



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni  
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association  
e-ISSN 2667-8381, 11 (3): 134-150, 2020  
DOI: 10.38137/vetfarmatoksbulen.803682

## VETERİNER HEKİMLİKTE ETİKET DIŞI İLAÇ KULLANIMI: ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

Ender YARSAN<sup>a\*</sup>, Sinem PEHLİVAN<sup>b</sup>

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID<sup>a</sup>: 0000-0002-3008-9240, ORCID<sup>b</sup>: 0000-0001-54930447

\*Sorumlu Yazar: Ender YARSAN  
E-Posta: eyarsan@gmail.com

Geliş Tarihi: 01.10.2020  
Kabul Tarihi: 16.11.2020

### ÖZET

Etiket dışı ya da endikasyon dışı ilaç kullanımı kavramı, bir ürünün, prospektüsünde veya etiketinde belirtildiğinden farklı şekilde uygulanması olarak tanımlanabilir. Bu tanımdan hareketle hekim; ilacın prospektüs bilgileri dışında olacak şekilde, farklı bir türde, farklı bir doz aralığında, dozaj rejiminde ve süreyle ilaç uygulaması yapabilir. Bu durum gerek ülkemizde gerekse uluslararası alanda kabul gören bir yaklaşımdır. Veteriner hekimliği ve beşeri hekimlikte yasal mevzuat ile çerçevesi çizilmiştir. Ancak bu uygulama ile sorumluluk tümüyle hekime yüklenmektedir. Dolayısıyla hekim bu türden bir uygulama yapacaksa mutlaka bir onam formu/belgesi almalı, hasta sahibine konuyla ilgili bilgi vermelidir. Antimikrobiyal ilaçlar bu uygulamanın önemli bir parçasını oluşturur. Olası bir hata ya da yanlış kullanım, hasta yönüyle olduğu kadar halk sağlığı yönüyle de “antimikrobiyal direnç” ve “kalıntı” gibi olumsuzluklara neden olabilir. Bu makale kapsamında etiket dışı ilaç kullanımı konusunda temel bilgiler sunuldu ve konu özellikle antimikrobiyal ilaçlar yönüyle tür bazında değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal, Etiket dışı, İlaç, Veteriner Hekimlik.

### *OFF-LABEL DRUG USE IN VETERINARY MEDICINE: ANTIMICROBIAL DRUGS*

### ABSTRACT

The concept of off-label or off-indication drug use can be defined as the administration of a product used in a different way than it is prescribed in its prospectus or label. Based on this definition, physicians can administrate drugs in; different species, a different dosage range, dosage regime and periods. This is an approach which is accepted by both our country and globally. The framework of this practice is drawn by the legal legislation in human medicine and veterinary medicine. However, with this approach, the responsibility belongs to the physician entirely. Therefore, the physician must inform the animal owner and obtain a consent form if such an application is to be administered. Antimicrobial drugs are major part of this application. A possible mistake or misuse may cause undesirable effects in terms of public health as well as the patient such as antimicrobial resistance and residue. In this article, basic information about the use of off-label drug was given and the subject was evaluated according to species, especially in terms of antimicrobial drugs.

