiler ortaya konulmalıdır. Bu şekilde hangi hayvan türünün hangi etken madde ile tedavi edildiği anlaşılabilir. Elde edilen veriler çerçevesinde süt ve besi hayvanlarına antibiyotik kullanımıyla ilgili öneriler yapılabilir ve ilaçların piyasaya sürümü ile ilgili önlemler gerçekleştirilebilir. Yapılacak çalışmalarda bölgedeki veteriner hekim sayısı, barındırılan süt ve besi hayvanı populasyonu, diğer besi hayvanları (koyun, keçi vb), işletme türü (büyük veya küçük işletme, besi işletmesi) ve bölgenin coğrafik

durumu belirlenmelidir. Verilen antimikrobiyal etken maddenin miktarı temel olarak tanımlanmalı, şişelerdeki miktar ml olarak yazılmalıdır. Uygulanan ilacın hangi formda (Oral tablet, intramammer enjektör, oblet, uterus tableti, sprey, topik veya parenteral) kullanıldığı açıklanmalıdır. Ayrıca her preparatta temel etkili antimikrobiyal miktar hesaplanmalıdır (7).

SÜT VE BESİ HAYVANLARINDA ANTİBİYOTİKLERİN İNDİKASYON ALANLARI

Süt ve besi hayvancılığında en sık tedavi indikasyonu gastrointestinal ve solunum sistemi infeksiyonlarında olmaktadır. Çeşitli bölgelerden hayvanların toplanması sırasında oluşacak stres durumlarında antibiyotikler profilaktik amaçla da kullanılmaktadır. Bu ilaçlar genellikle yeme karıştırılma tarzında veya parenteral uygulanmaktadır. Sürü tedavisinde antibiyotiklerin tedavi amaçlı kullanımları için detaylı klinik muayene ve tanı gereklidir. Preparat seçimi, doz uygulaması, verilecek yem miktarı ve tedavi süresi veteriner hekimler tarafından tesbit edilmelidir. Ayrıca hasta hayvanların tek tek tedavisi veya ayrılması gibi önlemler yerine getirilmelidir. İşletmedeki problemler ve ortaya çıkan mikroorganizmalar konusunda daha önceden bilgi sahibi olan veteriner hekimler gerekli yem ve hijyen koşullarını yerine getirerek ilaçları koruyucu amaçla yeme karıştırarak verebilirler. Bu durumda tedaviye alınan hayvanların geldikleri yer, sayısı, yaş ve ağırlıkları veteriner hekim tarafından kaydedilmelidir. Tedavideki başarı durumu yapılacak kontrollarla tesbit edilmelidir. Yeme karıştırılarak verilen ilaçlar için de gerekli yasal düzenlemeler yapılmalıdır. Şöyleki; yemle birlikte tedavinin bazı dezavantajları söz konusu olmaktadır. Fiziksel-kimyasal faktörler, depolama ve nakil hataları nedeniyle tam doz uygulanamama, homojen bir karışım sağlanamaması gibi problemler ortaya çıkmaktadır (21). Bu durumda çok sayıda hayvanda yeterli miktarda etken madde alınmamasına bağlı direnç oluşum problemleri meydana gelebilir (50, 51). Süt ve besi hayvancılığında uygulanan antibiyotikler indikasyon alanına göre 11 kategori içersinde sınıflandırılabilir (48). Bunlar:

- Sürü tedavisi (besi hayvanlarında peroral ilaç karışımları)
- Meme ve meme başı hastalıkları
- Döl verimi ve doğum hastalıkları
- Mide ve bağırsak hastalıkları
- Solunum sistemi hastalıkları
- Koruyucu önlemler (Kuru dönemde intramammer ve postoperatif antibiyotik uygulaması)
- Tırnak ve ekstremite hastalıkları
- Diğer indikasyonlar (tüm diğer sağlık problemleri, sistemik bakteriyal hastalık, karaciğer apsesi, nedensiz ateş, böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları, merkezi sinir sistemi hastalıkları, tümör, göz, kulak, metabolizma problemleri, diş hastalıkları, kalp ve dolaşım hastalıkları)
- Yara tedavisi ve deri hastalıkları
- Omfalitis (genç hayvanlarda sık ortaya çıkar)
- Nedeni belirlenemeyen hastalıklar

Süt ve besi hayvancılığı endüstrisinde ABD'nde çeşitli hastalıklarda kullanılan antibiyotiklerin listesi, uygulanma yolu ve endikasyon alanları Tablo 3'de sergilenmiştir.

Tablo 3. *Süt ve besi hayvancılığı endüstrisinde ABD'nde çeşitli hastalıklarda kullanılan antibiyotikler (40).*

Antibiyotikler	Uygulama yolu	Endikasyon alanı
Amoksisilin	Meme içi, sistemik	Laktasyonda Mastitis, Solunum enf., Taban çürüğü
Ampisilin	Sistemik	Solunum enf.
Seftiofur	Kas içi, deri altı	Metiritis, Taban çürüğü, Solunum enf.
Sefapirin	Meme içi	Laktasyonda Mastitis
Kloksasilin	Meme içi	Laktasyonda Mastitis Kuru dönem Mastitis
Klortetrasiklin	Sistemik	
Oksitetrasiklin	Süt ikame yemi	Enteritis, Kilo alımı, Pnömoni, Taban çürüğü
Eritromisin	Meme içi	Laktasyon ve Kuru dönem Mastitis
Florfenikol	Sistemik	Pnömoni ve Taban çürüğü
Hetasilin	Meme içi	Mastitis
Neomisin	Süt ikame yemi	Bakteriyel enteritis
Novobiosin	Meme içi	Laktasyon ve Kuru dönem Mastitis
Penisilin G	Meme içi, Sistemik	Laktasyon ve Kuru dönem Mastitis,Rhinitis,Pnömoni,Metritis
Penisilin G ve Novabiosin	Meme içi	Laktasyon ve Kuru dönem Mastitis
Penisilin G ve Streptomisin	Meme içi	Kuru dönem Mastitis
Pirlimisin	Meme içi	Laktasyon Mastitis
Spektinomisin	Sistemik	Pnömoni
Sülfadimetoksin	Sistemik	Şiping fever kompleks, Bakteriyel pnömoni, Buzağı ishali, Taban çürüğü

Süt ve besi hayvancılığında hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin uygulama sonrası yenilebilir doku ve sütte bekleme süreleri Tablo 4'de sergilenmiştir.

Tablo 4: *Antibiyotiklerin Kullanım, Yan etki, Doz ve Bekleme Süreleri (26, 46)*

Etken madde	Grubu	Etki tipi	Kullanım	Yan etki	Doz	Bekleme süresi	
						Yenilebilir doku	Süt
Amoksisilin (uzun etkili)	Penisilin	Bakterisid	Solunum. ve Sind. sis.	Anaflaksi, Nörotoksisite	15mg/kg im. 48 sa arayla 2 kez	14 gün	72 saat
Seftiofur	Sefalosporin	Bakterisid	Solunum sis, Lokomotor sis.	Lokal deri reaksiyonu,Anaflaksi	1mg/kg sc. 5 gün	7 gün	1 gün
Sefkuinom	Sefalosporin	Bakterisid	Solunum Sis., Lokomotor sis., Meme hast., Septisemi	Lokal deri reaksiyonu,Anaflaksi	1 mg/kg im. 3-5 gün	5 gün	1 gün
Klortetrasiklin	Tetrasiklin	Bakteriostatik	Solunum sis.	Allerji, Gastroenterit, Hepato-nefropati.Fotosensitizasyon, Kontraendike:Ağır karaciğer ve böbrek fonk.bozuklukları	20mg/kg Peros	14 gün	
Oksitetrasiklin (uzun etkili)	Tetrasiklin	Bakteriostatik	Solunum.sis., Anaplazmoz, Klamidya enf.	Ağrı reaksiyonu	20mg/kg im tek doz veya 3-6 gün sonra tekrar	14-21 gün	7 gün veya 14 sağım
Danofloksasin	Giraz inh./ Florkinolon	Baktersid	Sind. sis., Solunum sis.	Ağrı reaksiyonu, enj yerinde şişme, Gastrointestinal bozukluk. Kontraendike:Genç hayn.eklem zedelenmesi	1,25mg/kg im. buzağıda 3 gün süreyle	5 gün	3 gün
Enrofloksasin	Giraz inh./ Florkinolon	Bakterisid	İntestinal sis., solunum sis., bakteriyel sekonden enf.	Ağrı reaksiyonu, enj yerinde şişme, Gastrointestinal bozukluk. Kontraendike:Genç hayn.eklem zedelenmesi	2,5mg/kg sc buzağıda 3-5 gün; besi hayvanı 7,5-12,5mg/kg bir kez sc	7 gün iv 14 gün sc	3 gün iv 5 gün sc
Marbofloksasin	Giraz inh./ Florkinolon	Baktersid	Solunum sis.	Ağrı reaksiyonu, enjeksiyon yerinde şişme, Gastrointestinal bozukluk, Kontraendike:Genç hayn.eklem zedelenmesi	2mg/kg/gün 1 gün iv. daha sonra 3 gün sc. veya 3-5 gün im.	6 gün	36 saat
Florfenikol	Fenikol	Bakteriostatik	Solunum sis., Mikoplazma enf.	İshal. Kontraendike: Boğa yetiştiriciliği, Gebeler ve Laktasyon döneminde kullanılmaz	20mg/kg 48 saat ara ile 2 kez veya tek doz 40mg/kg sc.	30 gün im. 44 gün sc.	
Eritromisin	Makrolid	Bakteriostatik	Solunum sis, İntestinal sis. Genital organ ve Meme hast., Lokomotor hareket sis., Leptospiroz	Lokal irkiltide enj.yeri değiştirilmeli, Kontraendikasyon: Yeni doğan bir haftalık hayvanda ve Karaciğer fonk. bozukluklarında kullanılmaz	Günde 2 kez 5mg/kg iv. veya im.	5 -7 gün	3 gün
Tilmikosin	Makrolid	Bakteriyostatik	Solunum sis. Hast.	Kontraendikasyon:Yeni doğan bir haftalık hayvanda, Karaciğer fonk. Bozukluklarında kullanılmaz	10 mg/kg buzağı ve genç dana 1 kez sc.	28 gün	
Tilozin	Makrolid	Bakteriyostatik	Solunum sis., meme ve hareket sis., pioraptnomoni	Duyarlı hayvanlarda kullanılmaz	5-10mg/kg/gün im 6-10mg/kg 12 saat arayla	5 gün	5 gün
Spiramisin	Makrolid	Bakteriyostatik	Solunum sis., Anaplazma		10-25mg/kg 2-7 gün im	20 gün	5 gün
Gentamisin	Aminoglikozid	Baktersid	Solunum sis., intestinal sis., ürogenital sis.	Doza bağlı ototoksik, nefrotoksik	4mg/kg im sc veya yavaş iv. 12- 24 saatte bir 3-5 gün	45 gün	3 gün
Spektinomisin	Aminoglikozid	Baktersid	Solunum sis., intestinal sis., ürogenital sis.	Doza bağlı ototoksik, nefrotoksik	20mg/kg 12 saat arayla 3-5 kez im	30 gün	6 sağım
Sulfadimetoksin	Sulfonamid	Bakteriostatik Baktersid	Septisemi,intestinal sis., ürogenital sis., hareket sis., deri,nekrobasiloz, koksidoz	Nefropati, ishal. Karaciğer-böbrek fonksiyon bozuklukları sıvı alımın azalma ve sıvı kayıpları, sulfonamidlere aşırı duyarlılık	20-40mg/kg iv veya im günde 1 kez 3-5 gün	10 gün	5 gün
Sulfametoksipiri dazin	Sulfonamid	Bakteriostatik Baktersid	Septisemi,intestinal sis., ürogenital sis., hareket sis., deri,nekrobasiloz, koksidoz	Nefropati, ishal. Karaciğer-böbrek fonksiyon bozuklukları sıvı alımında azalma ve sıvı kayıpları, sulfonamidlere aşırı duyarlılık	50-75mg/kg im günde 1 kez 3-5 gün	10 gün	5 gün

BAZI ANTİBİYOTİKLERİN ÖNEMLİ ÖZELLİKLERİ

1. PENİSİLİNLER

GENEL BİLGİLER

Süt ve besi hayvanlarında en sık kullanılan betalaktam grubu antibiyotiklerdir. Almanya'da sığır pratisyenleri arasında bu grub antibiyotiklerin %90 oranında kullanıldığı belirtilmektedir (27). Bu grupta yapısal olarak penisilin, sefalosporin, sefamisin ve oksasefem bulunmaktadır. Oksasefemin veteriner hekimlikte önemi yoktur (28). Bütün betalaktamlar Alexander Fleming tarafından keşfedilen penisiline dayanmaktadır. Bu grupta Penisilin-G, Isoksazol-Penisilin, Oksasilin, kloksasilin ve dikloksasilin yer almaktadır.

SÜT ve BESİ HAYVANLARINDA TEDAVİ AMAÇLI KULLANIMLARI

Penisilin G Benzilpenisilin-sodyum olarak parenteral, prokain tozu olarak da gram pozitif etkenler tarafından oluşturulan mastitis de intramammer kullanılır. Yaz aylarında ısı stresi dolayısıyla hayvanların diğer hastalıklara ve mastitise yakalanma düzeyi yükselmektedir. Bu nedenle memede diğer aylara göre daha fazla oranda mikroorganizma ve kalıntı ilaç miktarında artış ortaya çıkmaktadır (4). Laktasyondaki süt ineklerinde betalaktam grubu antibiyotikler mastitis de en sık kullanılmaktadır (15, 27). Betalaktam grubu antibiyotiklerin aminoglikozid grubu ilaçlarla kombinasyonu ile, hücre duvarı zedelenmesi nedeniyle aminoglikozidlerin bakteri hücresine girişi kolaylaşır. Bu sinerjitik etki nedeniyle benzil penisilin tuzu ve neomisin veya streptomisin sulfat kombinasyon preparatları, mastitis veya kuru dönemde bulunan ineklere uygulanmaktadır (32, 28,16).

Aminopenisilin veteriner hekimlikte; solunum, gastrointestinal ve urogenital (metritis) sistem hastalıklarında kullanılmaktadır. Gram negatif etkenlere karşı Penisilin G'ye nazaran 10 kat daha fazla etkili ve yan etkileri çok azdır. Bu antibiyotik mide-bağırsak bozukluğu oluşturma tehlikesinden dolayı oral yolla kullanılmamalıdır. Mastitislerin intramammer

tedavisi için ampisilin ve kloksasilin ile kombine preparatları mevcuttur (28, 16).

Isoksazol-Penisilin olarak veteriner hekimlikte intramammer uygulama için yalnızca kloksasilin ve oksasilin mevcuttur (28). Bu preparatlar kuru dönem mastitislerde profilaksi ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Streptokok ve beta laktamaz teşkil eden stafilakoklarla mücadelede tercih edilirler (16). Özellikle *S. aureus*'un neden olduğu mastitislerde intrasisternal uygulama yanında, parenteral uygulama da yapılmalıdır. En başarılı bakteriyolojik iyileşme oranları kombine sistemik intramammer tedavi ile elde edilmiştir (37).

Laktasyondaki süt ineklerinde penisilin uygulaması yanında artan ölçüde sefalosporin grubu ilaçlar, bunlar içersinde de sefquinom preparatları kullanılmaktadır. Bekleme süresi kısa olduğu için süt üreticileri tarafından da tercih edilmektedir. Maksimum kalıntı miktarı Avrupa Birliği yönetmeliğine göre 20 µg/kg dır. Sefquinom, sefoperazon ve seftiofur; 3. Generasyon yeni sefalosporinlerdir (13). Sefquinom diğer bir yorumlamaya göre 4. Generasyon kabul edilmekte ve yalnızca veteriner hekimlikte Cobactan adıyla enjeksiyon solusyonu veya meme enjektörü formunda kullanılmaktadır (42, 20). Sığırlarda %2,5'lik solusyonu akciğer ve solunum yolunun bakteriyel hastalıklarında kullanılmaktadır. Ayrıca tırnak hastalıkları (Dermatitis digitalis, taban çürüğü, panarisyum), mastitis ve buzağılarda *E.coli* septisemi de uygulanmaktadır (22). Sefquinom'un enterokokkus ve pseudomonas türleri dışında, iyi etkili bir antibiyotik olduğu belirtilmektedir (45). Meme enjektörü; *Streptococcus uberis, Streptococcus dysgalactiae, Staphylococcus aureus* ve *E.coli* tarafından oluşturulan subklinik ve klinik mastitislerde uygulanmaktadır. Kuru dönemde streptokok ve stafilokok türlerinin oluşturduğu subklinik mastitlerde de sefquinom kullanılmaktadır. Ayrıca sığırlarda endometritis tedavisi (44) ve buzağılarda *E.coli* ishallerinde etkili bulunmuştur (36). Yetişkin sığırlarda ilaç dozu 1 mg/kg'dır. Buzağılarda 2 mg/kg günde bir kez uygulanabilir. Hastalığın durumuna göre 2-5 gün süreyle i.m.

veya s.c. verilir (55). Cobactan'ın %2,5'lik solusyonu için sığırlarda bekleme süresi süt için 1 gün, yenilebilir dokularda 5 gündür. 2005 yılında piyasaya sunulan Cobactan meme enjektörü uygulanmasından sonra, kuru dönemdeki süt ineklerinde yenilebilir doku için bekleme süresi 2 gündür. Berruga ve ark. (5), laktasyondaki koyunlarda i.m. enjeksiyon sonrasında sütte kalıntı bulunmadığını bildirmişlerdir.

Penisiline duyarlı hayvanlarda küçük miktarda etken madde alınımında betalaktam antibiyotiklere karşı alerji ve alerjik reaksiyonlar meydana gelmektedir (11).

DİRENÇ DURUMU

Penisilin G veya Ampisilin gibi betalaktam grubu ilaçlarda önemli mastitis etkenlerine karşı %20 oranında direnç oluşumu tesbit edilmiştir (53). *E.coli* etkenlerinin %50,7'sinin ampisiline karşı dirençli oldukları görülmüştür. Direnç yönünden *S.aureus* ve penisilin arasındaki oran, %76,2 saptanmıştır (25). Hersig (19), klinik S.aureus suşlarının betalaktam grubu antibiyotiklere karşı ortalama %20 oranında dirençli olduklarını bildirmektedir. Cortı ve ark. (10)'da sefquinom'a karşı direnç oluşumunun büyük ölçüde beklenebileceğini rapor etmektedirler.

2. AMİNOGLİKOSİD ANTİBİYOTİKLER

GENEL BİLGİLER

Bu grup içersinde streptomisin, neomisin, kanamisin ve gentamisin yer almaktadır. Ayrıca yapı olarak bu gruba yakınlığı olan spektinomisin bulunmaktadır (32, 9).

İnsan hekimliğinde tüberküloz tedavisinde kullanılan en eski aminoglikosid streptomisindir. Geniş etki spektrumu ve betalaktam grubu antibiyotiklerle kombinasyonunda sinerjitik etki artışı nedeniyle önemini korumaktadır (2). Enjeksiyonu takiben iki saatlik yarı ömrü sonrasında glomerular filtrasyonla renal olarak dışarı çıkarılır. Aminoglikosidlerin ve özellikle neomisin'in oto- ve nefrotoksik potansiyali nedeniy-

le dikkatli kullanımları önerilmektedir (28). Bu yan etkilerle birlikte yaşlı süt ineklerinde streptomisin uygulanmasından sonra alerjik reaksiyonlar gözlemlenmiştir (2, 28, 43).

SÜT ve BESİ HAYVANLARINDA TEDAVİ AMAÇLI KULLANIMI

Streptomisin ve neomisin'in penisilin G ile kombinasyonu süt ineklerinde mastitislerin profilaksisinde kullanılmaktadır. Bazı araştırıcılar (58), penisilin G karşısında bu kombinasyon uygulamasının önemli bir avantajının bulunmadığını belirtmektedirler. Günümüzde gentamisin içeren preparatlar; solunum, sindirim sistemi ve urogenital sistem hastalıklarında kullanılmaktadır (16).

DİRENÇ OLUŞUM DURUMU

Streptomisin'in veteriner hekimlikteki direnç oluşum durumu iyi değildir. *E.coli* suşlarının %30-70'i ve salmonellaların %45'i streptomisine karşı dirençlidir. Betalaktam grubu antibiyotiklerle kombinasyon preparatlarında daha fazla direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden bu ilaçların şartlı olarak özel durumlarda kullanımı önerilmektedir (28, 43).

Neomisine karşı sık direnç gelişimi belirtilmesine karşın, gentamisinin direnç durumu daha uygun olarak değerlendirilmiştir. Kresten ve ark. (25), *E.coli*'de %8,2, *S.aureus* suşlarında %7,6 direnç oluşumu bildirmektedirler. Gentamisine karşı dirençli olan etkenlerin, streptomisin ve neomisine karşı da dirençli oldukları,tam tersi durumun ise söz konusu olmadığı ifade edilmektedir (28).

3. TETRASİKLİNLER

GENEL BİLGİLER

Tetrasiklinlerin etki spektrumu geniştir. Bu grupta tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve doksisiklin yer almaktadır. *Stafilokok, Streptokok, E.coli* veya *klebsiella* gibi önemli mastitis etkenleri tetrasikline karşı duyarlıdırlar. Tetrasiklinler içersinde çapraz direnç oluşumu söz konusu olduğu için günümüzde yalnızca *klamidia,mikoplazma* ve *riketsia*

veya kampilobakter gibi intrasellüler bulunan etkenlere karşı tedavi uygulanmaktadır (28).

SÜT ve BESİ HAYVANLARINDA TEDAVİ AMAÇLI KULLANIMI

Klinik veteriner hekimliğinde tetrasiklinlerin yem katkı maddesi olarak önemi büyüktür. Oral yolla verilen tetrasiklinin %50'si rezorbe olmasına karşın, klortetrasiklin, erişkin sığırlarda oral olarak kullanılmamalıdır. Tetrasiklinlerin direnç gelişim durumu uygun olmamasına rağmen, lokal olarak yara tedavisinde mavi sprey olarak kullanılmaktadır. Postpartal metritis olaylarında intrauterin tetrasiklin uygulanmaktadır. Bu uygulama yöntemi ile kanda tedavi edici antibiyotik yoğunluğuna ulaşılamayacağı bildirilmektedir (28,16). Süt ve besi hayvanlarında *E.coli, salmonella, pastörella* ve *pseudomonas* enfeksiyonlarında tetrasiklinler etkili bulunmuştur (12).

DİRENÇ OLUŞUM DURUMU

Tetrasiklin grubu ilaçlara karşı yaygın bir direnç oluşumu söz konusudur. Pirro ve ark. (38), *salmonella* ve *E.coli* suşlarının tetrasikline karşı %77,1 oranında dirençli olduklarını tesbit etmişlerdir.

4. KİNOLONLAR

GENEL BİLGİLER

Kinolon prototipi 1962 yılında patent alan nalidiksik asittir. Naftridin, kinnolin ve piridopirimidin, grup olarak ilk generasyon giraz inhibitörleridir (28). Bu grubun ilk temsilcisi olan florokinolon, 2. generasyon giraz inhibitörü olarak tanımlanmıştır. İlk generasyon giraz inhibitörlerinin; dar spektrumlu, az etkili olması ve bunlara karşı belirgin bir direnç gelişimi oluşmasına karşın, günümüzde florokinolonlar son yılların en önemli antibakteriyal maddeleri içersinde sayılmaktadır. Bu grubta ruminantlarda uygulama sonrası sütü insan gıdası olarak tüketilmesine izin verilen; enrofloksasin, marbofloksasin, danofloksasin ve flumequin yer almaktadır.

SÜT ve BESİ HAYVANLARINDA TEDAVİ AMAÇLI KULLANIMI

Florokinolonlar klinik veteriner hekimliğinde son yıllarda önem kazanmıştır. Avrupa Birliği ve İsviçre'de 1997 yılında %1 oranında antibakteriyal madde florokinolon olarak yer almasına karşın (6), Lauen (27) tarafından gerçekleştirilen anket çalışmasına göre Almanya/Bayer bölgesinde sığır pratisyenlerinin %90'ının kinolon grubu antibiyotikleri kliniklerinde kullandıkları tesbit edilmiştir.

Florokinolon preparatları erişkin sığırlarda parenteral yolla uygulanır. Geniş etki spektrumu nedeniyle çok sayıda etken ve *E.coli*'nin neden olduğu mastitis tedavisinde kullanılmaktadır (16). Mastitis tedavisinde enrofloksasin'in kan serumundan hızla süte geçtiği dikkate alınmalıdır. Enterobakteri ve stafilokoklara karşı kanda yeterli konsantrasyonda uzun süre etkili olduğu saptanmasına karşın, streptokok enfeksiyonlarında aynı etkinin söz konusu olmadığı bildirilmektedir (54).

