

Antimikrobiyel Duyarlılık Testleri; İgili Metodlar, Sonuçların Yorumlanması ve Kanatlılarda Bulunan Bazı Bakterilerdeki Dirençlilik

Yeliz YILDIRIM

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD, Kayseri-TÜRK YE

Özet: Antibiyotik duyarlılık testlerinin uygun bir şekilde yapılarak sonuçların doğru bir şekilde sunulması oldukça kompleks bir işlemdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sıklıkla metodolojiye, kalite kontrollerine, kullanılan kriterlere ve MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerlerinin hesaplanmasına ilişkin önemli eksiklikler bulunmaktadır. Bu çalışmada, antimikrobiyel duyarlılık testlerinin doğru bir şekilde yapılabilmesi ve uyumlu tırlım standartlar çerçevesinde uluslararası ortak bir izleme programının yürütülebilmesine katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır. Aynı zamanda kanatlılardan izole edilen *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* ve *Escherichia coli* gibi zoonotik bakterilerdeki mevcut antimikrobiyel dirençlilik durumu ve genel uygulamalar konusu da ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyel duyarlılık testleri, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, MIC dağılımları, *Salmonella*

Antimicrobial Susceptibility Tests; Related Methods, Interpretive Criteria and Resistance in Some Bacteria from Poultry

Summary: The correct performance of antimicrobial susceptibility testing and presentation of the results is complex matter. However, analyses of recently published articles revealed a number of frequently occurring shortcomings with regard to methodology, quality control, appropriate interpretive criteria and calculation of MIC₅₀ and MIC₉₀ values. This review is intended to provide guidance for the correct performance of antimicrobial susceptibility testing and to consider the need for establishment of standardised monitoring systems to determine the occurrence of antimicrobial resistance. This paper also reviews the present state of antimicrobial resistance (AMR) in the zoonotic bacteria *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and *Escherichia coli* from poultry and general practises.

Key Words: Antimicrobial susceptibility tests, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, MIC distributions, *Salmonella*

Giriş

İk antimikrobiyel ajanların hayatımıza girişi 1930'lu yıllara tekabül etmiş ve bunu takiben de her yeni antimikrobiyel bileşimin kullanımının ardından antimikrobiyel direnç gelişimi söz konusu olmuştur (36).

Son yıllarda, gıda elde edilen hayvanları, pet hayvanlarını, balık ve diğer su hayvanlarını ve vahşi hayvanları içeren hayvanlardan izole edilen bakterilerde gözlemlenen antimikrobiyel direnç özel bir önem kazanmış ve yapılan çalışmaları antimikrobiyel duyarlılığı yönlendirmiştir.

Modern hayvan üreticileri hastalıkları kontrol altına alabilmek için yüksek miktarlarda antibiyotik kullanılmaktadır. Bu durum insanlarda ve hayvanlarda hastalığa neden olabilecek dirençli bakterilerin yayılması için uygun ortamlar yaratmaktadır. Son yıllarda hayvansal gıdalardan geçebilecek dirençli bakterilerin insanlarda yaratabileceği sağlık problemlerine ilişkin halk bilinci artmıştır. Bunun yanı-

sıra hayvan ve hayvansal gıdaların dünya çapında ticareti söz konusudur. Bu durumda bütün ülkelerde hayvanlardan elde edilen izolatlarda direnç varlığını belirlemek için standart bir izleme sisteminin kullanılması ve etkin bir biçimde yürütülmesi gerekmektedir (1, 27, 41, 65).

Antimikrobiyel duyarlılık testlerine dahil edilecek antimikrobiyel ajanlar, takip edilecek metodoloji ve breakpoint tavsiyelerini konu alan pek çok yayın bulunmaktadır. Fakat söz konusu yayınlarda ortak bir metodoloji, breakpoint/cut-off değeri veya antimikrobiyel ajan listesi bulunmamaktadır. İmdiye kadar belirtilen izleme programları arasında standardizasyon eksikliği göze çarpmaktadır. Dolayısıyla farklı ülkelere gelen sonuçların karşılaştırılması zorlaşmaktadır (26, 41). Avrupa Birliği'nin 2003/99/EC direktifinin 7. Maddesine göre üye ülkeler, hayvanlardan, gıda ve yem maddelerinden kaynaklanan zoonotik ajanlar ve bunun dışında halk sağlığını tehdit eden diğer ajanlarda antimikrobiyel dirençliliğin varlığına ilişkin verilerin karşılaştırılması için bir izleme sistemi oluşturmak durumundadırlar (4).

Bu gereklili e istinaden 2006 yılında Avrupa komisyonu, Avrupa Gıda Güvenlik Otoritesi'ne (EFSA) antimikrobiyel dirençlili in izlenebilmesi için detaylı ve uyumlu tırlımı bir ema olu turmasını istemi tir. EFSA bir çalı ma grubu olu turmu ve *Salmonella* ve *Campylobacter* türlerinde antimikrobiyel direncin izlenebilmesi için 27 üye ülkede uygulanacak detaylı bir tanımlama yapımı -lardır (6). Bu tanımlar çerçevesinde komisyon, söz konusu ajanlarda antimikrobiyel dirençlili in izlenebilmesi için komisyon kararı almı tır (7, 8).

izleme emasının Elementleri

Bir izleme eması ortaya konurken çalı ma popülasyonunun belirlenmesi, hangi bakteri türlerinin incelenece i, örnekleme stratejileri, izolasyon prosedürleri, kaç tane örne in test edilece i, duyarlılık test metodu ve verilerin kayıt altına alınması, bilgisayara geçirilmesi ve yayınlanması gibi pek çok konu açıklı a kavu turulmalıdır (1, 21, 26, 37, 49).

Hayvan ve bakteri türleri

Salmonella için ulusal kontrol programları geli tirmek amacıyla çe itli gereklilikler bulunmaktadır. Bu gereklilikler Avrupa Birli i hedefleri çerçevesinde kanatlı ve hindi kümeslerinde ve domuz sürülerinde *Salmonella* prevalansının azaltılmasını hedeflemektedir (5). Bu çerçevede söz konusu hayvan türlerine ait bütün popülasyonlar düzenli bir eilde bütün üye ülkelerde test edilmelidir. Bu izolatlar belirtilen uyumlu tırlımı izleme emasıyla antimikrobiyel dirençlilik açısından de erlendirilmelidir.

Çalı ma popülasyonu

Broylerlerden, hindilerden ve domuzlardan elde edilecek izolatlar için örnekler tercihen kesime yakın bir zamanda veya kesim esnasında alınması gerekirken, yumurtacı tavuklardan yumurta üretim siklusu boyunca periyodik olarak (ör:15 haftada bir) elde edilmelidir (5).

Örnekleme planı

Antibiyotik dirençlilik izleme planı bir te his laboratuvarına sunulmu klinik örneklerden elde edilmi veya hasta ve sa lıklı hayvanlardan bizzat edinilmi izolatlar ile yürütülebilir. Te his laboratuvarlarına gönderilmi örneklerden elde edilen izolatlar muhtemelen hasta hayvan antimikrobiyel tedavi gördükten sonra ve tedavi ba arısız oldu u durumda laboratuvara gönderilmektedir. Dolayısıyla do ru bir dirençlilik tablosu

ortaya koyabilmek için örnekleme alanları ulusal düzeyde üretim yapan ve epidemiyolojik ünite olarak nitelendirilen kümes veya i letmelerden alınmalıdır. Do ru sonuçlar ancak ulusal kontrol programları çerçevesinde *Salmonella* prevalansının belirlendi i çalı malardan alınan izolatlar üzerinden elde edilebilir. Yumurtacı tavuklar, broylerler ve hindiler için epidemiyolojik ünite kümeştir. Domuzlar için ise i letmelerdir (9).

