



Antimikrobiyel Direnç: Küresel Bir Sorun

Murat GÜLMEZ^{1,a,✉}

¹ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Siirt, TÜRKİYE

^aORCID: 0000-0003-3888-6815

Geliş Tarihi/Received
18.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted
16.05.2022

Yayın Tarihi/Published
30.06.2022

Öz

Dünya'da her yıl 700.000 kişinin kaybına neden olan antimikrobiyel direnç sorunu devam edecek olursa 2030 yıllarında küresel gelirlerin %2-3 oranında azalacağı ve 100-600 trilyon dolarlık bir küresel ekonomik kaybın olacağı, 2050'den itibaren ise her yıl 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir. Türkiye OECD ülkeleri arasında antibiyotik direncinin en fazla geliştiği ülkedir. Türkiye'de antibiyotiklerin %35'ine direnç geliştiği bildirilmiştir. Bu oran bazı Avrupa ülkelerinde %5'e kadar düşürülmüştür. G20 zirvelerini ve Dünya Sağlık Örgütünü sürekli meşgul eden bu konu hakkında farkındalığı artırmak, kullanımı sınırlamak ve yeni tedavi ve koruma şekilleri bulmak şeklinde küresel politikalar geliştirilmektedir. Hem tıp ve hem de Veteriner Hekimliği alanında uygulanan Reçete Bilgi Sistemi (RBS) etkili bir uygulamadır. Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası (13-19 Kasım)'nda tüm dünyada konuya dikkat çekilmektedir. Kişi başı en fazla antibiyotik tüketen ülke Türkiye'dir. Direnç sorununun kaynağında bitki ve hayvan sağlığını koruyucu ve/veya verim artırıcı olarak kullanılan antimikrobiyel maddeler yer almaktadır. Tarım ve hayvancılıkta antimikrobiyel kullanımı mutlaka denetim altına alınması gerekir. Antibiyotikler tarımda ve hayvancılıkta hastalık koruma amacıyla kullanılmamalıdır. İlaçlı yem ticareti yasaklanmalıdır. Reçetesiz tarım ve veteriner ilacı kullanımı engellenmelidir. Gıdalar dahi ilaç kalıntısı ve direnç genleri bakımından denetlenmelidir. Tedavi amaçlı antibiyotik kullanımında doz ve kullanım süresi takibi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyel, bitki, çevre, direnç, gıda, sağlık.

Antimicrobial Resistance: A Global Problem

Abstract

If this problem, which causes the loss of 700,000 people every year in the world, continues, it is estimated that it will decrease by 2-3% in global incomes in 2030, and it will cause a global economic loss of 100-600 trillion dollars. Also it is estimated that 10 million people will die every year in 2050. It has been reported that antibiotic resistance develops the most in Turkey among OECD countries and resistance develops to 35% of antibiotics. However, this rate has been reduced to 5% in some European countries. Global policies are being developed in the form of raising awareness, limiting use and finding new forms of treatment and protection on this issue, which constantly occupies the G20 summits and the World Health Organization. The Prescription Information System, which is applied in both medicine and veterinary medicine, is an effective application. World Antibiotic Awareness Week (13-19 November) draws attention to the issue all over the world. Turkey is the country that consumes the most antibiotics per capita. The source of the resistance problem is antimicrobial substances that are used to protect plant and animal health and/or increase productivity. The use of antimicrobials in agriculture and animal husbandry must be strictly controlled. Antibiotics should not be used for disease prevention in agriculture and animal husbandry. The medicated feed trade should be banned. The use of non-prescription agricultural and veterinary drugs should be prevented. Even foods should be inspected for drug residue and resistance genes. In the use of antibiotics for therapeutic purposes, dose and duration of use should be followed.

Key Words: Antimicrobial, environment, food, health, plant, resistance

GİRİŞ

Antimikrobiyeller bakteri, virüs, küf ve protozoa grubundaki zararlı mikroorganizmaların yok edilmesi veya kontrol altına alınması amacı ile kullanılan kimyasal maddelerdir. Bunlar antibiyotik, antiseptik, dezenfektan, deterjan, kozmetik, gıda koruyucu (benzoat, fosfat, nitrat, nitri tuzları), çinko ve bakır gibi metal iyonlarıdır (1). İlk başta antibiyotik bulundu ve insan sağlığında kullanılmaya başlandı. Sonra diğer antimikrobiyel maddeler bulunarak insan ve hayvan tedavilerinde kul-

lanıldı. Ancak bunlara karşı mikrobiyel direnç gelişimi de gecikmedi. Örneğin β -lactam grubu antibiyotikler (Cephalosporin, Penicillin, Cefotaxime, Monobactam ve Carbapenem) 1928'de bulundu, 1938'de kullanılmaya başlandı, 1945'te direnç geliştiği tespit edildi. Antimikrobiyel kullanımı sürekli arttı (2). Bitki ve hayvan sağlığını korumak amacıyla giderek daha yaygın ve hatta rutin olarak kullanılmaya başlandı. Küresel ısınma, nüfus artışı, kuraklık gibi nedenlerle giderek daha fazla üretilerek ve birim alandan daha fazla verim ala-

rak gıda talebi karşılanmaya çalışılmaktadır. Bitkisel üretimde verim artırmak için kuraklığa ve hastalıklara dayanıklı hibrit tohumlarla üretim yapılmaya çalışılmaktadır. Artan gıda talebi tarımda ve hayvancılıkta verim artırıcı ve hastalıklardan koruyucu antimikrobiyel madde kullanımını da artırmıştır. Bu noktadan sonra ise antimikrobiyel direnç (AMD) sorunu patlak verdi. Streptomisin, tetrasiklin ve tiyazol gibi bazı ilaçlar hem bitkilerde hem de hayvanlarda kullanıldı. İnsan eliyle geliştirilen dirençli genler toprak, su, bitki ve hayvan mikroflora üyeleri arasında taşınmaktadır (3). Günümüzde bu sorun küresel bir sorun olarak tüm yaşam formlarını tehdit etmektedir (4).