DİRENÇ OLUŞUM DURUMU

Florokinolon grubu ilaçlara karşı direnç oluşumu uygun değerde bulunmuştur. Fakat *E.coli, salmonella* veya *kampilobakter* gibi zoonoz hastalık etkenlerine karşı yavaş bir direnç gelişimi mevcuttur (28). Kresten ve ark. (24, 25), siprofloksasine karşı her iki çalışmada da sırasıyla %7,7 ve %21,9'luk bir direnç oluşumu tesbit etmişlerdir.

5. SÜLFONAMİDLER

GENEL BİLGİLER

Sulfadiazin sulfonamid grubuna aittir. Direnç gelişimi nedeniyle yeni geliştirilen antibiyotikler karşısında önemini kaybetmiştir. 1965 yılında trimethoprim ile kombinasyonundan sonra enfeksiyöz hastalıklarda sufonamidlerin kullanımı yine yükselme göstermiştir. Bu grupta sulfanilamid ve sulfadiazin yer almaktadır.

SÜT ve BESİ HAYVANLARINDA TEDAVİ AMAÇLI KULLANIMI

Sulfonamidler günümüzde insanlarda olduğu gibi süt ve besi hayvan-

larında da oral yolla kullanılmaktadır. Oral yolla verilmesinden sonra %90 oranında biyoyararlanım söz konusudur. Sığırlarda rumende selüloz sindirimi üzerine geçici olumsuz etkisi nedeniyle dozun yüksek tutulmaması gerekmektedir. İntramuskuler ve subkutan enjeksiyonları iritasyonlara neden olduğu için, bu yollarla yalnızca önerilen dozda uygulanması gerekmektedir (28).

Sulfadiazin insanlarda yalnızca toksoplazmosis tedavisinde uygulanmasına karşın, veteriner hekimlikte buzağılarda, trimethoprim ve tetrasiklinle kombinasyon preparatları mevcuttur. Erişkin sığırlar için intrauterin uygulanan sulfadiazin-trimethoprim preparatı bulunmaktadır (16).

DİRENÇ OLUŞUM DURUMU

Toplam etki spektrumu içersinde sulfonamidlere karşı da direnç oluşumu söz konusudur. Löscher (28), buzağılarda bakteriyel pnömoni etkenlerinin sulfonamidlere karşı %55 oranında dirençli olduklarını tesbit etmişlerdir. Krabisch ve ark.(23), mastitis problemi olan ve olmayan işletmelerde sulfometaksazol ve trimethoprim kombinasyonuna karşı (insan hekimliğinde de bu kombinasyon sık kullanılır) direnç oluşum durumunu incelemişler, araştırma sonucuna göre yalnızca enterokoklar da %10'un üzerinde bir direnç oluşumu tesbit etmişlerdir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Süt ve besi hayvancılığında, hasta hayvanların tedavisi, hastalıkların yayılmasını önleme, hayvansal üretimde yüksek kaliteli güvenilir bir artış gerçekleştirme ve zoonoz hastalıkların insanlara geçişini önleme amacıyla antibiyotikler kullanılmaktadır. Tedavi edilecek tek bir hayvanda veya işletmede uygulanacak antibiyotiğin seçiminde, hayvanda antibiyotiğe duyarlı etkenin varlığından tam olarak emin olunması gerekmektedir. Antibiyotikle tedaviye başlamadan önce; detaylı klinik muayeneye dayalı doğru klinik tanı, gerekli laboratuvar muayeneleri, etken izolasyonu ile birlikte mikrobiyolojik tanı ve antibiyogram, hayvanın immunite durumu, epidemiyolojik bakış açısı ve klinik deneyime

sahip olunması gerekmektedir. Hastaya ilk antibiyotik uygulamasında arzulanan tedavi başarısı gerçekleşmediği takdirde, hedefe yönelik olarak antibiyogram sonucuna göre tedavi devam ettirilmeli ve bu sırada hastanın klinik durumu, verilen etken maddenin farmakolojik-toksikolojik etkileri dikkate alınmalıdır.

Antibiyotik uygulamalarına bağlı direnç oluşumunda hayvan ve insan sağlığı açısından en önemli risk faktörleri; antibiyotiklerin amaçsız, düşük dozda ve uzun süre uygulanması, tedavi edilen hayvan sayısının fazlalığı, geniş spektrumlu ilaç uygulanması ve rezerve ilaçların (Florkinolon, 3/4. generasyon Sefalosporin) kullanılması durumlarında ortaya çıkmaktadır. Hastada primer patojen etkene ulaşılması için ilk tedavide genel olarak etki spektrumu dar bakteriostatik etkili antibiyotikler tercih edilerek, yeterli fagositoz etkisi sağlanmalıdır. Bu şekilde geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmasına bağlı direnç gelişimi olaylarından belirli ölçüde uzaklaşılabilir. Bakterisid etkili antibiyotiklerle etkenlerin öldürülmesi, özellikle akut ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda tedavi amacını oluşturmalıdır. Gram negatif bakterilere karşı yalnızca bakterisid etkili ilaçların kullanılması durumunda endotoksin oluşumu meydana geleceği dikkate alınmalıdır.

Antibiyotiklere dirençli olan etkenler insan ve hayvanlarda enfeksiyöz hastalıkların tedavisini güçleştirmektedir. Bu nedenle süt ve besi sığırlarında antibiyotik kullanımı ile insanlarda antibiyotiklere dirençli etkenler ortaya çıkması (özellikle salmonella ve kampilobakter) arasındaki ilişkinin incelenmesi çok önemlidir. Bu incelemeler Dünya Sağlık Örgütü (OIE) ve Dünya Gıda Örgütleri (FAO) tarafından da desteklenmektedir. Direnç oluşumu ile ilgili somut sorular ve alınacak önlemler objektif olarak bu örgütlerce değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmelerin sağlıklı yapılabilmesi için insan hekimliğinde ortaya çıkan dirençli bakterilerle, veteriner hekimlikte sık kullanılan antimikrobiyal etken maddelere ait verilerin karşılaştırılması zorunludur. Veteriner hekimlik alanında yapılacak ilaç düzenlemeleri bu verilerin elde edilmesine olanak sağlama-

lıdır. Bu nedenle ülkemizde periyodik olarak ilaç kullanım istatistikleri yapılmalıdır. Veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımında verilerin elde edilmesinde bazı kriterler önemlidir. Bunlar:

1. Piyasaya verilen antimikrobiyal ilaçlarla ilgili satılan preparatların, etken madde ve etken sınıflarının kayıtları tutulmalıdır.
2. Veteriner hekimler hayvanlardaki hastalık durumunu, uygulanan antibiyotiklerin etkisini, dozunu ve uygulama sıklığını, hedef hayvan ve indikasyon durumu ile ilgili bilgileri detaylı olarak elektronik ortamda kayıt altında tutmalıdırlar.

Bu şekilde süt ve besi hayvanlarında ortaya çıkan enfeksiyöz hastalıklar, uygulanan antibiyotiklerin yoğunluğu ve işletme büyüklükleri konusunda sağlıklı veriler elde edilebilir. Bu tarz analizlerin periyodik olarak yapılmasıyla veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotiklerin trend analizi gerçekleştirilebilir. Tüm bu çalışmalar için ülkemizde pilot işletmeler seçilmelidir.

Süt ve besi hayvancılığı yapılan işletmelerde hayvanların uygun koşullarda barındırılması ve iyi bir hijyen sağlandığı takdirde antibiyotik kullanımı azaltılabilir. Ayrıca enfeksiyöz hastalıkların eradikasyonu ve yeni aşıların geliştirilmesi, beslenme yönetiminin iyileştirilmesi, hayvansal artıkların zararsız ortadan kaldırılması ile antibiyotikler daha az kullanılır hale getirilebilir. Direnç oluşum risklerini sınırlandırmak için veteriner hekimlikte antibiyotiklerin dikkatli kullanım prensipleri hazırlanmalıdır. Buna göre her enfeksiyöz hastalık için antibiyotiklerin; ilk, ikinci veya üçüncü seçenek olarak değerlendirme kriterleri tanımlanmalıdır. Antibiyotiklerin klinik etkisi ve riskleri, patojen mikroorganizmanın antibakteriyal direnç oluşturması ve insanlarda direnç oluşumu, bu çerçevede değerlendirilmelidir. Kinolon, sefalosporin ve kloksasillin gibi tüm dünyada insanlarda rezerve antibiyotikler olarak değerlendirilen antimikrobiyal etken maddelerin veteriner hekimlikte kullanımları sınırlandırılmalıdır.

Antibiyotikler direnç oluşum problemleri nedeniyle itinalı olarak ve fay-

da-risk analizleri yapıldıktan sonra süt ve besi hayvancılığında kullanılmalıdır. Ülkemize göre antimikrobiyal etken madde yoğunluğu miktarı ve aktuel direnç oluşum durumları gözönüne alınarak yönetmelikler hazırlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Aarestrup FM** (2005): V*eterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin Basic.* Clin Pharmacol Toxicol, **96(4),** 271-281.
2. **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K** (2005): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Elsevier, München.
3. **Allerberger F, Apfalter P, Burgmann H** (2011): *ABSantibioticstewardship im Niedergelassenen. Bereich*. 2.edt., Absgroup, Wien.
4. **Baumgartner C** (2006): *Vermeidung von Rückständen nach Behandlung mit Antibiotika. Kuh gesund – Milch auch?* Milch Pur, **06 (2)**, 34-36.
5. **Berruga MI, Althaus RL, Yamakı M, Molına MP, Molına A** (2004): *Detection of cephalosporin residues in milk from treated ewes by screening testsMilchwiss.* **59**, 660-663.
6. **Boatman M,** (1998): *Survey of antimicrobial usage in animal health in the Europian Union.* Boatman Consulting by order of Fedesa. Alınmıştır: Duelli P(2008).Diss.med.vet München
7. **Bogaard AE, Stobberingh E** (1999): *Antibiotic usage in animals Drugs.* **58(4)**,589-607.
8. **Bundesamt L** (2001): *Weniger Antibiotika in der Schweizer Landwirtschaft.* Schweizer Archiv für Tierheilkunde, **11,** 571-572.
9. **Burgıs E** (2005): *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie*. Elsevier, München.
10. **Cortı S, Sıcher D, Reglı W, Stephan R** (2003): *Aktuelle Daten zur Antibiotikaresistenz der wichtigsten bovinen Mastitiserreger in der Schweiz.* Schweizer Archiv der Tierheilkunde, **145**, 571-575.

11. **Dewdney JM, Maes L, Raynaud JP, Blanc F, Scheıd JP, Jackson T, Lens S, Verschueren C** (1991): *Risk assessment of antibiotic residues of beta-lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential Food.* Chem. Toxicol, **29**, 477-483.

12. **Duelli P.** (2008): *Untersuchungen zum Vorkommen von Antiinfektiva in bayerischer Konsum-und Tankmilch.* Tierärztlichen Fakultät der Universität München, Diss.

13. **Emea/Mrl/005/95** (1995): *The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Committee for veterinary Medical Products Cefquinome Summary Report.* London.

14. **Emea/Cvmp/Sagam/184651/2005** (2007): *Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health.* London.

15. **Erskıne RJ, Wagner S, Degraves FJ** (2003): *Mastitis therapy and pharmakology.* Vet. Clin. N. Am.-Food, **19**,109-138.

16. **Eurovet** (2007): *Lila Liste*. 22. Auflage Delta, Berlin.

17. **Fedesa** (1998): *Verbrauch von Antibiotika (Volume sales of antibiotics)*.Dt. Tierärzteblatt, **1998,** 11, 1093.

18. **Fedesa** (2001): A*ntibiotic use in farm animals does not threaten human health, anew study suggests.* Fedesa press release, **http://www.fedesa.be/Pressroom/PR-130601.htm.**

19. **Hersıg P.** (2006): *Wirkungs-und Resistenzmechanismen der β-Lactam-Antibiotika Pharm*. Unserer Zeit, **5**,400-408.

20. **Intervet** (2004): *Cobactan® 2,5 % Produktinformation.* **http://www.intervet.com.eg/products/124_120822/ProductDetails_124_121476.aspx.**

21. **Kamphues J** (1996): *Risiken bei der Medikierung von Futter und Wasser in Tierbeständen Dtsch. Tierärztl.* Wschr, **103:** 250-256.

22. **Kluge K, Ungemach FR** (1998*): Neue Arzneimittel für Pferde und lan-*

dwirtschaftliche Nutztiere und Veränderungen auf dem Arzneimittelmarkt. Tierärztliche Praxis, **26**,301-306.

23. **Krabısch P, Gangl A, Wıttkowskı G, Fehlıngs K** (1999): *Prävalenz der Antibiotika-Resistenz in Milchviehherden bei Infektionserregern mit humanmedizinischer Bedeutung.* Chemother J, **6**,210-218.

24. **Kresten M, Hafner D** (2002): *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Fluorchinolonen (Ciprofloxacin) in Mitteleuropa.* Cemother J, **20**,18-24.

25. **Kresken M, Hafner D, Schmıtz FJ, Wıchelhaus TA** (2006): *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum.* Antiinfectives Intelligence, Rheinbach.

26. **Laboklın Laborınformationen** (2012): A*ntibiotika für die Großtierpraxis(04/2004)*.**www.laboklın.de/pages/html/de/vetınfo/laborinformationen.html.**

27. **Lauen KS** (2006): *Erhebungen zum Arzneimitteleinsatz durch bayerische Tierärzte bei Lebensmittel liefernden Tieren Diss*. Med Vet, München.

28. **Löscher W** (2006): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren Parey.* Stuttgart.

29. **Molbak K** (2004): *Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans – The public health consequences*. J Vet Med B, **51,**364-369.

30. **Moulin G, Cavalie P, Pellanne I** (2008): *A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, **62:** 617-625.

31. **Musch A** (2009): *GERMAP 2008*. Chemotherapie Journal, **18 (1):** 27-30.

32. **Mutschler E, Geısslınger G, Kroemer HK, Schäfer-Kortıng M** (2001): *Arzneimittelwirkungen Wissenschaftl.* Verlagsges, Stuttgart.

33. **Nelson JM, Chiller TM, Powers JH, Anqulo FJ** (2007): *Fluorquinolone-resistant Campylobacter species and the withdrawal of fluorquinolones from use in poultry: a public health success story.* Clin Infect Dis, **44(7),** 977-980.

34. **Nicholls T, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R** (2001)**:** *Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry Office International des Epizooties.* , **20(3),** 841-847.

35. **Nunnery J, Angulo FJ, Tollfson L** (2006): *Public health and policy Prev* .Vet Med, **73,**191-19.

36. **Orden JA, Ruız-Santa-Quıterıa JA, Garcıa, S, Cıd D, De La FR** (1999): In *vitro activities of cephalosporins and quinolones against Escherichia coli strains isolated from diarrheic dairy calves Antimicrob.* Agents Chemother, **43**, 510-513.

37. **Owens WE, Watts JL, Boddıe RL** (1988): *Antibiotic treatment of mastitis: Comparison of intramammary and intramammary plus intramuscular therapies.* J Am Vet Med Assoc, **169**, 1104-1105.

38. **Pırro F, De Jong A, Froyman, R, Greıfe HA, Schmeer N** (1999): *Resistenz-Monitoring am Beispiel eines zugelassenen Fluorchinolons Tierärztl.* Praxis, **6**,329-335.

39. **Richter A, Löscher W** (2002): *Zusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey, W Löscher, eds.).* Enke Verlag, Stuttgart.

40. **Sawant AA, Sordilllo LM, Jayaro BM (**2005): *A survey on Antibiotic Usage in dairy Herds in Pennsylvania.* J.Dairy Sci**ç. 88:** 2991-2999.

41. **Schären** (2006) *Antibiotikaverbrauch 2003 und 2004 in der Milchproduktion Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux ALP Agrarforschun.*

42. **Schmıd P, Thomas V** (2002): *Cefquinome-eight years antimicrobial susceptibility surveillance in cattle Produktinformatio.* Intervet, xxıı World Buiatrics Congress.

43. **Schmıdt H**. (2007): *Pharmakologie und Toxikologie Schattauer,* Stuttgartg. **13(06),** 234-239.

44. **Sheldon IM, Bushnell M, Montgomery J, Rycroft AN** (2004): *Minimum inhibitory concentrations of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infections in cattle. Vet Rec,* **155**, 383-387.

45. **Shıpgel NY, Shmıd P** (1997): *Ein Beitrag zur Behandlung der akuten Mastitis des Rindes mit Cefquinom Tierärztliche Praxis.* **25**, 200-206.

46. **Stöber, M** (2006): Kran*kheiten des Atmungsorgane,des Zwerchfells und der Brustwand.* 5.Aufl. Verlag p.316.

47. **Tenover FC** (2001): *Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview*. Clin Infect Dis, **3:**108-115.

48. **Torriani K,** (2008): *Antibiotikaverbrauch in der Tierarztpraxis, Vetsuisse-Fakultät Universität.* Zürich.

49. **Ungemach FR** (2000): *Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation.* Acta Vet Scand, **93,**89-98.

50. **Ungemach FR** (2002): *Tagungsbericht des Symposiums: Antibiotika und Resistenzen*. Graaz, März.

51. **Ungemach FR, Müller-Bahrdt D, Abraham G** (2006): *Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine.* J Med Microbiol, **41,**33-38.

52. **Ungemach FR** (2008): *Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin Risikoabschätzung Risikomanagement*.**www.ages.at/up/oads/media/1Europ-Abtag-Ungemach.pdf.**

53. **Wallmann J** (2004): *Resistenzsituation pathogener bakterieller Erreger bei Nutztieren in Deutschland Symposium der Akademie für Tiergesundheit (AfT) e.V*. Leipzig.

54. **Walser K, Gandorfer B, Steınberger A, Treıtınger E, Wınter T** (1993):

Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität und Pharmakokinetik von Enrofloxacin (Baytril®) bei der laktierenden KuhTierärztl. Umschau, **48**,414-419.

55. Wınter P, Hobarth G, Baumgartner W (2003): *Einsatz von Cefquinom in der Mastitistherapie.* Vet Med Report, **27**,1-13.

56. Who (2001): *Monitoring antimicrobial usage in food animals for the protection of human health Report of a WHO consultation*. Oslo.

57. Who (2003): *Introduction to drug utilization research WHO international working group for drug statistics methodology, WHO collaborating centre for drug statistics methodology, WHO collaborating centre for drug utilization research and clinical pharmacological services,* Oslo.

58. Zıv G. (1980): *Drug selection and use in mastitis: systemic vs. local therapy.* J Am Vet Med Assoc, **176**,1109-1115.

KÜMES HAYVANCILIĞINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prof.Dr. Mehmet AKAN
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Dışkapı / Ankara
e-posta: akan@ankara.edu.tr

GİRİŞ

Bakteriyel hastalıkların kontrolünde antibiyotik kullanımı, modern kemoterapinin Ehrlich tarafından doğru şekilde tanımlanmasından sonra hızla gelişmiştir. Günümüzde doğal ve sentetik antibiyotikler hayvanlarda hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda hayvanlarda antibiyotik kullanımı ile ilgili yaklaşımlar, insan sağlığının korunması çerçevesinde değişmektedir. Kümes hayvanlarının üretiminin hızı artışı sonrasında sağlık problemlerinde de artış olmuştur. Bu nedenle özellikle bakteriyel hastalıkların tedavilerinin gerçekleştirilmesi amacıyla farklı antibiyotikler kullanılmaktadır. Kanatlı hayvanlarda antibiyotiklerin içme suyu veya yemle kullanılması, sindirim sistemindeki bakteriler üzerinde etkisi olmakta ve bu bakterilerin antibiyotiklere direnç kazanması mümkün olabilmektedir. Dirençli ve gıda kaynaklı patojenlerin çevreye saçılması, insan sağlığı açısından potansiyel bir risk oluşturmaktadır. İnsanların antibiyotikli veya dirençli bakteri içeren hayvansal ürünleri ve bunlarla bulaşık sebzelerin tüketmesi sonucunda, önemli sağlık problemleri şekillenebilmektedir (1, 2, 4, 6).

Kümes hayvanlarında antibiyotik kullanımının belirli prensipler çerçevesinde yapılması, antibiyotiklerin etkinliği arttıracağı gibi özellikle de antibiyotik direncinin kontrolünde önemli bir katkı sağlayacaktır. Günümüzde kümeslerde tedavi amaçlı çok sayıda antibiyotik kullanılmaktadır. Antibiyotikler kullanılırken tedavi sürecinin izlenmesi, hem gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesini sağlayacak hem de enterik bakterilerin direnç kazanmasını önleyecektir. Hayvansal üretim-

de mikroorganizmaların antibiyotik direncinin kontrolü, indirekt olarak insanlardan izole edilen bakterilerdeki direnç profilinin çözümünü de katkı sağlayacaktır. Hayvansal kaynaklarda antibiyotik kullanımının bir diğer önemli boyutu, gıdalarda antibiyotik kalıntı problemidir ve gıda güvenliği açısından önem arz eder (1, 2).

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Kümes hayvanlarında antibiyotik tedavisine başlamadan önce genel olarak hastalık etiyolojisinin bilinmesi gereklidir. Bu bilgi, Antibiyotikler, genel olarak bakteriler üzerine etkilerini iki şekilde gösterirler ve bu etkilerine göre bakterisidal ve bakteriyostatik ilaçlar olarak gruplandırılabilir. Bakterisidal ve bakteriyostatik etki, ilacın konsantrasyonu ve mikroorganizmanın üreme aşamasına göre değişiklik gösterebilir. Ayrıca antibiyotiklerin bakteriler üzerinde etkileri farklı mekanizmalarla gerçekleşir. Bu mekanizmaların bilinmesi, antibiyotiğin seçilmesinde ve etkinliğinde yarar sağlar. Bu mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır (3, 5).

1. Hücre duvarı sentezine mani olanlar
2. Sitoplazmik membran üzerine etkili olanlar
3. Protein sentezine mani olanlar
4. Nükleik asit üzerine etkili olanlar

ANTİBİYOTİK KULLANIMINDA TEMEL İLKELER

Kümes hayvanlarında hastalıkları takiben kayıplar hılı bir şekilde ortaya çıkar. Bir broiler sürüsünün ortalama yaşam süresi 40-45 gündür. Antibiyotik tedavi süresi ise ortalama 5-7 gündür. İlave bir faktör olarak ilaçlarda yasal arınma süresi de dikkate alınmalıdır. Tüm bileşenler düşünüldüğünde broiler sürülerde antibiyotik tedavisi için çok kısa bir süre vardır. Bu nedenle hastalığın teşhisinin kısa sürede yapılıp gerekliyse antibiyotik kullanmaya hemen başlanmalı ve etkisi takip edilmelidir. Tedavide başarı için bazı temel kurallara uyulması yararlı olacaktır. Bu nedenle öncelikle hastalığın doğru teşhisini takiben, aşa-

ğıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır (2, 3).

- Uygun antibiyotik seçimi
- Uygun doz
- Uygun tedavi yolu
- Uygun süre

Antibiyotik kullanımından sonra başarı, hastalıkla ilgili klinik tablonun ortadan kalkması ve iyileşmenin şekillenmesiyle değerlendirilir. Ancak her zaman başarılı sonuçlar ortaya çıkmaz. Başarısızlığın nedenleri arasında, uygun olmayan ilaç seçimi, yetersiz doz, yanlış uygulama ve kötü sindirim (emilme problemi) ve ilacın infeksiyon bölgesine geçişinin az olması sayılabilir. Ayrıca bakteriyostatik ilaçların seçilmesine bağlı olarak konakçıya (sürüye) bağlı nedenler arasında immunsupresyon ve lokalize infeksiyon olması, başarısızlığı açıklamaktadır. Başarısızlıkta mikroorganizmaya bağlı durumlar da söz konusudur. Bunlar ilaca karşı direnç gelişimi, süperinfeksiyon ve karışık infeksiyon ve sadece birinin tedavisi edilmesidir.

Antibiyotiklerin kullanımında bazı önemli noktalar bulunmaktadır. Bunlar aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir (1, 2, 6, 7).

- Tedaviye başlama kararı için bazı bulgular olması gerekir. Bunlar;
  - Hastalıkta bakteriyel etiyolojinin belirlenmesi
  - Nekropside ölümlerin bakteriyel nedenli olduğunun bilinmesi
  - Mortalitede (belirgin) artış
- Antibiyotik seçiminde hastalığın sistemik ve lokalize olup olmadığı dikkate alınmalıdır.
- Antibiyotik plazma konsantrasyonunu sağlaması için doz iyi ayarlanmalıdır. Gün boyu antibiyotik verilmesi, emilim ve yarılanma süresine bağlı olarak MIK'na ulaşmayı engelleyebilir. Bu nedenle ilacın prospektüsü ve etken maddeye göre verilecek süre

ayarlanmalıdır. Örneğin antibiyotik 4 saat sürede verilmesi hayvanlarda iyi bir MIK sağlarken, gün boyu verilmesi sonucunda tedavi şekillenmeyebilir.

