

BİLİNÇSİZ ANTİBİYOTİK KULLANILMASININ ZARARLARI, ANTİBİYOTİK KULLANILMIŞ HAYVANSAL ÜRÜNLERİN İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞI YÖNÜNDEN SAKINCALARI

Meliha CANBAZOĞLU (*)

Enstitümüzde Mastitis ve Mikoloji laboratuvarlarında müşterek yürütülerek tamamlanmış olan B. 80-8 kod No'lu proje araştırması, laboratuvarımız ve 16 ili kapsayan Dünya Bankası V. hayvancılığı geliştirme Mastitis alt projesi çalışmaları ve ayrıca Antibiyotik Disk Üretim ve Antibiyogram laboratuvarımıza gelen çeşitli materyallerden (boğaz kültürü, idrar, abse içeriği vs) izole ve identifiye edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının farklı oluşu bu konu üzerinde bir seminer hazırlamamıza ışık tutmuştur.

Zira, laboratuvarımıza son bir yıl içinde gelen 71 boğaz kültürünün 22'sinde B hemolitik streptokok izole edilmiştir. Literatür bilgilerine göre B hemolitik Streptokokların penisilin ve türevlerine duyarlı olması gerekirken yapılan incelemelerde bu streptokoklardan sadece 2 tanesi duyarlı 5 tanesi orta derecede duyarlı ve 15 tanesi de dirençli olarak bulunmuşlardır.

Normal florada bulunabilen α hemolitik Streptokokların ise Penicilline % 14, Tetracycline % 28, Ampicilline % 28, Streptomycine % 22, Erytromycine % 50, Chloramphenicole % 52, Neomycine % 44, Geopen % 44, Bactrim % 26 oranında duyarlı oldukları saptanmıştır. Gene normal florada bulunabilen apatogenik diğer mikroorganizmalar içinde durum hemen hemen aynıdır.

(*) Uz. Vet. Hek. Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enst. Ankara.

Laboratuvarımıza gelen 23 adet idrar örneğinden 12'sinin 0,1 ml.sinde 4000 den fazla sayıda olan E.coli izole ve identifiye edilmiş olup yapılan antibiyogram testlerinde de dirençlilik olgusuna rastlanmıştır.

Mastitis'li ineklerin sütlerinden izole ve identifiye edilen hastalık yapıcı ajanlar arasında ilk sıraları alan Staph. aureus, Str. agalactiae ve E.coli suşlarının dirençlilik durumları ise **tablo 1** ve 11'de görüldüğü gibidir.

Elde edilen bu verilerin bir değerlendirilmesi yapıldığında ülkemizde antibiyotik kullanımında ve uygulanmasında bir hatanın bulunduğu düşünülmelidir. Bilinçsiz kullanım sonucu olarak ta dirençlilik mekanizması gelişmekte ve bu uygulama böyle devam ettiği sürece insan ve hayvan sağlığı açısından büyük tehlikeler ortaya çıkmaktadır.

Konumuza ışık tutması bakımından kemoterapötik nedir? Etki mekanizmalarını şöyle bir gözden geçirelim.

KEMOTERAPÖTİK MADDELERİN ETKİSİ :

Kimyasal maddelerin organizma dışındaki ortamda mikroorganizmalar üzerine olan öldürücü veya üremelerini durdurucu etkilerine bakılarak hastalıkların sağılıtmında bu maddelerden yararlanma fikri oldukça eskidir. **Daha 17. yüz yıldan beri** sıtma ve amipli dizanteriye karşı kullanılan kinin ve emetin gibi maddeler ilk kimyasal sağılıtm maddeleri arasında yer almaktadır. **Ancak kemoterapinin temelleri 20. yüzyılın başında Alman bilim adamı Paul Ehrlich (1845 - 1914) tarafından ortaya atılmıştır.** Henüz bir tıp öğrencisi iken, boyalardan hastalıkların sağılıtmında yararlanmayı düşünen ve bunları pratiğe koyan Paul Ehrlich, Afrika uyku hastalığının etkeni olan Tripanosoma'lara karşı **trimetil metan** boya larını denemiştir. Sonraları bunların yerlerini daha etkili olan arsenik bileşikleri (salvarsan) almıştır. Kemoterapide Paul Ehrlich tarafından ortaya atılan ilk adımlardan sonra **esaslı ilerlemeler 1935 de Domağk'ın ilk sülfonamidleri sağılıtm alanına sokmasından sonra görülür.** Bundan bir süre **sonra Fransa'da Trefoul** bir boya maddesi olan **Prontosil'in** İn vivo etkili olan kısmının **sulfanilamid** para amino benzen sulfanilamid) **olduğunu** açıklamıştır. Daha sonra, bir çok sulfanilamid preparatları elde edilmiş ve sağılıtm amacı ile pratikte kullanılmıştır.

Tablo - 1
LABORATUVAR MUAYENELERİ SONUCU İZOLE VE İDENTİFİYE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARINA GÖRE YÜZDELERİ

ANTİBİYOTİKLER	ANTİBİOGRAM TESTİ UYGULANAN MİKROORGANİZMALAR SAYILARI VE DUYARLILIK YÜZDELERİ																
	Staph. aureus (465 suş)				C. Bovis (31 suş)				C. Pyogenes (116 suş)				E. Coli, Pr. vulgaris (469)				
	T U R Ü	Disk Konsan- tasyonu	Duyarlı Suş Sayısı	Dirençli Suş Sayı %	Duyarlı Suş Sayı %	Dirençli Suş Sayı %	Duyarlı Suş Sayı %	Dirençli Suş Sayı %	Duyarlı Suş Sayı %	Dirençli Suş Sayı %	Duyarlı Suş Sayı %	Dirençli Suş Sayı %	Duyarlı Suş Sayı %	Dirençli Suş Sayı %			
Erytromycine	15 mcg	402	86,4	63	13,5	18	58,0	13	41,9	66	56,9	50	43,1	38	71,7	11	20,2
Tetacycline	30 mcg	188	40,4	278	59,5	0	0	31	100,0	13	15,5	98	84,4	25	64,1	14	35,8
Ampyciline	10 mcg	240	51,6	225	48,3	26	83,8	5	16,1	22	70,6	34	29,3	18	46,1	21	53,8
Streptomycine	30 mcg	252	54,1	213	45,8	4	12,9	27	87,0	27	23,2	89	76,7	5	12,6	34	87,1
Oxtetraycline	30 mcg	261	56,1	204	43,8	14	45,1	17	54,9	13	13,7	100	85,2	15	38,4	24	61,5
Chloromphenicol	30 mcg	209	44,9	256	55,0	12	38,8	19	61,2	33	32,7	78	67,2	26	66,6	13	33,3
Penicilline	10 i.Ü.	224	48,1	241	51,8	3	25,8	23	74,1	22	18,9	94	81,0	19	48,7	20	51,2
Chlortetraycline	30 mcg	87	18,7	378	61,2	6	19,3	25	80,6	14	14,0	102	87,3	8	20,5	31	39,4
Nitrofurantoin	300 mcg	232	49,8	233	50,1	0	0	31	100,0	22	27,5	81	72,4	23	58,9	16	41,0
Neomycine	30 mcg	369	79,3	96	20,6	15	48,3	16	51,6	65	62,6	48	41,3	12	30,7	27	69,2
Colistin	10 mcg	156	33,5	309	66,4	3	9,6	20	63,3	37	31,3	79	68,1	31	78,4	8	20,5
Karbenisilin	100 mcg	398	85,5	67	14,4	9	29,0	22	70,3	13	15,5	98	84,4	17	43,5	22	56,4
Trivetrim	S.23,75 mcg	263	56,5	202	43,4	13	41,9	18	59,0	42	36,2	74	63,7	34	87,1	5	12,9