Örnekleme sayısı

Test edilecek izolatların sayısı üye ülkeler içerisinde test edilecek olan antimikrobiyel ajanın dirençlilik oranını hesaplamaya imkan verecek sayıda olmalıdır. Hedef örnek sayısı dirençlilik oranının hesaplanmasına veya uygulama trendlerinin belirlenmesine göre de i ebilir. Diagnostik testin spesifite ve sensitivitesinin % 100 kabul edildi i durumda (izolatların duyarlı ve dirençli olarak katagorize edildi i bir antimikrobiyal duyarlılık testi) duyarlılık testi/çalı ma popülasyonu/üye ülke/yıl bazında test edilecek hedef izolat sayısı 170'dir (6). Bakterinin izolasyonu ve do rulanması ulusal kontrol programlarında belirtildi i gibi onaylanmı metodlarla yapılmalı ve her bir üye ülke izolatları en az iki yıl muhafaza etmelidir. *Salmonella* için antimikrobiyel duyarlılık testi amacıyla seçilen bütün izolatlar serovar düzeyinde identifiye edilmelidir. *Salmonella* Enteritidis ve *Salmonella* Tpyhimurium için antimikrobiyel duyarlılı ı test edilecek bütün izolatların faj tiplendirilmelerinin yapılması tavsiye edilmektedir. *Campylobacter* için antimikrobiyel duyarlılı ı test edilecek bütün izolatların tür düzeyinde identifiye edilmi olması gerekmektedir. Antimikrobiyel duyarlılık izleme planı insanlarda enfeksiyon meydana getiren en önemli türler *C. jejuni* ve *C. coli* ile sınırlandırılmı tır (9).

Duyarlılık testi için kullanılacak metodlar

In vitro antimikrobiyel duyarlılı ın belirlenmesinde; disk difüzyon, E-testi, agar dilüsyon, broth mikrodilüsyon ve broth makrodilüsyon gibi metodlar kullanılmaktadır. Hangi metod kullanılırsa kullanılsın, kullanılan testin Clinical and Laboratory Standarts Institute CLSI 2008a ve 2008b, (18,19) British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (3), the Deutsches Institut für Normung e.V., DIN (24) ve Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM (20)'da belirtilen gibi uluslar arası kabul görmü bir prosedüre göre yapılması gerekir. Bu organlar tarafından yayınlanan dokümanlar, düzenli bir eilde güncellenmektedir. De i en metodoloji ve kriterlerin en son basımından takip edilmesi önem

arz etmektedir. Bu organlar arasında CLSI ayrıca önemlidir. Çünkü insan ve veteriner mikrobiyolojisi için farklı dokümanlar sunmaktadır. CLSI'nin diğer farklılığı ise dokümanların satın alınarak elde edilmesidir. Farklı doküman tiplerine ilişkin örneğin CLSI'da "standarts" ve "guidelines" kelimeleri birbirinden farklı kullanılmıtır. "Standart" kelimesi, modifiye edilemeyecek şekilde uygulanmak üzere materyal metot ve uygulamalar için spesifik ve gerekli şartları net bir şekilde ortaya koyan bir dokümandır. Buna karşın "guideline" kelimesi ise belirli kullanımlar için genel operasyon uygulamalarını, prosedürleri veya materyalleri tanımlayan bir dokümandır. "Guideline", yazılı olarak tarif edilen ekleyle veya kullanıcı tarafından spesifik ihtiyaçlara göre deriştirilerek kullanılabilir (59).

Mevcut dirençliliğin optimum duyarlılıkta belirlenebilmesi için klinik "break points" yerine (kırılma noktaları) epidemiyolojik "cut-off" değerlerinin kullanılması gerekmektedir. Avrupada disk difüzyon metodu kabul görmemektedir. Çünkü disk difüzyon testinde farklı kriterleri olan farklı metodolojiler kullanılmaktadır ve disk difüzyon için belirlenmiş epidemiyolojik cut-off değerleri bulunmamaktadır. Buna ilaveten disk difüzyon metodu *Campylobacter* türleri için garantili sonuçlar vermektedir. Bu yüzden üye ülkeler arasında elde edilen verilerin karşılaştırılabilmesi için MIC (Minimal Inhibitory Concentrations) değerlerini içeren kantitatif veriler kabul görmektedir. *Salmonella* için MIC'lerin belirlenmesine ilişkin CLSI ve EUCAST metodları CEN ve ISO çerçevesinde uluslararası referans metod olarak kabul görmüştür. Bu metodlara göre ISO standart 20776-1; 2006'da belirtildiği gibi dilüsyon metodları kullanılmalıdır (31). *Campylobacter* türleri için dilüsyon metodları CLSI'da belirtildiği gibi yapılmamıştır (16, 17). MIC sonuçlarının karşılaştırılabilmesi ve kalite kontrollerinin yapılabilmesi için duyarlılık testi yapan laboratuvarların, topluluk referans laboratuvarları tarafından düzenli olarak yapılan testlerden başarıyla geçmesi gerekmektedir.

Hayvanlardan izole edilen bakterilerin antimikrobiyel duyarlılıklarını test etmek için yayınlanmış olan yeni CLSI dokümanı (M31- A3) onaylanmış bir standarttır ve deriştirilerek kullanılamaz. In vitro ortamda antimikrobiyel duyarlılık testi (AST)'nin (Antimicrobial Susceptibility testing) nasıl yapılacağına ilişkin net açıklamalar içermektedir. Örneğin; hangi besi yerinin kullanılması gerektiği, inokulum yoğunluğu, inkubasyon süresi ve sıcaklığı ve bütün test koşulları açık bir şekilde belirtilmektedir. Bu koşullar, opsiyonel değildir ve iyi laboratuvar uygulamaları için tam olarak uyulması gereken kurallardır. Bundan dolayı örneğin "genel olarak

CLSI dokümanı M31- A3'de belirtilen tavsiyeler takip edilerek duyarlılık testi yapıldı" ekleindeki açıklamalar kabul edilebilir değildir. Onaylanmış test koşullarında örneğin farklı bir mediumun kullanılması veya geç üreyen bakteriler için inkubasyon süresinin uzatılması gibi çeşitli modifikasyonlar yapıldıysa, bu, yazarlar tarafından makul bir mazerete dayandırılarak belirtilmelidir (18,19).

AST dokümanlarının çoğu farklı birçok bakteri türünün test yöntemini içermektedir. Bununla birlikte veteriner alanına ilişkin bazı bakteriyel patojenler (*Haemophilus parasuis* ve *Riemerella anatipetifer* gibi) için onaylanmış metodoloji bulunmamaktadır. Yazarlar, filogenetik olarak yakın oldukları bir organizmaya ilişkin metodu bu mikroorganizmalara adapte ederek kullanımlarsa bu metodun söz konusu türle ilgili onaylanmış bir metod olmadığını aynı genusa ait başka bir üye için onaylanmış metod olduğunu açık bir şekilde belirtmek zorundadırlar. (Örneğin *Haemophilus influenzae* için onaylanmış olan metodun *H. parasuis* için kullanıldığını belirtmek zorundadır). Hiçbir onaylanmış standardı bulunmayan bir bakteri için duyarlılık testi yapılabildiği durumlarda seçilen metodolojinin öncelikle geçerliliği onaylanmalı ve CLSI dokümanındaki gibi detaylandırılmalıdır (59).

Sonuçların Yorumlanması

AST çalışmaları, bakteri izolatlarını test edilen her bir antimikrobiyel ajan için, MIC düzeylerine veya zon çaplarına göre "duyarlı", "orta duyarlı" veya "dirençli" olarak kategorize etmeyi amaçlamaktadır. Böyle bir klasifikasyon onaylanmış kriterler çerçevesinde yapılmalıdır. Son zamanlarda iki farklı yorum kriteri bulunmaktadır. Bunlar : Klinik breakpoints ve epidemiyolojik cut-off değerleridir (13).