- İlaç verilirken suda iyi eridiğinden ve iyi karıştığından emin olunmalıdır.
- Tedavide kullanılacak ilacın uygun dozda, uygun miktarda, uygun yolla ve uygun süreyle verilmeli tedavi şansını arttırır.
- Antibiyotiğin üçüncü dozu sonrasında klinik belirtiler/mortalite azalmıyorsa, antibiyotiğin kullanımı gözden geçirilmelidir.
- Antibiyotiklerin kombine edilmesinde, bu antibiyotikler arasında sinerjizm olmalıdır, aksi takdirde beklenen etki gözlenmediği gibi antagonizma nedeniyle etkisiz bir tedavi ortaya çıkar. İki farklı ambalajda satışta olan antibiyotiklerin aynı içme suyuna yapılan kombinasyonlar, beklenen etkiyi göstermeyebilir.
- Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç profilini saptamaya yönelik laboratuvar çalışması yapılmalıdır.
- Gıda zincirinde hem kalıntı hem de dirençli bakterilerin kontrolüne yönelik çalışmaların yapılmalıdır.
- Veteriner hekimler, üreticiler ve tedarikçiler, antibiyotiklerin doğru kullanımı ve antibiyotik direncinin önemi konularında bilgilendirilmelidir.
- Klinik vakaların tedavilerinde antibakteriyel ilaç seçimi, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre yapılmalıdır/değerlendirilmelidir. Tedavi için karar verildikten sonra materyal alındıktan sonra antibiyotik tedavisine başlanması yararlıdır. Alınan materyalin laboratuvara gönderilmesi, etken izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, kullanılan antibiyotiğin çalışmaması durumunda yeni antibiyotiğin belirlenmesi ve dolayısıyla olası kayıpların azaltılması mümkün olacaktır.

- Klinik tabloların tedavisinde dar spektrumlu antibiyotikler ile tedavi yapılabilecekse, öncelikle bu antibiyotiklerin kullanımı tercih edilmelidir.
- Koruyucu amaçlı antibiyotik uygulamaları, bilinen bir hastalık varsa (Örnek: Damızlıkları Mikoplazma infeksiyonu olan ticari sürüler) yapılmalıdır. Aksi taktirde yararlı olmayacaktır.
- Sindirim sisteminin kontrolü amacıyla kullanılan antibiyotiklerin direnç gelişimine etkisi unutulmamalıdır.
- Antibiyotik verilirken ve yasal arınma süresince hayvanlar ve bu dönemdeki ürünleri insan tüketimi için kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akan M. Antimikrobiyal yaklaşımlar. Temel Veteriner Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. KT Çarlı (ed), Anadolu Üniversitesi Yayınları. 2011:59-77.
2. Akan M. Kümes hayvanlarının sağaltımı. Kanatlı Hayvan Hastalıkları (M. İzgür, M. Akan (eds). Medisan, Ankara. 2002:415-418.
3. Arda M. Temel Mikrobiyoloji. 3. Baskı. Midisan Yayınevi. 2006.
4. Goldman E, Green LH. Practical Handbook of Microbiology. CRC Press. 2009.
5. Quinn PJ, Carter ME, Markey BK, Carter GR. Clinical Veterinary Microbiology. Wolfe Publishing, London. 1994.
6. Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. Curr Opin Microbiol 2001; 4:493-9.
7. Ungemach FR, Müller-Bahrdt D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. Int J Med Microbiol 2006;S2:33-8.

AKUATİK CANLILARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

A.Turan ERDOĞDU

Veteriner Hekim

Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Toksikoloji Bölüm Şefi, İzmir

Günümüzde artan nüfusun protein ihtiyacını karşılamakta doğal su ürünleri stoklarının yetersiz kalması su ürünleri yetiştiriciliğine verilen önemin artmasına neden olmuştur. Su ürünleri yetiştiriciliği birkaç yoğun gelişimin yaşandığı endüstriden birisidir.

TABLO 1 *Su ürünleri üretim miktarı (ton)*

ÜRÜN	Pay		Pay		Değişim
	2010	(%)	2011	(%)	(%)
Su ürünleri	**653 080,0**	**100,00**	**703 545,2**	**100,00**	**7,73**
Avcılıkla elde edilen su ürünleri	**485 939,0**	**74,41**	**514 755,2**	**73,17**	**5,93**
Deniz balıkları ve diğer deniz ürünleri	**445 680,0**	**68,24**	**477 658,4**	**67,89**	**7,18**
Deniz balıkları	399 656,0	61,20	432 246,0	61,44	8,15
Diğer deniz ürünleri	46 024,0	7,05	45 412,4	6,45	-1,33
İçsu ürünleri	**40 259,0**	**6,16**	**37 096,8**	**5,27**	**-7,85**
Yetiştiricilik	**167 141,0**	**25,59**	**188 790,0**	**26,83**	**12,95**

TABLO 2 *Yetiştiricilik üretimi (ton)*

Yetiştiricilik üretimi (ton)	**Pay**		**Pay**		**Değişim**
Balık türü	**2010**	**(%)**	**2011**	**(%)**	**(%)**
İçsu					
Alabalık	78 165	46,77	100 239	53,10	**28,24**
Aynalı sazan	403	0,24	207	0,11	**-48,64**
Deniz					
Alabalık	7 079	4,24	7 697	4,08	**8,73**
Çipura	28 157	16,85	32 187	17,05	**14,31**
Levrek	50 796	30,39	47 013	24,90	**-7,45**
Midye	340	0,20	5	0,00	**-98,53**
Diğer	2 201	1,32	1 442	0,76	**-34,48**
Toplam	**167 141**	**100**	**188 790**	**100**	**12,95**

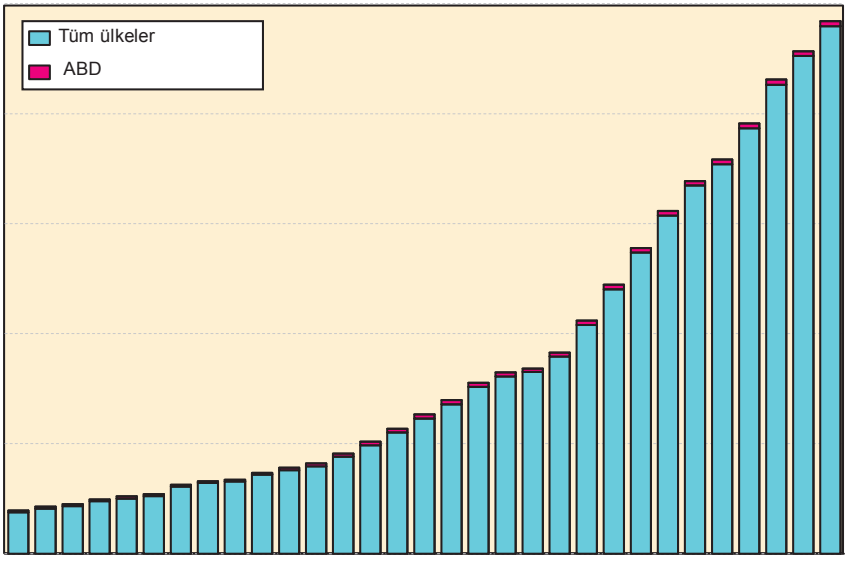
Tüketim (Yıllık)

Türkiye 7-8 kg / Kişi

Dünya 16 kg / Kişi

AB 25 kg

Global Aquaculture Production, 1971 - 2001



Su ürünleri yetiştiriciliğinde üretim ve stok miktarı artışı sağlanmakla birlikte üretimde maddi kayıplara yol açan enfeksiyon hastalıklarla mücadele de her geçen gün önem kazanmaktadır. Yetiştiricilikte enfektif hastalıklar gerek halk sağlığı açısından ve gerekse ekonomik açıdan ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Yetiştirme süresince hayvanların sağlıklı olması istenen bir durumdur.

Karşılaşılan hastalıkların kontrolü ve eredikasyonu amacıyla pek çok antibakteriyal ilaç kulanılmaktadır. Antibiyotikler, koruyucu ve sağıtıcı amaç dışında verimliliğin sürdürülmesi amacıyla da kulanıldığı bilinmektedir . 1930'lu yıllarda ilk denenen antimikrobiyel ajan olan Sülfonilamid daha sonra ABD'de furunkulozis'in sağaltımında kullanılmaya başlanmıştır. Balıklarda toksik olduğu anlaşılan Sülfonilamidler 1970'li yıllarda balık terapotiği olarak gündemdeki yerini almıştır.

ABD'deki bu uygulama kısa zamanda Avrupa'ya yayılırken, ABD'de yapılan araştırmalar potansiyel sulfonamidler üzerinde yoğunlaşmış ancak balıklarda kullanım için yasal izni 1985'te verilmiştir (Alderman, 1988; Okamoto, 1992; Smith, 2002).

Sulfonamidlere karşı dirençli bakterilerin görülmesinden sonra kloramfenikol kulanılmış ancak kloramfenikol'ün yılan balıklarında eritropoezis üzerine olumsuz etkisinin bulunduğunun anlaşılmasından sonra ABD'de kullanımı azalmış bunun yerini daha ucuz olan tetrasiklinlere, özellikle oksitetrasiklin HCL'ye bırakmıştır.

Oksitetrasiklin HCL son yıllarda deniz ve akvaryum balıklarının bakteriyel hastalıklarının sağaltımında dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (Benbrook, 2002; Miranda and Zemelman) Nitekim, bu maddelerin kullanıma girmelerini izleyen yıllar içinde, sağaltıcı etkilerinin yanında özellikle koruyucu ve gelişmeyi hızlandırıcı olarak da yaygın kullanılmaları, insan ve hayvanlarda hastalık yapıcı bakteri türlerinin dirençli suşlarının oluşmasına neden olarak, halk sağlığı açısından büyük risk oluşturmuş, böylece başlangıçtaki etkinliklerini yitirerek büyük ölçüde

kullanım ömrünü tamamlamak zorunda kalmışlardır. Bir çok hastalığın sağaltımı veya oluşumunun engellenmesi amacıyla kullanılan ilaçlarla yeterince başarı sağlanamaması; dirençli bakterilere karşı etkili olabilecek ilaçların araştırılması-geliştirilmesi gereğine yol açmıştır.

Nitrofuran türevi olan nîfurpurinol ise balıklarda özellikle Myxobacteri'lerin neden olduğu enfeksiyonların sağaltımında başarılı bulunmasına karşın, yaygın olarak kullanılmadığı bildirilmiştir (MacMillan, 2001; Benbrook, 2002).

Su ürünlerinde ilaç kullanımına bağlı olarak antibiyotiklerin vücutta metabolitleri veya parçalanma ürünleri kalıntı olarak birikmektedir. Bu nedenle ilaçların kullanımı ve su ürünlerindeki ilaç kalıntı limitleri yasal düzenlemelerle belirlenmiş olup, ilaçların yasal olmayan şekilde kullanımında su ürünlerinin tüketimine bağlı olarak insanlar, ilaç uygulanan canlılar ve çevre üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır.

SU ÜRÜNLERİNDE ANTİBİYOTİK KULANIMI

Akuakültürde ilaçlar; ilaç içeren yemlerle ve terapötik banyo uygulamaları şeklinde kulanılmaktadır.

TÜRKİYE'DE RUHSATLI ANTİBİYOTİKLER

Veteriner ilaçları: Su ürünleri yetiştiriciliği için özel olarak tasarlanmış antibiyotikler mevcut olduğu gibi veterinerlik ve diğer alanlar için geliştirilen yetkili ürünler de kullanılmaktadır. 22.05.2012 tarihi itibarı ile Türkiye'de ruhsatlandırılmış 34 adet ruhsatlı ilaç bulunmaktadır . Bu ilaçlardan 14 adeti Florfenikol, 9 adeti Sulfadiazin + Trimetoprim , 9 adeti Oksitetrasiklin, 1 adet Amoksisiklin ve1 adetide Oksoolinikasit etken maddesini içermektedir. Kullanilan bu antibiyotikler genelde oral ve immersion şeklinde uygulanmaktadır.

ANTİBİYOTİK KALINTI ANALİZLERİ:

ANTİBİYOTİKLER

ANTİBİYOTİKLERİN TANIMI

Bakterilerin çoğalmasını engelleyen ya da bakterileri öldüren biyolojik kaynaklı ya da sentetik olarak elde edilen maddelere **antibiyotik** denir. Antibiyotikler insanların, hayvanların ve bitkilerin enfeksiyöz hastalıklarının tedavisinde kullanılan kimyasal ajanlarda olduğu gibi konakçı içinde güvenilir derecede toksik etkilere sahip değildir (FAO, 2005).

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Antibiyotikler başlıca beş mekanizma ile antimikrobiyal etki gösterirler:

1. Hücre duvarı sentezini durdurma
2. Hücre zarı işlevini bozma
3. Mikroorganizmanın protein sentezini bozma
4. Mikroorganizmanın nükleik asit sentezini inhibe etme
5. Antimetabolik etki

BÜYÜMEYİ DESTEKLEYİCİLER

Antibiyotikler subklinik patojen mikroorganizmaların popülasyonlarının yok edilmesini sağlarlar. Bu metabolik engellerin ortadan kaldırılması gıda üretiminde besinlerin daha verimli kullanılmasına olanak sağlar. Antibiyotikler, bağırsak iç yüzeyinin tahriş olmasını engelleyerek ve mukozal tabakanın incelmesi vasıtası ile bağırsaktan besin maddelerinin emilimini arttırır. İntestinal bakteriler pankreatik enzimleri inaktive eder ve alınan proteinleri amonyak ve biyolojik aminlerin üretimi ile metabolize eder. Antibiyotikler bu aktiviteleri inhibe ederler ve alınan proteinin sindirebilirliğini artırırlar.

SU ÜRÜNLERİ YETİŞTİRİCİLİĞİNDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER

Tetrasiklinler: Klortetrasiklin, doksosilin, oksitetrasiklin tetrasiklin grubu antibiyotiklerdendir. Bazı anaerobikleride içeren gram negatif ve gram pozitiflere karşın geniş spektrumda etkindir.

Makrolidler: Eritromisin (*Streptomyces Erithreus*) ve türevleri; Klaritromisin, Azitromisin, Roksitromisin, Diritromisin, Fluritromisin,Troleandomisin, Spiramisin, Rozaromisin, Jozamisin makrolid grubu antibiyotiklerdir. *Staphylococcus* ve *Streptococcus* gibi türleri içeren gram pozitiflere karşı etkindir.

Sülfonamidler: Sülfaklorpiridazin, sülfadimetoksin, sülfametazin, sülfanamid, süfakuinokzalin, sülfatiazol sülfonamid grubu antibiyotiklerdir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olup, gram pozitifler ve gram negatifler ve *Coccidios* gibi protozoaların inhibisyonunda kullanılmaktadırlar.

Kinolonlar: Flemekuin,sarofloksasilin, okzolinik asit, enrofloksasilin ve meteboliti siprofloksasin kinolon grubu antibiyotiklerdendir. Kinolonlar geniş spektruma sahip antibiyotiklerdendir.

Amfenikol : Tiyamfenikol ve Florfenikol bu grupta yer alır.

Penisilin : Amoksisilin

SU ÜRÜNLERİ YETİŞTİRİCİLİĞİNDE KULLANILAN RUHSATLI ANTİBİYOTİKLER

22.05.2012 tarihi itibariyle 14 adet Florfenikol, 9 adet Sulfanamid, 9 adet Tetrasiklin, 1adet Amoksisilin ve 1 adet Oksolinikasit etken maddesi içeren toplam 34 adet su ürünlerinde kulanılmak üzere ruhsatlandırılmış ilaç mevcuttur.

İLAÇ KALINTISI KAVRAMI ve ETKİLERİ

KALINTI

Hayvanlarda hastalıkların sağaltımı, önlenmesi ve kontrolü ile gelişmenin hızlandırılması amacıyla doğrudan veya yem ya da suya katılarak uygulanan ilaç ve diğer kimyasal maddelerin kullanılmalarını takiben hayvanın doku ve organlarında biriken veya depolanan değişmemiş, metabolitleri, parçalanma ürünleri, serbest veya bağlı haldeki ilaç ya da kimyasal madde miktarı kalıntı olarak tanımlanır. Doku ve organlardaki tolerans düzeyinin üzerindeki tüm kalıntılar toksikolojik önem taşırlar ve tehlikeli kabul edilirler.

Antibiyotik Kalıntıları; Dirençli suşların ortaya çıkmasına, insan sağlığı üzerinde alerjiden kansere kadar oluşan olumsuzluklara ve endüstri üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

Su ürünleri yetiştiriciliğinde veteriner ilaçların kullanımını sonucu doğal faunada ilaç kalıntılarının birikimiyle sonuçlanabilmektedir. Veteriner ilaç kalıntıları sucul ekosistem içersinde sedimentte mikro fauna üzerinde de etkiye sahiptir. Sucul ekosistemdeki mikro fauna organik madde döngüsünü sağlamaktadır. Sucul ekosistem içerisindeki oksijen tüketimi, amonyak ve sülfat üretimi mikrobiyal aktiviteye bağlıdır. Veteriner ilaç kalıntılarının sedimentte birikimi mikrobiyal aktiviteyi inhibe ederek organik madde döngüsünü kısıtlar.

ÜLKEMİZDE SU ÜRÜNLERİNDE ATILIM SÜRESİ

Su ürünleri yetiştiricilik sektöründe kullanılan maddelerin normalde vücuttan atılım süresi su sıcaklığına ve maddenin özelliğine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, atım süresi =500 °C / gün olarak değerlendirilmelidir. Yani, alınan bir maddenin vücutta kalıntısı (rezidü) su sıcaklığı ile doğru orantılı olup 10°C su sıcaklığında 500/10=50 gündür.

KALINTILARIN İZLENMESİ

KALINTI İZLEME PLANLARININ UYGULANMASI İLE İLGİLİ MEVZUAT

5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu, kalıntı izleme programlarında esas alınan Kanun'dur. Kanunun 21., 22., 23., 24., 25., 26., 31., 32., 34., Maddeleri kalıntı limitlerinin aşılması durumunda geri izleme çalışmalarının yürütülmesini sağlayan Kanun maddeleridir. Kalıntı izleme programlarında Kanun'un 37., 40. ve 41. Maddeleri uygulanan yaptırımların yasal dayanağıdır. Diğer mevzuat isimleri aşağıda belirtilmiştir.

- Canlı Hayvanlar Ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler İle Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik (RG: 17.12.2011 / 28145),

- Gıda ve Yemin Resmi Kontrollerine Dair Yönetmelik (RG: 17.12.2011 / 28145),
- Yemlerin Resmî Kontrolü İçin Numune Alma ve Analiz Metotlarına Dair Yönetmelik (RG: 27.12.2011 / 28155),
- Hayvansal Gıdalar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği (RG: 27.12.2011 / 28155),
- Hayvansal Gıdaların Resmi Kontrollerine İlişkin Özel Kuralları Belirleyen Yönetmelik (RG: 17.12.2011 / 28145),
- Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü Kuruluş ve Görev Esaslarına Dair Yönetmelik (RG: 14.01.2009 / 27110),
- Yurt İçinde Canlı Hayvan ve Hayvansal Ürünlerin Nakilleri Hakkında Yönetmelik (RG: 17.12.2011 / 28145),
- Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği (RG: 29.12.2011/ 28157)
- 2012/9 sayılı Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Birincil Ürün ve Etlerde Kalıntı İzleme Genelgesi,
- Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Veteriner İlaçlarına Ait Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/20) (RG 29.04.2011/27919 Mükerrer).
- 2002/68 sayılı **Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasak Olan Maddeler Hakkında Tebliğ.**
- 2002/66 sayılı Yem Katkı ve Premikslerin Üretimi, İthalatı, İhracatı, Satışı ve Kullanımı Hakkında Tebliğ (2005,2006,2007 yıllarında revize edilmiştir).
- 2005/3 sayılı **Yemlerde İstenmeyen Maddeler Hakkında Tebliğ (2008 ve 2010 yıllarında revize edilmiştir).**
- AB mevzuatı (96/23/EC ve 96/22/EC sayılı Konsey Direktifleri ile 98/179/EC sayılı Konsey Kararı) ile uyumlaştırılması tamamlanmış Türk Mevzuatı esas alınmaktadır.

Su ürünleri yetiştiricilik çiftlikleri veteriner ilaç kullanımının nasıl yapılacağı, kimin yapacağı, ilaç uygulanan su ürünlerinin nasıl belirleneceği gibi konuları kapsayan veteriner ilaç uygulama prosedürlerini bulunmalıdır.

Yemlere yem katkı maddesi olarak antibiyotikler ve ilaç niteliğindeki maddelerin katılması yasaktır. Yetiştiricilerin hayvanlarında herhangi bir hastalık görülmesi durumunda, tedavide kullanılacak ilacın yemle birlikte hayvanlara verilmesinin gerekmesi durumunda, veteriner hekim reçetesi ile ancak Bakanlıktan onay almış yem fabrikalarında üretilebilmesine müsaade edilmiştir.

İLAÇ UYGULAMALARI DEĞERLENDİRİLMESİ

Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Veteriner İlaçlarına Ait Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/20) a göre ilaç kulanımı ve sonuçları değerlendirilir.

İzin verilen Maddeler: Analiz performans limitleri MRL karşılamak zorundadır.

Yasaklı Maddeler: Kloramfenikol ve nitrofuranlar yasaklıdır.

İZMİR/BORNOVA VETERİNER KONTROL ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
ANTİBİYOTİK KALINTI LABORATUVARI
2006 - 2012 YILLARI ARASINDA GELEN SU ÜRÜNLERİ ANALİZLERİ

YIL GURUP		2006-Özel	2006-KİP	2007-Özel	2007- KİP	2008-Özel	2008-KİP	2009-Özel	2009-KİP	2010-Özel	2010- KİP	2011-Özel	2011- KİP	2012-Özel	2012-KİP	TOPLAM
TC	Num.Sayısı	64	66	69	192	80	157	50	129	41	49	26	20	15	0	958
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	1 (OTC)	0	1 (OTC)	6 (DC)	0	0	3 (OTC)	0	0	11
SN	Num.Sayısı	73	75	76	200	82	156	51	84	38	30	26	2	10	2	905
	(+) N. S.	0	0	1 (S.Diazin)	1 (S.Diazin)	0	0	0	0	0	1 (S.Diazin)	0	0	0	0	3
CAP	Num.Sayısı	72	158	78	109	80	63	48	51	34	11	23	1	10	0	738
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KNL	Num.Sayısı	0	0	0	1	0	91	15	151	19	151	12	164	22	22	648
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	2 (Enrf)	0	1 (Enrf)	3 (Enrf)	6 (Enrf+Cipr)	0	4 (Enrf+Cipr)	0	0	16
MKR	Num.Sayısı	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4	0	9	13	30
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BL	Num.Sayısı	0	0	1	0	0	0	3	41	3	57	8	59	10	14	196
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FF	Num.Sayısı	0	0	0	0	0	0	5	62	5	74	8	80	16	23	273
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NFR	Num.Sayısı	0	0	23	17	72	16	44	0	29	0	19	0	2	0	222
	(+) N. S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(+) N. S. * Pozitif numune

Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Toksikoloji laboratuarında yapılan 3962 analizde 16 numunede Enrofloxacin, 10 numunede Ciprofloxacin, 10 Enrofloxacin + Ciprofloxacin numunede, 6 numunede Doksisiklin, 5 numunede Oksitetrasiklin, 3 numunede Sulfadiazin olmak üzere 50 adet numunede yasal limitlerin üstünde kalıntıya raslanmıştır.

Tablo : *Kalıntı İzleme Planında İzlenen Antibiyotikler ve Karar Limitleri*

GURUP	BİLEŞİK	KARAR LİMİTİ (uygun olmayan sonuç kararı vermek için limit değer) [**µg/Kg]**
Nitrofuran	AOZ	Varlığın Teidi
	AMOZ	Varlığın Teidi
	AHD	Varlığın Teidi
	SEM	Varlığın Teidi
Amfenikol	KLORAMFENİKOL	Varlığın Teidi
	Florfenicol	>1000
Sulfanamid	Sulfakloropridazin	Toplam >100
	Sülfametazin	
	Sülfametaksazol	
	Sulfamerazin	
	Sülfadimektoksin	
	Sülfadiazin	
	Sulfatiazol	
Tetrasiklin	Oksitetrasiklin	>100
	Tetrasiklin	>100
	Klortetrasiklin	>100
	Doksisiklin	>100
Kinolon	Siprofloksasin	toplamı >100
	Danofloksasin	
	Marbofloksasin	>100
	Sarafloksasin	Varlığının teyidi
	Difloksasin	Salmonidae için >30 Diğerleri için varlığının teyidi
	Nalidilikasit	>300,
	Flumekuin	>600
	Oksolinik asit	>100
Betalaktam	Ampisilin	>50
	Amoksasilin	>50
	Nafsilin	Varlığının teyidi
Makrolit	Tilosin	>100
	Eritromisin	>200

İLAÇ UYGULAMALARINDA DİKATE ALINMASI GEREKEN HUSUSLAR

Çiftlikte kullanılan ilaçlar ve diğer maddeler kapalı ve kilitli bir yerde muhafaza edilmelidir.