Etihk. Vet. Mikrob. Enst. Derg. 1985 5 (3 - 9)

Tablo - 1
LABORATUVAR MUAYENELERİ SONUCU İZOLE VE İDENTİFİYE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN
ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARINA GÖRE YÜZDELERİ

ANTİBİYOTİKLER	ANTİBİOGRAM TESTİ UYGULANAN MİKROORGANİZMALAR SAYILARI VE DUYARLILIK YÜZDELERİ												
	Disk Konsan- tasyonu	Str. Agalactia (78 suş)				Str. Ubeis (191 suş)				Str. dysgalactiae (11 suş)			
		Duyarlı Suş Sayısı	%	Dirençli Suş Sayısı	%	Duyarlı Suş Sayısı	%	Dirençli Suş Sayısı	%	Duyarlı Suş Sayısı	%	Dirençli Suş Sayısı	%
Erytromycine	15 mcg	62	79,4	16	20,5	102	53,4	89	46,5	8	72,7	3	27,2
Tetracycline	30 mcg	46	58,4	32	41,0	86	45,0	105	54,9	5	45,4	6	54,5
Ampicilline	10 mcg	33	42,3	45	57,6	57	29,8	134	70,1	3	27,2	8	72,7
Streptomycine	30 mcg	48	61,5	30	38,4	113	59,1	78	40,8	4	36,3	7	63,6
Oxytetracycline	30 mcg	18	23,0	60	76,9	42	21,9	149	78,0	2	18,1	9	81,8
Chloramphenicol	30 mcg	64	82,0	14	17,9	157	82,1	34	17,8	9	81,8	2	18,1
Penicilline	10 İ.Ü.	47	60,2	31	39,7	108	56,5	83	43,4	3	27,2	3	27,2
Chlortetracycline	30 mcg	26	33,3	52	66,6	64	33,5	127	66,4	3	27,2	8	72,7
Nitrofurantoina	300 mcg	24	30,7	54	69,2	73	38,2	118	61,7	2	18,1	9	81,8
Neomycine	30 mcg	57	73,0	21	26,9	134	70,1	57	29,8	7	63,6	4	36,3
Colistin	10 mcg	11	14,1	67	85,8	46	18,8	255	81,1	2	18,1	9	81,8
Karbenisilin	100 mcg	66	84,6	12	15,3	145	75,9	46	24,0	10	90,9	1	9,0
Trivetrin	S.23.75 mcg T-1-25 mcg	48	61,5	30	38,4	122	63,8	69	36,1	6	54,5	5	45,4

Antibiyotikler hakkındaki bilgiler de çok eski tarihlere dayanmaktadır. Pasteur, 1877'de havadan kültürlere düşen bazı mikropların *B. anthracis*'in üremesine engel olduğunu gözlemiştir.

Bouchert, 1888'de *Ps. aeruginosa*'nın *B. anthracis* kolonileri üzerine antagonist etki yaptığını açıklamıştır. Aynı konu üzerinde yapılan diğer çalışmalarda, *Ps. aeruginosa*'nın diğer mikroorganizmalara da etkili olduğunu göstermiştir. Emerich ve Löw, bu mikroorganizmanın (*Ps. aeruginosa*) kültür filtratlarından hazırladığı etkili maddeye pyocyanose adını vermişler ve bunun bakteriyostatik tesirini bir çok mikroplar üzerinde de denemişlerdir.

Yapılan diğer çalışmalarda Waksman, üzerinde çalıştığı 16 sporlu ve 16 sporsuz mikroorganizmaların antimikrobial maddeler sentezlediklerini bildirmiştir. Fleming, 1922'de yumurta akının bir çok mikropları lize ettiğini görmüş ve buna Lysosyme adını vermiştir. Yine aynı araştırmacı, 1929'da *Penicillium* ile kontamine olmuş stafilokok kültürlerinde, bu küfün antimikrobial etkisini görmüş ve böylece de, bakterilerin dışında, mantarların da antimikrobial etkisini görmüş ve böylece de, bakterilerin dışında, mantarların da antimikrobial maddeler sentezlediğini ortaya koymuştur.

1929 yılında Fleming tarafından bulunan ve toksik etkileri nedeniyle sağıltımda kullanılamamış ancak laboratuvar çalışmalarında kullanıla gelmiş olan penicilli'nin Chain ve Florey'in çalışmaları ile 1940 yılında kemoterapi alanına sokulabilmesi kimyasal maddelerle sağıltımda yeni ufukların açılmasına neden olmuştur, antibiyotiklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Bu gün kemoterapötik maddenin tanımı; çok küçük konsantrasyonlarda bile mikroplar üzerine zarar verici etkileri (parazitotrop etki) büyük, buna karşılık organizma üzerindeki etkileri (Organotrop etki) çok küçük olan ya da hiç bulunmayan sağıltım amacı ile kullanılan kimyasal maddelerdir.

Seçici toksik etki de dediğimiz bu özellik kemoterapötikleri anti-septiklerden ayıran önemli bir noktadır. Mikroorganizmalar eriyebilen canlı hücrelerdir. Organizmanın yapısını da canlı hücreler oluşturur. Bu hücrelerinde mikroplar gibi seçici geçirgen zarları, benzer yapıda stoplazmaları ve metabolizmalarını sağlayan mikroorganizmalarinkine benzer enzimleri vardır. Bu durumda bir kemoterapötik maddenin

mikropla organizma arasında seçici toksik olma olasılıklarının zorluğunu gözden uzak tutmamak gerektiği anlaşılmaktadır.