Yapılan çalışmanın önceliğine göre hangi kriterin kullanılması gerektiği ortaya çıkacaktır. Eğer veriler terapötik yaklaşımlara rehberlik etmeyi amaçlıyorsa (Örneğin: çalışmanın amacı hangi antimikrobiyel ajanın terapötik amaçla kullanılacağını belirtmekse) klinik kırılma noktaları kullanılmalıdır. Epidemiyolojik cut-off değerleri bakterinin MIC dağınıklığını klinik bir amaç gütmeyen belirtmek için kullanılır. Klinik breakpoint ve epidemiyolojik cut-off değerleri birbirine çok benzer hatta bazı bakteri ilaç kombinasyonları için tamamen aynı olabilir fakat yazarlar bilmelidirler ki, epidemiyolojik cut-off değerleri dozaj, antimikrobiyel ajanın uygulanma ekleli, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri gibi klinik etkinlik çalışması sonuçlarını göz önünde bulundurmamaktadır. "Breakpoint" terimi,

klirik kırılma noktalarını belirtmek için ve duyarlı, orta duyarlı ve dirençli kategorilerini tanımlamak için kullanılmalıdır. Epidemiyolojik cut-off de erlerini belirtirken dirençli kelimesi yeterli de ildir. Bunun yerine bakterinin "vah i tip" (wild type) veya "vah i olmayan tip" (non wild type) olarak belirtilmesi gerekir. CLSI M31-A3 dokümanı klinik breakpointleri ve hayvan orijinli bakterilerin onaylanmı klinik kırılma noktalarının en geni koleksiyonunu içermektedir. Ço unlukla özel bir bakteri türü tarafından belli bir hayvan türünde meydana gelen hastalığı ili kin de erleri belirtmektedir. Örne in: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* ve *Histophilus somni* tarafından sı ırlarda meydana getirilen üst solunum yolu hastalıklarına ili kin enrofloksasin uygulamalarına yönelik onaylanmı klinik breakpointleri içermektedir. Bu breakpointlerin ba ka sı ır hastalıkları ve bakteriler için kullanılması, örn: *S. aureus* tarafından meydana getirilen mastitisler için kullanılması kabul edilemez. Veteriner spesifik breakpointlerin kullanıma amacı net bir ekilde tanımlanmı tır ve de i tirilemez. AST performansına ili kin bütün standartlar, her bir metodoloji için spesifik bir kriter içermektedir. Dolayısıyla farklı metodolojilere ili kin kriterleri birbirine kar ı tırmak, uyarlamak iyi bir uygulama de ildir. E-test uygulayan yazarlar üreticiler tarafından tavsiye edilen veya E-test stripleri üzerinde belirtilen kriterleri uygulamak durumunda dırlar. Bu kriterler veteriner alanına spesifik olmadı ı için be eri hekimlikten adapte edilerek kullanılmaktadır (59).

Hayvan izolatlarda AST çalı an bazı ara tırmacılar sıklıkla daha önce kullandıkları veya çe itli yayınlardan aldıkları kullanımdan kalkmı veya yanlı kriterleri baz almaktadırlar. Bu da oldukça kötü bir uygulamadır ve sonuçlar kümülatif olarak yanlı tır. Ara tırmacılar çalı mayı yaptıkları esnada en güncel ve do ru kriterleri kullanmak durumundadırlar. Do ru kriterleri kullanmak ara tırmacıların en önemli sorumlulu duur. Direnç yüzdelerini di er çalı malarla kar ıla tırırken ara tırmacıların aynı metodolojiyi ve kriterleri kullandıklarından emin olmaları gerekmektedir. Kullanılan kriterler zaman içerisinde de i mektedir. Spesifik antimikrobiyel ajanların breakpointlerinin dü ürülmesi izolatlarda daha yüksek oranda dirençli bulunmasına sebep olmaktadır. Bu durumda dirençli su ların yüzdesinde do ru olmayan bir artış gözlemlenecektir. Disk difüzyon testlerini yapmadan önce ara tırmacılar, kullanacakları disklerin yeterli düzeyde antimikrobiyel ajan içerdi inden emin olmalıdırlar. Maalesef piyasada çe itli oranlarda antimikrobiyel ajan içeren ticari diskler bulunmaktadır ve sadece belli bir yo unlukta spesifik disk için zon çapı kriterleri belirtilmi tir. Örn: piyasada 10, 15, veya 30 µg

eritromisin içeren diskler bulunmaktadır. Fakat CLSI kriterleri 15 µg'lık diskler için verilmi tir. Dolayısıyla 10 veya 30 µg içeren diskler için bu kriterleri uygulamak geçerli olmaz. AST için standart dilüsyon serileri, iki katı kadar antibiyotik konsantrasyonlardan olu maktadı ve 1 mg/L referans konsantrasyonu içermektedir (Örn: seride 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 mg/L serileri bulunmalıdır). E-test stripleri yarım logaritma de erlerini belirtmektedir ve dolayısıyla E-testte belirtilen MIC de erleri bir üst de erdeki standart seriye yuvarlanmalıdır. Örn: E-test mikroorganizma üremesinin 0.38 mg/L konsantrasyonunda inhibe edildi ini ortaya koyduysa (0.38mg/L standart seri konsantrasyonlarında yer almadı ı için) MIC de eri 0.5 mg/L ekinde yuvarlanarak rapor edilmelidir (59).

MIC₅₀ ve MIC₉₀ De erleri

Belli bir türe ait birden fazla izolat test ediliyorsa, MIC₅₀ ve MIC₉₀ de erleriyle birlikte elde edilen de er aralıklarının verilmesi de duyarlılık test sonuçlarının rapor edilmesinde önemlidir. MIC₅₀ de eri, test popülasyonunun $\geq 50\%$ kadarının inhibe edildi ini, MIC₉₀ de eri ise $\geq 90\%$ 'ının inhibe edildi ini belirtmektedir. Standart AST dilüsyon serilerinde MIC₅₀ ve MIC₉₀ de erleri mutlaka belirtilmelidir. MIC₅₀ ve MIC₉₀ de erlerinin anlamlı olabilmesi için fazla sayıda su un duyarlılık açısından test edilmesi gerekmektedir (3).

Duyarlılık izleme programlarının içermesi gereken antimikrobiyal ajanlar

Ulusal izleme programlarında birçok farklı antimikrobiyel ajan kullanılmaktadır. Farklı ulusal izleme programlarında Örne in, Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme DANMAP 2004 (23), National Antimicrobial Resistance Monitoring System USA NARMS, 2006 (45), Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in The Netherlands (MARAN) (42), Canadian Integrated Programme for Antimicrobial Resistance Surveillance (15) gibi programlarda sadece *Salmonella* için 12-19 arasında antimikrobiyel ajan belirtilmi tir ve sadece 4 tanesi bütün programlarda ortak olarak kullanılmaktadır. *Campylobacter* için ise 17 farklı antimikrobiyel ajan test edilmekte ve sadece 2 tanesi bütün programlarda ortak olarak yer almaktadır. Bu durum izleme programlarının uyumla tırılması gerekti ini net bir ekilde ortaya koymaktadır. zleme programına alınan antimikrobiyel ajanlar farklı direnç mekanizmalarının varlı ını belirlemede en yüksek muhtemel duyarlılı ı verecek ekilde seçilmelidir. Ço u kez antimikrobiyel dirençlilik mekanizmaları belli bir antimikrobi-

ysel ajanın veya ajan grubunun MIC de erlerini belirleyerek ortaya konur. Daha sonrasında ilave bir test yapmaya gerek kalmadan di er mikrobiyel ajanlar için de aynı mekanizmayla direnç gösterece i sonucuna varılır (22, 38). Buna ilave olarak bazı direnç genleri; örne in sefalosporinlere karşı dirençlili i kodlayan genlerde oldu u gibi kompleks bir dirençlili in parçası olabilir. Bu durumda belli bir gruba karşı dirençlili in tespit edilebilece i antimikrobiyel ajanı seçmek tavsiye edilmektedir. Bundan dolayı sınırlı sayıda ki ajana ili kin izleme programları daha geni çaptaki ajan grubuna karşı dirençlilik hakkında bilgi verebilir. Tablo 1’de, tavsiye edilen antimikrobiyel ajanlar, test edilecek konsantrasyon aralıkları ve yorumlama kriterleri ile birlikte gösterilmektedir (9).