**Keywords:** Antimicrobial, Drug, Off-label, Veterinary Medicine.

**GİRİŞ**

Etiket dışı (off-label) ilaç kullanımı; Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliğinde "Bir ürünün, prospektüsü veya etiketinde belirtildiğinden farklı şekilde kullanımını" olarak ifade edilmiştir. Yine bu tanım kapsamında "Veteriner hekim uygun izinli bir ürün bulunmaması durumunda, veteriner biyolojik ürünler dışındaki izinli ürünleri mesleki bilgisine dayanarak etiket dışı olarak kullanabilir veya kullanılmasını tavsiye edebilir. Bu durumda veteriner hekim etiket dışı uygulamanın muhtemel her türlü etkisi hakkında yetiştiriciye gerekli bilgiyi vermek, kayıtlarında ve reçetede bu durumu belirtmek zorundadır. Etiket dışı kullanım durumunda, kullanılan ürün için ilgili hayvan türlerine göre bir kalıntı arınma süresi belirlenmemişse Bakanlık asgari bir süre ve/veya kurallar tavsiye edebilir. Etiket dışı kullanımda sorumluluk uygulayana ve uygulatanı aittir." ifadeleri de yer almıştır. Bu konuyla ilgili olarak Sağlık Bakanlığı tarafından da endikasyon dışı kullanılan veya şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirilen ilaçların bilimsel veriler doğrultusunda tıbbi, etik, hukuki ve akılcı kullanımını temin etmek amacıyla "Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu" yayınlanmıştır (Anon, 2010; Anon, 2011; Yarsan, 2013). Kısa Ürün Bilgisi (KÜB - SPC), bir tıbbi ürünün onaylanmış kullanımları hakkında bilgi içeren düzenleyici belgedir. AB mevzuatında, ruhsatlı veteriner ilaçları için veteriner hekimlerin KÜB'de belirtilen kullanım koşullarına uymaları gerektiği ifade edilmektedir. KÜB dışında kullanıma ise genel olarak "etiket / endikasyon dışı" kullanım denir ve 2001/82/EC sayılı Avrupa Direktifi 1 (16) maddesinde; bu durum "bir veteriner tıbbi ürünün, yanlış kullanımı ve ciddi kötüye kullanımı da dahil

olmak üzere etiket ve ürün bilgilerine uygun olmayan şekilde kullanılması" şeklinde tanımlanır (Comyn, 2003; EMA/CVMP, 2018).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1994 yılında çıkartılan "Animal Medicinal Drug Use and Clarification Act (AMDUCA)" başlıklı yasa ve FDA'nın düzenlemeleriyle etiket dışı ilaç kullanımı konusunda veteriner hekimlere yetki vermektedir. Bazı şartların oluşmasıyla böyle bir uygulamanın yapılabileceği ifade edilmektedir. Etiket dışı kullanım, onaylı etiket yönergelerine uygun olmayan onaylı ilaçların kullanımını tanımlar. Bu uygulamada veteriner hekim-hasta sahibi arasında bilgilendirme yapılmalı; ayrıca gıda değeri olan hayvanlarda kalıntı durumu da özellikle değerlendirilmelidir (Anon, 1994; Anon, 2013; Yarsan, 2013).

Avrupa Veteriner Tıbbi Ürünler Komisyonu (CVMP), antimikrobiyal maddeler içeren veteriner tıbbi ürünlerinin etiket dışı kullanımı ile ilgili olarak aşağıdaki önerilerin dikkate alınması gerektiğini ifade etmektedir (EMA/CVMP, 2018).

1. Direktif, etiket dışı kullanım için hükümler içerse de, etiket dışı kullanımın kapsamı veya niteliği veya izleme gerekliliği ile resmi veri toplama konularında bilgiler içermemektedir. Bu nedenle, etiket dışı kullanımın halk sağlığı ve hayvan sağlığına verdiği özellikle antimikrobiyal direnç (AMD) riski konusunda fazlaca bilgi/kanıt bulunmamaktadır.

Tüm ülkelerde etiket dışı kullanımla ilgili kapsamlı verileri toplamak için resmi bir sistem oluşturmanın veteriner hekimler ve yetkili makamlar için maliyetinin yüksek olacağı kabul edilmektedir. Bu nedenle, farklı türlerde, özellikle şu anda sadece insan kullanımı için ruhsatlı antimikrobiyallerin etiket dışı kullanımlarını araştırmak için olacak şekilde sınırlı bir araştırma girişimi önerilmektedir.

Bu yönüyle elde edilecek veriler özellikle AMD'e bağlı hayvan ve halk sağlığı için potansiyel riskin daha fazla değerlendirilmesinde değerli olacaktır.

2. Normal şartlarda hayvanlara ilaçların reçete edilmesi bireysel olarak yapılır; ancak balık, kümes hayvanları veya küçük türler ile gıda için yetiştirilen tavşanlarda olduğu gibi bu türden bir reçete yazımı her zaman uygulanabilir olmayabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO – DSÖ) tarafından özellikle insan ve hayvan sağlığında kullanımları açısından kritik öneme sahip olarak sınıflandırılan antimikrobiyal maddelerin etiket dışı kullanımında eğer mümkünse tam bir teşhis için yardımcı olacak bakteri kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin de yapılması önerilir.