Alexander Fleming ilk antibiyotik olan penisilini Eylül 1927'de keşfetti. Bu buluş sayesinde hastalıklar tedavi edilip ortalama ömür uzadı. Ancak günümüzde antibiyotiklerin tedavi edici yetenekleri azaldı, bakteriler antibiyotiklere direnç kazandı. Bunun başlıca nedeni aşırı ve kontrolsüz antibiyotik kullanımıdır. Sadece insan değil hayvanlarda da aynı antibiyotiklerin kullanılması süreci hızlandırdı. Antibiyotiklerin yeme katılarak hayvanlarda verim artırmak amacıyla kullanılması, konuyu bugünün en büyük sağlık sorunu haline getirdi (5). Pnömoni, tüberküloz, belsoğukluğu ve salmonelloz gibi tedavisi basit hastalıklar tedavi edilemez hale geldi. Her yıl tüberküloz yakalananların sayısı 10 milyonu, bu hastalıktan ölenlerin sayısı ise 1,6 milyonu bulmuştur. Bunlardan 600.000 kişide çoklu antibiyotik direnci geliştiği görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü 2019 Deklarasyonu'nda AMD sorununu başlıca 10 küresel sorun arasında saymıştır (6). Alarm veren bu konu üzerinde bilim insanları gece gündüz çalışmakta, devletler büyük bütçelerle Ar-Ge çalışmalarını desteklemektedir. Türkiye, 32 Avrupa ülkesi arasında en çok antibiyotik kullanan ülke olup, bu direnç sorunundan en çok mağdur olan ülkelere birisidir (7).

Tiseo ve ark (8) derledikleri bilgilere göre 41 ülkede tavuk, sığır ve domuz için 2017 yılında 93.000 Ton antibiyotik satılmıştır. Araştırmacılar bu oranın güncel trendin altında artış göstermesi durumunda dahi en iyi tahminle 2030 yılında 104.000 Ton; en çok antibiyotik kullanan ülkelerin yine Çin, Brezilya, Amerika, Tayland ve Hindistan olacağını bildirmişlerdir. Tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin %70'i hayvancılıkta ve %30'u insan sağlığında kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin %70'i idrara ve dışkı ile çevresel döngüye bırakılmaktadır. İnsan ve hayvandan atığa, atıktan toprağa, topraktan bitkiye, bitkiden insan ve hayvana olmak üzere döngü devam ettikçe direnç sorunu da katlanarak büyümektedir. Balıkçılıkta kullanılan antibiyotiklerin %70'i serbest çevresel dolaşıma girmektedir (1). Çevre-bitki-hayvan-insan ekosistemleri arasında mikroflora değişimi ve dolayısı ile AMD genlerinin aktarımları da süregelmektedir (9). Bu nedenle AMD sorunu tek sağlık kapsamında ele alınmakta ve bahse konu edilen bütün ekosistemler içerisinde kontrol altına alınması gerekmektedir (10, 11). Bu nedenden dolayı konu hakkında kapsamlı araştırmalar ve koruma – kontrol programları uygulanmaktadır. Konu, ülkeler ve AB gibi ülke toplulukları düzeyinde ele alınmakla birlikte tüm dünyayı içerisine alan programlar da yürütülmektedir. Bunlardan başlıca olanı "The Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)"tır (12). AB Hastalık Kontrol Merkezi tarafından European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

(EARS-Net) sitesi de bu konuda görev yapmaktadır (13). Dünya Sağlık Örgütü Antimikrobiyel Direnç Dökümantasyon Merkezi belge ve bilgi üreten bir merkezdir (14). AMD sorununu azaltma konusunda başarı sıralamasında bazı İskandinav ülkeleri öne çıkarken bazı ülkelerde yeterli iyileşme görülmüş değildir. Türkiye de sorununu öncelikler arasında görmüş ve küresel programlara katılmıştır. Mevcut durumda etkili takip (Reçete Bilgi Sistemi) ve AMD sorunu ile mücadelede stratejik eylem planlarının uygulamada başarılı olunmaya çalışılmaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinin günlük ve bir tedavi periyodunda kullanmalarına izin verilen antibiyotiklere ait maksimum dozlar bildirilmiştir (17).