Salmonella türlerinde aminoglikozidlerden streptomisin ve gentamisin test edilmesi tavsiye edilirken neomisin, kanamisin ve apramisin tavsiye edilmektedir. Streptomisin *Salmonella* türleri için izleme programlarında bulunması gereken önemli bir antibiyotiktir. Çünkü bu antibiyotik S. Tpyhimurium DT104 ve benzeri fenotiplerde 5’li dirençlilik varlığına ili kin bir indikatör olarak kullanılmaktadır. ARBAO (Antibacteria Resistance of Bacteria in Animal Origin) tarafından belirlenen dirençlilik kırılma noktası >32 mg/L dir (39). Gentamisin rutin izleme programlarında sıklıkla başvurulan önemli bir ajandır ve hem hayvan hem de insan enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Gentamisin dirençlili i aminoglikozid asetilaz (AAC), aminoglikozid nükleotidil transferaz (ANT) ve aminoglikozid fosforilaz (APH) enzimlerini kodlayan birçok gen tarafından belirlenmektedir. Neomisin ve kanamisin günümüzde insan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamaktadır. Apramisin domuzlarda ve buza larda enfeksiyonların oral tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajan da insan tedavisinde kullanılmamakta ve tarama programlarına dahil edilmemektedir (61).

Amfenikollerden florfenikolden ziyade kloramfenikolün dahil edilmesi daha önemlidir. Kloramfenikolün hayvanlarda kullanımı Avrupa Birli i’nde 1994 yılından bu yana yasaklamı tır. Buna karşı özellikle *Enterobacteriaceae*’de hala belli oranlarda dirençlilik rapor edilmektedir (58).

Geni spektrumlu penisilinler ve beta laktamaz inhibitörleri arasında amoksisilin yerine ampisilin dahil edilmesi tavsiye edilmektedir. Ampisilin *Enterobacteriaceae*’ye karşı geni spektrumlu bir intrinsik etki gösterdi i bilinmektedir. Özellikle *Salmonella* türlerinde dirençlili in takip edilmesi için sefalosporinlerden sefotaksim dahil edilmesi önerilmektedir. Sefalotin çalı maya dahil edilmesi çok fazla katkı sağlamayacaktır. CLSI dökümanında

nında birden fazla sayıda sefalosporinin test edilmesi ile (Sefpodoksim, seftazidim, aztreonam, sefotaksim) tarama duyarlılı nın arttırılması bildirilmektedir (18). ngiltere Sağlık Kurumu Ajansı, t e - his laboratuvarları için yayınladı ı rehberde sefotaksim-seftazidim kullanımını tavsiye etmektedir (30).

Kinolonlardan nalidiksik asit ve siprofloksasinin her ikisinin birden duyarlılık test programına dahil edilmesi gerekti i bildirilmektedir. Folat sentezini inhibe edenlerden sulfametoksazol ve trimetoprim takibi tavsiye edilmektedir. Bazı *Salmonella* türleri için sulfonamid direnci önem arz etmektedir. Bu sebeple sulfametoksazol sulfonamid sınıfını temsilen tek ajan olarak izleme programlarına dahil edilebilir. Tetrasiklinlerden bu sınıfa dahil olan ajanları temsilen tetrasiklin kullanılabilir. Tetrasiklin dirençlili i *tet* genleri tarafında kodlanmaktadır.

Campylobacter türleri için makrolidlerden eritromisin, kinolonlardan siprofloksasin, tetrasiklinlerden tetrasiklin, aminoglikozidlerden streptomisin ve gentamisin önerilmektedir (9).

Kalite Kontrolleri (QCs)

Kalite kontrolü için test su ları ile beraber onaylanmış AST referans su larının da test edilmesi gerekmektedir. Onaylanmış referans su larının listesi belirtilen dökümanlarda bulunmaktadır. Belirtilen dökümanlar aynı zamanda söz konusu referans su larının MIC de erlerini ve zon çap aralıklarını da belirtmekte ve metodolojiyi (ör: Broth mikrodilüsyon) ve kullanılacak besi yerini (ör: Mueller Hinton agar) açık bir ekilde belirtmektedir. Referans su lar test edilecek bakteri su larıyla ili kili olmalıdır. *Enterobacteriaceae* familyasına ait su ları test etmek için Örn: *Escherichia coli* ATCC 25922 su u kullanılabilir. Bunun ötesinde ara tırıcılar (i) referans su ların test edilecek antimikrobiyel ajanın kalite kontrolü için uygun oldu unu, (ii) örne in broth mikrodilüsyon testinde konsantrasyon aralı nın onaylanmış kalite kontrol aralıklarına uygun oldu unu, (iii) disk difüzyon testinde disklerin kalite kontrol aralıklarının onaylandı ı miktarda antimikrobiyel içerdi ini sağlamı olmaları durumundadırlar (59).

Çoklu Direnç

Çoklu direnç (Multiresistance) terimi, kazanılmış direnç özelliklerini tanımlamaktadır. Çoklu direnç kavramının universal olarak kabul görmü bir tanımını bulunmamakla birlikte, bu terim literatürlerde genel olarak yanlış kullanılmaktadır. Çoklu direnç teriminin yerli yerinde do ru bir ekilde kullanılabilmesi için u önermeler yapılmaktadır (13).

Tablo 1. Antimikrobiyel dirençlilik izleme programları için tavsiye edilen antimikrobiyel ajanlar (9).

	Antimikrobiyel ajan	Epidemiyolojik cut-off değerleri (mg/L)	Tavsiye edilen optimum konsantrasyon aralığı (mg/L)
<i>Salmonella</i>	Sefotaksim	0.5	0.06-8
	Nalidiksik asit	16	2-256
	Siprofloksasin	0.06	0.008-8
	Ampisilin	4	0.5-64
	Tetrasiklin	8	0.5-64
	Kloramfenikol	16	2-256
	Gentamisin	2	0.25-32
	Streptomisin	32 ^b	2-256
	Trimetoprim ^a	2	0.25-32
	Sulfonamidler	256 ^c	8-1024
<i>Campylobacter jejuni</i>	Eritromisin	4	0.5-64
	Siprofloksasin	1	0.06-8
	Tetrasiklin	2	0.125-16
	Streptomisin	2	0.5-32
	Gentamisin	1	0.125-16
<i>Campylobacter coli</i>	Eritromisin	16	0.5-64
	Siprofloksasin	1	0.06-8
	Tetrasiklin	2	0.125-16
	Streptomisin	4	0.5-32
	Gentamisin	2	0.125-16

^A Trimetoprim genellikle sulfonamidlerle birlikte kullanılmaktadır. Duyarlılık testlerinde her iki ajanının ayrı ayrı test edilerek bildirilmesi önemlidir.

^B ARBAO tarafından tavsiye edilen break point

^C CLSI tarafından tavsiye edilen break point

i) Sadece fenotipik duyarlılık testi uygulanmışsa, üç veya daha fazla antimikrobiyel ajan sınıfına karşı dirençlilik belirlendiği durumlarda çoklu dirençten bahsedilebilir. Örneğin, enrofloksasine, marbofloksasine, difloksasine ve orbifloksasine karşı belirlenmiş olan direnç, bütün hepsinin florokinolonlar sınıfında olması ve dirençliliğin muhtemelen aynı mekanizmayla gelişmesi dolayısıyla tek bir antimikrobiyel sınıfa karşı direnç olarak değerlendirilmelidir. Bunun yanında bir antibiyotik sınıfına ait tek bir antimikrobiyel ajanın test sonuçları, aynı antibiyotik sınıfına ait bütün alt grupları içermeyebilir. Örneğin beta laktamlar ve aminoglikozidler için durum farklıdır. Burada direnç sadece belli bir sınıf

antimikrobiyel ajana karşı değildir farklı direnç mekanizmaları mevcuttur. Dolayısıyla her bir alt grup için farklı dirençlilik söz konusudur ve bunların tek tek belirtilmesi gerekir. Örneğin streptomisine ve spectinomisine karşı belirlenen dirençlilik; gentamisine, kanamisine ve/veya tobramisine olan dirençlilikten oldukça farklıdır.

ii) Fenotipik duyarlılık testlerine; dirençlilik genlerinin belirlenmesi için moleküler analizler de eklenmişse, çoklu dirençlilik durumu moleküler düzeyde de değerlendirilmelidir. Test edilen izolatlar üç veya daha fazla dirençlilik geni veya mutasyonu içeriyorsa ve bunların her biri de farklı dirençlilik fenotipiyle ilgiliyse, bu durumda

çoklu direnç teriminden bahsedilebilir. Bu genel kurala bazı istisnalar bulunmaktadır ki; bu durumda bazı gen veya gen grupları, yapısal ve fonksiyonel olarak farklı olan farklı sınıflara ait antimikrobiyel ajanlara karşı dirençlilikten sorumlu olabilir. Örneğin, *crf* geninin, fenikollere, linkozamidlere, okzazolidlere, pleuromutilinlere ve streptogramin A grubu antibiyotiklere dirençlilikten sorumlu olduğu gibi (40) veya *erm* geninin makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B antibiyotiklere karşı direnç durumundan sorumlu olduğu gibi (56).