3. Reçete yazarken veteriner hekimler antimikrobiyallerin insan tıbbındaki önemini ve AMD'in tedavi edilen hayvanlardan insanlara bulaşma riskini dikkate almalıdır. Özellikle veteriner hekimler, sadece insan sağlığında kullanım için ruhsatlı antimikrobiyalleri (AMEG Kategori 3; EMA/AMEG, 2014) reçete etmeden önce fayda-risk değerlendirmesinde bulunmalıdır. Kategori 3 antimikrobiyallerin kullanımı mutlaka minimumda tutulmalıdır.

4. Kanıta dayalı tedavi kılavuzlarının bölgesel meslek kuruluşları tarafından geliştirilmesi teşvik edilmektedir. Bu kılavuz ilkeler, genel klinik kanıt tabanına ek olarak yerel AMD durumunu ve Üye Devlet(ler)deki ürün kullanılabilirliğini dikkate alarak antimikrobiyallerin sorumlu etiket dışı kullanımını destekleyebilir. Bu kılavuzlarda, önerilen etiket dışı kullanımlar tanımlanmalıdır.

5. Antimikrobiyallerin sadece pratik veya ekonomik nedenlerle etiket dışı kullanımı, hayvan gruplarında antimikrobiyallerin sistematik olarak koruyucu amaçla kullanımı, uygun tanı olmadan iki veya daha fazla antimikrobiyalin eşzamanlı

kullanımı etiket dışı ilaç uygulama kapsamında kabul edilemez.

6. İlaç endüstrisi, Kategori 1'deki ilaçları ya da halk sağlığı için düşük riskli diğer antimikrobiyalleri içeren tıbbi ürünleri geliştirmeye ve pazarlamaya teşvik edilmeli, böylece etiket dışı kullanım ihtiyacını azaltmalıdır.

7. Veteriner hekimler, etiket dışı ya da etikete uygun kullanıldığında ruhsatlı antimikrobiyal ilaçların etkinliklerinin yetersizliğini tespit ettiklerinde bu durumu farmakovijilans sistemi yoluyla bildirmeleri noktasında teşvik edilmelidirler.

Avrupa Birliğinde etiket dışı kullanılan antimikrobiyallerin miktarı konusunda resmi veri bulunmamaktadır. ESVAC projesi AB içindeki antimikrobiyallerin satışıyla ilgili veri toplamaktadır ancak çoğunlukla toptancılardan ve ruhsat sahiplerinden elde edilmektedir ve kullanım koşullarına ilişkin ayrıntılı veriler bulunmamaktadır. Ek olarak, hayvanlarda kullanılan ancak insanlarda kullanılmasına izin verilen antimikrobiyal ürünlerin satışı hakkında da veri içermez (EMA / ESVAC, 2018). FVE ve EMA tarafından advers/olumsuz olayları araştırmak için yürütülen web tabanlı bir ankette, etiket dışı kullanım hakkında bilgi veren 2975 veteriner hekimin %25'i sadece antimikrobiyaller değil her türlü veteriner ilacını kapsayacak şekilde reçetelerinin %10'undan fazlasının etiket dışı kullanım ile ilgili olduğunu beyan etmiştir. Bu araştırmada etiket dışı kullanımın en fazla atlarda olduğu tespit edilmiştir; ayrıca ülkeler arasında da büyük farklılıklar gözlenmiştir. Antimikrobiyal ilacın etiket dışı kullanımı konusunda da sorumluluk reçeteyi yazan veteriner hekime aittir. Tüm antimikrobiyal ilaç kullanımında AMD riski olmasına rağmen, etiket dışı kullanımda halk ve hayvan sağlığı için ek riskler de söz konusudur (EMA/CVMP, 2018). Bunlar;