ANTİBİYOTİKLER :

Günümüzde pratikte kullanılmakta olan antibiyotikler değişik mikroorganizmalar ve mantarlardan sentezlenen sentetik ve yarı sentetik antimikrobiyal kimyasal maddelerdir. Bu maddelerin elde edilmesiyle antibiyotik çeşitleri hızla artmaya devam etmiştir.

Mikroorganizmalar tarafından sentezlenen antimikrobik maddeler :

I — BAKTERİLERLER ELDE EDİLEN ANTİMİKROBİL MADDELER :

Pyocyanin : Ps. aeruginos'a tarafından sentezlenir.

Subtilin : B. subtilis tarafından oluşturulur ve polipeptid yapısındadır. Gram pozitiflere etkilidir.

Bacitracin : B. licheniformis'in sentezlediği polipeptid karakterinde bir maddedir. Gram (+) mikroplara etkilidir.

Polymyxin : B. polymyxa tarafından oluşturulur. Polymyxin-B ve E diğerlerine (A,B ve D'ye) oranla toksik olmadığından daha fazla kullanılır. Gram pozitiflere etkisi daha fazladır.

Violecein : Chr. violeceum'dan elde edilir.

Colicin : E.coli tarafından sentezlenen ve ekstrakromozomal genetik elementlerce kontrol edilen, polipeptid yapısında antibakteriyel bir substanstır.

Thyrothricin : B.brevis'ten elde edilen ve polipeptid karakterindedir.

II — ANTİMİKROBİYAL MADDE SENTEZLEYEN EVMİSETES MANTARLARI :

Phycomyces : Bu gruba ait mantarlar tripanosomalara etkili antibiyotikler sentezler.

Basidiomyces : Mikrobakterilere etkili maddeler oluştururlar.

Ascomyces : Bunların sentezlediği antibiyotikler genellikle toksik etkiye sahiptirler.

Fungi Imperfecti : Fusarium sınıfına ait olan mantarlar bazı toksik substanslar (fusariogenin vs) ve antibakteriel maddeler sentezlerler.

5 — Actinomycetes : Bu gruba dahil organizmalardan sağıtımda değeri az olan maddeler elde edilmiştir.

6 — Streptomyces : Kemoterapide ençok yararlanılan antibiyotikler streptomyces grubu mantarlar tarafından sentezlenirler.

KEMOTERAPÖTİKLERİN MİKROORGANİZMALARA ETKİ MEKANİZMASI :

Kemoterapötik maddeler bakteriler üzerinde genelde iki türlü etki oluştururlar. Birincisi üremelerini durdurucu (bakteriyostatik), ikincisi de öldürücü (bakterisit) etkilere dir. Bakteriyostatik etki şeklinde; bakterinin üremesi durdurularak organizmanın savunma sistemi tarafından yok edilmesine kolaylık sağlamaktır. Bakterisit şekilde ise bakteri direkt olarak yok edilmektedir. Genellikle her kemoterapötik madde, konsantrasyonlarına bağlı olmak üzere düşük düzeyde bakteriyostatik, ve daha yüksek dozlarda bakterisit etki ederler. Ancak pratikte bakteriyostatik konsantrasyon ile bakterisit konsantrasyon sınırları arasındaki fark büyük ise, o kemoterapötik maddeye bakteriyostatik gözü ile bakılır. Buna karşın bakteriyostatik ve bakterisit sınırlar arasındaki fark küçük ise bu kemoterapötiğe de bakterisit denilir. Ancak her antibiyotik için terapötik ve toksik doz farmakolojik olarak saptanmıştır. Antibiyotik kullanırken bu mesafenin iyi hesaplanması gerekir.

Kemoterapötiklerin bugün için etki mekanizmalarını kısaca özetleyecek olursak.

1 — METABOLİK ANTAGONİSTİK ETKİ : Sülfonamidler bu tür etkiye tipik örnektirler. Formülleri yönünden kapsadıkları benzen halkası, folik asit yapısındaki esansiyel bir metabolid madde olan para amino benzoik asit'e (PABA) benzemektedir. Sülfonamidler Pab'ın yerine girere kfolik asitin yapısını bozmak suretiyle bakteri üremesini durduran etki gösterirler.

2 — HÜCRE DUVARI SENTEZİNE ETKİ : Değişik penisilinlerin etkisi bu tarz etkiye iyi bir örnek oluşturur. Antibiyotiklerin bazıları, bakterilerle birlikte aynı ortamda buldukları zaman üremekte olan

bakterilerin hücre duvarının (peptido-glikon) sentezlenmesine mani olurlar. Peptido-glikon, yarı geçirgen bakteriye şekil ve sertlik veren dış etkilere koruyan çok önemli kimyasal bir maddedir. Bunun oluşmadığı veya bozulduğu durumlarda bakteriler protoplast ve sferoplast haline gelir, eriyerek harap olurlar, (bakterist etki) gram - pozitif bakterilere penisilin'in etkisi bu nedenledir. Penisilin'e dirençli olan bakteriler ve gram-negatifler, yüksek ozmotik ortamda penisilin ile birlikte olduklarından hücre çeperlerini kaybetmelerine rağmen yaşamalarına devam ederler. Memelilerin hücrelerinde bakterilerin- kine benzer bir hücre çeperi bulunmadığından bunlara aynı türdeki etki düşünülemez. Bu nedenle'dirki organizmada milyonlarca ünite penisiline dayanabilmektedir. Tabiki burada penisilin allerjisi farklıdır.

3 — STOPLASMIK MEMBRANA ETKİ :

Polymyxin-E (colistin), Nystatin, Polymycin-B gibi antibiyotikler zar üzerine ya eritici yada zarın semiperabilitesini bozucu etk göstermek suretiyle etkilerler.

4 — PROTEİN SENTEZİNE ETKİ : Chloramphenicol, Tetracycline, Erytromycine, Streptomycine, Kanamycine, Spramycine, vb. gibi antibiyotikler bakterilerde protein sentezinin değişik kademelerinde etki göstererek sentezi engellerler.

5 — NÜKLEİK ASİT SENTEZİNE ETKİ : Actinomycine, Mitomycine, Rifamycine, Nalidixic asit, Novobiocin vb. antibiyotikler hücre de DNA ile birleşerek yaptıkları kimyasal bileşikleri nedeni ile DNA' ya bağlı RNA polimeriz enzimini inhibe ederek görevlerine mesaj götüren RNA oluşumunu engelleyerek etkilerini gösterirler. Bu tür antibiyotikler yapı benzerliği dolayısıyla yapı ve fonksiyon bozukluğu oluşturarak nükleik asit sentezini engellemek suretiyle etkilerler.