Kanatlılardan izole edilen bazı bakterilerde antimikrobiyel dirençlilik

Antimikrobiyel ajanlar kanatlı üretiminde yoğun bir şekilde kullanılmakta ve genellikle yemlere veya içme sularına katılarak uygulanmaktadır. Antimikrobiyeller üremeyi destekleyici hastalıklar için profilaksi, metafilaksi ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Çeşitli amaçlarla antibiyotik kullanımına ilişkin uygulamalar farklı ülkelerde ve bölgelerde de değişiklik arz etmektedir. Örneğin Avrupa Birliği'nde antibiyotiklerin üreme destekleyici olarak kullanılması yasaklanmıştır. Amerika ve Kanada'da ve dünyanın birçok yerinde halen kullanımına izin verilmektedir. Amerika ve Kanada'da üreme destekleyici olarak kullanımına izin verilen antimikrobiyel ajanlar arasında zinkbasitrasin, prokain penisilin, tetrasiklinler, tilosin, virjinyamisin ve monensin bulunmaktadır. Profilaksi ve tedavi amacıyla kullanılanlar arasında ise amoksisilin, sülfonamidler, tilozin, florokinolonlar, linkozamidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, kolistin ve pleuromutilinler bulunmaktadır (29).

Kanatlı yetiştiriciliğine ilişkin en önemli zoonotik patojenler *Salmonella* türleri, *Campylobacter jejuni* ve daha az oranda *Campylobacter coli*'dir. *Escherichia coli* ve Enterococci ise indikatör bakteri olarak bilinmektedir.

Antimikrobiyel duyarlılıklara ilişkin sonuçlarda önemli farklılıklar görülmesi test metoduna bağlıdır. Nayak ve arkadaşları 2007 (46), 105 S. Heidelberg izolatını agar disk difüzyon, sensitivite paneliyle broth mikrodilüsyon, manuel brotmikrodilüsyon ve GNS-207 kartlı Vitek makinası ile antimikrobiyel duyarlılıkları açısından karşılaştırmalı ve siprofloksasin ve amikasin için %100, ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit, trimetoprim/sülfonamid ve kloramfenikol için %94-97 arasında ve tetrasiklin ve gentamisin için ise %80 dolaylarında benzerlik saptamışlardır.

Kanatlılarda Salmonellaların Antimikrobiyel Direnci (AMR)

S. Pullorum ve *S. Gallinarum* ve bazen de *S. Enteritidis* haricindeki çoğu *Salmonella* türleri tavuk ve hindilerde herhangi bir hastalık tablosu oluşturmadan taşıyabilmektedir. Tavuk ve hindiler, insanlarda görülen *Salmonella* vakalarının en önemli taşıyıcıları olmakla birlikte kanatlı etlerinde kırmızı etlere nazaran canlılıklarını daha iyi sürdürebilmektedirler. White ve arkadaşları 2004 (66) tarafından yapılan bir çalışmada *Salmonella* spp. rastlanma sıklığı tavuklarda %33, hindilerde %24 olarak belirtilirken domuz etinde %18 ve sığırtisinde %6 olarak belirlenmiştir. Tavuklarda *Salmonella* türlerinin ve hindilerdeki türlerin antimikrobiyel dirençlilikleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (2, 25, 33, 35, 47, 51, 57, 60, 69, 70, 71). Belirlenen dirençlilikler hindi ve tavuklar arasında, ülkeler arasında, yıllar, *Salmonella* serovaryaları, yumurtacı veya etçiler arasında, bir çiftlikten diğerine ve bir antimikrobiyel ajandan diğerine farklılık göstermektedir. Çoğu çalışmada bahsedilen bu faktörlerin herbirinin etkisi tek tek ayırt edilememektedir. Hindi *Salmonella* izolatlarında dirençlilik sıklığı, tavuklardan elde edilen izolatlarla nazaran daha yüksek bulunmaktadır (53).

Antimikrobiyel direnç prevalansı yumurtacılar da etçilere nazaran daha düşük bulunmaktadır. Bu durum muhtemelen yumurtalarda antimikrobiyel kalıntılarının olumsuzunu önlemek için yumurtacı çiftliklerde antimikrobiyel kullanımının sınırlandırılmasından kaynaklanmaktadır. İngiltere'de 2004 ve 2005 yılları arasında yumurtacı çiftliklerden elde edilen 177 *Salmonella* izolatının %77'sinin 16 antimikrobiyeye karşı duyarlı olduğu ortaya konmuştur (62). Elde edilen sonuçlara göre en yüksek dirençliliğin ampisiline (%15), tetrasikline (%14), sülfonamidlere (%11), ve kloramfenikole (%7) karşı olduğu bildirilmiştir. *Salmonella*'ların bazı antimikrobiyel ajanlara karşı direncine ilişkin genel bazı trendler gözlemlenmiştir. Örneğin; tetrasiklin ve streptomisin dirençliliğinin relatif olarak yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir (2, 25, 33, 35, 47, 51, 57, 60, 69, 70, 71). Kanatlılardan izole edilen çoğu *Salmonella* türlerinde çoklu ilaç dirençliliği rapor edilmiştir. Zhao ve arkadaşları 2005 (69) tarafından 38 *S. Typhimurium* izolatı arasında yapılan bir çalışmada izolatların 12 tanesinin 10 antimikrobiyale ve 10 tanesinin de 11 ajana direnç gösterdiği belirtilmektedir.

C. jejuni ve C. coli

Campylobacter türleri için uluslararası standart bir antimikrobiyal test metodu bulunmamasına karşın, sıklıkla kullanılan disk difüzyon, agar dilüsyon veya Epsilometer test (E testi) (44) protokolleri uygulanarak elde edilen sonuçlar arasında çok az farklılıklar bulunmuştur. İnsan *Campylobacter* izolatlarına uygulanan AMR ler arasında ülke içi ve ülkeler arası önemli farklılıklar gözlenmektedir. Padungton ve Kaneene (50), tetrasiklin ve florokinolonlara karşı yüksek dirençlilik belirlerken diğer ajanlara karşı dirençliliği düşük düzeyde seyrettiğini belirtmişlerdir. İnsan kampilobakteriyozisinin en önemli kaynağı olan kanatlı izolatlarından da benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Tetrasiklinler ngiltere gibi bazı ülkelerde kanatlı enfeksiyonlarının tedavisinde yolumun bir şekilde kullanılmaktadır (52). *C. jejuni*'de tetrasiklin dirençliliğine ilişkin Amerika'da yapılan bir çalışmada dirençliliğinin %99.5 gibi oldukça yüksek bir oranda seyretmesine karşın (63), zlanda'da yapılan bir çalışmada %0.3 gibi düşük bir düzeyde seyrettiği belirtilmektedir (64).

Florokinolonlar, yeti kinlerde görülen kampilobakteriyozisin tedavisinde kullanılan en önemli antimikrobiyel silahlardan biridir. Dolayısıyla birçok ülkede kinolon dirençliliği takip edilmektedir. Zhang ve ark. (68) tarafından *C. jejuni* ve *C. coli*'nin florokinolon dirençliliğine ilişkin bir değerlendirme yayınlanmış ve dirençliliğinin sıklıkla *gyrA* geninin QRDR bölgesinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Japonya'da 2001 yılında yayınlanan bir rapora göre ise 68 *Campylobacter* izolatından %32'sinin florokinolonlara dirençlilik gösterdiği ve bu dirençliliğinin *gyrA* genindeki mutasyondan kaynaklandığı ortaya konmuştur (14).