Bakteriler genel olarak enzimlerini kullanarak ilaçlara direnç gösterirler. Bazen de bir metabolik yolağı değiştirirler. Direnç gelişimi genel olarak bakterilerin genetik kodlarına işlenir. Bu kodlar diğer bakterilere de horizontal gen transferi ile geçebilir. Bakteriler arasında AMD genleri toprak, su, bağırsak ve gıda gibi bakterilerin üreme ortamlarında integronlar ve transpozonlar gibi mobil DNA havuzunu oluşturan moleküller üzerinden konjugasyon, transdüksiyon ve transformasyon yoluyla, plazmidlerde ise konjugasyon yoluyla aktarılmaktadır (18). Bakteriler arasında AMD genlerinin aktarımı insan, çevre ve hayvan ekosistemi içerisinde direnç sorununun hızla artmasına neden olmakta ve bu durum insan sağlığını tehdit etmektedir (19). İnsanların solunum, sindirim, ürogenital, kan ve lenf sisteminde latent olarak bulunan ve ömür boyu sağlık riskine neden olmayan bakterilere de bu direnç genleri aktarılmaktadır. Bu bakterilerin veya vücuda giren zararlı (patojen) bakterilerin de bu genlerle dirençli hale gelmesi ile asıl ölümcül sağlık riskleri ortaya çıkmaktadır (10). Bu genlerin aktarımını sağlayabilecek kaynaklardan biri de gıdalardır. Steril gıda üretimi yok denecek kadar azdır ve fermente gıdalar gibi bakteri yükü fazla olan gıdalar da bu kapsamda değerlendirilmektedir.

1. Antimikrobiyel Direnç Açısından Gıda ile İlgili Sorunlar

Tarım ürünlerinin ve hayvanların sağlığını artırarak verim artışı sağlamak amacı ile yasak olsa da antibiyotik ve benzeri maddelerin kullanımı henüz tam olarak engellenmiş değildir. Dolayısı ile bitkisel ve hayvansal gıdalara hali hazırda AMD gen taşıyıcı vasatlar olarak bakılmaktadır. Bakteriler arasında gen aktarımı riski ile çevre, bitki, hayvan ve insan sağlığı risk altına girmektedir. Gıdaların bir kısmı tarladan hasat edildiği haliyle işlem görmeden tüketilmektedir ve bunların mikroflorası insan ve hayvan sindirim sistemine doğrudan dahil olmaktadır. Diğer gıdalar ise ısı uygulama, fermente etme ve kurutma gibi işlemlerden geçirildiğinde flora profilleri değişmekle birlikte bunlar içerisinde de AMD genleri taşınabilir. Gıdada bulunan antimikrobiyel madde ve/veya AMD genleri taşıyan bakteriler gibi birçok etmen gıdanın AMD risk düzeyini belirlemektedir.

Hayvansal gıdalar

Satışa sunulan gıdalar antibiyotik kalıntısı bakımından da yasal limitlere uymak zorundadır. Özellikle Kuzey Avrupa ülkeleri ve diğer Avrupa ülkelerinde AMD takip sistemleri daha sıkı uygulanmakta ve bu nedenle Avrupa'da daha az AMD ve kalıntı riski bulunduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada

hayvansal gıdaların antibiyotik kalıntı riski yüksek olan ülkeler Nijerya, Brezilya, Tanzanya, Vietnam, İran, Çin, Suudi Arabistan, Bangladeş, Kenya, Uganda, Slovenya, Türkiye gibi sıralama verilmiştir (20). Ancak bu araştırma sonuçları ülkeler hakkında gerçek durumun daha da vahim olabileceği fikrini doğurmaktadır. Bazı ülkelerde konu hakkında yayın yapmak bazı nedenlerden dolayı zor olabilir. Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer konu da en fazla antibiyotik içeren hayvansal gıdaların sırasıyla süt, deniz ürünleri, kanatlı eti, sığır eti, yumurta, domuz eti ve koyun eti olmasıdır. Türkiye’de gıdalardaki antibiyotik kalıntılarını tespit etmek üzerine yapılan araştırma sonuçları yayınlanan bir derlemede verilmiştir (21).

Hayvanlara tedavi koruma ve daha fazla verim elde etme gibi farklı amaçlarla kullanılan antimikrobiyeller veya bunların yan ürünleri vücutta kansere kadar varan hasarlara neden olabilmektedirler. Örneğin kloramfenikol kemik iliği hasarı yaparken sülfametazin, oksitetrasiklin, furazolidon ve nitrofurazon karsinogenik etki göstermektedir (20). Tarım ve hayvancılıkta kullanılan antibiyotiklerin neredeyse tamamı hayvansal gıdalarla insan bağırsağına ulaşan antibiyotiklerden ve/veya antibiyotik dirençli aktif genlerden insan sağlığı zarar görmektedir (22, 23).

AB ülkelerinde ve Türkiye’de 2006 yılında ABD’de ise 2017 yılında verim artırıcı amaçla antibiyotik kullanımına son verildi. Ancak Avrupa da henüz sağlıklı hayvanların mikrop-ları arasında AMD genlerinin eradikasyonu ile uğraşmakta ve hayvancılıkta antibiyotik kullanımını azaltmaya çalışmaktadır. Kasaplık hayvanlar, özellikle domuz ve kanatlı hayvanlar entansif yetiştiricilik koşullarında bağırsak sağlığını koruyamadıkları için sık sık antibiyotiğe ihtiyaç duymaktadırlar. Özellikle kanatlı hayvanların kesimleri kitlesel olduğu için etlerde ve dolayısı ile mutfaklarda çapraz kontaminasyon riski artmaktadır. Avrupa başlıca sağlık sorununa neden olan salmonella gıda zehirlenmeleri ile çoklu ilaç direnci sorunu nedeni ile henüz başa çıkamamıştır (24). Amerika’da da durum aynıdır (25). Özellikle hayvansal gıdalarla ve özellikle etlerle insanlara geçen zoonoz bakteriyel etkenlerden *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Enterococcus spp.* ve *Escherichia coli* insan sağlığını daha fazla tehdit eder hale gelmiştir (26).