- Hedef patojen için yanlış antimikrobiyal seçimi veya doz rejimi nedeniyle etkisiz tedavi
- Hedef patojenlerdeki antimikrobiyal direncin aşağıdaki nedenlerle yayılması;
  - o Düşük dozlama (kasıtlı veya kasıtsız)
  - o Uygun olmayan yolla ilacın verilmesi
  - o Kronik durumlar için uzun süreli dozlama
- Antimikrobiyal direncin yaygınlaşmasında halk sağlığı için önemli kommensal patojenler ve zoonotik patojenler şu nedenlerle etkili olabilirler;
- Tedavi süresinin uzaması
- Özellikle grup tedavileri söz konusu olduğunda gereksiz antimikrobiyallere aşırı maruz kalma
- Yalnızca insan için ruhsatlı kritik öneme sahip ilaçların kullanımı
- Mikrobiyolojik kabul edilebilir günlük alım düzeyini aşacak şekilde gıda ürünlerinde antimikrobiyal kalıntılarına neden olabilecek yetersiz geri çekme sürelerinin uygulanması.

Etiket dışı ilaç kullanımının halk sağlığı ve gıda güvenliği noktasında genel anlamda bazı potansiyel tehlikeleri de söz konusudur (Comyn, 2003;Yarsan, 2013) ;

- Hayvansal ürünlerde istenmeyen nitelikte zararlı ilaç kalıntıları oluşabilir,
- Antimikrobiyal direnç gelişebilir,
- Tedavi edilen hayvanlarda advers reaksiyonlar görülebilir,
- Tedavi edilen hayvanlarda istenmeyen etki ya da kondisyon azalması şekillenebilir.

Gıda değeri olan hayvanlarda hangi sebeple olursa olsun; etiket dışı ilaç kullanımı kapsamında da değerlendirilmeyecek şekilde FDA tarafından bazı ilaçların kullanılması yasaklanmıştır. Yasaklamada kriter olarak; ilacın halk sağlığı için risk teşkil etmesi durumu ve analitik çalışmanın yapılamayacak olması esas olarak alınmaktadır. Bu ilaçlar (Anon, 1994; Yarsan, 2013);

1. Dietilstilbesterol (DES)
2. Kloramfenikol
3. Nitroimidazoller; dimetridazole, metronidazole ve ipronidazole dahil
4. Süt sığırlarında kullanılan Sülfamidler; Sülfadimetoksin bu amaçla kullanılabilir şekilde ruhsatlandırılmıştır. 20 aylıktan büyük ineklerde sülfadimetoksin dışındakilerin kullanımı yasaktır. Yüksek doz ve yavaş salımlı sülfadimetoksinin bolus şeklinde kullanımı da laktasyondaki sütçü ineklerde yasaktır.
5. Nitrofuraneler
6. Klenbuterol
7. Dipiron
8. Florokinolonlar
9. Glikopeptidler; bu grupta değerlendirilen vankomisin insanlarda metisiline dirençli *Staph. aureus* için kullanılır; avoparsin ise daha önceki dönemlerde yem katkı maddesi olarak kullanılmıştır. Bu grup ilaçlar kimyasal yapı itibarıyla benzerdir; dolayısıyla şekillenebilecek çapraz direnç riski nedeniyle etiket dışı kullanılmaları yasaklanmıştır.
10. İlaçlı yemlerin etiket dışı kullanımı; Yemlere katılan ve bu şekliyle ilaçlı yem olarak değerlendirilen maddelerin kullanımı da yasaklanmıştır.

11. Süt ineklerinde yasaklı maddeler; Sülfodimetoksin dışında Dimetil sülfoksit, koloidal gümüş ve iyonofor bileşiklerin de kullanımı yasaklanmıştır.

Veteriner hekimliğinde antimikrobiyallerin etiket dışı kullanımı için kabul edilebilir bazı yaklaşımlar ise şu şekilde ifade edilebilir (Yarsan, 2012; EMA/CVMP, 2018);