Bu ilaç ve maddelerin ambalajı üzerinde mutlaka ilaç etken madde adı, kullanım amacı, son kullanım tarihi gibi mevzuatla belirlenmiş, yazılması zorunlu olan bilgileri içeren bir etiket bulunmalıdır. Etiketsiz ve ruhsatsız ilaç ve kimyasalların çiftlikte ve kuluçkahanelerde kullanılması ve bulundurulması yasaktır.

Kullanımı yasaklanmış ve o türde kullanımına izin verilmeyen farmakolojik maddelerin her ne suretle olursa olsun bulundurulmamalı ve kullanılmamalıdır. Kullanımı serbest olan ve ruhsatlandırılmış ilaçların kullanımlarında, kesinlikle verilen doz miktarı, veteriner hekim tarafından tavsiye edilen dozun üzerinde veya kullanım şekli dışında olmamalıdır.

Su ürünleri yetiştiricilik çiftlikleri veteriner ilaç kullanımının nasıl yapılacağı, kimin yapacağı, ilaç uygulanan su ürünlerinin nasıl belirleneceği gibi konuları kapsayan veteriner ilaç uygulama prosedürlerini bulunmalıdır.

Yemlere yem katkı maddesi olarak antibiyotikler ve ilaç niteliğindeki maddelerin katılması yasaktır. Yetiştiricilerin hayvanlarında herhangi bir hastalık görülmesi durumunda, tedavide kullanılacak ilacın yemle birlikte hayvanlara verilmesinin gerekmesi durumunda, veteriner hekim reçetesi ile ancak Bakanlıktan onay almış yem fabrikalarında üretilmesine izin verilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü (2012) *Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Birincil Ürünlerde Kalıntı İzleme Genelgesi*. Genelge No: 2012 /09.
2. Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü (2011) *Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Veteriner İlaçlarına Ait Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması*

ve Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi Hakkında Tebliğ. Tebliğ No: 2011/20.

3. Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü (2011) *Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği* (RG: 29.12.2011/ 28157).

4. Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü (2012) *Ruhsatlı Veteriner Tıbbi Ürünler Listesi.* Erişim: http://www.gkgm.gov.tr/vtu/. Erişim Tarihi: 10.07.2012.

5. Şenyuva, H., Gilbert J. (2008) *Hayvansal Gıda Maddelerinde Veteriner İlaç Kalıntılarının Taranması*. Hayvansal Gıda Maddelerinde Antibiyotik Kalıntıları, Hormon ve Anabolizan Kalıntıları, Mikotoksinler, Amino Asitler, B Grubu Vitaminler ve Salmonella. 08-09.10.2008, İZMİR.

6. Türkiye İstatistik Kurumu (2011) *Su ürünleri üretim miktarı*. Erişim: http://www.tuik.gov.tr/HbGetir.do?id=10863&tb_id=1 Erişim Tarihi: 10.07.2012.

7. Uysaler, R. (2007) *Su Ürünlerinde Yetiştiriçiliğinde Veteriner İlaç Kalıntısı*. Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi.

TOPLUM KAYNAKLI SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA BİLİNÇLİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Doç.Dr. Nurettin ERBEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımının genel ilkeleri;

1. Viral enfeksiyonların tedavisi için antibiyotik kullanılmamalı
2. Antibiyotik kullanım endikasyonu olduğunda, mevcut hastalığa etkili, en dar spektrumlu, az yan etkili ve düşük maliyetli olan antibiyotik kullanılmalı,
3. Uygun doz ve süre kullanılmalı

Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde bu ilkelerin uygulanmasına uyum halen yetersizdir. Soğuk algınlığı tablosu ile başvuran hastaların büyük kısmına antibiyotik verilmektedir. Aynı şekilde birçok bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları için ilk basamak tedavi olarak penisilin V veya amoksisilin gibi dar spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı yeterli iken daha geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmektedir.

Bilinçli antibiyotik kullanımı; dirençli organizmaların gelişimini geciktirme, ulusal reçete maliyetlerini azaltma ve antibiyotik yan etkilerini azaltma gibi avantajlar sağlayacaktır.

SOĞUK ALGINLIĞI

Soğuk algınlığı(Common cold) terimi, çeşitli viral patojenlerin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır. 20. yüzyılın başına kadar bu tablonun soğuk havaya maruz kalma ile ilişkili olduğu düşünülerek bu şekilde adlandırılmıştır. Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insandan insana bulaştığı fark edilmiştir. Hücre kültür sistemleri geliştikten sonra hastalardan viral etkenler izole

edilerek hastalık tamamen aydınlatılmıştır.

Soğuk algınlığı, üst solunum yollarını tutan kendini sınırlayan hafif bir enfeksiyondur. Fakat iş gücü kaybı ve tedavi maliyeti açısından ciddi ekonomik yüke neden olur. ABD'de yılda yaklaşık 21 milyon okul günü, 20 milyon iş günü kaybına neden olur. Soğuk algınlığı, ABD'de yılda 110 milyon poliklinik muayenesi ve 3 milyar doların üzerinde ilaçla tedavi masrafına neden olmaktadır.

Tüm olguların yaklaşık yarısı rhinovirus tarafından oluşturulur ve onu influenza virus (% 25-30), coronavirus (% 10-15), adenovirus (% 5-10), parainfluenza virus (% 5), respiratory syncytial virus (% 5) ve metapneumovirus (% 5) takip eder.

Okul öncesi çocukluk çağında ortalama insidansı yılda 5-7 kezdir. Çocukların %10-15'i yılda 12 kez veya daha fazla soğuk algınlığı geçirirler. Yaşla görülme sıklığı azalır ve erişkin yaşta yılda 2-3 atağa kadar düşer.

İlk semptom boğazda ağrı ve gıcık hissidir. Bunu hemen burun tıkanıklığı ve akıntısı izler. Boğaz ağrısı genelde çabuk iyileşir ve hastalığın üçüncü gününde burun ile ilgili semptomlar ön plana geçer. Öksürük olguların %30'unda görülür ve burun semptomlarının başlangıcından sonra görülür. İnfluenza, RSV ve adenovirus enfeksiyonlarında ateş daha belirgindir. Semptomlar genelde bir hafta sürer. Fakat 3 haftaya kadar uzayabilir.

Pek çok randomize, plasebo kontrollü çalışmada soğuk algınlığı tedavisinde antibiyotik kullanımının yararı olmadığı gösterilmiştir. Soğuk algınlığında antibiyotik tedavisinin hastalık süresini kısaltmadığı ve bakteriyel sinüzit gelişini engellemediği görülmüştür. Sarı, yeşil pürülan akıntısı olan soğuk algınlığı hastaları, antibiyotik tedavisinden yarar görmemektedir. Bu bilgilere rağmen hekimlerin bu hastaların %52'sine antibiyotik reçete ettiği görülmüştür. Bir çalışmada ABD'de soğuk algınlığı için reçete edilen antibiyotiklerin, tüm ayaktan reçete edilen antibiyotiklerin %10'unu oluşturduğu görülmüştür.

AKUT TONSİLLOFARENJİT

Akut tonsillofarenjitin başlıca etkenleri viruslardır. Başta rhinovirus olmak üzere adenovirus, coronavirus, parainfluenza virus, influenza virusu, herpes simpleks virus, coxsackievirus, Epstein-Barr virus ve cytomegalovirus tonsillofarenjit tablosuna neden olabilmektedirler. Bakteriyel etkenler ise A grubu β-hemolitik streptokoklar(AGBHS)(Streptococcus pyogenes), C grubu α-hemolitik streptokoklar, Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphteriae, Arcanobacterium haemolyticum, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Treponema pallidum türleridir. Bunların içinde en sık görüleni AGBHS'dur. Akut tonsillofarenjitlerde; çocuk hastaların % 20-30'unda, erişkin hastaların ise yaklasık % 5-15'inde etyolojiden AGBHS'lar sorumludur.

Streptokoksik farenjit, genellikle 5-15 yaş grubu arasında görülür. Ani başlangıçlı boğaz ağrısı, ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı yakınmaları vardır. Fizik muayenede tonsillofarengial inflamasyon, tonsiller üzerinde yamalı sarı-gri eksuda ve hassas ön servikal lenf nodları saptanabilir. Kızıl benzeri döküntü görülebilir. Tonsillofarenjitle birlikte ses kısıklığı, burun akıntısı, konjunktivit ve öksürük olması viral etyolojiyi düşündürür.

Burun akıntısı, öksürük, oral ülser ve kısık ses gibi bariz viral enfeksiyon göstergeleri olmayan olgularda, AGBHS ve viral enfeksiyon ayrımında hızlı antijen tanı testi (HATT) yapılmalı ve gerekirse kültür de yapılmalıdır. Çocuk ve adolesanlarda, HATT negatif sonuçlandığında boğaz kültürü yapılmalıdır. Pozitif HATT sonucunu kültür ile doğrulamaya gerek yoktur. Erişkin hastalarda HATT negatif sonuçlandığında rutin kültür yapmaya gerek yoktur. Çünkü erişkinlerde AGBHS farenjiti görülme sıklığı düşüktür ve AGBHS'a bağlı gelişen ARA oldukça nadirdir. Anti streptokokal antikor titresi ölçülmesi, akut farenjit tanısında geçmiş dönemlerdeki önerilerin aksine rutin olarak önerilmemektedir.

3 yaş altı çocuklarda streptokokal farenjit insidansı ve akut romatizmal ateş nadir olduğundan AGBHS farenjiti için tanı testi yapma endikasyonu yoktur. AGBHS için risk taşıyan seçilmiş olgularda 3 yaş altı çocuklarda tanı testleri yapılabilir. Örneğin büyük kardeşi AGBHS enfeksiyonu geçiren çocuklara yapılabilir. AGBHS farenjit geçiren hasta ile aynı evde kalan kişilere eğer herhangi bir yakınma yoksa rutin test yapmaya ve tedavi vermeye gerek yoktur.

AGBHS'ların neden olduğu tonsillofarenjitte tedavinin amaçları; ARA gelişimini önlemek, süpüratif komplikasyonları önlemek, klinik iyileşmeyi hızlandırmak ve bulaş sonrası yeni olguların ortaya çıkışını engellemektir. AGBHS faranjiti olan hastalar dar spektrumlu, az yan etkili ve düşük maliyetli olan bir antibiyotik ile uygun doz ve süre tedavi edilmelidir. AGBHS tonsillofarenjitlerinin tedavisinde penisilin ilk seçenektir. Akut romatizmal ateşi önlediği gösterilmiş tek antibiyotiktir. Bu amaçla penisilin V, çocuklarda günde iki veya 3 kez 250 mg; adolesan ve yetişkinlerde ise 250 mg günde 4 kez veya 500 mg günde iki kez 10 gün süre ile verilir. Benzatin penisilin G tedavisi de yine ilk seçenek seçenektir ve 27 kg altındaki çocuklara 600 000 U; 27 kg üstü hastalara ise 1 200 000 U tek doz intramusküler olarak uygulanır. Alternatif olarak amoksisilin 50 mg/kg (en fazla 1000 mg) bir kez veya 25 mg/kg (en fazla 500 mg) günde iki kez oral verilir. Penisilin alerjisi olan kişilerde AGBHS farenjit tedavisinde birinci kuşak oral sefalosporinler (anafilaktik alerjisi olmayanlar için), klindamisin, azitromisin ya da klaritromisin önerilir. Azitromisin ve klaritromisin kullanımı için bölgesel direnç olmadığı iyi bilinmelidir.

AGBHS taşıyıcılarının yakın temas ile AGBHS yaymaları olası değildir ve bu kişilerde AGBHS'a bağlı süpüratif ve veya non-süpüratif komplikasyonlar gelişmediğinden taşıyıcılık için tedavi önerilmez.

SİNÜZİT

Sinüzit, paranazal sinüslerin mukozasının enfeksiyonudur, ama tek

başına sinüzit olma olasılığı çok düşüktür. Sıklıkla burun mukozasının enfeksiyonu ile birliktedir. Bundan dolayı da rinosinüzit deyimi hastalığı daha doğru tanımlar.

Rinosinüzit hastane dışında en sık tanısı konulan 10 hastalıktan biri olup, en sık antibiyotik yazılan hastalıklar içinde ise 5. sırada yer alır. Çoğunlukla bir bakteriyel enfeksiyon olarak düşünülmesine ve sıklıkla antibiyotiklerle tedavi edilmesine karşın, akut sinüzit olguların çoğunda viral etkenlerle ortaya çıkar. Çoğu hastada antibiyotik tedavisine gerek duyulmaksızın kendiliğinden iyileşir.

Sinüzitler semptomların süresine göre 3'e ayrılır: Akut sinüzitlerde semptomların devam süresi 4 haftadan kısa iken, subakut sinüzitte bu süre 4-12 hafta, kronik sinüzitte ise 12 haftadan daha uzundur. Akut sinüzit ayaktan tedavi edilebilirken, subakut ve kronik sinüzit için cerrahi müdahale gerekebilir. Akut sinuzitte en sık maksiller ve etmoid sinüs tutulur. En sık etkenler *S. pneumoniae*, *H. influenza, M .catarrhalis* bakterileridir. Tabloya anaerobik bakterilerde neden olabilir.

Bakteriyel sinüzit ile viral sinüziti klinik bulgularla ayırt etmek zordur. Aşağıdaki üç klinikten birinin olması bakteriyel sinüzit lehine tanı koymayı kolaylaştırır. 1. Akut sinüzit tablosu başladıktan sonra 10 gün süre ile bulguların devam etmesi ve süreçte iyileşme bulgularının olmaması. 2. Başlangıç tablosuna ciddi semptom veya ciddi bulguların (≥39º C ateş) eşlik etmesi veya pürülan burun akıntısı veya en az 3-4 gün süren fasial ağrı 3. Başlangıç tablosunu oluşturan tipik viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları iyileşirken yeni ateş, baş ağrısı, burun akıntısı ile karakterize kötüleşme bulgularının ortaya çıkması.

Bakteriyel sinüzit tanısı konulduktan hemen sonra ampirik antimikrobiyal tedavi başlanılmalıdır. Eğer etyolojide dirençli mikroorganizma riski yoksa amoksisilin-klavulanat ampirik antimikrobiyal tedavide ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Klaritromisin ve azitromisin gibi makrolidler S. pneumoniae'a karşı yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik tedavi

için tavsiye edilmez. Yine aynı şekilde trimetoprim-sulfametoksazolde yüksek düzeyde S. pneumoniae ve *H. influenzae* direnci olduğundan tedavide tercih edilmez. Doksisiklin başlangıç ampirik antimikrobiyal tedavide amoksisilin klavulanata alternatif bir rejim olarak kullanılabilir. İkinci ve üçüncü kuşak oral sefalosporinlerin artık ampirik monoterapide değişen S. pneumoniae direnç oranları nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir. Doksisiklin (çocuk hastalar için uygun değil) veya solunum yolu fluorokinolonları (levofloksasin veya moksifloksasin), penisilin alerjisi olanlarda ampirik antimikrobiyal tedavide kullanılabilir. Yine çocuklar için penisilin alerjisi durumunda klindamisin ile sefiksim veya sefpodoksim kombinasyonu kullanılabilir. Akut sinuzitte önerilen tedavi süresi erişkinlerde 5-7 gün iken, çocuklarda 10-14 gündür.

Hastalarda 72 saatlik ampirik antimikrobiyal tedavi sonrası, klinik iyileşme olmaz veya kötüleşirse; dirençli mikroorganizma olasılığı, nonenfeksiyöz etyoloji ve yapısal anormallik açısından değerlendirilmelidir.

AKUT OTİTİS MEDİA

Akut otitis media(AOM) orta kulağın süpüratif enfeksiyonudur. Her yaş görülebilir fakat esas olarak çocukluk döneminde görülür. Çocukların %85'i üç yaşına kadar en az bir kez otitis media atağı geçirir. AOM ile en sık ilişkili olan viruslar respiratory syncytial virus, influenza virusları, parainfluenza virusları, rhinovirus ve adenovirustur. AOM'da en sık etken S. pneumoniae'dir. Bunu H. influenzae ve M. catarrhalis takip eder. Bu üç mikroorganizma bakteriyel etyolojisi olan bütün AOM olgularının %95'den fazlasından sorumludur. Viral otitis mediada inflamasyon yoktur ve effüzyonlu otitis media olarak adlandırılır. Effüzyonlu otitis mediada ana semptom işitme kaybıdır. Effüzyonlu otitis media, ateş ve sistemik bulguların olmaması, pürülan akıntının olmaması ve işitme kaybı varlığı ile bakteriyel otitis mediadan ayırılır. Viral enfeksiyonlar yaklaşık 7 gün kadar sürmekte ve bu sürecin sonunda kendiliğinden iyileşmektedir. Bu dönemde hastalarda antibiyotik tedavisinin bir faydası yoktur.

AOM'da antibiyotik tedavisi, sistemik semptomları olan çocuklara, ciddi semptomları veya bileteral OM olan 3 yaş altı çocuklara ve 6 aydan küçük çocuklara verilmelidir. Tedavide 5 günlük amoksisilin tedavisi yeterlidir.

EPİGLOTTİT, LARENJİT, LARİNGOTRAKEOBRONŞİT

Kord vokal ve altındaki yapıların enfeksiyonları larenjit, larengotrakeit ve laringotrakeobronşit, vokal kortların üstündeki yapıların enfeksiyonları epiglottit olarak adlandırılır. Akut viral laringotrakeobronşit krubun en sık görülen şeklidir. Larenjit, laringotrakeit ve laringotrakeobronşit etkeni sıklıkla viruslardır. Solunum yolu viruslarının tümü larenjit etyolojisinde yer almaktadır. Parainfluenza, influenza ve rinovirus larenjitli hastalarda en çok gösterilen viruslardır. Akut larenjit ses kısıklığı ve havlar tarzda öksürükle karakterizedir. Tablo ilerleyip solunum sıkıntısına neden olabilir.

Akut epiglottit geçiren hasta; ateş, boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü tablosu ile başvurur. Kruplu hastalardan farkı öksürük görülmez. Tanı, larengoskopi sırasında epiglotta hiperemi ve ödem saptanması ile konur. Etken çocuk ve erişkinlerde çoğunlukla H. influenzae tip B, S. pyogenes, S. pneumoniae ve S. aureus'tur. Epiglottit tanısı konulduğunda, hava yolu sağlama alındıktan sonra, H. influenzae'daki amoksisilin direnci oranı da göz önünde bulundurularak, seftriakson, sefotaksim veya ampisilin/sulbaktam tedavisi başlanılmalıdır. Krupta etkenler viral olduğundan antibiyotik tedavisinin yeri yoktur.

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİLER

Toplum kökenli pnömoniler (TKP), poliklinik başvurularının, tedavi giderlerinin, okul ve iş günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. Pnömoni tedavisindeki gecikmenin morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilindiğinden özellikle yaşlı haslarda tedavi hemen başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi, olası etken mikroorganizmalara ve onların direnç paternlerine göre seçilmelidir.

TKP tanısı alan hastalar, doğru ampirik antibiyotik tedavisi seçimi ve hastanın hastaneye yatış endikasyonu için gruplara ayrılmaktadır. Gruplamada göz önüne alınan başlıca ölçütler; yaş, hastaneye yatırılma gereksinimi, eşlik eden başka bir hastalığın varlığı, pnömoninin şiddeti ve belirli patojenlere karşı yatkınlık durumudur.

TKP olguları karşısında verilmesi gereken ilk karar, hastanın hastaneye yatırılmasının gerekip gerekmediğidir. Bu kararı vermek yüksek riskli hastaların da tanınmasını kolaylaştıracaktır. Birçok tedavi rehberinde, bu konuda CURB-65 ve PSI (Pneumonia severity index) indeksleri önerilmektedir. CURB-65, mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmek için tanımlanmış bir puanlama sistemidir. PSI indeksi gereksiz hastane yatışlarını önlemeyi amaçlayan bir skorlama sistemidir

CURB-65 veya PSI indeksine göre hastaneye yatışı gerekmeyen olgular (Grup I) ayakta takip ve tedavi edilebilir. Bunun dışında kalan, yani CURB-65 skoru ≥2 veya PSI puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların (Grup II ve III), tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Hastaneye yatırılan olgulardan yoğun bakım desteği gerektirenler (Grup III) yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidirler.

Hastaneye yatışı gerekmeyen (Grup I) hastalar ayaktan tedavi edilirler. Bu grupta yer alan, ileri yaş, komorbidite gibi değiştirici faktörleri taşımayan hastalarda, başlıca sorumlu patojenler S. pneumoniae, M.pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae ve viruslardır. Ampirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken tipik-atipik pnömoni ayrımı yol gösterici olabilir. Eğer klinik tablo, akut ve gürültülü başlangıç, üşüme titremeyle yükselen ateş, plöretik ağrı, pürülan balgam, lökositoz, polimorf nüveli lökosit hakimiyeti, fizik muayenede konsolidasyon bulguları ve akciğer radyogramında lober tutulum gibi tipik pnömoni bulguları varsa öncelikle pnömokoksik pnömoni düşünülmelidir. Bu olgularda amoksisilin tedavisi ilk seçenek olmalıdır. Sefalosporinler ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Klinik ve radyolojik bulgularla atipik pnömoni düşünülen olgularda veya penisilin alerjisi olan tipik pnömonilerde eritromisin,

klaritromisin, azitromisin, diritromisin veya roksitromisin gibi makrolidler seçilmelidir. Değiştirici faktörlerinden en az birini taşıyan olgularda, diğer patojenlere ilaveten enterik Gram-negatif basillerde etken olabilir. Burada önerilen tedavi 2. kuşak (sefuroksim, sefprozil, sefaklor) veya 3. kuşak (sefiksim, sefditoren) sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (amoksisilin/klavulonat)'dir. Oral tedaviye uyum sorunu varlığında, günde tek doz kullanım avantajı dolayısıyla seftriakson uygun bir seçenek olabilir. Atipik etken düşünülen olgularda tedaviye bir makrolid eklenmelidir. Beta-laktam + makrolid tedavisi planlanan hastalarda, gastrointestinal intolerans riski varsa veya ilaç alerjisi söz konusu ise, tek başına yeni florokinolon (moksifloksasin, levofloksasin veya gemifloksasin) alternatif olabilir. Gram negatif enterik basil enfeksiyonu bakımından risk taşıyan hastalarda, 2. kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç olabileceği dikkate alınmalıdır.

Hastaneye yatış endikasyonu olup, yoğun bakım ihtiyacı olmayan olgularda saptanan sorumlu patojenler S. pneumoniae ve H. influenzae başta olmak üzere, M. pneumoniae, C. pneumoniae, aerop Gram-negatif basiller, anaeroplar, viruslar ve L. pneumophila'dır. Önerilen tedavi seftriakson, seftizoksim, sefodizim, sefotaksim gibi anti-pseudomonal olmayan 3. kuşak sefalosporinler veya ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulonat gibi beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinlerden biridir. Gram negatif enterik basillerin etken olabileceği olgularda 3. kuşak sefalosporinler; anaerobiklerin etken olabileceği olgularda ise beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler tercih edilmelidir. Pseudomonas için risk faktörü taşıyan pnömoni olgularında antipsödomonal antibiyotikler kullanılmalıdır. Bu grup hastalarda, Legionella pnömonisi ve polimikrobial etyoloji olasılığı göz ardı edilemeyeceğinden tedaviye bir makrolid eklenmelidir. Bu hastalarda moksifloksasin veya levofloksasin tedavisi tek başına alternatif olarak kullanılabilir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda tedavi planı hastane yatışı gereken hastalardaki gibidir. Pseudomonas için risk faktörü taşıyan pnömoni olgularında antipsödomonal antibiyotikler kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisine karar vermekte ilk basamak etyolojiyi belirlemeye dayanmaktadır. Viral enfeksiyon ile bakteriyel enfeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Antibiyotik kullanım endikasyonu bulunan bakteriyel enfeksiyonlarda, etkenlerin direnç profili bilinmelidir. Bu etkenlerin direnç profili göz önünde bulundurularak en dar spektrumlu, az yan etkili ve düşük maliyetli olan antibiyotikler kullanılmalıdır. Tedavi gereksiz uzatılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arroll B.Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews.Respir Med. 2005 Mar;99(3):255-61.
2. Burns JE, Hendley JO. Epiglottitis.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 851-854.
3. Caserta MT, Flores AR. Pharyngitis.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 815-821.
4. Caserta MT. Acute Laryngitis.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 823-824.
5. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al.IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):72-112.
6. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al.Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Centers for Disease Control and Prevention. Annals of Internal Medicine 2001;134(6):509-517.
7. Demuri GP, Wald ER. Sinusitis.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 839-849.

8. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al.Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods.Ann Emerg Med. 2001 Jun;37(6):690-697.

9. Hall CB, Mcbride JT. Acute Laryngotracheobronchitis (Croup).In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 825-829.

10. Johnston L. Rational use of antibiotics in respiratory tract infections.S Afr Pharm J 2012;79(4):34-39

11. Klein JO. Otitis Externa, Otitis Media and Mastoiditis.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 831-837.

12. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012 Sep 9.

13. Turner RB. The Common Cold. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 809-813.

BİLİNÇLİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI ve ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ KONULARINDA TOPLUM ve SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA FARKINDALIK OLUŞTURMA ÇALIŞMALARI

Dr. Hüsniye ŞİMŞEK

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı, Sıhhiye / Ankara

Antibiyotiklerin gereksiz ve yanlış kullanımı bakterilerde antibiyotik direncinin gelişmesine yol açmaktadır. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, hastalık, ölüm oranlarının artması ve hastanedeki yatış sürelerinin uzaması ile sonuçlanmaktadır.[1] Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de antibiyotiklere direnç gelişimi son zamanlarda giderek artmış ve önemli bir sorun halini almıştır. Buna karşılık gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak, ülkemizdeki direnç sonuçlarını takip etmek ve gerektiğinde akılcı politikalar üretmek yoluyla direnç oranlarını düşürmek mümkündür.

"Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü (AAFG)" antibiyotiklere karşı direnç kazanımının halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini topluma tanıtmak ve bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda toplumu ve sağlık çalışanlarını bilinçlendirmek amacıyla, Avrupa Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü Merkezi (ECDC) önderliğinde, Avrupa Birliği üye ve aday ülkelerle birlikte her yıl 18 Kasım günü düzenlenen bir etkinliktir.[2,3] **Ülkemizde de 2009 yılından itibaren bu konuda kurumumuz koordinasyonunda bazı etkinlikler düzenlenmektedir.** Bu etkinlikleri;

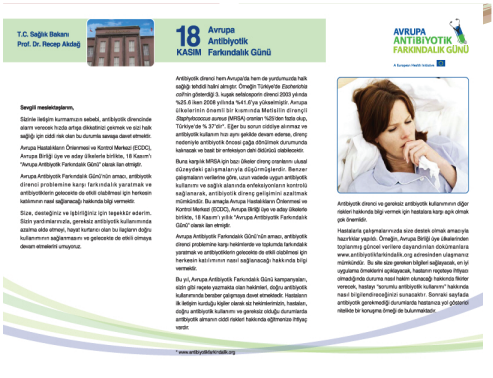
- Halka yönelik
- Birinci basamak hekimlere yönelik
- Hastane çalışanlarına yönelik etkinlikler olarak gruplayabiliriz.

HALKA YÖNELİK ETKİNLİKLER

Basın Toplantısı: Bakanlığımız ve kurumumuz üst düzey temsilcileri, ilgili uzmanlık dernekleri temsilcileri, Türk Eczacılar Birliği temsilcisi, Dünya Sağlık Örgütü Türkiye ofisi temsilcisi vs. katılımıyla 2009 yılından itibaren her yıl aynı tarihlerde konu ile ilgili basın toplantısı düzenlenerek, hem yazılı hem de görsel basında yer alması sağlanmıştır.

Afiş: Konu ile ilgili afişler hazırlanarak, ülke çapında başta toplum sağlığı merkezleri, hastaneler ve okullar olmak üzere tüm kurum ve kuruluşlara asılmak üzere basılıp çoğaltılarak gönderilmiştir.

Özellikle sonbahar aylarında artan viral üst solunum yolu enfeksiyonları



nedeniyle halkın bilinçsiz antibiyotik kullanımını önlemek amacıyla, halka yönelik hazırlanan materyallerde grip ve nezle gibi viral enfeksiyonlarda antibiyotiklerin etkisiz olduğu, bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda doktorların tavsiyesi doğrultusunda kullanılması gerektiği üzerinde durulmuştur.

Bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda TV Kamu Spotları ve online spot filmler hazırlanarak TV kanallarında ve internet sitelerinde bir süre yayınlanması sağlanmıştır.

Yine, bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda çocuklara yönelik hazırlanmış olan bilgi notu Milli Eğitim Bakanlığı'na resmi yazı ile gönderilerek derslerde bu konuya değinilmesi istenmiştir.

Türk Silahlı Kuvvetleri'ne de eğitim amaçlı kullanılmak üzere bilgi notları hazırlanarak gönderilmiştir.

Avrupa Birliği Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ile Health Protection Agency (HPA) işbirliğinde çocuklara ve öğretmenlere yönelik geliştirilmiş olan, enfeksiyon hastalıkları ve antibiyotikler hakkında bilgiler, oyunlar vs. içeren www.e-bug.eu web sitesinin Türkçeye çevirisi sağlanarak kullanımı konusunda eğitim kuruluşları *bilgilendirilmiştir.*[4]

HEKİMLERE YÖNELİK ETKİNLİKLER

Broşür: Hekimlere yönelik konu ile ilgili broşür hazırlanarak, özellikle toplum sağlığı merkezlerinde çalışan hekimler başta olmak üzere antibiyotik reçete eden tüm hekimlere dağıtılması sağlanmıştır.

Web sitesi: Bu konuda oluşturduğumuz www.antibiyotikfarkindalik.org websitesinde halka ve sağlık çalışanlarına yönelik bilgiler, dökümanlar, spot filmler yer almaktadır. Ayrıca bu web sitesinde enfeksiyon hastalıkları ile pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından (aylık dönüşümlü olarak değişerek) bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda meslektaşlarının sorularını yanıtlama imkanı bulunmaktadır. *H*astanelerde enfeksiyon kontrol komiteleri tarafından sağlık çalışanlarına eğitim amaçlı gösterilebilecek bir power-point sunum da yer almaktadır.

Bilimsel toplantılar: İlgili **u**zmanlık dernekleri tarafından bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda çeşitli toplantılar düzenlenmiş ve kendi web sitelerinde konuya yer verilmiştir.

İlgili uzmanlık dernek temsilcilerinin katkılarıyla bilimsel komisyonlar oluşturularak "Üst solunum yolu enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi" ve "Alt solunum yolu enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi" hazırlanmıştır. Bu rehberler birinci basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan aile hekimlerine yönelik olarak web tabanlı uzaktan eğitim modülü şekline getirilmiş ve uygulamaya geçmesi konusunda çalışılmaktadır.

HASTANE ÇALIŞANLARINA YÖNELİK ETKİNLİKLER

Antimikrobiyal direnç ve bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda bilimsel içerikli dökümanlar hazırlanarak; hastanede çalışan hekimler, hastane yöneticileri, hastane eczacıları, hastane antibiyotik kontrol ekibi ve hastane enfeksiyon kontrol ekibine dağıtılması sağlanmıştır. Bunlar broşür, çeşitli bilgi notları, cep kartı şeklinde hatırlatma notları ve hastane yöneticisine mektuptur. Ayrıca cerrahi profilaksi konusunda bir poster hazırlanarak ameliyathanelerin girişine asılmak üzere hastanelere gönderilmiştir.

2011 DÜNYA SAĞLIK GÜNÜ ETKİNLİKLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından her yıl 7 Nisan günü "Dünya Sağlık Günü" olarak farklı temalar belirlenerek kutlanmaktadır. 2011 yılında Dünya Sağlık Günü teması "Antimikrobiyal Direnç" olarak belirlenmiş ve DSÖ Avrupa Ofisi, Türkiye Ofisi, Bakanlığımız ve Kurumumuz organizasyonu ile; Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD), Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC), Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD), Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği (ANKEM) temsilcileri katılımıyla bir panel düzenlenerek, basın notu dağıtılmış ve yazılı/ görsel medyada yer almıştır. 2000 adet afiş basılarak 81 ile dağıtımı sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Antimikrobiyal Direnç ve Önleme Politikaları, ANKEM Derg 2011;25(3):190-195.
2. http://ecdc.europa.eu/en/EAAD/Pages/Home.aspx/
3. www.antibiyotikfarkindalik.org.
4. www.e-bug.eu.

TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA BİLİNÇLİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prof.Dr. Tansu YAMAZHAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları sık rastlanması, çoğunlukla semptoma dayalı tanı konulması, tedavi süresinin kısa olması gibi özellikleri göz önüne alındığında birinci basamak tedavi kurumlarınca kolaylıkla üstesinden gelinebilir bir sağlık problemidir. Ayrıca tanı için semptomların yeterli olması, en sık etken olan patojenin bilinmesi, bu patojenin direnç paterni ile ilgili çalışmaların yapılmış olması bu hastalık grubu için kolay uygulanabilir kılavuzların oluşturulmasına olanak sağlar.

Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olan üriner sistem enfeksiyonlarını komplike-komplike olmayan veya alt üriner sistem (sistit, üretrit)-üst üriner sistem (piyelonefrit, renal abseler) olarak sınıflandırmak mümkündür. Ancak en doğru yaklaşım komplike edici durum (taş, tümör, bağışıklığın baskılandığı diğer durumlar, erkek cinsiyet, üriner sistemin fonksiyonel yada anatomik bozuklukları, sonda varlığı, ürolojik girişim) varlığına göre yapılan sınıflamadır ki tedavi şeklini ve süresini değiştirmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında görülen semptomları kısaca gözden geçirecek olursak komplike olmayan olgularda idrar yaparken yanma, sık idrar yapma isteği, kanlı idrar yapma, supra pubik ağrı iken komplike olan veya enfeksiyonun sistemik hale geldiği kişilerde yüksek ateş, yan ağrısı, kolik benzeri ağrı, bulantı-kusma şikayeti tabloya eklenebilir.

Tanı genellikle basit laboratuar tetkikleri ile konulabilir. Sistemik bulguları olmayan hastalarda idrarda santifürüj edilmeden lökosit sayılması

yardımcıdır. Milimetreküpte 10'un üzerinde lökosit bulunması piyüri olarak tanımlanmaktadır. Sistemik bulguları olan hastalarda hemogram, sedimantasyon ve CRP değerleri de araştırılmalıdır. Hemogramda lökositoz varlığı, sedimantasyon yüksekliği ve CRP artışı daha çok piyelonefrit olgularında görülmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ile komplike olan enfeksiyonlarda idrar kültürü yapılmalıdır (1).

Tedaviye başlarken antibiyotik seçimi üriner sistem enfeksiyonlarına en sık yol açan etkenler ve duyarlılık paternleri doğrultusunda yapılmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık görülen etkenlerin başında bilindiği üzere *Escherichia coli* gelmektedir (%80-90). Bunu *Klebsiella spp, Proteus mirabilis, Pseudomonas spp*, diğer Gram-negatif bakteriler, *Staphylococcus saphrophyticus* ve enterokoklar takip etmektedir. Bölgemizde yapılan çalışmalarda son yıllarda *E.coli* kökenlerinde kinolon direncinin ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) yapımının artmakta olduğu görülmektedir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerinden 2007 yılında gönderilen kültürlerden soyutlanan *E.coli* kökenlerinde (n=1328): GSBL oranı %27, Amikasine %21, Ampisiline %65, Amoksisilin/klavulonata %43, Siprofloksasine %39, Gentamisine %31, Sefuroksime %30, Trimetoprim sülfometoksazole %41, Seftriaksona %21 direnç belirlenmiştir. 2008 yılında İzmir İlindeki merkezlerin katılmış olduğu 4534 olguda kinolonlara %41, amoksisilin klavulonata %42.5, sefotaksime %22.7, kotrimoksazole %45.8 direnç belirlenirken GSBL oranı %20.2'dir (2). Bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde, plazmidlerle direnç aktarımı nedeniyle, kotrimoksazol ve kinolonlarla başarısızlıklar görülmekte, karbapenemler tek seçenek gibi kalmaktadır. Ancak komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler gibi maliyeti yüksek, hospitalizasyon gerektiren geniş spektrumlu antibiyotikler yerine yeni antibiyotik arayışlarına gidilmiştir.

Ülkemizde son yıllarda yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde aminoglikozitlerin halen üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik teda-

visinde önemli yer tuttuğu dikkati çekmektedir (3). Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* kökenlerinin direnç oranlarını havuz analizi yöntemiyle irdelediğimiz çalışmada da aminoglikozitlere karşı yüksek duyarlılık olduğu (toplamda 7960 poliklinik hastası kaynaklı *E.coli* kökeninde amikasine ortalama direnç %6.1) belirlenmiştir (4). Amikasine karşı son dönemde saptanan düşük direnç oranları nedeniyle yoğun olarak kullanılmasının 2011'de göreceli olarak artan dirence etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Siprofloksasin üriner sistem enfeksiyonlarının hem ampirik hem de etkene yönelik tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden birisidir. Bununla birlikte hem siprofloksasine direnç oranlarının artması hem de GSBL üreten kökenlerin hızla yayılması bu antibiyotiğin kullanımını kısıtlar hale getirmektedir (5, 6). 2007'ye kadar olan yayınların irdelendiği çalışmada 15221 poliklinik kaynaklı *E.coli* kökeninde siprofloksasine direnç %20.1'dir. Daha sonraki yıllarda direnç oranlarının %27-69 arasında olduğu görülmektedir. GSBL üreten *E.coli* kökenlerinde siprofloksasine direnç oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Kotrimoksazol uzun yıllar üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde güvenle kullanılmış bir antibiyotiktir. Ancak sık kullanımıyla beraber gelişen yüksek direnç oranları bu antibiyotiğin ampirik tedavide kullanımını engeller duruma gelmiştir. Havuz analizi yöntemiyle 53 yayının irdelendiği çalışmada, 10 yıllık bir dönem içinde 17533 poliklinik kaynaklı *E.coli* kökeninde kotrimoksazole karşı %47.1 oranında direnç olduğu görülmektedir (7). Ülkemizde yapılan son yayınlarda da direnç oranları %47–72 arasındadır. Bu yüksek oranlar halen kotrimoksazolün ampirik tedavide kullanılmasının akılcı olmadığını desteklemektedir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotikler için 2004 yılında yaptığımız çalışmamızda 72 *E.coli* kökeninde fosfomisine karşı direnç görülmezken, 2005 yılında 344 GSBL üreten *E.coli* kökeninde fosfomisine %3 direnç olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine fosfomisinin ampirik tedavilerde daha fazla kullanımı gündeme gelmiştir. Sistemik

bulgusu olmayan ancak komplike edici faktörü bulunan GSBL salgılayan *E.coli*'nin etken olduğu üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda gün aşırı olmak üzere üç kez uygulanan fosfomisin ile oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Yine GSBL üreten *E.coli* kökenlerinin tedavisinde kullanılan fosfomisin (gün aşırı 1x1, üç kez) ve meropenemin (3x1/gün, 14 gün) değerlendiren çalışmada fosfomisinin mikrobiyolojik ve klinik başarısı meropenemle benzer bulunmuştur (8). Daha sonra bu uygulama hastanemiz enfeksiyon hastalıkları, üroloji, fizik tedavi ve kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinde rutin hale gelmiştir. Bunun yanı sıra ülkemizdeki birçok merkezde de uygulandığına dair geri bildirimler alınmıştır. Yine son yayınlarda basit sistit tedavisinde fosfomisinin etkinliğinin oldukça iyi olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır[11,16,17].

Sonuç olarak bölgemizdeki çalışmalara göre komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik olarak ilk basamakta tercih edilmesi gereken ajanlar arasında fosfomisin (3 gr tek doz), nitrofurantoin (50-100 mg 4X1), aminoglikozitlerin (gentamisin veya amikasin) yer alması gerektiği görülmektedir. Komplike enfeksiyonlarda ise 3.kuşak sefalosporinler, direnç oranının düşük olduğu bölgelerde kinolonlar ön plana geçmektedir. Sistemik bulgusu olmayan fakat komplike edici bir durumu olan GSBL *E.coli*'nin etken olduğu enfeksiyonlarda gün aşırı olarak 3 kez uygulanan fosfomisin ile başarı sağlandığı bildirilmektedir. Böylece karbapenem kullanımı ve maliyette büyük avantaj sağlanmaktadır. Hastaların yatırılma ihtiyacı da aşılmış olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2011 Antimicrobial Susceptibility Testing Update. http://www.clsi.org/Content/NavigationMenu/Education/Teleconferences/Feb232011.htm.

2. Pullukcu H, Tasbakan MI, Aydemir Ş, Sipahi OR, Turhan A, Özinel MA et al. The Bacteria Isolated from Urine Cultures and Their in- vitro Antibiotic Susceptibility. ANKEM Derg 2006; 20: 26-30.

3. Gulsun S, Oğuzoğlu N, Ceran N, İnan A, Göktaş P. The virulence factors and antibiotic sensitivities of *Escherichia coli* strains isolated from recurrent Urinary tract infections. Saudi Med J 2005; 26: 1755- 8.

4. Sümer Z, Çoşkunkan C, Vahaboglu H, Bakır M. The resistance of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections. Adv Ther 2005; 22: 419 –23.

5. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Comparison of in-vitro activity of fosfomycin and other antibacterials in *Escherichia coli* strains isolated from community acquired urinary tract infections. ANKEM Derg 2004; 18: 216-219.

6. Erdem H, Avcı A, Pahsa A. The Antibacterial resistance in community acquired uropathogenic *Escherichia coli* strains. ANKEM Derg 2004;18: 40- 4.

7. Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. Turk J Med Sci. 2011; 41 (3): 557-564.

8. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H et all. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. J Chemother. 2010;22(5):355-7.

TOPLUM KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA ANTİMİKROBİK DİRENCİ ÖNLENME STRATEJİLERİ

Prof.Dr. Recep ÖZTÜRK
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Günümüzde küresel ölçekte bir sorun haline gelen antimikrobiklere karşı direnç gelişmesi halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Antimikrobiklere karşı gelişen direncin, doksanlı yılların başlarında dünya için bir kriz olduğu belirtilmiş, direnç sorunu TIME vb dergilerde de "Antibiyotik çağının sonu mu?" benzeri kapak konusu sorularla gündeme taşınmıştır.

Son 50-60 yıl içinde kullanıma giren antibiyotikler insan yaşamında en önemli katkıyı sunmuş, ölümcül pek çok enfeksiyon hastalığının başarıyla tedavisine imkan sağlamıştır. İnsanlık tarihinin en önemli buluşlarından olan antimikrobik maddelerin, başta uygunsuz ve gereksiz kullanımları sonucu gelişen direnç nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarısızlık ve yetersizliklerle karşılaşılmaktadır.

Mikroorganizmalar kendilerini yok etmek için kullanılan antimikrobik maddelere karşı er ya da geç karşı koyma gücü yani direnç (spontan mutasyon veya kromozom dışı genlerin (plazmid, transpozon, integron) horizontal geçişi/aktarılması) kazanmaktadır. Ölümlerin yüzde 45'inin halen enfeksiyon hastalıklarına bağlı olduğu düşük gelirli ülkelerde (dünya genelinde yaklaşık %25inin), direnç gelişmesine bağlı olarak enfeksiyonlar ne yazık ki daha da öldürücü olabilecektir. Bu tip ülkeler için önemli olan solunum yolu enfeksiyonları, akut ishaller, sıtma, tüberküloz direnç nedeniyle sorun yaşanan hastalıklar içinde başta yer almaktadır.

Antimikrobiklere karşı direnç; toplumda enfeksiyonların etkili tedavi edilememesi, enfeksiyon hastalıklarının daha uzun sürmesi; ölüm riskinin artması, salgınların sıklaşması ve uzaması, sağlam toplum kesimlerinde enfeksiyon riskinin artmasını ifade eder.

Bir antibiyotiğin kullanımındaki artışa paralel olarak zaman içinde direnç oranları artmaktadır. Örneğin Çin'de 1994-2000 yılları arasında değişik mikroorganizmalara karşı direnç oranlarında %3-40 oranında artış olmuştur.

Antibiyotiklerin aşırı kullanılması sonucu oluşan bölgesel seleksiyon yanında, seyahatın çok yaygınlaşması sonucu kişiler arası bulaşma direnç sorununun küresel boyutta seyrine neden olmaktadır.

Günümüzde yeni direnç genotip ve fenotipleri ortaya çıkmakta, bu direnç tipleri de insanlar arasında ve insanlar ile hayvanlara ve bitkilere çevresel etmenler ile yayılmaktadır.

Gereksiz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının esas sorumlu olduğu direnç sorunu artık halk sağlığını tehdit eder bir durum arz etmektedir. Tüm dünyada bu konu üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü(WHO), Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi(CDC) ve diğer pek çok ülkenin Sağlık Kurum ve Kuruluşları ile üniversiteler direnç sorununu öncelikli gündemlerine almış durumdadır.

DİRENÇ ARTIŞININ NEDENLERİ

Direnç artışında en önemli neden, antibiyotik tüketimindeki artış ve sonuçta oluşan seçici baskılanmadır. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı (gereksiz kullanım: Viral enfeksiyonlar, yanlış antibiyotik, yanlış doz ve/veya yol, gereksiz kombinasyonlar) antibiyotik tüketimini çok büyük oranda artırmaktadır. Örneğin akut ishallerde %10-%20 oranında, akut farenjitte %20-%30 oranında kullanılabilecek antibiyotikler, hastaların büyük bir kısmında kullanılmaktadır. Dünya genelinde eğitim hastanelerinde bile uygunsuz antibiyotik kullanım oranı yüzde 12-100 arasında değişmektedir. ABD ve Kanada gibi ülkelerde bu oranın %40'dan fazla olması sorunun ciddiyetini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde tüketim sıralamasında 3.-4. sırada olan antibiyotiklerin ülkemizde birinci sırada olması akılcı olmayan antibiyotik kullanımının en iyi kanıtıdır.

Sağlık hizmeti sunulan kurumlarda giderek artan müracaat, işlem ve yatışlar da antibiyotik kullanımını ve sonuçta direnci artırmaktadır.

Hayvancılık alanında ve gıda endüstrisinde antibiyotik kullanılması direnç oluşumuna katkı sağlayan diğer bir önemli nedendir.

Bu yazıda sadece toplum kökenli enfeksiyonlarda direnç durumu özetlenecek, direncin azaltılması, önlenmesi ve kontrol edilmesi için yapılması gerekenlere değinilecektir.

Günümüzde direnç sorunu olmayan mikroorganizma hemen hemen yok gibidir.

Toplum kökenli enfeksiyonlara neden olan etkenler açısından;toplum kökenli metisiline dirençli *S.aureus*, pnömokoklar , A grubu beta-hemolitik streptokoklar(makrolit direnci), çok ilaca dirençli enterik bakteriler, antitüberküloz ilaçlara direnç en sık sorun oluşturanlar arasındadır.

Antivirallere direnç(antiretroviraller, hepatit B ilaçları, influenza viruse etkili ilaçlar), sıtma ilaçlarına direnç gibi sorunun geniş bir boyutu vardır.

TOPLUM KÖKENLİ METİSİLİN DİRENÇLİ *S. AUREUS*

Toplum kökenli metisilin dirençli *S.aureus* son yılların önemli sorunlarından biridir. Çocuklar, atletler, ilaç bağımlıları, homoseksüeller, yüksek riskli ilişkiye sahip heteroseksüeller, askerler, veterinerler ve hayvanlarla yakın temas edenler, HIV enfekte kişiler, dövme yaptıranlar, antibiyotik kullananlar riskli gruplardır.

Stafilokoklarda kinolon direncinde hızlı bir artış söz konusudur. Lokal kullanım sonrası mupirosine karşı direnç yayılımı sorun olmuştur.

PNÖMOKOKLAR

ABD'de yüzde 24-34 düşük düzeyli, yüzde 9-14 yüksek düzeyli penisiline direnç söz konusudur. Macaristan'da direnç yüzde 50'den fazladır. Ülkemizde penisiline düşük seviyeli direnç yüzde 20-30, yüksek seviyeli direnç yüzde 3-10 olarak bildirilmektedir. Penisiline dirençli pnömokoklarda çoklu ilaç direncine daha sık rastlanmaktadır.

Pnömokoklarda kinolonlara karşı da direnç artmaktadır.

A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR

Penisiline dirençli köken hiçbir yerde bildirilmemiştir. Dünyanın değişik yörelerinde daha yüksek oranlar(>%50) bildirilmekle birlikte ülkemizde *S. pyogenes*'te makrolidlere karşı yüzde 5-6 oranında direnç geliştiği bildirilmektedir.

GONOKOKLAR

Son yıllarda çoklu dirençli (penisilin, tetrasiklin ve kinolonlara direnç) kökenler saptanmaktadır. Ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinde yüzde 70.5 oranında penisilinaz yapan gonokok kökenleri bildirilmiştir. Penisiline direnç gelişimi sonrasında kullanılan spektinomisine de direnç gelişimi olmuştur. Kinolonlara karşı Uzak Doğuda ve diğer bölgelerde direnç hızla artmaktadır(yüzde 6-40).