UYGULAMADAKİ AKSAKLIKLAR :

Günümüzde antimikrobiale maddeler bir çok alanlarda geniş bir şekilde kullanılmakla, birlikte en yaygın olarak, insan ve hayvanların sağlığında, gıda elde etmek amacıyla yetiştirilen hayvanların verimlerinin artırmak gayesiyle az miktarda koruyucu olarak kullanılmaktadır. Antimikrobiale ajanların bu şekilde kullanılması beşeri, hekimlik Veteriner hekimliği, halk sağlığı ile ilgilenenler ve halk kitleleri tarafından yanlış anlaşılmaktadır. Kemoterapide yapılan önemli yanlış-

TABLO : II
Antibiogram Test Sonuçları

Teste tabii tutulan Mikroorganizmaların	x Disk Çeşitleri ve Duyarlılık Oranları (%)														
	Sayısı	Ox.	Er.	Te.	Kl.	Amp.	St.	Klo.	Tr.	Ri.	Pe.	Kar.	Ne.	Ko.	Ni.
Stafilokok	173	45,8	55,5	43,2	60,1	60,6	69,3	48,5	62,6	58,5	64,7	67,6	71,6	34,5	48,3
Streptokok	149	16,1	37,4	48,3	32,8	25,5	57,7	74,4	63,8	69,7	57,7	75,6	67,1	16,1	32,8
E. coli	48	52,0	64,5	68,7	16,6	22,9	29,1	38,5	75,0	56,2	39,5	37,5	33,3	79,1	65,0
C. pyogenes	42	11,9	59,5	11,9	33,3	71,4	33,3	65,2	30,9	40,4	52,3	28,5	38,0	38,0	26,1
C. bovis	9	44,4	55,5	d ^{xx}	11,1	88,8	11,1	33,3	44,4	66,6	22,2	22,2	44,4	11,1	d
Ps. aeruginosa	3	66,6	100,0	40,0	d	d	d	d	66,6	d	d	d	d	33,3	d
Klebsiella spp.	4	25,0	d	d	25,0	25,0	50,0	d	d	75,0	75,0	75,0	d	25,0	d
B. subtilis	5	50,0	100,0	d	50,0	d	100,0	50,0	d	50,0	100,0	50,0	100,0	d	50,0
Pr. vulgaris	12	d	66,6	58,3	25,0	75,0	16,6	75,0	83,3	58,3	d	66,6	16,6	33,3	33,3
D. pneumoniae	9	33,3	22,2	44,4	77,7	22,2	33,3	88,8	11,1	55,5	66,6	55,5	33,3	22,2	11,1

d = dirençli

lıkları; hekimlerin yaptığı yanlışlıklar, Eczacıların yanlış hareketleri, Devlet otoritelerinin sorumluluğu ve halkın durumu başlıkları altında eleştirilebilir.

Birçok hekimler hastalarına antibiyotik yazarken ilk anda duyarlılık testlerine baş vurmazlar. Klinik tanıya bakarak bir veya çoğu kez birden çok kemoterapötüğü kombine olarak kullanmaya girişirler. Bu davranış belki'de kendilerince bir an önce sağıtıma başlayıp zaman kazanmak düşüncesiyle yapılır. Tabii başarısızlık halinde daha çok zaman ve madde kaybına yol açar.

Boğaz kültürlerinden elde edilen verilere göre hekimlerin bir çoğu antibiyogram testine ihtiyaç göstermekle beraber bir kısmıda son çıkan antibiyotikleri vermekte sakınca görmemektedir. Hekimler arasında boğaz florasındaki mikroorganizmaların penisiline ve türevlerine duyarlı olduğu inancı vardır.

1960'lara kadar olan literatürler de bunu doğrulamaktadır. Bu tarihlerden sonra yapılan araştırmalarla bilinçsiz antibiyotik kullanımının sakıncalarının gün geçtikçe arttığı görülmektedir. Buna bağlı olarak organizmada dirençlilik mekanizması oluşmaktadır.

1944 yıllarında hastanelere yatırılan hastalarla, hastanelerde çalışanlardan elde edilen stafilokok suşlarının çoğu penisilin'e duyarlı bulunuyordu. 1948 yılında hastanelerden elde edilen stafilokokların % 65 - 85'i penisilin'e dirençli hale gelmiştir. Bu bulgu şu şekilde izah edilebilir. Bu süre içinde hastanelerde çok miktarda penisilin kullanılması, penisilin'e duyarlı olan bütün stafilokok suşlarının çoğunun yok edilmesine yol açmış, bunların yerini genellikle penisilinaz yapabilen dirençli suşlar almıştır.

Pnömonokok'larda, A grubundan olan streptokoklar arasında da aynı şekilde tetrasiklinlere dirençli suşlar belirmiştir.

1936 yılında, sulfonamidler bel soğukluğu sağıtımında ilk olarak kullanıldıkları zaman bütün gonokok suşları bu ilaçlara duyarlı idiler. Vakaların çoğu bu ilaçlarla sağıtım yapıyordu. Altı yıl kadar sonra, suşların çoğu dirençli hale geldiğinden, bu hastalar sulfonamid sağıtımına (tedavisine) yanıt vermez oldular; fakat hala penisilin'e yüksek derecede duyarlı idiler. Günümüz de gonokokların penisilin'e dirençli belirli şekilde artmaktadır. Fakat bunu izleyen tarihlerde sulfonamidlere dirençli menengokok'lar belirli ve bunlar özellikle askeri birlik-

lerde geniş yayılmalar gösterdiler. Bu gün sulfonamidler menengokoksik koruyucu ve tedavi edici değerlerini büyük ölçüde kaybetmişlerdir.

Buna benzer bir durum, özellikle hastahanelerde, gramnegatif barsak organizmleri içinde söz konusudur. İlaçların gereğinden fazla yaygın olarak kullanılması halinde, ilaca - duyarlı olan organizimlerin üremesi durdurulup, ilaca dirençli olanların canlı kalmalarına yardım edilmiş olur.

Tüberküloz'da da, daha sınırlı sayıda olmak üzere ilaçlara dirençli mutantlar oluşmuştur. Streptomisin'e ve izoniazid'e dirençli mutantlar vücudunda buldukları hastaların sağlığını güçleştirebilir ve başkalarına bulaşarak ilaca dirençli suşlarla oluşan bulaşlara neden olabilirler.

Konumuz olan mastitistede durum bundan farklı değildir. Bilinmektedir ki polimikrobial etkiye sahip mastitis olgusunun % 60'ı stafilokoklar tarafından meydana getirilmektedir. Bunu streptokoklar (Str. agalactiae, Str. disgalactiae, Str. uberis) korinobakteriler (C. pyogenes, C. bovis) E.coli, Pseudomonas v.s. takip etmektedir. Sütlerden izole ettiğimiz bu mikroorganizmaların dirençlilik durumu tablo I-II'de gösterilmektedir.