- Hastalığın durumuna bağlı olarak veteriner hekim bu uygulamayı tercih edebilir. Klinik uygulamalarda mevcut ilaçlar hedef niteliğindeki bakteriyel enfeksiyon için yeterli olmayabilir. Bu türden durumlarda, aynı gruptan ve farklı bir endikasyon için ruhsatlı ilacın kullanılması söz konusu olabilir; bu durumda hekimin nedensel patojen(ler)in izolasyonunu ve antimikrobiyal duyarlılık testini yapması da doğru olacaktır.
- Sistemik etkili bazı antimikrobiyal ilaçlar koruyucu olarak kullanılabilir. Örneğin, geniş spektrumlu antimikrobiyaller domuzlarda doğumdan hemen sonra, kastrasyon ve süttten kesilme sırasında ve hayvanların nakli sırasında kullanılabilir. Özellikle bu türden olaylarda stresin önlenmesi için domuz yavruları ve buzağılarda koruyucu amaçla bu türden uygulamalar idari bir düzenleme şeklinde etiket dışı olarak yapılabilir. Ancak stres faktörünü ortadan kaldıracak şekilde, biyogüvenlik, hijyen ve beslenmenin iyileştirilmesi, nakillerin en aza indirilmesi ve aşılama uygulamaları bu türden etiket dışı kullanım ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Bu tür etiket dışı kullanımda kritik öneme sahip antimikrobiyallerin kullanılması özellikle endişe vericidir.
- Antimikrobiyal maddeler için alternatif uygulama seçenekleri de (sinoviyal sıvıya enjeksiyon, kemik içi uygulama gibi) etiket dışı kullanım kapsamında düşünülebilir. Burada önemli husus ilacın farmakokinetik profilini bozmayacak şekilde hızla enfekte bölgeye ulaşmasıdır. Bu türden uygulamada da yine dirençli bakteri suşlarının oluşması durumu göz önünde bulundurulmalıdır.
- Veteriner hekim hastanın bireysel özelliklerini dikkate alarak da etiket dışı uygulama yapabilir. Hastanın cinsi, yaşı, böbrek veya karaciğer hastalığı veya belirli bir antimikrobiyal ilaca aşırı duyarlılığı göz önüne alınabilecek faktörlerdir. Yeni doğanlarda fizyolojik farklılıklar ve gelişme hızları; oral ilaç emiliminde değişikliklere, plazma proteinlerine (özellikle albümin) bağlanmada farklılıklara, lipofilik ve hidrofilik ilaçların dağılımında farklılıklara, ilaçların metabolizma ve atılımında farklılıklara neden olabilir.
- Antimikrobiyal ilaçların karışım halinde kullanımı. Polimikrobiyal enfeksiyonları içeren kompleks olaylarda antimikrobiyal ilaçlar kombine halde kullanılabilir. Örneğin taylarda *Rhodococcus equi* enfeksiyonlarının tedavisi için makrolidler ve rifampisin (sinerjistik etki) ve bağırsak lezyonlarından sonra gelişen peritonit için gentamisin ve klindamisin bu kapsamda değerlendirilir. Bu durumda olası ilaç etkileşimleri (hem kinetik hem de dinamik) ve spesifik hedef patojenlerin duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Açıkçası eşzamanlı olarak uygulanan iki veya daha

fazla çeşitten antimikrobiyal ile tedavi, etiket dışı kullanım olarak kabul edilmez. Ancak hayvanların nakledilmesi örneğinde olduğu gibi bazı olaylarda özellikle koruyucu amaçla antibakteriyellerin kombinasyona katılması etiket dışı uygulamanın örnekleri olarak değerlendirilebilir.

- Uygun ambalaj boyutlarının mevcudiyeti, dayanıklılığı, uygulama kolaylığı ve maliyet gibi kriterler özellikle egzotik türler için reçete yazarken etiket dışı kullanım için bir gerekçe olarak kabul edilebilir. Yapılan bir anket çalışmasında, büyük hayvan pratisyenlerinin etiket dışı antimikrobiyal kullanım için belirttiği ortak bir neden ise ilaçların stoklanmasının pratik olmaması olarak tespit edilmiştir.
- Alternatif doz rejimleri (pozoloji). Bazen bir veteriner hekim, belirli bir hastalığın etkili tedavisi için, dozu artırarak veya doz aralığını ve/veya süresini değiştirerek uygulama yapabilir. Bu durumdaki uygulama da etiket dışı ilaç kullanımı kapsamındadır. Yetkili/Sorumlu kişi veteriner hekimdir. Gıda değeri olan canlılar için dozlama rejiminin değiştirilmesi geri çekilme süresini etkileyebilir, bu durum özellikle dikkate alınmalıdır.
- Antibakteriyel olmayan amaçlar. Bazı antimikrobiyal ilaçlar canlı organizmada farklı çeşitten etkiler meydana getirirler. Örneğin makrolidler, doksisisiklin ve metronidazolün bağışıklık sistemini modüle ettiği bilinmektedir, dolayısıyla bu çeşitten ilaçlar söz konusu amaçlar için kullanılabilirler. Tetrasiklinler,