HAEMOPHİLUS İNFLUENZAE

Solunum yolları enfeksiyonları ve çocuklarda menenjitin önemli etkenleri arasında yer alan bu bakteri beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı beta-laktamaz yapımı ve daha düşük oranda penisilin bağlayan proteinlerin değişimi sonucu ampisiline direç kazanmıştır. Dünyada kökenlerin yüzde 25-35 kadarı beta-laktamaz pozitif iken, ülkemizde bu oran yüzde 8-25'dir. *H.influenzae* kökenleri kloramfenikol ve tetrasikline karşı yüzde 5 oranında dirençlidir; ayrıca kotrimaksazole karşı yaklaşık olarak kökenlerin yüzde 10 kadarı azalmış duyarlılığa sahiptir.

ENTERİK BAKTERİLER

Mutad ishal etkenleri olan *Salmonella, Shigella , Campylobacter* cinsi bakteriler vd enterik bakterilerde önemli oranlarda direnç saptanmaktadır.

Çocuk bakım merkezleri (kreşler), okullar, aileler, huzur evleri, bağışıklığı baskılanmış olanlar, düşük eğitimli gruplar, aşırı kalabalık risk faktörleridir.

Çiftlik hayvanlarında kullanılan antibiyotikler ve insanda barsak florasını etkileyen antimikrobiklerin kullanımı bu grup bakterilerde di-

rençli kökenlerin seçilip yayılmasının ana nedenidir.

Üriner sistem enfeksiyonu olan enterik bakterilerde de direnç sorunu giderek büyümektedir.

SALMONELLA

Hayvan yemlerine başta tetrasiklin olmak üzere katılan antibiyotikler *Salmonella* bakterilerine karşı tüm dünyada yagın bir direnç gelişimine neden olmuştur. Özellikle nontifoid-Salmonella kökenlerinde çoğul ilaç direnci tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Ülkemizde nontifoid-Salmonella kökenlerinin yüzde 40'dan çoğu ampisiline, tetrasikline, kotrimaksazole ve kloramfenikole dirençlidir ve çok ilaç dirençli ve PER-1 adlı ESBL enzimi salgılayan *S. typhimurium* kökenleriyle karşılaşılmıştır.

Son yıllarda kinolon direnci artışı dikkat çekmektedir.

Ülkemizdeki *S.typhi* kökenleri genellikle duyarlıdır.

SHİGELLA

Dünyanın her tarafında *Shigella* kökenlerinin yaklaşık yarısında çoklu ilaç direnci bildirilmektedir. Ampisiline yüzde 40-70, sulbaktam ampisiline 30-50, kotrimaksazol, tetrasiklin ve kloramfenikole yüzde 30-60 oranlarında direnç bildirilmektedir. Kinolonlar karşı dirençli kökenlerde saptanmağa başlanmıştır.

DİĞER ENTERİK BAKTERİLER

Toplumdan izole edilen *E. coli* kökenlerinde ampisiline yüzde 30-60, kotrimaksazole yüzde 20-50 oranlarında direnç bildirilmekte, aminoglikozitler ve diğer antimikrobiklere de değişik direnç oranları rapor edilmektedir. Son yıllarda ülkemizde idrar yolu enfeksiyonu etkeni *E.coli*'lerde toplumda yüzde 20 oranında kinolonlara karşı direnç geliştiği saptanmıştır. Ayrıca üriner enfeksiyonlardan izole edilen *E.coli* kökenlerinde önemli oranda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz(GSBL) yapımı saptanmıştır.

Campylobacter spp (kinolonlar, makrolidler, doksisiklin , seftriakson vd direnç), enterohemorajik *E.coli*'de de (sulfonamid, tetrasiklin direnci) direnç sorunları mevcuttur.

MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS

Tedaviye uyum sorunu, HIV'lı hastaların artışı gibi nedenlerle mikobakterilerde gerek primer gerek sekonder direnç oranları artmaktadır. Üstelik çok ilaç dirençli(en azından İNH ve rifampisine dirençli olma durumu) kökenlerin sıklığı artmakta ve bunlarla oluşan salgınlar rapor edilmektedir.

Ülkemizde primer direnç oranları: Streptomisin yüzde 7-21, rifampisin yüzde 5-15, izoniazid yüzde 5-12, etambutol yüzde 1-5, pirazinamid yüzde 3; sekonder direnç oranları streptomisin yüzde 12-32, rifampisin yüzde 15-58, izoniazid yüzde 27-48, etambutol yüzde 2-27, pirazinamid yüzde 13 olarak verilmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yeni başvuran olgularda her hangi bir ilaca direnç yüzde 10.9, daha önce tedavi almış hastalarda ise aynı oran yüzde 23.9 olarak saptanmıştır. Yeni olgularda INH direnci yüzde 8.6, önceden ilaç kullananlarda yüzde 19.5, çoklu ilaç direnci yeni olgularda yüzde 2.3, önceden tedavi edilenlerde yüzde 10.8 olarak saptanmıştır. Ülkemizde primer çoklu ilaç direnci yüzde 1-7, sekonder çoklu ilaç direnci yüzde 8-42 düzeyindedir. DSÖ raporlarına göre dünyada çok ilaca primer dirençli tüberküloz oranı yüzde 0-11 oranlarında verilmektedir. Sekonder çok ilaca direnç oranları yüzde 30-48 gibi yüksek olan bölgeler, ülkeler vardır.

DİĞER DİRENÇ SORUNLARI

Virusler; HIV, Hepatit B, influenza virus , herpes virus, sitomegalovirus içinde kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi söz konusudur.

Sıtma ilaçlarına(klorokin, meflokin) direnç gelişmesi de halk sağlığı açısından küresel öneme sahiptir. Direnç profilak-

si ve tedavide ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Örneğin klorokin 92 ülkenin 81'inde ne yazık ki artık genelde etkili değildir. *Leishmania*'da antimon bileşimlerine karşı direnç oranları yüzde 50yi aşmış olan ülkeler vardır.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ETKİSİ

Direnç pek çok olumsuzluğun nedenidir. Tedavi başarsızlığı, morbidite ve mortalitede artış yanında tedavi masrafları da artmaktadır. Direnç gelişmesi tedavi masraflarını artırır. Bir antibiyotiğe yüzde 20'den yüksek oranda direnç gelişmiş olması ampirik tedavide kullanılmasına engel olur. Böylece daha pahalı seçenekler gündeme gelir. Zamanla bu seçeneklere çok kullanılma sonucu direnç gelişir.

Tüberkülozda bir bölgede primer INH direnci %4'den fazla ise tedavide dörtlü kombinasyon gerekir. Bu durum masraflar ve toksisitenin artmasına neden olur.

Mortalite artışını gösteren değişik çalışmalardan biri *Salmonella*'lar ile ilgilidir. Dirençli kökenlerle oluşan *Salmonella* spp. salgınlarında mortalite yüzde 3,4, duyarlılarla oluşanlarda yüzde 0,2 olarak saptanmıştır. Dirençli kökenlerle oluşan enfeksiyonların tedavisi 2-4 kat daha fazladır. ABD'de dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların maliyeti 4-7 milyar dolar artırmaktadır .

Direnç nedeniyle raf ömrünün çok kısalması, ruhsatlandırmadaki zor aşamalar ve 10 yılı aşan üretim süreçleri sanayicileri yeni antibiyotik geliştirme açısından caydırıcı etki göstermekte olup, son yıllarda piyasaya sunulan antibiyotik sayılarında diğer alanlardaki ilaçlara göre çok anlamlı azalma olmuştur.

DİRENCİN ÖNLENMESI, AZALTILMASI VE KONTROLÜ IÇIN ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önlemek mümkün değildir; ama uygun önlemlerle azaltılıp kontrol edilebilir. Potansiyel olarak insanlığın sağlığının geleceğini karartma tehlikesi arz eden direncin azaltılması

için henüz tek pratik bir çözüm yolu yoktur. Konuyla ilgili değişik önerilerden kısa ve orta vadede önemli olanların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

1. Tıp ve diğer sağlık bilimleri(eczacılık, diş hekimliği, hemşirelik) eğitiminde "enfeksiyon hastalıkları ve antiyotik kullanımı" konusuna daha fazla önem verilmeli ve konu eğitim müfredatlarına eklenmelidir.

   Mezuniyet sonrası eğitimde (kurslar, sempozyumlar, e-öğrenme vd) direnç ve akılcı antibiyotik kullanımına özel önem verilmeli, bu eğitimlere değişik alanlardan hekimler, eczacılar, hemşireler vd sağlık mensupları katılmalıdır.

2. Akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirleyip, belirlenen kurallara sıkı uyumu sağlamak gerekir. Hastaların ısrarlı antibiyotik reçete ettirme istemi, tanı yetersizliğin doğurduğu korkular antibiyotiklerin reçete edilmesini artırmaktadır. Antibiyotiklerin profilaksi ve tedavide yanlış ve aşırı kullanımından kaçınarak toplam antibiyotik tüketimini azaltmak dirençli kökenlerin seçilmesini önleyen en etkili metottur. Başka bir ifadeyle antibiyotikler iyi belirlenmiş endikasyonla, yeterli doz ve sürede bilgece(akıllı) kullanılmalı; hastanın ilaç uyumu için eğitim verilmelidir.

3. Tıp Fakülteleri , Sağlık Bakanlığı ve ödeme kurumları işbirliği yaparak akılcı antibiyotik kullanımını artıracak politikalar geliştirmelidir.

4. Akılcı antibiyotik kullanımı yönetimi sağlanmalı; hastaneler ve toplumda bu konuda yönlendiricilik ve rehberlik (stewardship) yapılması sağlanmalı; hekimler ve diğer sağlık çalışanlarına, serbest eczacılar ve eczane çalışanlarına ve halka yönelik olarak değişik iletişim araçları kullanılarak sürekli eğitim yapılmalıdır. Halkın kitle iletişim araçlarıyla bilinçlendirilmesi, hekime antibiyotik yazma "baskısı"nı önleyebilir.

5. Sürekli direnç sürveyansı yapılıp verilerin hekimlere düzenli iletil-

mesi, direnç verilerini dikkate alan antibiyotik kullanım rehberlerinin hazırlanması ve zamanla güncelleştirilmesi akılcı antibiyotik kullanılmasına imkân sağlar. Bu konuda uluslar arası iş birliği de gereklidir. Çünkü bir bölge veya ülkedeki direnç kolayca düğer ülkelere yayılmaktadır.

6. Enfeksiyonların erken ve doğru tanısı için laboratuar imkanları artırılmalı, antimikrobik tedavi gerekenlerin uygun sürede tedavisi sağlanmalı; viral enfeksiyonlar için gereksiz antibiyotik kullanılması önlenmelidir. Uygun durumlarda dekolonizasyon (toplum kökenli MRSA için mupirosin vb) için tedavi verilebilir.

7. Tüberkülozda direnç gelişimini önlemek için hastanın ilaçlarını düzenli olarak kullanması, bu amaçla doğrudan gözetimle antitüberküloz ilaçların verilmesi direnç gelişmesinin kontrolü açısından çok önemlidir. Bu konuda ülkemizde başlatılan direkt gözetim altında tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

8. Toplumda enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı uyum sağlanmalı, özellikle el yıkamaya ve diğer kişisel ve kurumsal hijyen önlemelerine büyük özen gösterilmelidir. Kullanılan eşya ve araçlar (özellikle ortak kullanılanlar) ve çevre uygun şekilde temizlenmeli ve gerekli hallerde dezenfeksiyon sağlanmalıdır.

9. Emniyetli gıda ve su temini sürekliliği sağlanmalıdır. Sanitasyon eksikliğini önleyici kanalizasyon ve diğer alt yapı çalışmaları geliştirilmelidir.

10. Aşıyla önlenebilir hastalıklar (pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip b, *Mycobacterium tuberculosis*, influenza vd) için etkin aşılama sürdürülmelidir.

11. Sanayinin antibiyotik tanıtımında etik ilkelere uyumunun sıkı denetlenmesi önemlidir.

12. Reçetesiz antibiyotik kullanılmasının gecikmeden mutlaka önlenmesi gereklidir.

Direnci önlemek için dünyada kullanılan “sloganı”, “CAUSE” (Careful Antibiotic Use to Prevent Resistance), biz **DAKDÖ** veya **AAKDÖ** şeklinde (**D**ikkatli /**A**kılcı **A**ntibiyotik **K**ullanarak **D**irenci Önle) önerebiliriz veya DANK (**D**ikkatli **AN**tibiyotik **K**ullan) sözcüğünü ülke genelinde hekimlerin ve halkın dikkatine sunabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Abut LI, Apan T, Otlu B, Calişkan A, Durmaz R. The characteristics of nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae in children attending a daycare unit. New Microbiol. 2008 ;31:357-62.
2. Azap OK, Arslan H, Serefhanoğlu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections. Clin Microbiol Infect. 2010 ;16:147-51.
3. Coast J, Smith RD, Millar MR. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. Soc Sci Med 1998;46:29–38.
4. Demir T, Coplu N, Bayrak H, Turan M, Buyukguclu T, Aksu N, Eksioglu M, Yalcin B, Atakan N, Kilic S, Karahan ZC, Esen B. Panton-Valentine leucocidin gene carriage among Staphylococcus aureus strains recovered from skin and soft tissue infections in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2012 ;67:837-40.
5. Fidler DP. Legal issues associated with antimicrobial drug resistance. Emerg Infect Dis 1998;4:169–77.
6. Finch RG, Blasi FB, Verheij TJ, Goossens H, Coenen S, Loens K, Rohde G, Saenz H, Akova M. GRACE and the development of an education and training curriculum. Clin Microbiol Infect. 2012 ;18:E308-E313.
7. Gur D, Mulazimoglu L, Unal S; e-BASKETT-II Calisma Grubu. In vitro susceptibility of respiratory isolates of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes to telithromycin and 11 other antimicrobial agents: Turkish results of e-BASKETT-II surveillance study Mikrobiyol Bul. 2007 ;41:1-9.
8. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R, Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, Caylan R,

Demirdag K, Sencan I, Ertem GT, Aslan S, Bosnak V, Aygun P, Erol S, Celen MK. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:727-31,

9. Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F, Inal AS, Komur S, Aksu HS.Antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections: prevalence and risk factors. Med Sci Monit. 2010;16:CR246-51.

10. Leblebicioglu H, Canbaz S, Peksen Y, Gunaydin M. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. J Chemother. 2002;14:181-4.

11. Loeb MB et al. Risk Factors for Resistance to Antimicrobial Agents among Nursing Home Residents Am J Epidemiol 2003;157:40–47.

12. Moellering RC Jr, Graybill JR, McGowan JE Jr, Corey L; American Society for Microbiology. Antimicrobial resistance prevention initiative--an update: proceedings of an expert panel on resistance. Am J Infect Control. 2007 ;35:S1-23.

13. Neu H. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992;257:1064-73.

14. Nicolle LE. Infection control programmes to contain antimicrobial resistance. World Health Organization 2001(http://www.who.int/emc).

15. Öztürk R, Başaran G, Engin A, Akbal H, Vural S, Palaz F, Aydın Ö, Mumcu S. Antimicrobial resistance patterns of the pathogenic bacteria isolated from stool cultures of patients with acute diarrhea in Istanbul, Turkey, International Proceedings Division, Monduzzi Editore Spa, Bologna(Italy)(eds. Berkarda B), 1996:341-4.

16. Öztürk R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. Tabak F, *Öztürk* R, Aktuğlu Y(eds). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No 35, 2002:83-100.

17. Pazarli P, Karagoz T, Yazicioglu Mocin O, Duman D, Akel G.Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 ;26:431-3.

18. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, Tünger A, Söyletir G, Mülazimoğlu L, Gürler N, Oksüz L, Köksal I, Aydin K, Yalçin AN, Oğünç D, Acar A, Sievers J.A sur-

vey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004 2005. J Antimicrob Chemother. 2007 ;60:587-93.

19. Smith RD, Cost J. Antimicrobial resistance: a global response. Bulletin of the World Health Organization 2002;80:126-33.

20. Vahaboglu H, Ozturk R , Aygün G, , Coşkunkan F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioglu H, Balık İ, Aydın K, Otkun M. Widespread detection of an extended-spectrum -lactamase (PER-1) among nosocomial Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa isolates in Turkey; a nation-wide multicenter study, Antimicrob Agents Chemother, 1997;41:2265-9.

21. Wilson J, Conly J, Wong T, Jayaraman G, Sargeant J, Papadopoulos A,Young V, Quist-Moyer M, Bauer S. Strategies to Control Community-Associated Antimicrobial Resistance Among Enteric Bacteria and MRSA in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010 ;21:133-7.

22. World Health Organization: WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva 2001.

23. Williams R. Antimicrobial resistance: a global threat. Essential Drugs Monitor 2000;28-29:7-11(World Health Organization).

24. Zhang *R,* Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ. Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States. Globalization and Health 2006, 2:6 (http://www.globalizationandhealth.com/content/2/1/6)

HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ ÖNLEME STRATEJİLERİ

Uz.Dr. Yunus GÜRBÜZ

SB Dışkapı YBEAH Altındağ / Ankara

Antibiyotikler iki özellikleri nedeniyle diğer ilaçlardan farklıdır; 1.Zamanla bakterilerin direnç geliştirmesi nedeniyle tedavi edici özelliklerini kaybederler. 2.Hastada ortaya çıkan antibiyotik direnci, ilacı daha önce hiç kullanmayan kişileri de etkiler. Direnç gelişiminden dolayı belli bir antibiyotiği uzun süre kullanabilmek için bu ilaçların yanlış veya kötü kullanımının engellenmesi gerekir.

Antibiyotik direnci bütün dünyada insan sağlığına tehdit eden unsurların en önemlilerinden biri olarak tanımlanmaktadır (1). Hastanede yatmakta olan hastalarda dirençli bakterilerle ortaya çıkan enfeksiyonlar morbidite, mortalite ve sağlık giderlerinde artışa sebep olur. Etkili antibiyotik kontrol programlarıyla hasta bakımını aksatmadan ve maliyetleri azaltarak dirençle mücadele etmek mümkün olabilir.

Hastane eczanelerinde tüketilen ilaçların %30'undan fazlasından antimikrobiyal ilaçlar sorumludur (2).Kullanılan antibiyotiklerin %30'dan fazlasının uygunsuz kullanıldığı ve hasta giderlerine önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (3, 4).Eczane giderlerini artırmasının yanı sıra uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı dirençli patojenlerin seçilmesine yol açar. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması hasta morbidite ve mortalitesini artırır (5, 6).

Hastanelerde antibiyotikler şu durumlarda yanlış kullanılabilmektedir:

Gerekmediği durumlarda verilmektedir

Tedavi süresi tamamlanmasına rağmen devam edilmektedir

Yanlış dozda verilmektedir

Oldukça duyarlı bakterilere geniş spektrumlu antibiyotikler verilmektedir

Enfeksiyonu tedavi etmek için yanlış antibiyotik kullanılmaktadır

Antibiyotik direncinin önlenmesi ve kontrolü birbirini tamamlayan iki stratejiye dayanır;

1. Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmaların yayılmasını önleyen enfeksiyon kontrol önlemleri
2. Tedavi ve profilaksideantibiyotik kullanımının iyileştirilmesi (optimizasyonu) (Akılcı antibiyotik kullanımı, Antibiyotik stewardship)

Bu iki stratejinin birlikte kullanımının dirençli bakterilerin ortaya çıkışını ve yayılımını sınırlandırabildiği gösterilmiştir. Bu yazıda ağırlıklı olarak hastanelerde akılcı antibiyotik kullanımı tartışılacaktır.

Akılcı antibiyotik kullanımının hedefi hastada iyi tedavi yanıtını alırken toksisiteyi azaltmak, patojen mikroorganizmlerin seçilmesine engel olmak (Closridium difficile gibi), direnç gelişimini engel olmak ve maliyeti azaltmaktır. Hastanelerde antibiyotik kullanımı yoğun bakımlarda daha fazla olduğundan, antibiyotik kontrol programlarının bu birimlerde öncelikle başlanması daha uygun olacaktır.

Antibiyotik direnci belirli bir bölgeye sınırlı olmadığından bölgesel mücadelenin yanısıra ulusal ve hatta uluslar arası mücadelede gerekir. Avrupa Birliği 15 kasım 2001 tarihli Konsey Kararında (2002/77/EC) üye ülkelerin antibiyotik direncini önlemede ulusal stratejilerini belirlemelerini istemiştir. Son olarak 2009 yılında sağlıkla ilişkili enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesiyle ilgili kararları almıştır(2009/C/151/01).

ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ ve YÖNETİM DESTEĞİ

Hastanelerde antibiyotik direnciyle mücadele etmekle görevli bir antibiyotik kontrol ekibi kurulmalıdır. Bu ekipte enfeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik farmakolog (enfeksiyon hastalıkları konusunda eğitimli), mikrobiyolog, bilgi işlem uzmanı, enfeksiyon kontrol profesyoneli ve hastane epidemiyoloğu yer almalıdır. Komite başkanı Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı olmalı veya bu görevi enfeksiyon hastalıkları konusunda eğitimli klinik farmakologla paylaşmalıdır .

Antibiyotik kontrol ekibinin enfeksiyon kontrol ekibi ve eczaneyle işbirliği içinde çalışması esastır. Hastane idaresinin desteği olmadan enfeksi-

yon hastalıkları uzmanları, farmakologlar, mikrobiyologlar ve enfeksiyon kontrol ekibinin başarılı olması mümkün değildir. Uygulanan programa maddi destek sağlanması, kurum politikalarının oluşturulması ve hekime çalışma özgürlüğü sağlanması, antibiyotik kontrol programlarının uygulanmasında yönetimin destek vereceği temel konulardır.

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMININ BİREYSEL ROLLER

İNFEKSİYON HASTALIKLARI UZMANLARI

Akılcı antibiyotik kullanımı programlarının esasını mesaisinin önemli bir bölümünü buna adamış, bu konuda eğitimli en az bir enfeksiyon hastalıkları hekiminin bulunması oluşturur. Akılcı antibiyotik kullanım programları oluşturulurken tedavi rehberleri, antibiyotik direnç politikaları ve diğer önlemlerin bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından denetlenmesi ve hasta sağlığının tehlikeye atılmaması gerekir. Bir enfeksiyon hastalıkları uzmanınca yönetilen bir programın olması, diğer hekimler arasındaki farmakologlar tarafından oluşturulan maliyeti azaltma çalışması gibi görünmesine de engel olur. Kısıtlı antibiyotik kullanımında enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının rol oynamasına pratikte birçok engel vardır (7). Öncelikli olarak böyle bir program enfeksiyon hastalıkları hekiminin zamanının büyük kısmını alır. Bu nedenle programın enfeksiyon hastalıkları konusunda eğitimli klinik farmakologlar dahil edilmelidir. Küçük, eğitim hastanesi olmayan hastanelerde böyle bir ekibi oluşturmak zordur. Büyük hastanelerde bile akılcı antibiyotik kullanımını yürüten enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının, hizmetlerinin maddi karşılığını alması sorun olmaktadır (ABD'deki hastanelerin %18'i bu hizmetleri ücretlendirmekte). Antibiyotik kontrol programlarını uygulamada bir başka endişe kaynağı, özellikle kısıtlı antibiyotik politikası oluşturduğunda, diğer kliniklere konsültasyon hizmeti veren enfeksiyon hastalıkları hekimlerinin diğer hekimlerle arasının açılmasıdır. ABD'de yapılan bir çalışmada enfeksiyon hastalıkları hekimlerinin yaklaşık % 45'i böyle bir programa katıldıklarında, diğer hekimlerin kendisinden istediği konsültasyonları azaltacağına inanmaktadır (7). Diğer kliniklerin önderlerinin böyle programlara dahil edilmesi, programın başarısını artırabilir. Yönetimin desteği de bu tür programların uygulanabilmesini kolaylaştırır.

KLİNİK ve HASTANE FARMAKOLOĞU

Antibiyotik kontrol programlarının çoğu maliyeti düşürme çalışmalarından dolayı farmakoloji departmanlarınca başlatılmış ve bu konuda farmakologlar hep ön planda olmuştur. Farmakologlar akılcı antibiyotik programlarının etkili kolu olarak görev yaparlar (8). Farmakologlar bu görevi yaparken farklı yöntemler uygulayabilirler. Esas görevleri ilaçları temin etmek ve hastaneye dağıtmak olan farmakologlar, kısıtlı antibiyotik programı uygulandığında, kısıtlamaya tabi ilaçlar ordır edildiğinde bunu fark edip, ordırı veren hekime bu ilacı kullanmaya yetkisiz olduğunu bildirebilirler. Yada ordırları enfeksiyon kontrol hekiminin denetimine sunabilirler. Tüm farmakologların yeterli antibiyotik bilgisi olamayabilir. İnfeksiyon hastalıkları konusunda eğitimli farmakologların sayısı gittikçe artmaktadır. ABD'de klinik farmakologlar için 2 yıllık enfeksiyon hastalıkları formal eğitim programları mevcuttur.