Hekimlerin yaptığı diğer bir yanlışlık yine kemoterapötik uygulama süresi ve dozajı ile ilgilidir. Yerinde bir kemoterapötik seçilmiş olsa bile, yeterli doz ayarlanamazsa (en yüksek terapötik doz) bir kaç günlük kullanımla klinikte olumlu sonuç alınca Ör : hastanın ateşi düşüncü kemoterapiye son vermek hatalıdır. Kemoterapiye başlandığı anda dozun iyi ayarlanması, her kemoterapötik maddenin farmakolojide belirlenen sürede uygulanması zorunludur. Çünkü klinik bulguların ortadan kalkması her zaman için tüm hastalık etkenlerinin organizmadan temizlenmesi sonucunu vermediğinden kemoterapinin kesilmesi yinemelere yol açabilmektedir.

Klinisyen hekimlerin yaptığı önemli yanlışlıklardan biriside laboratuvar hekimi ile işbirliği eksikliğidir. Laboratuvara incelemek için gönderilecek materyalin uygun zamanda, uygun yerden uygun teknik ve gerekli koşullarda alınmaması, uygun şekillerde laboratuvarlara gönderilmemesi gibi yanlış uygulamalar yapılmaktadır. Ör : Laboratuvarımıza gönderilen süt örnekleri uygun teknik ve uygun ko-

şullarda alınıp gene uygun tarzda gönderilmezse alınan sonuçlarda hatalı olmaktadır.

Laboratuvardan gelen sonuçlara bakarak antibiyotik seçerken kemoterapötüğün diffzyon özelliğine, beyin - omirilik sıvısına geçme ve konsantrasyon derecesine, vücuttan dışarı atılma yoluna enfeksiyonun tipine ayrıca bakterinin bulunduğu doku türüne dikkat etmek gerekir.

Bu gün Türkiye’de bütün Dünyada olduğu gibi pratik olması nedeniyle en çok kullanılan antibiyotik duyarlılığını ölçme yöntemi kuru disk diffzyon yöntemidir. Bu duyarlılık testleri bütün sağlık kurumları laboratuvarlarında ve dışarıda özel laboratuvarlarda yapılmaktadır. Bunlardan pek azı standart, Dünya sağlık örgütünün kabul ve önerdiği yöntemle çalışır. Özellikle dışarıdaki laboratuvarlarda kontrol yoktur, ve hatta testler bakteriolog olmayan bakteriyoloji nosyonu bulunmayan kimselerce yapılır ve değerlendirilir. Kullanılan diskler kemoterapötikleri üreten firmalardan temin edilmektedir. Bunların içerdiği antibiyotik miktarları kontrol altında değildir.

Türkiye’de üzülerek söyleyebilirizki bir çok ilaçlar gibi antibiyotiklerde reçetesiz satılabilmektedir. Hekime gidecek yerde eczaneye baş vuran ve hastalığını tarif eden kimselere antibiyotik tavsiye edilmektedir. (Ör : Veteriner tababette Panteramisin, Vetimisin’in durumu.) Burada halkın eğitimsizliğide önemli bir faktördür. Aklına gelen antibiyotiği bilinçsizce hekim tavsiyesi olmaksızın kullanmaktadır. Antibiyotikler insan ve hayvanların bakteriyel hastalıklarının sağlaltımında direkt olarak hasta bireye yöneltildiği halde, besi hayvanları özellikle domuz ve kanatlılarda bu maddelerin kullanışı sürü düzeyinde olmaktadır.

Yemlere düşük düzeyde katılan antibiyotiklerin çiftlik hayvanlarında büyümeyi hızlandırdığı ve yemden yararlanmayı artırdığı 1950’li yılların başında saptanmış, uygulama günümüze kadar her yıl yeni bir çok antibakteriyel maddenin bu amaç için kullanılabileceğinin belirlenmesi üzerine devam etmiştir. Gerek Veteriner ve gerekse insan hekimliği alanında çalışan bazı araştırmacılar hayvan yemlerine profiksi ve anabolizan amaçlarla katılan antibiyotiklerin doğada bu antibakteriyel maddelere karşı dirençli olan bakteri popülasyonlarının oluşumuna neden olduğunu idda etmişler ve bu iddalarını çeşitli araştırmalar ile kanıtlamışlardır. Antibiyotiklere dirençli mikroorganizma-

ların hayvanlardan hayvanlara veya hayvanlardan insanlara geçebileceği ve direnç özelliğinin plazmit adını verdiğimiz ekstrakromozomal genetik elementler vasıtasıyla bir bakteriden diğerine aktarılabilmesinin çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konması, yemlere antibiyotik katılmasının fayda ve zararları üzerinde çeşitli görüşlerin doğmasına neden olmuştur. Yemlere katılan anabolizan maddelerin sakıncaları üzerinde en detaylı incelemeler 1967 - 1969 yılları arasında Prof. Michael Swann başkanlığında İngiltere'de oluşturulan bir gurub tarafından yapılmış ve 1969 yılında yayınlanan raporda önemli görüşlere yer verilmiştir. Bu çalışma grubunun önerilerini kabul eden İngiltere hükümeti 1971 yılında tavsiyeleri yönerge halinde uygulamaya koymuştur. Bu uygulama daha sonraki yıllarda diğer Avrupa ülkeleri tarafından da benimsenmiştir. 1972 yılında A.B.D'de de «U.S. Task Force adlı komite, İngiltere'deki araştırma sonuçlarını destekleyen bir raporu hükümete sunmuş ve Avrupadaki önlemlerin Amerika'da da uygulamasını istemiştir. Japon araştırmacılar 1959 yılında antibiyotiklere karşı oluşan direncin bir bakteriden diğerine aktarılabilmesini ve bu bulaşıcı tip dirençliliğin plazmit adı verilen ekstra kromozomal genetik elementler tarafından sağlandığını açıkladılar. Grace antibiyotiklere dirençli olan bakteri florasının yer yüzünde gittikçe yaygınlaştığına dikkati çekerek bunun gelecek kuşaklar için ciddi bir tehlike olduğunu ileri sürmüştür. Sojka ve Carnağhan İngiltere'deki broiler sürülerinde hastalıklara neden olan, tetracyclinin bu antibiyotiğe dirençli salmonella suşlarının sayılarında artışa neden olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Anderson insan ve hayvanlarda antibiyotiklerin yaygın ve gittikçe artan miktarlarda kullanımıyla doğada antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının çoğalması arasında direkt bir ilişkinin bulunduğunu açıklamıştır. Antibiyotiklerin düşük düzeyde yemlere uzun bir süre katılmasının yalnız verilen antibiyotiğe değil diğer bazı antibiyotiklerde dirençli (çoğul dirençlilik) E.coli popülasyonlarının oluşmasına neden olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Barsaklarda devamlı olarak kalabilen antibiyotiklere dirençli bakterilerin oluşumunda antibiyotiğin dozunun değil de verildiği sürenin esas etken olduğu Mercer ve ark. araştırmaları ile açıklamışlardır. Araştırmacıların bildirdiğine göre; yemleriyle devamlı olarak 50-200 g/ton miktarında antibiyotik alan hayvanlardan izole edilen E.coli suşlarının ortalama % 84'ü yemlere katılan antibiyotiklere dirençli hale gelmiştir. Buna karşı, içeriğinde 350 mg/ton chlortetracycline ve 350 mg/ton sulfa-