Hayvansal gıdalar içerisinde bulunan antibiyotikler ürün teknolojilerinde starter kültür gelişimine engel olmak suretiyle üretim parametrelerini bozmaktadır. Ayrıca ortamda bulunması muhtemel zararlı bakterilerin bu antibiyotiklere direnç kazanmaları durumunda insan enfeksiyonlarına neden olmaları halinde tedavi zorlaşmaktadır. Ayrıca kültür mikroorganizmalarının üreyerek patojen bakterileri gıda içerisinde baskılaması durumu da sektöre uğrayabilir ve bu gibi ürünleri gıda zehirlenmelerine neden olabilir (27). Avrupa Tıp Teşkilatı (The European Medicines Agency, EMA), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) antimikrobiyel madde kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişki (Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis, JIACRA)’ye ait verileri ortaklaşa rapor etmektedir. Bu rapora göre hayvanlarda kullanılan antibiyotikler hem hayvanda ve hem de insanda ortak bakterilerde

(*Campylobacter jejuni* gibi) direnç sorununa neden olmaktadır. Bunun önüne geçebilmek için “Tek Sağlık Konsepti” içerisinde önlemler alınması gerektiği, bu kapsamda yapılan çalışmalardan da iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu rapora göre hayvancılıkta özellikle kolistin ve oksitetrasiklin kullanımının yüksek olduğu ve bunun azaltılması gerektiği bildirilmiştir (28).

Entansif tavukçulukta kullanılan antikoksidiyallerin bir kısmı AMD sorunu nedeni ile yasaklanmıştır. Bağırsak sağlığını ve dolayısı ile verimi de teşvik eden bu ürünlerin alternatifi olabilecek ürünlerin geliştirilmesine gayret edilmektedir. Zira son yıllarda özellikle iyonofor grubu antikoksidiyallerin sadece Eimeria değil Gram pozitif bakteri duvarında da iyon taşıma mekanizmasını bozarak gösterdiği etkiye karşı bakterinin direnç geliştirdiği ortaya konmuştur. Antikoksidiyallerin diğer canlı sistemleri üzerindeki etkinin antibiyotiklerle benzer olduğu bildirilmiştir (2). Tavuk eti üretim başta olmak üzere yoğun entansif üretimlerin gelecekte Asya-Pasifik ve Güney Amerika ülkelerinde artacağı, dolayısı ile AMD riskinin de en fazla bu bölgelerde kaynak alacağı bildirilmektedir (ek7).

Su ürünleri yetiştiriciliğinde de antibiyotik kullanımı yaygındır. Şili somon üretiminde Norveç’ten sonra ikinci sırada yer almaktadır. Zhao ve ark. (29) yayınladıkları derleme makalelerinde su ürünleri yetiştiriciliğinde yemlerle birlikte antibiyotik kullanımının diğer kullanım şekillerine göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, balıklarda antibiyotik kalıntısının, antibiyotik kalıntı geni taşıyan balık bakterilerinin (özellikle insan sağlığı için de önemli olan *Listeria monocytogenes*, *Aeromonas*, *Clostridium* gibi bakteriler), suda dirençli gen ve antibiyotik kalıntısı veya dirençli gen taşıyan bakterilerin bulunmasının diğer biyolojik sistemlere de sirayet edebileceğini bildirmişlerdir (29). Şili’de 2016 yılında ton başına 0,53 kg antibiyotik kullanılırken Norveç’te sadece 0.0008 kg kullanılmıştır (30) AB ülkeleri 2006 yılında, ABD ise 2018 yılında verim artırıcı antibiyotik kullanımını yasaklama kararı almıştır. Hali hazırda diğer birçok ülkede yasal düzenlemeler henüz yoktur (29).

Bitkisel gıdalar

Bitkisel üretimde başta bakteri ve mantar hastalıklarının önlenmesinde antimikrobiyel maddeler kullanılmaktadır. Kullanılan miktar hayvancılıkta kullanılanlardan daha az olarak bildirilmiş olsa da yasal sınırlamalar ve düzenlemelerin eksikliği nedeniyle bildirilen miktardan daha fazla kullanım olabilir. Sadece birkaç ülke birkaç antibiyotik (streptomisin, oksitetrasiklin ve kasugamisin gibi) ve birkaç bitkide (yumuşak çekirdekli meyveler ve narenciye) kullanım hakkında sınırlama getirilmiştir (31-34). Avrupa ülkelerinde kullanımları yasak olsa da az gelişmiş ülkelerde kullanımı serbest olan bu gibi antimikrobiyel maddeler pirinç, sebzeler, hatta çığ olarak tüketilen brokoli ve karnabahar gibi sebzelerin üretiminde dahi kullanılmaktadır. Yeşil yapraklı sebzeler ve brokoli gibi değerli sebzelerde ot ve böcek öldürücü ilaçların da kullanıldığı bilinmektedir. Bazı gelişmiş ülkeler bazı antimikrobiyel maddelerin kullanımına tam yasak getirirken bazılarının bazı gıdalarda kullanımına izin vermektedir. Örneğin Japonya’da pirinçte *Burkholderia glumae* etkenine karşı, İsrail’de armutta *Erwinia amylovora* etkenine karşı oksolinik asit kullanımına

izin verilmektedir. Hindistan'da ise meyve, sebze, patates, pirinç gibi birçok gıdanın üretiminde hastalık etkenlerine karşı streptomisin (streptomisin ve tetrasiklin kombinasyonu) kullanımına izin verilmiştir (34).