KLİNİK MİKROBİYOLOGLAR

Antibiyotik kontrol programlarında klinik mikrobiyoloji laboratuarı anahtar rol oynar. Hastanenin antimikrobiyal direnç verileri, antibiyotik kontrol ekibine hangi antimikrobiyallerin hedeflenmesi konusunda bilgi verir. Ayaktan hasta ve yatan hasta antimikrobiyal direnci ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastanede yatan hastaların verileri de yoğun bakım üniteleri gibi özellikli birimler için ayrı değerlendirilmelidir.

Hastanenin direnç özelliklerinin klinisyenler tarafından bilinmesi ampirik tedavide başarıyı artırır. Mikrobiyoloji duyarlılık sonuçlarının zamanın da ve doğru olarak klinisyene iletilmesi tedavi başarısını artırır. Kısıtlı antibiyotik bildirimi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımını önler. Saklı bilgiler gerektiğinde klinisyenle paylaşılır.

ENFEKSİYON KONTROL EKİBİ ve HASTANE EPİDEMİYOLOGLARI

Hastane içinde antibiyotiklere dirençli mikroorganizmlerin yaygınlaşması problemi enfeksiyon kontrol ekibinin ilgi alanındadır. Bazı dirençli mikroorganizmalar enfeksiyon kontrol prosedürlerinin tam uygulanamaması nedeniyle artarken, diğerleri antibiyotik kullanımı ile ilişkili olmaktadır. Çoğunlukla ise bu iki durum birbirinden tam olarak ayrılamaz.

Örneğin MRSA ile mücadele enfeksiyon kontrol ekipleri için tartışmalı bir konudur, çünkü uygulanan enfeksiyon kontrol programları konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Birçok çalışma hastane de kullanılan antibiyotiklerin MRSA sıklığıyla ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra antibiyotik kullanımı da denetim altına alınmalıdır.

Enfeksiyon kontrol ekibi ve antibiyotik kontrol ekibi arasında işbirliği yapılacak birçok alan mevcuttur. Enfeksiyon kontrol ekibi yaptığı surveyans ile antibiyotik kontrol ekibinin kullanabileceği birçok değerli veriyi toplar. Antibiyotik kontrol ekibi uygun antibiyotik kullanımını sağlayarak, dirençli bakterilerin yayılımının engellenmesinde enfeksiyon kontrol ekinine katkıda bulunurlar. Bu nedenlerle enfeksiyon kontrol ekibi ve antibiyotik kontrol ekibi antibiyotik direncinin engellenmesi ve daha iyi hasta tedavisi için birlikte çalışmalıdırlar.

HASTANE İDARESİ

Hastane idaresinin desteği olmadan enfeksiyon hastalıkları uzmanları, farmakologlar, mikrobiyologlar ve enfeksiyon kontrol ekibinin başarılı olması mümkün değildir. Uygulanan programa maddi destek sağlanması, kurum politikalarının oluşturulması ve hekime çalışma özgürlüğü sağlanması, antibiyotik kontrol programlarının uygulanmasında yönetimin destek vereceği temel konulardır.

ANTİBİYOTİK KONTROL PROGRAMLARI

Antibiyotik direncini önleme ve sınırlandırma için alınacak önlemler tam olarak belirlenememiştir, çünkü bu alanda yeterince randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Sıklıkla birçok girişim aynı anda yapıldığından, bu girişimlerin her birinin ne kadar etkili olduğunu belirlemek zordur. Direncin aktif olarak izlenmesi, akılcı antibiyotik kullanımı ve direncin sekonder yayılımına yönelik etkili enfeksiyon kontrol yöntemlerinin alınması etkin bir program olarak görülmektedir.

Antibiyotik kontrol programı iki farklı strateji üzerine inşa edilebilir.

A. Müdahale ve geri bildirim ile prospektif bir denetim

B. Formüler kısıtlama ve önceden yetkilendirme

MÜDAHALE ve GERİ BİLDİRİM İLE PROSPEKTİF BİR DENETİM

Antibiyotik kullanan hekimlerin ileriye dönük izlenmesi, gereğinde müdahale edilmesi ve geri bildirim alınmasının antibiyotik kullanımını iyileştirdiği gösterilmiştir. Carling ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gözden geçirme ve geri besleme stratejisi kullanarak, üçüncü jenerasyon sefalosporin ve aztroenam kullanımı azaltılırken, florokinolon kullanımı stabil tutulmuş ve *Clostridium difficile* ve dirençli *Enterobacteriaceae* sıklığında azalma görülmüştür (9). Solomon ve ark büyük bir eğitim hastanesinde yaptığı randomize çalışmada ise levofloksasin ve seftazidim kullanan bir kısım hekime hiçbir müdehalede bulunulmamış, bir kısım hekime ise hasta bazında bire bir eğitim verilmiş, mikrobiyolojik veriler incelenmiş, direnç paternleri gözden geçirilmiştir. Sonuç olarak müdahale edilen grupta gereksiz veya uzun süre levofloksasin ve seftazidim kullanılan gün sayısında % 37 azalma meydana gelmiştir (10). Müdahale ve geri bildirim ile prospektif bir denetim için antibiyotik kullanımının bilgisayar üzerinden izlenebilmesi denetimi büyük ölçüde kolaylaştırır.

Sonuç olarak müdahale ve geri bildirim ile prospektif bir denetim uygunsuz antibiyotik kullanımını A-I kanıt düzeyinde azalttığı gösterilmiştir.

FORMÜLER KISITLAMA ve ÖNCEDEN YETKİLENDİRME

Akılcı antibiyotik kullanımı amacıyla hazırlanan rehberlere uyuma karşı direnç nedeniyle, bu ilaçları kullanan hekimlere yönelik olarak eksternal kontrol uygulanabilir. Bu sıklıkla eczaneden önceden seçilmiş belirli antibiyotiklerin kullanımına izin vermek için bir kodeks oluşturmak şeklinde uygulanmaktadır. Diğer ajanlar ya belirli kriterler karşılanıyorsa (kriter-takip stratejileri) veya enfeksiyon hastalıkları konusunda uzman hekimlerin onayıyla (önceden yetkilendirme stratejisi), yada bu ilaçlar hiç bulundurulmaz (kapalı-kodeks stratejisi) kullanılabilir. Birbirine çok benzeyen ilaçlardan birini serbest bırakıp diğerlerini kısıtlamak maliyet dışında direnç gelişimini önlemede etkin olmaz (örn. sefazolini serbest bırakıp, sefalotini yasaklamak gibi). Kısıtlama politikalarının hedefi ma-

liyet azaltmak veya direnci azaltmak ya da her ikisi olabilir. Kısıtlamanın düzeyi hazırlanan programa göre değişebilir. Boston City Hospital'dan McGowan ve Finland hastanede birçok antibiyotiğin kullanımı kısıtlamışlar ve serbest bırakmak için enfeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Enfeksiyon hastalıklarının onaylamadığı ve alternatif ilaç önerdiği durumlarda hekim ısrar ederse ilacı vermişlerdir. Bu durum kısıtlamadan çok eğitimi amaçlamaktadır. Bu programla hedeflenen ilaçlarda nispeten azalma görülmüştür. Bir başka çalışmada, kısıtlı ilaç isteminde otomatik olarak enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu zorunluluğu getirilmiştir. Enfeksiyon hastalıkları önerisi bağlayıcı değildir. Fakat olguların %90'ında enfeksiyon hastalıklarının önerisine uyum söz konusudur (11). İlaç fiyatlarında da %31 azalma oluşmuştur. White ve Ark'ın yaptığı çalışmada kısıtlanmış antibiyotik kullanımında enfeksiyon hastalıkları hekimi aranarak onayı istenmiştir. Birçok olguda da onay alınmasına rağmen, hedef antibiyotiklerin kullanımında belirgin azalma olmuştur (12). Bu kısıtlama programının uygulanmasından sonra Gram negatif bakterilere karşı hem kısıtlanan antibiyotiklere hemde kısıtlanmayan antibiyotiklere duyarlılık artmıştır. Hastanın 30 günlük surveyi, hastanede kalış süresi ve bakteriyemi riski kısıtlama öncesi ve sonrası dönemde benzer bulunmuştur (kısıtlama döneminde biraz daha iyi).

Bazı programlar farklı düzeylerde antibiyotik kısıtlamasını öngörür. Woodward ve ark. ABD'deki bir hastanede üç aşamalı antibiyotik kısıtlaması yapmışlardır. Kısıtlamaya tabi olmayan ilaçlar eczane tarafından sadece gereğinde doz kısıtlaması yapılarak verilmiştir (13). Kontrole tabi ilaçlar belirli bir zaman dilimi için (genellikle24-48 saat) verilmiş, bu süre sonunda enfeksiyon hastalıkları uzmanının onayı istenmiştir. Kısıtlı kullanıma tabi olan antibiyotikler ise ilk dozdan itibaren onay istenmiştir. Bu uygulamayla kontrollü ve kısıtlamalı ilaç harcamalarında belirgin bir azalma kaydedilirken, bakteriyemili olup, uygun tedavi alan hasta sayısı sabit kalmıştır.

Kısıtlama programları bazı antibiyotiklerin dirençli mikroorganizmleri seçmesi temeline dayanarak da uygulanabilir. Bu yaklaşımın klasik örneği Rahal ve ark. tarafından yapılan çalışmadır; ESBL üreten

Klebsiella spp. salgınıyla mücadelede sefalosporin kullanımı sıkı bir şekilde sınırlandırılmıştır. Sonuç olarak *Klebsiella spp*. salgını anlamlı şekilde azalmıştır. Nitekim imipenem/silastatin kullanımının artması sebebiyle imipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* sıklığı artmıştır (14). Benzer şekilde piperasilin-tazobaktamın sık görüldüğü ünitelerde piperasilin dirençli Pseudomonas enfeksiyonları artmaktadır (15). Piperasilin-tazobaktam yerine imipenem kullanıldığında piperasilin-tazobaktam direnci azalırken bu sefer de imipenem direnci artmaktadır. Bu fenomene 'balon sıkıştırma' fenomeni denir. Bundan dolayı ilaç kısıtlaması yaparken bir başka ilaca direnç gelişmesinden kaçınılmalıdır (16). Son yıllarda sefalosporinleri kısıtlarken, beta laktamaz inhibitörlerini (piperasilin-tazobaktam, sulbaktam- ampisilin) daha sık kullanma eğilimi vardır. Bu yaklaşımın ESBL ve VRE'ye karşın etkin olduğu gösterilmiştir (17, 18). Landman ve ark. üçüncü jenerasyon sefalosporin, vankomisin ve klindamisin kullanımını kısıtlarken, bunların yerine piperasilin-tazobaktam ve sulbaktam-ampisilin kullanmışlardır (19). Bu yaklaşımın sonucu *Staphylococcus aureus ve* ceftazidime-resistant *Klebsiella spp*. sıklığında azalma olurken, dirençli *Acinetobacter* izolatlarında artış görülmüştür. Sefalosporin kısıtlaması ve beta laktamaz inhibitörlerinin kullanımıyla vancomycin-resistant enterococci and *Clostridium difficile* sıklığının azaldığı başka araştırmalarda da gösterilmiştir(20, 21, 22, 23). Eğer bu yaklaşım ileri çalışmalarda da gösterilirse, kısıtlama için hangi antibiyotiklerin uygun olduğu ile ilgili kati sonuçlara varmak mümkün olacaktır.

Formüler kısıtlama ve önceden yetkilendirme stratejisi antibiyotik kullanımı ve maliyetlerde hemen ve anlamlı azalmaya neden olur (A-II) ve enfeksiyonların hastane içinde yayılımını önlemede yararlıdır (B-II).

YARDIMCI ANTİBİYOTİK KONTROL STRATEJİLERİ

EĞİTİM ve REHBER UYGULAMA STRATEJİLERİ

Hastanelerde akılcı antibiyotik kullanımının temelini, o hastanenin akılcı antibiyotik kullanım tanımları belirler. Tıp fakültelerinde mevcut müfredatlarda yeterli zaman olmaması nedeniyle antibiyotik kullanımı yeterince öğretilememektedir. Hekimlerin çoğu antibiyotik reçeteleme alışkan-

lıklarını meslektaşlarından, antibiyotik el kitaplarından ve ilaç sektörü temsilcilerinin sağladığı belgelerden kazanırlar. Bu kaynaklardan elde edilen bilgiler çok çeşitlilik gösterir ve hastanenin uygulamalarıyla çelişki gösterebilir. Hekimlerin çoğu sorumlu oldukları hasta üzerine antibiyotiklerin etkili olmasını esas alır; bu nedenle kullanılan antibiyotiğin yol açacağı direnç onun için fazla önem taşımaz. Bu nedenle hastaneler hekimlerini antibiyotik kullanımı konusunda eğitirler ve akılcı antibiyotik kullanım rehberleri hazırlarlar. Bu yaklaşım hastanelere göre değişim gösterebilir. Bazı hastaneler ulusal rehberlerin kopyalarını kullanırken, bazıları kurum içinde tartışarak hazırlarlar. Gereken davranış değişikliğini oluşturmada bilginin pasif dağıtılmasından ziyade, ilgili birimlerle akademik tartışmalar sonucu hazırlanan rehberlerin daha etkin olduğudur. Pasif girişim; poster hazırlamak, broşür dağıtmak, basılı rehberler hazırlamak veya interaktif olamayan eğitim toplantıları yapmaktır. Bamberger ve Dahn tarafından yapılan çalışmada, üçüncü kuşak sefalosporinler seftazidim ve seftriakson hastane kodeksine ilave edilmiş ve bunların kullanımıyla ilgili rehber hazırlanıp hastaneye dağıtılmıştır. İlk altı ayda rehber önerilerine uyum %24 olmuştur (24). Öneriler uyum kötü olduğundan, ilaçların devamında yazılı onay gerektiren kısıtlama stratejisi uygulanmış ve uyum ikinci 6 ayda % 85'e çıkmıştır. Gönüllülük sisteminden kısıtlama sistemine geçilerek *Enterobacter cloacae ve Pseudomonas aeruginosa* 'ya üçüncü kuşak sefalosporinlerin duyarlılığı artırılmıştır. Sık görülen hastalıklara karşı ve iyi bilinen kuruluşlar tarafından hazırlansalar bile ulusal rehberlere uyum düşüktür. Bunun nedeni lokal olguların farklılığı gibi uygun nedenler, rehber konusunda bilgi eksikliği veya hekimin reçeteleme özgürlüğüne tehdit olarak algılaması olarak söylenebilir. Lokal kanaat önderlerinin rehber hazırlamada rol alması uyumu artırabilir. Bu özellikle eğitim hastaneleri için daha geçerlidir.

DÖNÜŞÜMLÜ ANTİBİYOTİK KULLANMA STRATEJİLERİ

1980'lerde aminoglikozidlerin dönüşümlü kullanımının (gentamisin ve tobramisin yerine amikasin) direnci azaltabileceğinin görülmesinden sonra, dönüşümlü antibiyotik kullanımının antibiyotik direncini azaltabi-

leceği düşünülmüştür (25). Yapılan çalışmalar genellikle Gram negatif bakterilerde ve çoğunluklada yoğun bakım ünitelerinde yapılmıştır. Teorik olarak rotasyon dışında kullanılmayan antibiyotiğe direnç azalmaktadır. Nitekim rotasyon protokollerine değişik nedenlerle uyum düşük olmaktadır: hekim protokolü önemsemeyebilir ve sırada olmayan antibiyotiği kullanabilir, alerji ve yan etki o an kullanılması gereken antibiyotiğin kullanımını engelleyebilir ve nihai olarak tedavi kültür sonuçlarına göre düzenlenmelidir. CDC'nin katkısıyla yoğun bakımlarda yürütülen bir çalışmada, yoğun bakımda dönüşümü denetleyen bir klinik farmakolog olmasına ve antibiogram sonucuna göre daha dar spektrumlu antibiyotiklere duyarlı olsa bile rotasyondaki antibiyotikle devam edilse de dönüşüm protokolüne uyum yarı yarıya olmuştur (26). Nitekim matematiksel modelleme çalışmaları antibiyotik direncini önlemede dönüşümlü antibiyotik kullanımının kötü bir strateji olduğu yönündedir. Ancak bu modellemelerin klinik ortamda yapılan çalışmaları ne derece yansıttığı şüphelidir. Dönüşüm programlarında görülen etkinin bir nedeni de bu tür programlara eklenen yönetim planlarında eğitim, ilaç kullanımının moniterizasyonu, uzman düzeyinde konsültasyon imkanları olabilir.

ANTİBİYOTİK KULLANIM SURVEYANSI

Kullanılan antibiyotiklerin kayıtlarının tutulması ve maliyet hesapları bilgisayar sistemlerinin gelişmesiyle daha kolay olmaktadır. Bu veritabanlarından antibiyotik kullanımını takip etmek mümkündür. Bu kayıtların tutulmasıyla elde edilen tüketim verilerinin diğer hastanelerle kıyaslanması, hastanenin antibiyotik kullanımında kendisini kıyaslamasına olanak tanır.

ANTİBİYOTİK KULLANIMI ve DİRENÇ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DAHA İYİ ANLAŞILMASI

Hastanelerde uygulanan antibiyotik kontrol programları, toplum kökenli dirençli suşların gelişimi engellenemezse başarısız olabilir. Bu nedenle hastanede uygulanan politikaların yanı sıra toplumda da antibiyotiklere direnç gelişiminin engellenmesi gerekir.

Antibiyotik kontrol programlarının uygulanmasında hastanelerde bilgi-

sayar kullanımı ve ilaç ordırlarının bilgisayar üzerinden girilmesi büyük önem taşır. Bu şekilde uygulanan antibiyotik kontrol programlarının yürütülmesi daha kolaydır.

SONUÇ ve TAVSİYELER

Ulusal ve uluslar arası kuruluşlar antibiyotik direncini artan bir sorun olarak görmüş ve bu konuda öneriler yayınlamışlardır. Direnç dünya çapında bir problem olsa da, öncelikle lokal bir problemdir: dirençli bir suşun seçilmesi ve çoğalması bireysel bir hastanede (veya toplumda) ortaya çıkar ve buradan dünyaya yayılır. Antibiyotik kontrol programlarına hastaneye yönetimlerinin en üst düzeyde destek vermeleri gerekir. Nitekim antibiyotik kontrol programlarının çoğu maliyet etkin olduğundan, sonuç olarak kurumlara da katkı sağlamaktadır. Bir kere antibiyotik kontrol programı oluşturulmaya başlanırsa, öncelikle program personeli belirlenmelidir. Programı önderlik etmesi gereken kişi enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıdır. Programa harcadığı zamanın maddi karşılığı verilmelidir. Bu hekim antibiyotik kontrol komitesinin başkanlığını yürütmelidir. Komitede mikrobiyolog, enfeksiyon kontrol ekibinin bir üyesi ve eczacı bulunmalıdır. Komitede antibiyotiklerin sık kullanıldığı birimlerden (hematoloji, onkoloji, cerrahi, organ nakli gibi) hekimlerin bulunması programın uygulanabilirliğini artırır. Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi için hangi stratejinin uygulanacağına bu komite karar vermelidir. Bu kararda hastanenin büyüklüğü, antibiyotik kullanım miktarı, hastane bilgi sisteminin gelişmişliği önem taşır. Pasif eğitim sistemlerinin uygulanması kolay, fakat sıklıkla etkisizdir. Antibiyotik kullanımını kontrol etmede kısıtlama stratejileri etkilidir, fakat reçete yazma özgürlüğünü kısıtlar ve yüksek personel uyumu gerektirir. Gözden geçirme ve geri besleme stratejileri umut vericidir, fakat bu konuda kendini adamış personel gerektirir. Hastanenin bilgisayar sistemini antibiyotik kontrolüne uygun hale getirmek ilave yatırım gerektirir. Dönüşümlü antibiyotik uygulaması akla uygun gelmekle birlikte kanıtlanamamış bir yöntemdir, yoğun bakım ünitelerinde uygun olabilir. Preantibiyotik dönemine dönmemek için, antibiyotik direnci önemli bir problem olarak kabul edilip gereken önlemler alınmalıdır. Antibiyotik direncine yönelik birçok önlem

olsa da, antibiyotiklerin sadece gerektiğinde, uygun dozda ve uygun sürede kullanılması en önemli çözümdür. Hastaneler antibiyotik dirençli patojenlerin ana kaynağıdır, mevcut antibiyotiklerin korunmasında en önemli sorumluluğu taşırlar.

KAYNAKLAR

1. Walker B, Barrett S, Polasky S, et al. Environment. Looming globalscale failures and missing institutions. Science 2009; 325:1345–6).
2. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. Clin Infect Dis 1997; 24:471–85).
3. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. JAMA 1970; 213:264–7.
4. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. J Infect Dis 1988; 157:869–76).
5. McGowan JE Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7:286–92. 33.
6. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis 2003; 36:1433–7).
7. Sunenshine, R. H., L. A. Liedtke, D. B. Jernigan, and L. J. Strausbaugh.2004. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. Clin. Infect. Dis. 38:934–938).
8. Struelens, M. J. 2003. Multidisciplinary antimicrobial management teams: the way forward to control antimicrobial resistance in hospitals. Curr. Opin. Infect. Dis. 16:305–307).
9. Carling, P., T. Fung, A. Killion, N. Terrin, and M. Barza. 2003. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted

during 7 years. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 24:699–706.

10. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. Arch Intern Med 2001; 161:1897–902).

11. Craig, W. A., S. J. Uman, W. R. Shaw, V. Ramgopal, L. L. Eagan, and E. T. Leopold. 1978. Hospital use of antimicrobial drugs. Survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. Ann. Intern. Med. 89:793–795.

12. White, A. C., Jr., R. L. Atmar, J. Wilson, T. R. Cate, C. E. Stager, and S. B. Greenberg. 1997. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. Clin. Infect. Dis. 25:230–239).

13. (Woodward, R. S., G. Medoff, M. D. Smith, and J. L. Gray, 3rd. 1987. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. Am. J. Med. 83:817–823).

14. Rahal, J. J., C. Urban, D. Horn, K. Freeman, S. Segal-Maurer, J. Maurer,N. Mariano, S. Marks, J. M. Burns, D. Dominick, and M. Lim. 1998. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA 280:1233–1237).

15. Allegranzi, B., R. Luzzati, A. Luzzani, F. Girardini, L. Antozzi, R. Raiteri, G. Di Perri, and E. Concia. 2002. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. J. Hosp. Infect. 52:136–140.

16. Burke, J. P. 1998. Antibiotic resistance–squeezing the balloon? JAMA 280:1270–1271.

17. Piroth, L., H. Aube, J. M. Doise, and M. Vincent-Martin. 1998. Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin. Infect. Dis. 27:76–80.

18. Rice, L. B., V. Lakticova, M. S. Helfand, and R. Hutton-Thomas. 2004. In vitro antienterococcal activity explains associations between exposures to

antimicrobial agents and risk of colonization by multiresistant enterococci. J. Infect. Dis. 190:2162–2166).

19. Landman, D., M. Chockalingam, and J. M. Quale. 1999. Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and ceftazidime resistant Klebsiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary. Clin. Infect. Dis. 28:1062–1066.

20. May, A. K., S. M. Melton, G. McGwin, J. M. Cross, S. A. Moser, and L. W. Rue. 2000. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. Shock 14:259–264.

21. O'Connor, K. A., M. Kingston, M. O'Donovan, B. Cryan, C. Twomey, and D. O'Mahony. 2004. Antibiotic rescribing policy and Clostridium difficile diarrhoea. Q. J. Med. 97:423–429.

22. Quale, J., D. Landman, G. Saurina, E. Atwood, V. DiTore, and K. Patel. 1996. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. Clin. Infect. Dis. 23:1020–1025.

23. Wilcox, M. H., J. Freeman, W. Fawley, S. MacKinlay, A. Brown, K. Donaldson, and O. Corrado. 2004. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile diarrhoea. J. Antimicrob. Chemother. 54:168–172).

24. Bamberger, D. M., and S. L. Dahl. 1992. Impact of voluntary versus enforced compliance of third-generation cephalosporin use in a teaching hospital. Arch. Intern. Med. 152:554–557).

25. Gerding, D. N. 2000. Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 21:S12–17.

26. Merz, L. R., D. K. Warren, M. H. Kollef, and V. J. Fraser. 2004. Effects of an antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in an intensive care unit. Antimicrob. Agents Chemother. 48:2861–2865).

VETERİNER ALANDA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİN RUHSATLANDIRILMASI VE VETERİNER TIBBİ ÜRÜN KAYIT VE TAKİP SİSTEMİ

Vet. Hekim Mustafa YIKILMAZ

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı

Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü

Veteriner Sağlık Ürünleri ve Halk Sağlığı Daire Başkanlığı

A) ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRILMASI VE İLGİLİ MEVZUAT

Veteriner tıbbi ürünlerle ilgili her konuda yetkili kurum Gıda, Tarım ve Haycancılık Bakanlığıdır. Bakanlık bu hizmeti, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü-Veteriner Sağlık Ürünleri ve Halk Sağlığı Daire Başkanlığı ile yürütür.