methazine bulunan yemlerin kullanıldığı çiftliklerde hayvanlardan izole edilen E.coli suşlarının % 38'i antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Çok seyrek olarak antibiyotikli yemlerin kullanıldığı sürülerdeki dirençli bakteri oranının ise % 19 civarında olduğu açıklanmıştır. Nitekim çeşitli araştırmacılar tarafından düşük konsantrasyonlarda da olsa yem katkı maddesi olarak kullanılan antibiyotiklerin hayvanların barsak florasında dirençli bakteri popülasyonlarının oluşmasına neden olduğu ileri sürülmektedir.

Hayvanların antibiyotikli yemlerle beslenmesinin genelde barsaktaki gram negatif bakteri florası üzerine selektif bir etkinin olduğu kabul edilmekte ise de son zamanlarda yapılan incelemelerde; yemlere katılan antibiyotiklerin Streptococcal barsak florası üzerinde de selektif bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Gıdalarda bulunan antibiyotik rezidülerine gelince, mastitis olaylarında antibiyotik kombinasyonları, meme içine infüzyon ve parenteral olarak sağılımda kullanılmaktadır. Antibiyotik uygulanmış gibi hayvanların sütlerinde değişik periyotlarda antibiyotik rezidülerinin bulunduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde antibiyotik uygulanmış veya antibiyotikli yemlerle beslenen hayvanların etlerinde de bu ilaçların artıkları çeşitli doku ve organlardan difüzyon testleri, gaz kromatografi gibi yöntemlerle saptanmıştır.

Buna bağlı olarak böyle antibiyotik kalıntılarını içeren et, süt, yumurta gibi gıdalarla beslenen insanlarda penisilin ve derivelerine karşı anafaktik reaksiyonların görülmesi, mide, barsak florasının kompozisyonunda değişme, E.coli ve salmonella gibi antimikrobial maddelere dirençli bakterilerin yaygınlaşması, hayvansal orjinli bakterilerin antimikrobial dirençliliği insanlara nakletmesi ve antimikrobial dirençlilik faktörlerinin transferinin sıklığı ve yaygınlığı gibi bir takım istenmeyen durumlar ortaya çıkmıştır.

1955'li yıllarda FFDC (Food and Drug Administration) adlı bir kuruluş bu konu üzerinde çalışmalar yapmış. Durbin 30 Kasım 1955'de sütte bulunan penisilin'in allerjik dermatitis olaylarına neden olduğunu rapor etmiştir. Evvelce penisilin ihtiva eden süt ürünlerini alan hassas 4 kişi allerjik ürteker reaksiyonu göstermiştir. Bu 4 hastaya 800.000 ünite penisilinaz yani penisilin'i tahrip eden enzim enjekte edilmiş, reaksiyonun 12-96 saat içinde kaybolduğu doğrulanmıştır.

Hayvan yemlerine katılan antibiyotiklerin olumsuz etkilerini önleyebilmek amacı ile, FDA tarafından hayvansal orjinli gıdalarda en fazla bulunması gereken antibiyotik miktarı her antibiyotik için ayrı ayrı ppm (parts per million) olarak hesaplanmıştır. Ve tolerans sınırları belirlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde konu ile ilgili tolerans limitlerini içeren yasalar hazırlanmış bu toleransın üzerinde antibiyotik içeren gıdaların tüketimi yasaklanmıştır. Bu tür gıdaları kontrol üzere yaygın araştırma ve rezudu (kalıntı) analiz laboratuvarları kurulmuştur. Halkın tüketimine sunulan bu tür besinlerin sürekli kontrolü yapılmakta ve sakıncalı düzeylerde kirlenmiş olan besin maddelerinin tüketimi yasaklanmıştır.

Diğer bir önlem şeklide yemleri ile antibiyotik alan ve tedavi amacı ile ilaç uygulanan hayvanların belli bir süre bekletildikten sonra kasaplık olarak kullanılmasına, ya da et, süt, yumurta gibi hayvansal ürünlerin tüketimine müsaade edilmemektedir. «Yasal bekleme süresi» olarak adlandırılan bu süre her antibiyotik için farklıdır. Beklenen bu süre zarfında ilaç artıklarının büyük bir kısmı süt, idrar, vs. yollardan vücuttan atılmaktadır. Gıdalardaki antibiyotik miktarı tolerans limitleri arasında tutulabilmektedir.

Bundan başka tüm antimikrobiel ilaçları «yem katkı maddesi olarak kullanılanlar» ve tedavi edici ajanlar olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Sadece tedavide kullanılan ilaçlara karşı dirençli mikroorganizmaların gelişme olasılığını düşük düzeyde tutmak suretiyle, enfeksiyon hastalıklarla savaşta başarı şansı yüksek düzeyde tutulmaya çalışılmıştır.

Son yıllarda yurdumuzda antibakteriyel ilaç ve katkı sanayi yemi tüketiminde büyük artışlar gözlenmektedir. Yurdumuzda, Gıda maddeleri tüzüğü'nde 1980 yılında yapılan bir değişiklikle antibiyotik içeren sütlerin insan besini olarak kullanılmayacağını hükme bağlamıştır. Ayrıca son altı gün içerisinde antibiyotikli ilaçlarla tedavi gören hayvan sütlerinin de tüketimi yasaklanmıştır. Bununla beraber yürürlükte bulunan söz konusu tüzükte süt dışında kalan hayvansal besin maddelerinde antibiyotik artıklarının bulunup bulunmayacağını ve bulunması halinde de sakıncasız olarak kabul edilen tolerans limitlerinin ne olduğuna ilişkin bir kayıt bulunmamaktadır. Görülüyorki her geçen gün önem kazanan bu olumsuz gelişmenin önlenmesi için, ilgili tüzük ve yönetmeliklerde gerekli düzenlemeler yapılarak sadece

hayvan yetiştiriciliğinde kullanılan antibiyotik çeşitleri ile her türlü hayvansal ürünlerde bulunmasına izin verilen antibiyotik kalıntı düzeylerinin belirlenmesi zorunluluk haline gelmiştir.