Bitki sağlığını korumak amacı ile bitkilerin üzerin su içerisinde doğrudan uygulanan antimikrobiyel maddelerin yanı sıra insan ve hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin özellikle idrar ve dışkı kaynaklarından atık sulara, toprağa, oradan toprak bakterilerine ve bitkiye ulaşması riski vardır. Balıkçılıkta kullanılan antimikrobiyel maddeler de aynı döngü ile bitkilere ulaşabilmektedir. Neticede bu antimikrobiyel kalıntıların insana veya hayvana geri dönmesi, bu kalıntıların toprak bakterilerinde veya bitki yüzeyi bakterilerinde direnç sorununa neden olarak bu bakterilerle direnç genlerinin insan ve hayvana geri dönmesi gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Toprak bakterileri ve gıda işlemede kullanılan endüstriyel bakterilerin yanı sıra saprofit ve kommensal yaşam gibi yaşam formlarını da etkileyen bu durum karşısında önlemler alınmadığı takdirde çevre, insan ve hayvan üzerinde yaşayan tüm bakteriler ve diğer yaşam formları bu durumdan etkilenmektedir (19, 35, 36).

Hayvan, bitki ve çevre sağlığını toprak mikrobiyomunun sağlığı etkilemektedir. Toprak içerisinde bolca yer alan ve insan patojenlerini de içerdiği bilinen bakterilerin (*Devosia*, *Shinella*, *Stenotrophomonas*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Leifsonia*, *Gemmatimonas*) hayvan gübresi içerisinde bulunan sülfadyazin ile üreme kinetiğinin arttığı, buna mukabil *Pseudomonas*, *Lysobacter*, *Hydrogenophaga* ve *Adhaeribacter* gibi toprak kalitesini artıran cinslerin de azaldığı bildirilmiştir (37). Forsberg ve ark. (38) β -lactam, aminoglikozid, amfenikol, sulfonamid ve tetrasiklin gibi antibiyotik gruplarına dirençli gen paketlerini hem toprak bakterilerinden hem de insan patojenik bakterilerinden tanımlamışlardır (39).

Fermente gıdalar

Beslenmede fermente süt ürünlerinin yeri büyüktür (40, 41). Üretimde pastörize süt kullanıldığı zaman çiğ süt florasının %99,9'u yıkılır. Ancak canlı kalan %0,1'lik kısım içerisinde yer alan pastörizasyona dirençli bakteriler üretim esnasında üreyip gıdada asitlik oluşumu henüz yeterli değil iken çoğalabilir (42, 43). Fermantasyonda çiğ veya pastörize ham maddeler kullanılabilir. Fermantasyon kültürü olarak doğal floradan yararlanılabileceği gibi, üretici eliyle eklenen mikroflora (maya, starter kültür, olgunlaştırma kültürü) da kullanılabilir. Yoğurt, kefir, kıymız, peynir, tereyağı, ayran, boza, ekmekek mayası ve diğer fermente gıdaların üretiminde kültür mikroorganizmaları kullanılır. Fermente ürünler içerdikleri mikroflora ile birlikte ve çoğunlukla doğrudan tüketildikleri için bu mikrofloranın bir kısmı bağırsağa kadar ulaşmaktadır (38).

Fermente gıdaların içerdiği bakteriler AMD sorununun bir parçası olarak görülmektedir. Mayalanma esnasında meydana gelen bakteri üremeleri yoğun olduğu için bu aşamada dikey gen transferleri meydana gelmektedir. Bu genler fermente gıda tüketen bireyler tarafından yoğun olarak alınmaktadır. Bu nedenle gıda ve gıda desteklerinin içerdiği mikrobiyel kültürlerin AMD genlerini taşımamaları gerekir (4, 44). Laktik asit bakterilerinde antimikrobiyel direncin diğer bağırsak florası üyelerinden daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu bakterilerde AMD olması doğaldır ve gereklidir. Şayet bu

olmasa idi bağırsak yararlı mikroflorası antibiyotik kullanımından sonra daha fazla yok olacak ve önce ishal ve daha sonra da genel sağlık riskleri ortaya çıkacaktı. Bununla birlikte bu genlerin örneğin salmonella gibi önemli gıda patojenlerine aktarılması durumunda oluşacak sağlık riskleri üzerinde de durulmaya başlanmıştır (18). Her oral antibiyotik kullanımında bir miktar faydalı bağırsak bakterisi ölürken bazıları da direnç kazanabilir. Bu durumda ortaya çıkabilecek sağlık risklerinin önlenmesi amacıyla hekimler antibiyotik tedavilerinde hastalara fermente gıdalar, probiyotik gıdalar veya probiyotik gıda takviyeleri önermektedirler. Bu konuda gelecekte yapılacak araştırmalarla daha aydınlatıcı bilgiler ortaya konarak faydalı bakteriler ve zararlı bakteriler arasında direnç genlerinin transferi konusu halk sağlığı açısından daha detaylı izahlara ulaşacağını tahmin etmekteyiz.