Veteriner tıbbi ürünlerle ilgili mevzuat şunlardır;

Kanunlar;

- 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu'nun 12., 13., 14. ve 37. Maddeleri

Kanuna bağlı olarak yayımlanan Yönetmelikler;

- Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik
- Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmelik

Yönetmeliklere bağlı olarak yayınlanan talimatlar;

- İmmunolojik VTÜ'ler Dışındaki VTÜ'lerin Başvuru Dosyası Kılavuzu
- Veteriner Tıbbi Ürünlerde Stabilite ve Spesifikasyon Kılavuzu
- Depolar, Satış Yerleri, İşletmelerin İzin ve Denetimleri Talimatı
- Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Kılavuz

Veteriner tıbbi ürünlerle ilgili AB mevzuatı şunlardır;

- 2001/82/EC (2004/28/EC, 2009/9/EC, 2009/53/EC) sayılı Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Direktif
- 91/412/EEC sayılı Veteriner Tıbbi Ürünlerde İyi Üretim Uygulamaları Hakkında Direktif
- 1234/2008 Sayılı, Veteriner ve Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişiklikler Hakkındaki Regülasyon

Ürünlerin ruhsatlandırılmasında, AB ile uyumlu mevzuatın gereklilikleri aranmaktadır. Bunun yanı sıra EMA, ICH, VICH gibi kurumların teknik kılavuz ve değerlendirmeleri mutlaka göz önüne alınmaktadır.

Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik veteriner tıbbi ürünlerle ilgili şu hususları içerir;

- Pazarlama izni (ruhsatlandırma) işlemleri,
- İzne esas talep edilen bilgi ve belgeler,
- Prospektüs ve etiket bilgileri,
- Satış izni işlemleri,
- İzin sahibinin sorumlulukları,
- Üretim yerleri ile ilgili işlemler ve GMP,
- Ürünlerin toptan satışı ve veteriner ecza depoları,
- Ürünlerin perakende satış izni ve satış esasları,
- Tanıtım,
- Farmakovijilans,
- Ürünlerin geri çekilmesi,
- Otovaksinler,
- Denetim ve cezalar,

Yürürlüğe girecek diğer mevzuat;

- Farmakovijilans ile ilgili kılavuz
- GMP ile ilgili kılavuz
- Teknik kılavuzlar

B) VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN KAYIT ve TAKİP SİSTEMİ

Mevcut sistem;

- Yazılı kayıtlara dayalı,
- İzlenebilirlik için yetersiz,
- Doğruluğu kesin olmayan,
- Merkezi kontrole imkan tanımayan,
- Veri toplama amaçlı kullanılamayacak,
- Düzenlenmesi ve kontrolü yüksek iş gücü gerektiren, bir yapıdadır.

Bu sebeple, etkin bir kayıt ve takip sistemi kurulması planlanmıştır. Bu sistem, tüm ürünlere karekod uygulanması, karekodsuz ürünlerin piyasaya verilmemesi, tüm satış yerlerinin ve alıcıların tanımlanmış olması üzerine kurulacaktır.

Sistemin amaç ve faydaları;

- Satış yetkisi olmayan yerlere satış yapılmasının engellenmesi,
- Üretimden/ithalattan perakende satışa kadar tüm aşamalarının izlenmesi,
- Kaçak/izinsiz ilaç kullanımının/satışının önlenmesi,
- Reçetesiz ilaç satışının önlenmesi,
- Bölge/il/ilçe ve hatta işletme bazında bilgi toplanması,
- Kayıtların etkin denetimi,
- Sıcaklık takip sistemi (veteriner biyolojik ürünler için),
- Etkin geri çekme sistemi.

VETERİNER HEKİMLİKTE ANTİMİKROBİYEL DİRENCİ ÖNLEME STRATEJİLERİ

Prof.Dr. K. Serdar DİKER
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Antibiyotikler 20. Yüzyılın mucize ilaçlarıdır. Ölümcül infeksiyonlara çare olarak insanlığın gidişini değiştirmişler ve hayati bilimler başta olmak üzere birçok alanda teknolojik gelişmeye vesile olmuşlardır. Örneğin, tıptaki birçok invazif girişim ve moleküler biyolojide geliştirilen teknikler antibiyotikler sayesinde hayata geçirilebilmiştir. Ancak doğada her zaman olduğu gibi, antibiyotiklerin hedefi olan mikroorganizmalar da zamanla değişim geçirerek antibiyotiklerin bulunduğu ortamda yaşamayı öğrenmişlerdir. Aslında milyonlarca yıldır süregelen doğal bir döngü olan bu değişim, biz insanlar tarafından "antimikrobiyal direnç" olarak nitelenmiş ve bu direnci ortadan kaldıracak veya azaltacak yollar aranmaya başlanmıştır.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ İÇİN ÇÖZÜM YOLLARI BULMAK NEDEN GEREKLİDİR?

Antimikrobiyal direnci azaltmak için çözüm yolları aramadan önce, buna neden gerek olduğunu sorgulamak gerekir. Antibiyotikler dünyada en sık kullanılan preparatlar arasındadır. İnfeksiyonlar için etiyolojik tedavi araçlarıdır. Bazı epidemilerin bastırılmasında, endemilerin kontrol altında tutulmasında ve ölümcül hastahane infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek yegane ajanlardır. Bu durum antibiyotiklere duyulan bağımlılık yüzünden antimikrobiyal direnç için çözüm yolları bulmamız gerektiğini gösteren ilk nedendir.

Antibiyotiklerin çoğunluğu doğal ürünlerdir; çok azı temel yapısal kalıbın sentetik veya modifiye şeklidir. İlk antibiyotiğin bilimsel keşfinden bu yana kadar geçen yaklaşık 70 yıl içinde doğada mevcut antibiyotiklerin büyük çoğunluğu tanımlanmıştır (2). Dolayısıyla, bundan sonra yeni antibiyotiklerin bulunma olasılığı çok sınırlıdır. Yeni antibiyotikler bulunsa bile bunların hiçbiri mucize ilaçlar olmayacaktır. Doğal antibiyotiklerin çoğu sporlu

organizmalar tarafından üretilir. Antibiyotik direnç genleri nasıl global olarak yayılıyorsa, mantar sporlarının da global olarak yayılma potansiyeli bulunmaktadır. Dolayısıyla, doğadaki farklı mantarlar bile aynı antibiyotikleri üretebilmektedirler. Bu durum elimizdeki mevcut antibiyotiklerle yetinmek zorunda olmamız yüzünden antimikrobiyal direnç için çözüm yolları bulmamız gerektiğini gösteren ikinci nedendir.

Dünyadaki antibiyotik üretimi ve bununla ilişkili Ar-Ge çalışmalarının büyük kısmı çok uluslu şirketler tarafından yapılmıştır. Ancak yeni antibiyotik keşfinin zorluğunu ve maliyetini gören büyük şirketler kısa süre içinde bu sektörden çekilmeye ve daha karlı alanlara yönelmeye başlamışlardır. Antibiyotik sektöründeki konsolidasyon inanılmaz boyutlara ulaşmıştır; 1980 yılındaki aktif 70 firma, bu gün 6 firmaya daralmıştır (3). Dolayısıyla antibiyotikler için yapılan Ar-Ge çalışmaları ve yeni antibiyotik keşfi son yıllarda en alt düzeye inmiştir. Nitekim 1990 yılında antimikrobiyal Ar-Ge'si yapan büyük şirketlerin sayısı 18 iken bugün bu sayı 4'e inmiştir. Bunda FDA gibi kurumların zorlaştırıcı kurallarının da çok önemli katkısı vardır. ABD'de yeni bir antibiyotiğin piyasaya girmesi için yaklaşık 15 yıl süre ve Ar-Ge gideri hariç on milyonlarca dolar yatırım gereklidir. Bunun sonucunda örneğin, 1983-1987 yılları arasında FDA'a 16 yeni antibiyotik onay başvurusu yapılmışken, bu sayı 2008-2009 yılları arasında 1'e inmiştir. Bu durum antibiyotik sektöründeki kriz yüzünden antimikrobiyal direnç için çözüm yolları bulmamız gerektiğini gösteren üçüncü nedendir.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ NEDEN GELİŞİR?

Antimikrobiyal direncin nedenleri söz konusu olduğunda, "bilinçsiz veya hatalı antibiyotik kullanımı" klasik olarak öne sürülen gerekçedir. Bu tümüyle olmasa da, antimikrobiyal direnç gelişimindeki önemli bir faktördür. Ancak buradaki hatalı veya bilinçsiz kullanımın sınırlarını iyi belirlemek gerekir. Ölümcül bir infeksiyonda antibiyogram yapmadan antibiyotik kullanmak bir zorunlulukken, hayvanlarda verim artırmak için antibiyotik kullanmak bir hatadır. Gerçekten de geçmişte yemlere katılan antibiyotikler doğrudan ve çapraz direnç gelişiminin en önemli nedenidir.

Bir üreticinin rastgele antibiyotik kullanması "bilinçsiz antibiyotik kullanımı" kapsamına giren bir uygulama iken, aynı uygulamayı Veteriner Hekimin yapması olayı "hatalı antibiyotik kullanımı" kapsamına sokar. Hatta, uygulamanın ticari kaygılarla yapılması olayı etik anlamda sor-

gulanır hale getirmektedir. Diğer bir deyişle, antimikrobiyal direncin gelişiminde üretici bilinçsizliğinin ve Hekim hatasının da önemli rolü vardır.

İnsan faktörü dışında, antimikrobiyal direnç gelişiminin doğal bir süreç olduğu az bilinen bir gerçektir. Çünkü doğada antibiyotik üreten mantarlar hedef bakterilerle aynı ortamda yaşarlar ve bakteriler bu ortamda yaşayabilmek için direnç mekanizmaları geliştirirler. Dolayısıyla insanlar antibiyotik üretmese ve kullanmasa da doğada antibiyotiklere dirençli bakterileri bulmak mümkündür. Antimikrobiyal direncine karşı çözüm aranırken bu durumu da göz önünde bulundurmakta yarar vardır.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ İÇİN ÇÖZÜM YOLLARI NELERDİR?

Antimikrobiyal direnç bizi infeksiyonların tedavisi yönünden ilgilendiriyorsa, çözüm yollarını iki açıdan ele almak yerinde olur; antimikrobiyal direncin azaltılması ve infeksiyonların tedavisinde alternatif antimikrobiyal stratejilerin uygulanması. Antimikrobiyal direncin azaltılması daha çok uygulama ile ilgili idari konuları kapsarken, alternatif stratejilerin uygulanması teknik konuları kapsamaktadır.

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN AZALTILMASI İÇİN NELER YAPILABİLİR?

Çoğunlukla yılların yanlış uygulamaları ile gelişen direnci azaltmak için, en azından yanlış uygulamaların durdurulması ve bu yönde idari önlemlerin alınması gereklidir. Antimikrobiyal direncin azaltılması veya en azından direncin daha da artmaması için alınabilecek önlemleri ve olası sonuçlarını gerçekçiliğine bakmadan aşağıda sıralayabiliriz.

1. Antibiyotik kullanımı tamamen yasaklanabilir. İnfeksiyonlar için tek etiyolojik tedavi ajanı olan antibiyotiklerin yasaklanması fanteziden öteye gitmeyen bir öneridir. Gerçekçi olmayan bu önerinin uygulanması halinde bile antibiyotik direncinin azaltılması en az direnç gelişimi için geçen süre veya yarısı kadar olacaktır. Örneğin, A antibiyotiğine direnç 30 yılda %1'den %50 seviyesine çıkmışsa, bunun tekrar %1 düzeyine inmesi 15-30 yıl alacaktır. Ancak, yasağın kaldırılması halinde direncin tekrar gelişeceğini unutmamak gerekir.
2. Bazı antibiyotiklerin kullanımı yasaklanabilir. Aynı hastalık grubunda kullanılan farklı antibiyotik sınıflarından bazılarının kullanımının yasaklanması, diğer antibiyotiklerle tedavi şansını sürdürürken, o

antibiyotiğe direncin azalmasını sağlayabilir. Böyle bir uygulamada çapraz direnç gelişiminin göz önünde tutulması gerekli olacaktır. Öncekine göre daha gerçekçi olan bu önerinin sakıncası firmalar arasında haksız rekabete neden olabilmesidir. de ticari kaygılar uygulanabilirliği azaltmaktadır.

3. Antibiyotik kullanımı tümüyle kontrol altına alınabilir. Antibiyotiklerin sadece reçete ile satılması ve kayıt altına alınması bilinçsiz ve hatalı antibiyotik kullanımını kısmen engelleyebilir. Burada önemli olan, hekimin doğru antibiyotiği, doğru zamanda önermesi ve uygulamayı takip etmesidir.

4. Sahada kullanılan antibiyotiklerin kontrolü yapılabilir. Mekanizmaları gereği, bir antibiyotiğin beklenen etkiyi gösterebilmesi için en önemli faktör vücutta yeterli konsantrasyona ulaşmasıdır. Bunun için de uygun koşullarda üretilmiş ve istenen potense sahip antibiyotiklerin kullanılması gereklidir. Bu özelliklere sahip olmayan antibiyotiklerin kullanımı direnç gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir.

5. Antibiyotik kullanımının azaltılması için koruyucu hekimlik uygulamaları, gerek eğitim-öğretim, gerekse uygulama aşamasında ön plana çıkartılabilir. Hijyen ve aşılama ile önlenebilecek hastalıklar için hekimlerin ve üreticilerin daha çok eğitilmesi ve bilinçlendirilmesi insana bağlı direnç gelişiminin azaltılması bakımından yararlı olabilir.

6. Ülke çapında antimikrobiyal direnç izleme sistemi kurulabilir. Bir problemi çözmek için o problemin boyutlarını tam olarak bilmek gereklidir. Bugün için Türkiye'de hayvan kökenli mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç profilleri küçük çaplı lokal ve bireysel çalışmalar ile saptanmaktadır. Çok dağınık olan ve metot birliği bulunmayan böyle çalışmalar ile soruna doğru teşhis ve çözüm bulmak mümkün değildir. Bunun için birçok Avrupa ülkesinde bulunan Veteriner Antimikrobiyal Direnç İzleme Sisteminin ülkemizde de kurulması ve tek bir merkezden doğru bilgiye ulaşılması gereklidir. Böylece, hangi anbiyotikler, mikroorganizmalar veya hayvanlar için ne oranda direncin bulunduğu, hangi direnç mekanizmalarının çalıştığı ve çözüm için hangi stratejilerin kullanılması gerektiği söylenebilir.

ALTERNATİF ANTİMİKROBİYAL STRATEJİLER NELERDİR?

Antimikrobiyal direnci azaltacak idari uygulamalar yanında, mevcut antibiyotik uygulamalarına alternatif yöntemlerin kullanılması da söz konusudur (4). Son yıllarda özellikle tıbbi teknoloji ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler infeksiyonlarda mücadele aracı olarak kullanılacak yeni yöntemlerin bulunmasını sağlamıştır. Bu yöntemleri aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz.

1. Yeni Antibiyotiklerin Geliştirilmesi

Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini mümkün kılacak yaklaşımlar iki başlıkta toplanabilir; mevcut antibiyotiklerin modifiye edilmesi ve tamamen yeni antibiyotiklerin bulunması. Doğal olarak orijinal formunda üretilen antibiyotiğin temel iskeletini bozmadan, periferik yapılarını değiştirerek "yarısentetik" antibiyotikler elde etmek mümkündür. Bu strateji antimikrobiyal direncin yükselmeye başlamasından beri gündemdedir ve bu yolla çok sayıda yeni antibiyotik elde edilmiştir. Bu amaçla klasik kimyasal yollar kullanılabildiği gibi, moleküler genetik yöntemler ile üretici mikrobun çok sayıda derivat üretmesi sağlanabilir. Örneğin; tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı dirençte bakteriyel efluks pompalarının önemli rolü vardır. Ancak tetrasiklinin modifiye edilmesi ile elde edilen tigesiklin bakteri tarafından dışarı pompalanamamakta ve direnç yenilmiş olmaktadır. Buna rağmen tigesikline karşı da direncin yükselmesi her an beklenmektedir.

Tamamen yeni antibiyotiklerin bulunması, ilaç şirketlerinin son 50 yılda üzerinde en çok durdukları araştırma konusu olmuştur. Şirketler bu süre içinde milyonlarca doğal maddenin antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Ancak bulunan antimikrobiyallerin çoğu mevcut 10 antibiyotik sınıfı içinde sınırlı kalmıştır. Antimikrobiyal özelliği bulunsa bile, birçok madde de toksisitesi ve yan etkileri fazla olduğu için pratikte kullanılamamıştır. Bu nedenle tamamen yeni antibiyotikler bulmak olası bir çözüm olarak görülmemelidir.

2. Yeni Antibiyotik Kaynaklarının Bulunması

Şimdiye kadar bulunan antibiyotiklerin büyük çoğunluğu toprak organizmalarından elde edilmiştir. Ancak toprak dışındaki diğer kaynaklarda, özellikle ekstrem çevrelerde şimdiye kadar bilinmeyen

organizmaların ve antibiyotiklerin bulunması dikkate değer bir noktadır. Çünkü organizmaların böyle uç koşullara uyum sağlayacak stratejiler geliştirme olasılığı yüksektir. Nitekim, bu yaklaşım ilk meyvelerini vermeye başlamış ve Japon denizinin 300 metre derinliğindeki sedimentlerinde bulunan Verrucosispora adlı organizmadan abyssomicin adlı yeni bir antibiyotik elde edilmiştir (1).

Bu alandaki diğer bir yaklaşım, teknik nedenlerle şimdiye kadar üzerine gidilmemiş antibiyotik üretici organizmalardan yararlanmaktır. Örneğin, antibiyotik üretme potansiyelleri yüksek olan Myxobacteria cinsi bakteriler, üretilmelerindeki güçlük nedeniyle şimdiye kadar iyi kullanılmamış organizmalardır. Ancak, moleküler genetik alanındaki gelişmeler Myxobacteria genlerinin kolay üretilen bakterilerde klonlanarak yeni antibiyotiklerin bulumasına imkan vermektedir. Nitekim bu yolla myxochromide adlı antibiyotik benzeri bir maddenin üretimi mümkün olmuştur.

Moleküler genetik alanındaki çalışmalar yeni kaynakların bulunması yanında, eski kaynakların değerlendirilmesi bakımından da önemli gelişmeler sağlamıştır. Antibiyotik üretici ve hedef organizmaların tüm genom sekansları ortaya çıktıkça etki direnç ilişkisi daha iyi anlaşılmaktadır. Örneğin, antibiyotik üreticisi Actinomycetes'lerin tüm genom sekansları ortaya çıktığında, antibiyotik üretimi ile ilgili 25-30 genlik gen setleri bulunmuş fakat bunların çoğunun organizma tarafından kullanılmadığı anlaşılmıştır. Bunların incelenmesi ile yeni antibiyotiklerin bulunma olasılığı vardır.

Yeni kaynak olarak görülen diğer bir yaklaşım, doğadaki mutualist ilişkilerden yararlanmaktır. Bu amaçla bir ağaç kurdunun bağırsağındaki organizmalar arasındaki ilişki bile kullanılabilmektedir.

3. Antibiyotik Dışı Alternatifler: Bakteriyofajlar

Bakteriyofajlar doğal koşullarda bakterileri infekte eden ve öldüren bakteri viruslarıdır. Bakteriyel infeksiyonlarda tedavi amacıyla fajların kullanılması, zirai mücadeledeki biyolojik savaşa benzetilebilir. Aslında fajların keşfi ve bakteriyel infeksiyonlarda kullanılması antibiyotik keşfinden öncesine, 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Ancak fajların kullanımda yaygınlaşmaya başladığı dönemde antibiyotiklerin keşfi, faj çalışmalarını neredeyse durdurmuştur. Ancak, antimikrobiyal direnç için çözümler aranmaya başlanan son dönemlerde fajlar tekrar gündeme gelmiştir. Antibiyotiklerle karşılaştırıldıklarında fajların çeşitli avantajları vardır.

- Antibiyotikler geniş spektrumludur; hedef bakteriler yanında yararlı bakterileri de etkiler. Fajlar sadece hedef bakterileri etkiler.
- Spesifiteleri nedeniyle fajlar direnç seleksiyonuna neden olmazlar, antibiyotikler olurlar.
- Antibiyotikler bakterileri öldürür veya çoğalmasını durdurur; fajlar sadece öldürür.
- Antibiyotikler belirli dozda, periyotta ve uzun süreli kullanılmak zorundadır. Fajlar hedeflerinin olduğu ortamda çoğalabildikleri için bir kez veya minimal sayıda kullanılmaları yeterlidir.
- Belli bir faja direnç kazanan bakteriler, diğer tip fajlar tarafından öldürülür. Belli bir antibiyotiğe direnç kazanan bakteri diğer antibiyotiklere de kolaylıkla direnç kazanır.
- Doğada dirençli bakterilere etkili yeni fajlar kolaylıkla bulunur, çünkü fajlar da mutasyon geçirebilir. Doğada yeni antibiyotiklerin bulunması çok zordur.
- Tedavi sırasında faja direnç kazanan bakterilerin genelde virulensi de azalır, bu da immun sistem tarafından yenilmesini kolaylaştırır. Antibiyotik dirençli bakterilerde böyle bir özellik yoktur.
- Fajlar genetik olarak modifiye edilerek daha etkin hale getirilebilirler.
- Fajların bakterileri parçalayan lizin gibi komponentleri elde edilebilir ve kullanılabilir. Bunlara karşı direnç de gelişmez.
- Fajların yan etkileri yoktur veya antibiyotiklere göre çok azdır.

Yukarıda açıklanan avantajları yanında, fajların kullanımını sınırlayan çeşitli noktalar vardır. Fajlar çok spesifik ajanlar olduklarından, vücuttaki infeksiyon etkeninin kesinlikle biliniyor olması gereklidir. Fajlar canlı formlar olduklarından fabrikasyonları ve standardizasyonları, dolayısıyla antibiyotikler gibi paketlenerek satılmaları zordur. Daha çok, ayrıntılı incelemeyi takiben vaka düzeyinde kullanıma uygundurlar. Antibiyotiklerden büyük yapılar olduklarından hücre içine ve vücuda tam penetre olmazlar. Görüldüğü gibi fajlar, antimikrobiyal dirençli bakteriler için kullanılabilecek en iyi alternatiflerdir. Ayrıca, antibiyotik kullanımını azaltarak direncin gerilemesine de yardımları olabilir. Ancak buradaki

bütün sorun sağlık sektörünün faj ile ilgili zahmeti karşılayacak çabayı gösterebilmesidir.

4. Antibiyotik Dışı Alternatifler: Diğer Maddeler

Doğada antibiyotikler ve bakteriyofajlar dışında da antibakteriyel maddeler mevcuttur. Bunlara verilebilecek en iyi örnek, memelilerin çeşitli dokularından üretilen antimikrobiyal peptidlerdir. Hayvanlarda bulunan ve defensin adı verilen sisteince zengin katyonik proteinler, bakteri hücre zarında kanal şeklinde porlar oluşturarak bakteriyi parçalarlar. Çeşitli çalışma grupları, bakteri hücre duvarına kendiliğinden girip por oluşturacak sentetik peptidler üzerinde çalışmaktadır.

Moleküler genetik alanındaki çalışmaların sonuçlarından biri, antibiyotik yerine genetiği değiştirilmiş organizmaların kullanılmasıdır. Buna örnek olarak shiga toksini absorbe eden *E.coli* gösterilebilir. Bağırsak hücrelerine benzeyecek şekilde genetiği değiştirilen zararsız *E.coli* ağızdan verilip bağırsağa yerleştiğinde oluşabilecek shiga toksin zararını engellemektedir.

SONUÇ

Günümüze kadar milyonlarca insan ve hayvanın hayatını kurtaran antimikrobiyallere karşı gelişen direnç, antibiyotik kullanımının, hatta doğadaki döngünün doğal bir sonucudur. Bu nedenle, bugün gelinen noktada direncin sorumluluklarını aramak yerine, çözüm yolları üretmek daha gerçekçi olacaktır. Son yıllarda mikrobiyal genetiğin ve teknolojinin geldiği nokta, bu aktif döngüye müdahele edecek ve çözüm üretecek güçtedir. Bunun için gereken tek nokta, kararlılıkla çalışmalar yapmak ve bunlara destek vermektir.

KAYNAKLAR

1. Clardy J, Fischbach A, Walsh T. New antibiotics from bacterial natural products. Nature Biotechnol, 2006; 24:1541-1550.
2. Nathan C. Antibiotics at the crossroads. Nature, 2004; 431: 899-902.
3. Shlaes DM. Antibiotics: the perfect storm. Springer, 2010.
4. Walsh CT, Fischbach MA. New ways to squash superbugs. Sci Amer, 2009; 301: 44-51.