İnsanlarda florokinolon dirençli *Campylobacter* enfeksiyonlarında görülen artışlardan dolayı FDA 2000 yılında Amerika'da, kanatlılarda florokinolon enrofloksasin uygulamalarını yasaklamış fakat yasak ancak 2005 yılında uygulamaya konulabilmiştir (48).

Kanatlı *C. jejuni* ve *C. coli* izolatlarında gözlemlenen makrolit dirençliliği de endişe yaratmaktadır. Çünkü eritromisin insanlarda görülen kampilobakteriyozisin tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç seçeneğidir. Amerika ve Kanada'da tilozin, kanatlı yemlerine subteropatik düzeylerde üremeyi destekleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Tilozine karşı gelişen dirençlilik, eritromisinle aynı kimyasal sınıfta (Makrolit grubu) yer aldığı için, eritromisine de çapraz dirençlilik olarak ortaya çıkmaktadır. *C. coli*

lerde görülen eritromisin dirençlilik düzeylerinin *C. jejuni*'den oldukça fazla olduğu belirtilmektedir (10, 11, 12, 15, 28, 34, 43, 45, 55, 63, 64).

E. coli

Avian patojenik *E. coli* (APEC) tavuklarda ve hindielerde respiratorik/ sepsisemik hastalıklara sebebiyet veren ve tedavisinde sıklıkla antibiyotiklere başvurulan önemli bir etkidir. Zhao ve ark. (69) ve Yang ve ark. (67) tarafından yapılan APEC izolatlarının dirençlilik testlerinde, özellikle tetrasiklin ve streptomisin dirençliliğinin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Price ve ark. (54), canlı tavuklarla temasta bulunan çalı anlarda antimikrobilyelere dirençli *E. coli*'nin kolonizasyon riskinin normal insanlara göre daha yüksek olduğunu, çalı anlardan elde edilen *E. coli*'lerin gentamisine %50 dozlarında, normal bireylerden izole edilenlerin ise %3 düzeylerinde dirençlilik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Johnson ve ark. (32), insanlarda eksraintestinal enfeksiyonlara sebep olan *E. coli*'lerin önemli düzeyde hastalıklara, ölümlere ve sağlık harcamalarına sebebiyet verdiğini ve trimetoprim/sülfonamid, kinolon/ florokinolon ve geni spektrumlu sefalosporinler gibi birinci generasyon antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiğini ortaya koymuşlardır. Söz konusu *E. coli* su larının kanatlı izolatlarına çok büyük benzerlik gösterdiği, yine dirençli insan izolatlarının da dirençli kanatlı su larına benzediği bu araştırmacılar tarafından belirtilmiştir.

Verilerin toplanması ve rapor edilmesi

Veriler ulusal düzeyde toplanmalı ve diğer ülkelerdeki verilerle karşılaştırılabilmesi için belli bir merkezde değerlendirilmelidir. Çoğu kez veriler duyarlı veya dirençli olarak belirtilmektedir. Bununla birlikte kalıcı bir izleme programının yürütülmesi için verilerin MIC değerleriyle bildirilmesi, kırılma noktalarının zamanla değişmesi durumunda bile verilerin karşılaştırılabilmesi açısından, daha uygun olacaktır. Bazı antimikrobiyel ajanlara karşı dirençlilik durumu, belli *Salmonella* serovarları veya faj tipleriyle ilgili olabilir. Halk sağlığı açısından önemli ve farklı ülkelerde sıklıkla taranan serovarlar olmaları dolayısıyla *S. Typhimurium* ve *S. Enteritidis* için MIC dağılımları ayrı ayrı belirtilmelidir. Domuzlar için *S. Typhimurium* ve *S. Derby*, farklı ülkelerde domuzlarda sıklıkla bulunmalarından dolayı ayrı ayrı rapor edilmelidir. Bunların dışında diğer serovarlar her bir çalışmada popülasyonu için grup halinde rapor edilebilir. *C. jejuni* ve *C. coli* tarafından sergilenen dirençlilik durumu, farklı ajanlara karşı çok fazla değişkenlik gösterdiği için bunları

birlikte vermek çok anlamlı olmayacaktır. Çoklu dirençlilik durumunu bildirmek ayrı bir önem taşımaktadır. Çalılmalarda bütün ajanlara duyarlı olan izolatların veya bir, iki, üç, dört veya daha fazla antibiyotiğe dirençli izolatların belirtilmesi tavsiye edilmektedir. Yine direnç mekanizmalarını belirlerken, farklı antimikrobiyel ajanlara karşı gözlemlenen farklı mekanizmaların rapor edilmesi tavsiye edilmektedir. Bu durumda örneğin siprofloksasine karşı olan direnç verilerinin bildirilmesi tavsiye edilirken, nalidiksik aside karşı olan dirençliliğinin belirtilmesine gerek yoktur. *Salmonella* için ise, 5'li direnç (ACSSuT) fenotipine sahip izolatların sayısının ayrıca belirtilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda bu izolatları serovar ve faj tiplerinin de belirtilmesi tavsiye edilmektedir (59).

Sonuç

Kanatlılardan ve diğer hayvansal gıdalardan izole edilen bakterilerde gözlemlenen antimikrobiyel dirençlilik insan sağlığı ve antimikrobiyel ajan seçimine ilişkin önemli endişelere sebep olmaktadır. Antimikrobiyel direnç artışları aynı zamanda hayvanlarda görülen bakteriyel hastalıkların tedavisinde de zorluklara neden olmaktadır. Bu nedenle ilaçlardan hem hayvan hem de insan hekimliğinde yararlanılabilmesi için çok akıllıca kullanılmaları gerekmektedir. AST planlamak ve sonuçların yorumlanması oldukça kompleks bir çalımadır. AST yapılabilmesi ve sonuçların yorumlanması için çeşitli yetkili otoriteler tarafından ortaya konmuş metodlar tam olarak takip edilmelidir. Burada önemli olan farklı otoriteler tarafından belirtilen AST protokollerinin ve veri yorumlarının birbiriyle karşılaştırılmasıdır. Bir diğer önemli husus da tedavi tavsiyesi niteliğindeki AST verilerinin "klinik breakpoint"ler kullanılarak, tarama niteliğindeki AST verilerinin ise epidemiyolojik "cut-off" değerleri kullanılarak belirtilmesidir. Bunun ötesinde farklı çalılmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılabilmesi için sadece aynı metodolojiyi kullanmaları yeterli değildir tercihen verilerin MIC değerleriyle birlikte verilmesi orijinal verilerin hızlı ve kolay bir şekilde değerlendirilebilmesi açısından önem taşımaktadır.

Son zamanlarda ulusal antimikrobiyel dirençlilik izleme programları bazı ülkeler tarafından uygulanmaya başlanmıştır. Bu izleme programlarından çoğunun *Salmonella* gibi patojen bakterilere odaklanması ve bazılarının ise sağlıklı hayvanlardan elde edilen indikatör mikroorganizmalardaki dirençlilik durumuna ilişkin verileri rapor ettiğini belirtilmektedir. Bu programlar belli bir merkezden koordineli olarak çalımadıkları için metodoloji ve test edilen antimikrobiyel ajanlar açısından farklılıklar

gözlenmektedir. Avrupa Birliği'nde EFSA tarafından geliştirilen ve daha sonra komisyon ve üye ülkeler tarafından adapte edilen uyumlu tırlım izleme programı 2008 yılında ortaya çıkmıştır. Gelecek yıllarda mevcut standartların geliştirilerek uygulanması gerekmektedir. Komisyon kararlarıyla belirlenen standartlar sadece Avrupa Birliği ülkelerini kapsamaktadır. Örneğin Amerika'da NARMS programı çerçevesinde farklı antimikrobiyel ajanlar farklı breakpointler kullanılarak test edilmekte ve bu durum kıtalar arası karşılaştırmalara engel olmaktadır. Dolayısıyla antimikrobiyel dirençliliğinin izlenebilmesi için uygulanan standartlar konusunda uluslararası mutabakatın sağlanması gerekmektedir.