Süt içerisinde bakteriler arasında gen aktarımının sıvı besi yeri ile kıyaslandığında 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (45). Laktik asit bakterilerinden patojen bakterilere sütün mayalanması esnasında gen aktarımı olduğu da bildirilmiştir (46). Bu durumun pastörize edilerek fermente edilen gıdalarda hatalı pastörizasyon ve sekonder kontaminasyon durumunda önemi ortaya çıkmaktadır. Örneğin yoğurt yapılacak süt pastörize edildikten sonra zararlı bakteriler tarafından kontamine olursa ve kullanılan starter kültür bakterilerinin taşıdığı dirençlilik genleri (ki bu kültürlerin antibiyotik direncine sahip olmaları istenir) patojen bakterilere aktarılacaktır. Öte yandan fermente gıda tüketimi ile bağırsağa ulaşan starter kültür veya probiyotik bakterilerinin dirençlilik genleri bağırsağın latent halde bulundurduğu fırsatçı patojen bakterilere geçerek riskli durumlar oluşturabilir. Gıda starter kültürleri (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* ve *Pediococcus*), fermente gıdalarda kullanılan biyoprezervatif özellikli bakteriler, destek kültürleri (starter geliştiriciler, lezzet ve aroma oluşturmalar, asit veya bakteriyozin oluşturmalar gibi) probiyotikler veya bakteriyofajlar bu bakımdan değerlendirilmektedirler. AB ülkeleri faj kullanımına izin vermemekle birlikte, ABD peynir muhafazasında *Listeria monocytogenes* riskine karşı kullanılmasına izin vermiştir. ABD'de Generally Recognized As Safe (GRAS) ve AB'de Qualified Presumption of Safety (QPS) konsepti içerisinde kullanımına izin verilen mikroorganizmaların listesi yer almaktadır (18, 47). Bu nedenle ideal gıda tanımı içerisinde gelecekte "AMD dirençli genetik materyal içermez" ifadesi yer alabilir. Bu perspektiften bakılınca çiğ süt kullanılarak üretilen fermente süt ürünleri, salamuralar, turşular ve boza hakkında yeni araştırmaların yapılması yararlı olacaktır.

2. Antimikrobiyel Direnç Sorunu ile Mücadelede Çözüm Önerileri

Bitki, çiftlik hayvanları ve çiftlik balığı yetiştiriciliğinde koruyucu ve verim artırıcı amaçla kullanımı yasaklandığında ortaya büyük verim kayıpları çıktı. Bunu engellemek ve alternatiflerini ortaya koymak için probiyotikler, prebiyotikler, bitkisel öz maddeler, aşı ve diğer immun sistem modülatörleri, faj, biyopeptitler, organik asitler gibi birçok madde kullanılmaya başlanmıştır (48,49). Gıda üretim esnasında da gıda muhafazası ve raf ömrünün doğal antibiyotik özellikli bitkisel ekstraktlar kullanılarak azaltılmaya çalışılmaktadır (50, 51).

SONUÇ

Yasal engellerin az olmasından ötürü Çin ve Hindistan günümüzde antimikrobiyel madde üretiminde ve tüketiminde ilk sırada yer almaktadır. Ancak AMD sorunu sınır tanımaz. Bu genler gıda, bitki ve hayvan üzerinden tüm dünyaya yayılma riski taşımaktadır. Tedavide kullanılan antimikrobiyel ilaçların insan, bitki ve hayvanlarda sadece izin verilenler ile izin verilen şekilde tedavide kullanılmaları yasalarla denetlenmelidir. Veteriner hekimliği sahasında yoğun antibiyotik kullanımının azaltılmasının insan sağlığı üzerinde olumlu etkisi olacaktır. Gübre, atık su, sulak alanlar, balık ve diğer hayvan çiftlikleri, kesimhane çalışanları, hayvan gübresi kullanılan topraklar AMD riski bakımından denetlenmelidir. Global çapta uygulanan bir "Antibiyotik Direnci Risk Giderme Programı" bütün ülkeler tarafından benimsenmelidir.