BİLİNÇSİZ ANTİBİYOTİK KULLANMANIN TEHLİKELERİ :

- a) Toplumun yaygın şekilde duyarlı hale getirilmesi (aşırı duyarlılık, anaflaksi, döküntüler, ateş, kan bozuklukları vs.)
- b) Normal floranın bozularak ilaca dirençli etkenlerin çok fazla üremesi sonucu sekonder infeksiyonların ortaya çıkması
- c) İnfeksiyonların maskelenmiş olarak kalması
- d) Uzun süre kullanıldığında toksik etkilerin ortaya çıkması (Kloramfenikol, Kanamisin vs).
- e) İlaça dirençli mikroorganizmaların yaygın hale gelerek duyarlıların yerine geçmesi

Antibiyotiklere karşı oluşan başlıca dirençlilik türleri şöyle özetlenebilir.

1 — **ANTİBİYOTİKLERİN TAHRİBİ** : Bazı mikroorganizmalar antibiyotikleri tesirsiz hale getiren enzimleri sentezlerler. Buna örnek olarak Staph. aureus'un penisilinaz (Beta - laktamase) enzimi verilebilir. Bu enzim Beta - laktam halkasını hidrolize ederek penisilini inaktif hale getirir.

2 — **PERMABİLİTE AZALMASI** : Bakteri hücre duvarının sınırlı permeable özelliği birçok zararlı maddelerin geçmesine mani olur. Bazı bakterilerin özel antibiyotiklere karşı böyle selektif bir geçirmezliği mevcuttur. Tetrasiklinlerin dirençliliği buna örnek verilebilir.

3 — **KOMPETATİF İNHİBİSYON** : Bu tarz dirençlilik genellikle antibiyotikler kombine verildiği zaman ortaya çıkar. Antibiyotiklerden biri, bakteride özel bir yere etkili ise bununla kombine olan ikinci antibiyotikte aynı yere tesir eden türde ise, bu ikinci antibiyotik tesirsiz kalır. Burada antibiyotığın konsantrasyonu çok önemlidir. Kloramfenikol ile makrolid grubu antibiyotiklerin verilmesi halinde makrolidler 50 S alt ünite ile birleşince, kloramfenikol birleşemez ve etkisiz kalır.

4 — **MUTASYON** : Sağılım sırasında antibiyotiklere dirençli suşların ortaya çıkışı genellikle mutasyon sonucu oluşur. Gram nega-

tif olan enterobakteriler arasında çeşitli ilaçlara karşı dirençlilikten sorumlu olan bu plazmitlere R.T.F. (Rezistans transfer faktörü) de denilmektedir. İlaçlara karşı dirençlilik hem invitro ve hemde invivo (gastro intestinal sistem içinde) olarak aktarılmaktadır.

Bu özellik ilk olarak 1951 (59) yılında Japonya'da seyreden dizanteri olaylarından izole edilen *Sh. flexneri* suşunun 4 antimikrobal maddeye (kloramfenikol, tetrasiklin, streptomisin ve sulfonamid) dirençli olduğu saptandıktan sonra anlaşılmıştır. Japonya'dan sonra bu konuda yapılan ilk çalışma ile İngiltere'de bir salgından izole edilen *Salmonella typhimurium* suşlarında antibiyotiklere direnç özelliğinin bulunduğu gösterilmiştir. Bunu izleyen yıllarda bütün ülkelerde *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibri cholerae*, *Pasteurella*, *Serratia-Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Providencia* ve *Yersinia* suşlarında bu tip dirençliliğin bulunduğu ve yaygın olduğu anlaşılmıştır.

Yurdumuzda bu konudaki ilk çalışmalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü mensupları tarafından başlatılmış ve bundan sonra değişik araştırmacılar *Shigella*, *Salmonella* ve *E.coli* suşlarında saptanan ilaca direnç özelliğinin R-plazmidleri tarafından yönetildiğini ve deneysel olarak duyarlı suşlara aktarılabilirliğini gösterdiler. Mutant suşlarda birkaç antibiyotiğe karşı dirençlilik bulunabilir. Böyle bakteriler ekstra kromozomal genetik bir element olan (R) faktörünü taşırlar. R-plazmidleri küçük, çembersel biçimli DNA elementleridir. Genetik davranışları, genetik bilgi taşımaları ve bu bilgiyi diğer hücrelere aktarabilmeleri, nadiren de olsa konakçı hücrenin kromozom segmenti ve genlerini transfer edebilmeleri plazmid olmalarını sağlayan başlıca özelliklerdir. R faktörün iki kısmı vardır. Birisi ilaca karşı dirençliliği (R) saptayan faktör ve diğerride dirençliliği transfer eden faktör (RTF) dir. Bunlar birlikte veya ayrı olarak aktarılabilirler. Bu aktarım genellikle konjugasyonla ve transduksiyonla sağlanır.

Çeşitli antibiyotiklere dirençli olan *Shigella* ve *Salmonella* suşları, antibiyotiklere duyarlı *E.coli* ile aynı ortamda üretilirse, dirençlilik faktörü (R) *E.coli*ye geçebilir. Bu faktörü alan *E.coli* antibiyotik içeren ortamda ürer. Bu durumdan yararlanılarak, bakterilerde, çeşitli antibiyotiklere dirençli R faktörünün varlığı veya yokluğu saptanabilir.

Barsak florasında bulunan birçok saprofit mikroplarda R-faktörü bulunabilir. Böyle bir hastaya, sağıtım amacı ile antibiyotikler verilirse ve duyarlı bir patojen etken de, ortamda bulunursa, bu mikrop R-faktörünü alarak dirençli hale geçer ve antibiyotiklere karşı koyar. Antibiyotiklerin fazla kullanılması R-faktörünün yayılmasını kolaylaştırır. Proteuslarda R-ve RTF-faktörleri birbirinden ayrı bulunabilir ve aktarılabilir.

5 — **RİBOSOMAL DİRENÇ** : Antibiyotiklere karşı dirençlilikte, ribozomlarda bazı kimyasal değişmeler (metilasyon, fosforilasyon, adenilasyon veya ilacın etkilemeyeceği özei değişmeler) antibiyotiklere karşı affinite azlığı meydana getirir ve ilacın etkisi sınırlanır. Eritromisine karşı oluşan dirençlilik bunun analoglarına karşı da meydana gelir. Aynı şekilde, kloramfenikol, kanamisin, neomisin, tetrasiklin, streptomisine karşı da benzer dirençlilik oluşur.