Günümüzde çoğu üye ülkede hayvansal gıdalardan elde edilen izolatlarda antimikrobiyel dirençlilik verileri yeterli değildir. Antimikrobiyel dirençliliğinin izlenmesi konusunda sağlanan uyum, acil dirençlilik problemlerinin en kısa sürede belirlenerek rapor edilmesi hususunda çok yardımcı olacaktır. Böyle bir izleme sistemiyle, antimikrobiyel kullanımının direnç gelişimi üzerine etkisi ve hangi enfeksiyonlarda hangi antimikrobiyel ajanın kullanılacağı da değerlendirilmeye olacaktır. Uyumlu tırlım izleme programlarının uygulanmasıyla, ülkeler, hayvan oijinli bakterilerde antimikrobiyel dirençliliğinin izlenmesi konusunda önemli bir adım atmış olacaktır. Antimikrobiyel ajan kullanımına ilişkin verilerin uyumlu standartlar uygulanarak toplanmasıyla, insanlar için riskli durumlar ve etkin müdahaleler konusundaki önemli soruların cevaplandırılabilmesi umut edilmektedir.

Kaynaklar

1. Aarestrup FM, 2004. Monitoring of antimicrobial resistance among food animals: principles and limitations. *J Vet Med B*, 51: 380-388.
2. Al-Zenki S, Al-Nasser A, Al-Safar A, Alomirah H, Al-Haddad A, Hendriksen RS, Aarestrup FM, 2007. Prevalence and antibiotic resistance of *Salmonella* isolated from a poultry farm and processing plant environment in the State of Kuwait. *Foodborne Pathog Dis*, 4: 367-373.
3. Andrews JM, 2009. For the BSAC Working Party on Susceptibility Testing. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 8). *J Antimicrob Chemother*, 64: 454-89
4. Anonymous, 2003a. Directive 2003 / 99 / EC of the European Parliament and of the Council of

- 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90 / 424 /EEC and repealing Council Directive 92 / 117 / EEC. *OJEU L325*, 12 December 2003: 31-40.
5. Anonymous, 2003b. Regulation (EC) No 2160 / 2003 of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the control of *Salmonella* and other specified food-borne zoonotic agents. *OJEU L325*, 12 December 2003:1-14.
 6. Anonymous, 2007a. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including a proposal for a harmonized monitoring scheme of antimicrobial resistance in *Salmonella* in fowl (*Gallus gallus*), turkeys, and pigs and *Campylobacter jejuni* and *C. coli* in broilers. *EFSA J* 2007; 96: 1-46.
 7. Anonymous, 2007b. Commission Decision 2007 / 407 / EC on a harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* in poultry and pigs, *OJEU L153*, 14 June 2007: 26.
 8. Anonymous, 2007c. Commission Decision 2007 / 516 / EC concerning a financial contribution from the Community towards a survey on the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in broiler flocks and on the prevalence of *Campylobacter* spp. and *Salmonella* spp. in broiler carcasses to be carried out in the Member States. *OJEU L190*, 21 July 2007, 25-37.
 9. Anonymous, 2008. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Campylobacter* isolates from food animals in the European Union. *EFSA Clin Microbiol Infect* 6(14):522-533.
 10. Avrain L, Humbert F, L'Hospitalier R, Sanders P, Vernozy-Rozand C, Kempf I, 2003. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* from broilers: association with production type and antimicrobial use. *Vet Microbiol* 96: 267-276.
 11. Boonmar S, Morita Y, Fujita M, Sangsuk L, Suthivarakom K, Padungtod P, Maruyama S, Kabeya H, Kato M, Kozowa K, Yamamoto S, Kimura H, 2007. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and *gyrA* gene mutation of *Campylobacter jejuni* isolates from humans and chickens in Thailand. *Microbiol Immunol*, 51: 531-537.
 12. Bywater R, Deluyker H, Deroover E, Jong A, Marion H, McConville H, Rowan T, Shyrook T, Shuster D, Thomas V, Valle M, Walters J, 2004. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *J Antimicrob Chemoter*, 5: 744-754.
 13. Bywater R, Silley P, Simjee S, 2006. Antimicrobial breakpoints – definitions and conflicting requirements. *Vet Microbiol*, 118: 158-159.
 14. Chuma T, Ikeda T, Maeda T, Niwa H, Okomata K, 2001. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from broilers in the southern part of Japan from 1995 to 1999. *J Vet Med Sci*, 63: 1027-1029.
 15. CIPARS, 2005. Canadian Integrated Programme for Antimicrobial Resistant Surveillance (CIPARS) 2005. Available online at http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/2005_pr-eng.php (Eri im Tarihi: 7 Ekim 2008).
 16. CLSI, 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 16th informational supplement, M100-S16. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2006a
 17. CLSI, 2006. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, tentative guideline, M31-A3, 3rd edn. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2006b.
 18. CLSI, 2008. Development of In vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters for Veterinary Antimicrobial Agents-Third Edition: Approved Guideline M37-A3. Wayne, PA, USA. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2008a
 19. CLSI, 2008. Performance Standarts for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Test for Bacteria Isolated From Animals-Third Edition: Approved Standard M31-A3. Wayne, PA, USA. *Clinical and Laboratory Standarts Institute*, 2008b
 20. Comite de l'Antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie (CA-SFM) 2009. Groupe de travail: Antibiogramme veterinaire, recommandations. <http://www.sfm.asso.fr/publi/general.php?pa=1> (Eri im Tarihi: 24 Kasım 2009).

21. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, Baquero F, 2004. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect*, 10: 349-383.
22. Courvalin P, 1996. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clin Microbiol Infect*, 2: 26-34.
23. DANMAP, 2004. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark, Available at: http://www.dfvf.dk/files/filer/zoonosecentret/publikationer/danmap/danmap_2004.pdf. (Eri im tarihi: 1 Ekim 2009)
24. Deutsches Institut für Normung (DIN) 2007. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices-Part 1: Reference method or test in the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious Ausgabe 2007-02, Beuth Verlag, Berlin.
25. Douris A, Fedorka-Cray PJ Jackson CR, 2008. Characterization of *Salmonella enterica* serovar Agona slaughter isolates from the animal arm of the National Antimicrobial Resistance Monitoring System-Enteric Bacteria (NARMS): 1997 through 2003. *Microb Drug Resist*, 14: 55-63.
26. Fluit AC, van der Bruggen JT, Aarestrup FM, Verhoef J, Jansen WT, 2006. Priorities for antibiotic resistance surveillance in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 12: 410–417.
27. Franklin A, Acar J, Anthony F, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M, White DG, Wegener HC, Costarrica ML, 2001. Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. *Rev Sci Tech*, 20: 859–870.
28. Gallay A, Prouzet-Mauleon V, Kempf I, Lehours P, Labadi L, Camou C, Denis M, de Valk H, Desenclos JC Megraud F, 2007. *Campylobacter* antimicrobial drug resistance among humans, broiler chickens, and pigs, France. *Emerg Infect Dis*, 13: 259-266.
29. Gyles CL, 2008. Antimicrobial resistance in selected bacteria from poultry. *Anim Health Res Rev* 9 (2):149-158.
30. Health Protection Agency 2006. Laboratory detection and reporting of bacteria with extended spectrum β -lactamases. National Standard Method QSOP 51 Issue 2, 2006. Available at: <http://www.hpa-standardmethods.org.uk/documents/qsop/pdf/qsop51.pdf>. (Eri im Tarihi: 24 Kasim 2009)
31. ISO, 2006.. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems-susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices—part 1: reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva: *International Organisation for Standardization*, 2006.
32. Johnson JR, Sannes MR, Croy C, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Bender J, Smith KE, Winokur PL, Belongia EA, 2007. Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerg Infect Dis*, 13: 838-846.
33. Kaldhone P, Nayak R, Lynne AM, Dvaid DE, McDermott PF, Logue CM, Foley SL, 2008. Characterisation of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from turkey-associated sources. *Appl Environ Microbiol*, 74: 5038-5046.
34. Larkin C, Van Donkersgoed C, Mahdi A, Johnson P, McNab P, Odumeru J, 2006. Antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from hog, beef and chicken carcass samples from provincially inspected abattoirs in Ontario. *J Food Prot*, 69: 22-26.
35. Lee LA, Threatt VL, Puhr ND, Levine P, Ferris K, Tauxe RV, 1993. Antimicrobial-resistant *Salmonella* spp. isolated from healthy broiler chickens after slaughter. *J Am Vet Med Assoc*, 202: 752-755.
36. Levy SB, 1982. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. *Lancet*, 10:83-88
37. Livermore DM, Macgowan AP, Wale MC, 1998. Surveillance of antimicrobial resistance. Centralised surveys to validate routine data offer a practical approach. *BMJ*, 317: 614–615.

38. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP, 2001. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother*, 48 (suppl 1): 87-102.
39. Lo Fo Wong DM, Hendriksen RS, Mevius DJ, Veldman KT, Aarestrup FM, 2006. External quality assurance system for antibiotic resistance in bacteria of animal origin in Europe (ARBAO-II), 2003. *Vet Microbiol*, 115: 128-139.
40. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B, 2006. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins, and streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 2500-2505.
41. McEwan SA, Aarestrup FM, Jordan D, 2006. Monitoring of antimicrobial resistance in animals: principles and practices In: Aarestrup FM, ed., *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. Washington, DC: ASM Press, 2006;397-413.
42. Mevius DJ, Pellicaan C, Pelt WV, eds. MARAN, 2004. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2004, 2005. Available at <http://www.cidc-lelystad.wur.nl>. (Eri im Tarihi: 25 Kasım 2009)
43. Miflin JK, Templeton JM, Blackall PJ, 2007. Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from poultry in the South-East Queensland region. *J Antimicrob Chemother*, 59: 775-778.
44. Moore JE, Barton MD, Blair IS, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S, Kempf I, Lastowica AJ, Lowery CJ, Matsuda M, McDowell DA, McMahon A, Millar BC, Rao JR, Rooney PJ, Seal BS, Snelling WJ, Tolba O, 2006. The epidemiology of antibiotic resistance in *Campylobacter*. *Microbes Infect*, 8: 1955-1966.
45. NARMS, 2006. NARMS Retail Meat Animal Report. National Antimicrobial Resistance Monitoring System. Available online at <http://www.fda.gov/cvm/2006NARMSAnnualRpt.htm> (Eri im Tarihi: 7 Ekim 2008).
46. Nayak R, Call V, Kaldhone P, Tyler C, Anderson G, Philips S, Kerdahi K, Foley SL, 2007. Comparison of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg susceptibility testing results. *Clin Med Res*, 5: 98-105.
47. Nde CW, Logue CM, 2008. Characterization of antimicrobial susceptibility and virulence genes of *Salmonella* serovars collected at a commercial turkey processing plant. *J Appl Microbiol*, 104: 215-223.
48. Nelson JM, Chiller TM, Powers JH, Angulo FJ, 2007. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species and withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story. *Clin Infect Dis*, 44: 977-980.
49. O'Brien TF, 1997. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis*, 24: 2-8.
50. Padungton P, Kaneene JB, 2003. *Campylobacter* spp. in human. Chickens, pigs and their antimicrobial resistance. *J Vet Med Sci*, 65:161-170.
51. Parveen S, Taabodi M, Schwarz JG, Oscar TP, Harter-Dennis J, White DG, 2007. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* recovered from processed poultry. *J Food Prot*, 70: 2466-2472.
52. Piddock LJ, Griggs D, Johnson MM, Ricci V, Elviss NC, Willaims LK, Jorgensen F, Chisholm SA, Lawson AJ, Swift C, Humphrey TJ, Owen RJ, 2008. Persistence of *Campylobacter* species, strain types, antibiotic resistance in poultry flocks treated with chlortetracycline. *J Antimicrob Chemoter*, 62: 303-315.
53. Poppe C, Ayroud M, Ollis G, Chirino-Trejo M, Smart N, Quessy S, Michel P, 2001. Trends in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from animals, foods of animal origin, and the environment of animal production in Canada, 1994-1997. *Microb Drug Resist*, 7:197-212.
54. Price LB, Graham JP, Lackey LG, Roess A, Vailes R, Silbergeld E, 2007. Elevated risk of carrying gentamicin-resistant *Escherichia coli* among U.S. poultry workers. *Environ Health Perspect*, 115: 1738-1742.
55. Roasto M, Juhkam K, Tamme T, Hörman A, Hakkinen L, Reinik M, Karus A, Hanninen ML, 2007. High level of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from broiler chickens in Estonia in 2005 and 2006. *J Food Prot*, 70: 1940-1944.

56. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H, 1999. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother*, 43: 2823-2830.
57. Santos FB, Dsouza DH, Jaykus L, Ferket PR, Sheldon BW, 2007. Genotypes, serotypes and antibiotic resistance profiles of *Salmonella* isolated from commercial North Caroline turkey farms. *J Food Prot*, 70: 1328-1333.
58. Schwarz S, Cloeckert A, Roberts MC, 2006. Mechanisms and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents. Aarestrup FM, *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. Washington, DC: ASM Press, pp. 73-98.
59. Schwarz S, Siley P, Simjee S, Woodford N, Duijkeren E, Johnson AP, Gaastra W, 2010. Editorial: Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animalst. *J Antimicrob Chemother*, 65: 601-604
60. Shahada F, Chuma T, Tobata T, Okomata K, Sueyoshi M, Takase K, 2006. Molecular epidemiology of antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* serovar Infantis from poultry in Kagoshima, Japan. *Int J Antimicrob Agents*, 28: 302-307.
61. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH, 1993. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev*, 57: 138-163.
62. Snow LC, Davies RH, Christiansen KH, Carrique-Mas JJ, Wales AD, O'Conner JL, Cook AJ, Evans SJ, 2007. Survey of the prevalence of *Salmonella* species on commercial laying farms in the United Kingdom. *Vet Rec*, 161: 471-476.
63. Son I, Englen MD, Berrang ME, Fedorka-Cray PJ, Harrison MA, 2007. Antimicrobial resistance of *Arcobacter* and *Campylobacter* from broiler carcasses. *Int J Antimicrob Agents*, 29: 451-455.
64. Thorsteinsdottir TR, Krinstinsson KG, Fridriksdottir V, Gunnarsson E, 2008. Antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. isolated from broiler flocks in Iceland 2001-2005. *Microb Drug Resist*, 14: 49-53.
65. White DG, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M, Wegener HC, Costarrica ML, 2001. Antimicrobial resistance: standardisation and harmonisation of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance. *Rev Sci Tech*, 20: 849-858.
66. White DG, Zhao S, Singh R, McDermott PF, 2004. Antimicrobial resistance among gram-negative foodborne bacterial pathogens associated with foods of animal origin. *Foodborne Pathog Dis*, 1: 137-152.
67. Yang H, Chen S, White DG, Zhao S, McDermott P, Walker R, Meng J, 2004. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates from diseased chickens and swine in China. *J Clin Microbiol*, 42: 3483-3489.
68. Zhang Q, Lin J, Pereria S, 2003. Flouroquinolone-resistant *Campylobacter* in animal reservoirs: dynamics of development, resistance mechanisms and ecological fitness. *Anim Health Res Rev*, 4: 63-71.
69. Zhao S, Fedorka-Cray PJ, Friedman S, McDermott PF, Walker RD, Quayimu S, Foley SL, Hubert SK, Ayers S, English L, Dartgatz DA, Salamone B, White DG, 2005a. Characterization of *Salmonella* Typhimurium of animal origin obtained from the National Antimicrobial Resistance Monitoring System. *Foodborne Pathog Dis*, 2: 169-181.
70. Zhao S, McDermott PF, White DG, Quayimu S, Friedman SL, Abbott JW, Glenn A, Ayers SL, Post KW, Fales WH, Wilson RB, Reggiardo C, Walker RD, 2007. Characterization of multidrug resistant *Salmonella* recovered from diseased animals. *Vet Microbiol*, 123: 122-132.
71. Zhao S, White DG, Friedman SL, Glenn A, Blickenstaff K, Ayers SL, Abbott JW, Hall-Robinson E, McDermott PF, 2008. Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from retail meat and poultry, 2002-2006. *Appl Environ Microbiol*, 74: 6656-6662.

Yazı ma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yeliz YILDIRIM
Erciyes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD
Kocasinan/ KAYSER
Tel: 0352 338 00 06/181