KAYNAKLAR

- Essack SY. (2021). Antimicrobial Resistance and the Environment: Implications for SDGs. Erişim: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/AMR_in_the_environment_implications_for_SDGs_SYEssack_UKZN.pdf Erişim tarihi: 16.11.2021.
- Kadykalo S, Roberts T, Thompson M, Wilson J, Lang, M, Espeisse, O. (2018). The Value of Anticoccidials for Sustainable Global Poultry Production. *Int J Antimicrob Agents*. 51(3):304-310. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.004.
- Pan M, Chu LM. (2017). Transfer of Antibiotics from Wastewater Or Animal Manure to Soil and Edible Crops. *Environ Pollut*. 231(1):829-836. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.051.
- FAO (2017). Antimicrobial Resistance in Food and Agriculture. <http://www.fao.org/3/a-i7138e.pdf>. Erişim Tarihi 12.01.2021.
- Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet, J, et al. (2015). The Global Threat of Antimicrobial Resistance: Science for Intervention. *New Microbes and New Infect*. 6: 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
- Roberts, SC, Zembower, TR. (2020). Global Increases in Antibiotic Consumption: A Concerning Trend for WHO Targets. Erişim: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30456-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30456-4). Erişim tarihi: 10.11.2021
- Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. (2011). Non-prescription Antimicrobial Use Worldwide: A Systematic Review. *Lancet Infect Dis*. 11: 692-701.
- Tiseo K, Huber L, Gilbert M et al. (2020). Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics*. 9:918. doi:10.3390/antibiotics9120918
- Wellington EMH, Boxall AB, Cross, P et al. (2013). The Role of the Natural Environment in the Emergence of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Lancet Infect Dis*. 13:155-165. doi:10.1016/S1473-3099(12)70317-1.
- Pruden A, Larsson DG, Amezquita A, et al. (2013). Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment. *Environ. Health Perspect*. 121: 878-885. doi:10.1289/ehp.1206446.
- OIE. (2021). WHO, FAO, and OIE Unite in the Fight Against Antimicrobial Resistance. https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/FAO_OIE_WHO_AMRfactsheet.pdf Erişim Tarihi 12/01/2021.
- WHO. (2021). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). <https://www.who.int/initiatives/glass>. Erişim Tarihi 24.11.2021.
- ECDC. (2021). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. Erişim Tarihi 12/01/2021.
- WHO (2021). Antimicrobial Resistance Document Centre. Essential Medicines and Health Products. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/AMR_Document_Center/en/ Erişim Tarihi 12/01/2021.
- WHO (2021). WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016-2018 Early Implementation ISBN 978-92-4-151488-0. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf Erişim Tarihi 12/01/2021
- İşler B, Keske S, Aksoy M, Azap OK, Yılmaz M, Yavuz SS, Aygün, Tigen E, Akalın H, Azap A, Ergönül O. (2019). Antibiotic Overconsumption and Resistance in Turkey. *Clinical Microbiol and Infect*. 25(6): 651-653. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.024>.
- EMA (European Medicines Agency) (2016). Defined Daily Doses for Animals (Dddvet) and Defined Course Doses for Animals (DCDvet). EMA/224954/2016 Report. Erişim: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/defined-daily-doses-animals-dddvet-defined-course-doses-animals-dddvet-european-surveillance_en.pdf. Erişim Tarihi: 17.11.2021.
- Finley RL, Collignon P, Larsson DG, McEwen SA, Li XZ, Gaze WH et al. (2013). The Scourge of Antibiotic Resistance: the Important Role of the Environment. *Clin Infect Dis*. 57:704-710. doi:10.1093/cid/cit355.
- Treiber FM, Beranek-Knauer H. (2021). Antimicrobial Residues in Food from Animal Origin—A Review of the Literature Focusing on Products Collected in Stores and Markets Worldwide. *Antibiotics*. 10:534. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050534>.
- Küçükbüğrü N, Acaröz U. (2020). Gıdalarda Antibiyotik Kalıntıları ve Halk Sağlığına Etkileri. *Vet Farm Toks Dern Bult*. 11 (3): 161-167. DOI: 10.38137/vetfarmatoksbulen.822713. Erişim: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/vetfarmatoksbulen/issue/58592/822713>, Erişim tarihi: 24.11.2021.
- Williams-Nguyen J, Sallach JB, Bartelt-Hunt S, et al. (2016). Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science. *J Environ Qual*. 45(2):394-406. DOI:10.2134/jeq2015.07.0336.
- Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. (2018).. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*. 23(4): 795. doi: 10.3390/molecules23040795.
- EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). (2017). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. *EFSA J*. 15:5077.
- Velasquez CG, Macklin KS, Kumar S, Bailey M, Ebner P, Oliver HF. (2018). Prevalence and Antimicrobial Resistance Patterns of Salmonella Isolated from Poultry Farms in Southeastern United States. *Poult Sci*. 97:2144–2152. DOI: 10.3382/ps/pex449.
- Phillips I, Casewell M, Cox T, De Groot B, Friis C, Jones R, Nightingale C, Preston R, Waddell J. (2004). Does the Use of Antibiotics in Food Animals Pose A Risk to Human Health? A Critical