6 — **İLAÇ AKTİVİTESİNDE AZALMA** : Bakterilerde oluşan bazı değişmeler, pürin ve pirimidin analogları olan antibiyotiklere karşı direnç oluşturabilir.

7 — **ANTAGONİST MADDE SENTEZİ** : Bakterilerde, antimikrobiai maddelerin etkisini giderecek antagonist madde sentezlerinde artmalar olabilir.

8 — **ANTAGONİST ETKİ** : Bazı ilaçlar kombine edildiklerinde birbirlerine karşı antagonist tesirde bulunurlar. Oluşan etki her bir antibiyotiğin teker teker etkisinden azdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER :

Seminerimizde üzerinde durduğumuz ve anlatmaya çalıştığımız gibi, yurdumuzda antimikrobiel maddelerin kullanılmasında antimikrobiel maddelerin kalıntıları ile kirlenmiş hayvansal menşeyli gıdaların tüketilmesinde büyük yanlışlıklar yapılmaktadır. Bu konuda alınacak önlemleri özetlemek istersek.

1 — Antibiyotiklerin kullanılması ve satışı sıkı bir şekilde kontrol altına alınmalıdır. İlaçlar mutlaka reçete ile satılmalıdır.

2 — Hayvanlarda sağıtım ve gelişimi arttırmak amacıyla kullanılan antibiyotiğin yem ilavesi olarak katılmaması yani sağıtımda kullanılan antibiyotiklerle yem ilavesi olarak kullanılan antibiyotikler birbirinden mutlaka ayrılmalıdır.

3 — Yürürlükteki yem konusunda bu yönde önlemler almaya gidilmelidir.

4 — Hayvan yemine katılacak antibiyotığın miktarı Svan raporunda belirlendiği gibi milyonda 100 kısım olarak sınırlandırılmalıdır.

5 — Sağılım amacı ile verilen antibiyotikler, sağıtıcı ilaçlara dirençli mikroorganizmaların seleksiyonu ve çoğalmasını askariye indirecek şekilde seçilmelidirler. Mümkünse dirençlilik testlerinden sonra antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Bu belli bir zaman kaybına neden olacağı düşünülürse, antibiyotik uygulamadan marazi madde alıp laboratuvara gönderilmeli, akla en uygun olan antibiyotik seçilmeli daha sonra laboratuvar neticesine bakılarak antibiyotiğe ya devam edilmeli, yada değiştirilmelidir.

6 — Verilen antibiyotığın dozu, alınma süresi çok dikkatli bir şekilde hesaplanmalıdır. Hastanın durumuna ve hastalığın çeşidine göre mümkünse hucum dozda başlanmalı ve gittikçe doz azaltılmaktadır.

7 — Toplum sağlığını tehdit eden hayvansal orjinli gıdalardaki antibiyotik kalıntılarını tesbit edecek teknik ve yöntemler geliştirilmelidir.

8 — Hayvansal orjinli gıdaların tüketimini sıkı kontrol altına alan Fund Drak Adminisdrasyonun koymuş olduğu yönerge her antibiyotik için farklı olan tolerans limitinin üzerinde antibiyotik kalıntısı ihtiva eden gıdaların tüketiminin yasaklanması yoluna gidilmelidir.

K A Y N A K L A R

- 1 — Akman, M; Gülmezoğlu, E. (1976) : Tıbbi Mikrobiyoloji, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-15, Ankara.
- 2 — Archimbault, P; Aubert, A; Haas, P. (1978) : Re'sidus de Cloxacilline et de Neomycine dans le lait apres leur administration, en association, par voie galactophore. Rec. Me'd. vet; 154 (11), 951-956.
- 3 — Archimbault, P; Bautier, C; Muscat, G. (1978) : L'ampicilline chez la volaille. Etude des residus apres administration per os chez la poule pondeuse.

- 4 — Arda, M. (1978) : Genel Bakteriyoloji. A. Ü. Vet. Fak. yayın : 342. Ders kitabı : 242 A. Ü. Basımevi, Ankara.
- 5 — Aydın, N. (1984) : Türkiye Hayvancılığında Enfeksiyöz ve Paraziter Hastalıkların Doğurduğu Sorunlar ve Meydana Getirdikleri Ekonomik Kayıplar. TÜBİTAK - VHAG, VII İhtisas Komisyonuna sunulan rapor.
- 6 — Aydın, N. (1979) : Antibiyotik duyarlılık «Antibiyoogram» teknikleri, Pendik Vet. Kontrol ve Araştırma Enst. Eğt. Mer. Uygul. Hiz. içi Eğitim, 5- 17/7/1979., 20 sayfa.
- 7 — Aydın, N; İstanbulluoğlu, E; Aydın, N. (1984) : Yemlere katılan çeşitli antibiyotiklerin civciv ve piliçlerin barsak florasındaki koliform grubu bakterilerin direnç durumları üzerine etkisi. Doğa Bilim Dergisi Seri D1, Cilt 8, Sayı 1, 5-16.
- 8 — Aydın, N. (1978) : Plazmidler, Epizomlar ve Bunların Kalıtsal Olarak Antimikrobiyel Ajanlara Direnç'lilikteki Rollerini. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, Temmuz - Aralık, Cilt 84, Sayı 3-4, 6, 15.
- 9 — Bilgehan, H. (1981) : Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi Yayını No, 84.
- 10 — J. L. Albright.
- 11 — Nouws, J. F. M. (1991) : Tolerances and Detection of Antimicrobial Residues in Slaughtered Animals. Archiv für Lebensmittelhygiene, 32, 103-110.
- 12 — Nouws, J. F. M. (1979) : Distribution and residues of macrolide antibiotics in normal dairy cows. Archiv für Lebensmittelhygiene November/Dezember, 30, 202-208.
- 13 — Ralph, J. P. (1981) : Contamination of animal feedstuffs Chemical-Mycotoxin heavy metal. The BVD Educational Guide, Lane, Rockville, MD 20857.
- 14 — Roger, A. Y. (1966) : Public Health Significance of Chemical Residues in foods. J. Am. Vet. Med. Ass; 149 : 2, 145-150,
- 15 — Swann, M. M; J. (1969) : Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry an Veterinary Medicine, Her Majesty's Stationary Office, London, 1-60, 1969.
- 16 — Şanlı, Y. (1983) : Veteriner Farmakoloji Kemoterapötik İlaçlar. A. Ü. Veteriner Fakültesi. Teksir : 83-94/13.
- 17 — Şanlı, Y. (1984) : Besinlerimizdeki antibiyotik artıkları, Bilim ve Teknik (2), 29-31.