- Review of Published Data. *J Antimicrob Chemother.* 53(1):28-52. doi: 10.1093/jac/dkg483.
26. Yaman İ, Taşçı F. (2019). Hayvansal Gıdalarda Antibiyotik Kalınlığı ve Halk Sağlığı Açısından Önemi. Kongre kitapçığı: s2-28. VIII. Ulusal II. Uluslararası Veteriner Gıda Hijyeni Kongresi 24/27 Ekim 2019 Antalya. Erişim: <https://www.researchgate.net/publication/340033665>. Erişim tarihi: 17.11.2021.
27. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). (2021). Third Joint Inter-agency Report on Integrated Analysis of Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Humans and Foodproducing Animals in the EU/EEA JIACRA III 2016-2018. *EFSA Journal.* 19(6):6712. Erişim: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6712>. Erişim tarihi:21.11.2021.
28. Zhao Y, Yang QE, Zhou X, Wang FH, Muurinen J, Virta MP, Brandt KK, Zhu YG. (2021). Antibiotic Resistome in the Livestock and Aquaculture Industries: Status and Solutions, Critical Reviews in Environ Sci Technol. 51:19, 2159-2196, DOI: 10.1080/10643389.2020.1777815.
29. Miranda CD, Godoy FA, Lee MR. (2018). Current status of the use of antibiotics and the antimicrobial resistance in the Chilean Salmon Farms. *Frontiers in Microbiol.* 18(9):1284. doi: 10.3389/fmicb.2018.01284.
30. Iwu CD, Korsten L, Okoh AI. (2020). The Incidence of Antibiotic Resistance within and Beyond the Agricultural Ecosystem: A Concern for Public Health. *Microbiology Open.* 9:e1035. Doi: 10.1002/mbo3.1035. Erişim: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mbo3.1035>. Erişim tarihi: 17.11.2021.
31. Joakim Larsson DG, Flach CF. (2021). Antibiotic Resistance in the Environment. *Nature Reviews/Microbiology.* Erişim: <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00649-x>. Erişim tarihi: 21.11.2021.
32. Pan M, Chu LM. (2017). Transfer of Antibiotics from Wastewater or Animal Manure to Soil And Edible Crops. *Environ Pollut.* 231(1):829-836. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.051.
33. Haynes E, Ramwell C, Griffiths T, Walker D, Smith J. (2019). Review of Antibiotic Use in Crops, Associated Risk of Antimicrobial Resistance and Research Gaps. Erişim: <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/review-of-antibiotic-use-in-crops-associated-risk-of-antimicrobial-resistance-and-research-gaps-final.pdf>. Erişim tarihi:17.11.2021.
34. Thanner S, Drissner D, Walsh F. (2016). Antimicrobial Resistance in Agriculture. *mBio* 7(2):e02227-15. doi:10.1128/mBio.02227-15.
35. Zalewska M, Błazejewska A, Czapko A, Popowska M. (2021). Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Animal Manure – Consequences of its Application in Agriculture. *Front. Microbiol.* 12:610656. doi: 10.3389/fmicb.2021.610656.
36. Ding G-C, Radl V, Schlöter-Hai B, Jechalke S, Heuer H, et al. (2014). Dynamics of Soil Bacterial Communities in Response to Repeated Application of Manure Containing Sulfadiazine. *PLoS ONE* 9(3): e92958. doi:10.1371/journal.pone.0092958.
37. Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G. 2012. The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens. *Science.* 337:1107–1111. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1220761>.
38. Zhu B, Chen Q, Chen S, Zhu Y-G. (2017). Does Organically Produced Lettuce Harbor Higher Abundance of Antibiotic Resistance Genes than Conventionally Produced? *Environ. Int.* 98:152–159. doi: 10.1016/j.envint.2016. 11.001.
39. Marshall BM, Levy SB. (2011). Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin Microbiol Rev.* 24:718-733.
40. IDF Factsheet 003/2017-05. Guidance on Antimicrobial Resistance from the Dairy Sector. Erişim: https://www.fil-idf.org/wp-content/uploads/2017/05/Factsheet-003_2017-Guidance-on-Antimicrobial-Resistance-from-the-Dairy-Sector.pdf. Erişim Tarihi 12.10.2021.
41. Biomerieux. (2021) Antimicrobial Resistant Genes in Fermented Food Products. Erişim: <https://www.biomerieuxconnection.com/2021/01/19/antimicrobial-resistant-genes-in-fermented-food-products/> Erişim Tarihi 12.01.2021.
42. Gülmez, M. and Güven, A. (2003). Survival of *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes* 4b and *Yersinia enterocolitica* O3 in Different Yogurt and Kefir Combinations as Pre-fermented Contaminant. *J Appl Microbiol.* 95: 631-636. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02016.x>
43. Gülmez, M. and Güven, A. (2003). Survival of *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes* 4b and *Yersinia enterocolitica* O3 in Ayran and Modified Kefir as Pre- and Postfermentation Contaminant. *Vet Med Czech.* 48:126-132. <https://doi.org/10.17221/5759-VETMED>
44. Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E et. al. (2013). Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review *Int. J Environ Res Public Health.* 10:2643-2669. doi:10.3390/ijerph10072643.
45. Van der Auwera GA, Timmerly S, Hoton F, Mahillon J. (2007). Plasmid Exchanges Among Members of the *Bacillus Cereus* Group in Foodstuffs. *Int. J Food Microbiol.* 113: 164–172. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.06.030.
46. Toomey N, Monaghan A, Fanning S, Bolton DJ. (2009). Assessment of Antimicrobial Resistance Transfer Between Lactic Acid Bacteria and Potential Foodborne Pathogens Using in Vitro Methods and Mating in a Food Matrix. *Foodborne Pathog Dis.* 6: 925–933. doi: 10.1089/fpd.2009.0278.
47. Sarkar DJ, Mukherjee I, Shakil NA, Rana VS, Kaushik P, Debnath S. (2018). Antibiotics in Agriculture: Use and Impact. *IJEPP.* 4 (1): 4-19. Erişim: <https://www.researchgate.net/publication/325010472>. Erişim Tarihi: 24.11.2021.
48. World Health Organization. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Erişim: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. Erişim Tarihi: 24.11.2021.
49. Erdoğan ŞZ, Gülmez N, Fındık A, Şah H, Gülmez M. (2018). Efficacy of Probiotics on Health Status and Growth Performance of *Eimeria Tenella* Infected Broiler Chickens. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, 25(3): 311-320. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.20889>
50. Gülmez M, Oral N, Vatansever L. (2006). The Effect of Water Extract of Sumac (*Rhus coriaria* L.) and Lactic Acid on Decontamination and Shelf-life of Raw Broiler Wings. *Poultry Sci.* 85:1466-1471. <https://doi.org/10.1093/ps/85.8.1466>
51. Oral N, Gülmez, M, Vatansever L, Güven A. (2008). Application of Antimicrobial Ice for Extending Shelf Life of Fish. *J Food Prot.* 71(1): 218-222. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-71.1.218>.

✉ Sorumlu Yazar:

Murat GÜLMEZ

Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Siirt, TÜRKİYE

E-posta: murat.gulmez@siirt.edu.tr