antienflamatuvar özellikleri için kullanılabilir. Gentamisin, kontrol edilemeyen glokomun tedavisi için bazen intra-vitreal şekilde göz enjeksiyonu olarak verilir. Antimikrobiyaller (örn. Polimiksin B) bazen bakteriyel endotoksinlere bağlanmaları yönüyle de farklı amaçla kullanılabilirler.

## FARKLI TÜRLERDE ETİKET DIŞI KULLANIM ÖRNEKLERİ

### *Gevişenler*

Sığırlarda, özellikle de yeni doğanlarda olacak şekilde enteritis, septisemi ve pnömoni gibi enfeksiyöz hastalıklar yaygın olarak görülür. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında antibiyotikler ilk sırada yer alır. Sığırlarda antibiyotik ile tedavide başarı durumu, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile yakından ilgilidir. Bu türden canlılarda antibiyotik kullanımından kaynaklanabilecek sakıncalar olarak, alerjik reaksiyonlar, doku ve organ hasarları, anafilaktik şok, mutajenik, karsinojenik, teratojenik etki, cinsiyet özellikleri ve davranışlarda değişiklik, üreme bozuklukları, bakterilerde ilaca karşı direnç gelişimi, gıdalarda kalıntı bırakması, hayvanın sindirim kanalı mikroflorasının değişmesi ve besin endüstrisinde telafisi olmayan kayıplar sıralanabilir. Ayrıca bu hayvanların sindirim sisteminin farklı olması sebebiyle özellikle ağız yoluyla yapılacak uygulamalarda ilaçtan beklenen etkide değişiklikler olabileceği de unutulmamalıdır (Kaya, 2007; Yarsan, 2012; Altıntaş, 2017).

Veteriner hekimlerin etiket dışı sistemik antibiyotikleri sığır ve buzağılarda kullanımı (%30), küçük türlerde kullanımına göre daha fazladır. Koyun ve keçiler için etiket dışı sistemik antibiyotik kullanımının ise %20'nin üzerinde olduğu

bildirilmiştir. Veteriner hekimlerin çoğu, etiket dışı kullanılan ilaçların, onaylanmış antimikrobiyal veteriner ilaçlar olduğunu ancak farklı endikasyonlarda veya belirtilenden farklı dozlarda kullanıldığını bildirmiştir. Sistemik antibiyotiklerin etiket dışı kullanımına bağlı oluşan olumsuz etki raporları da en sık sığırlarda görülmektedir. Bu raporlarda penisilin ve tetrasiklin grubu antibiyotiklerin etiket dışı kullanımına bağlı oluşan anafilaktik şok reaksiyonları oldukça dikkat çekicidir. İlaçların etiket dışı kullanımına temel dayanaklar; ilacın belirtilenden daha düşük veya yüksek dozda kullanılması, uygun olmayan türde veya uygun olmayan endikasyon için kullanılması ve ilacın uygulanma yolunun belirtilenden farklı olmasıdır (Biedermann, 2014; EMA/CVMP, 2018). Fransa'da yapılan bir anket çalışması verilerine göre, büyükbaş hayvanlar için onaylanmış antibiyotiklerin etiket dışı ilaç kullanımı tüm ilaç kullanımlarının %13'ünü oluşturmaktadır. Veteriner hekimler tarafından reçetelerin %53'ü prospektüs bilgilerine uygun yazılmış ancak vakaların %31'inde belirtilenden yüksek, %16'sında ise belirtilenden düşük dozda ilaç kullanılmıştır. Ayrıca, etiket dışı kullanımın nispeten fazla olduğu koyun ve keçiler için de veteriner tıbbi ürünlerin kullanımı araştırılmış ve koyunlar için yazılan reçetelerin %16'sının, keçiler için yazılan reçetelerin %43'ünün herhangi bir endikasyon olmaksızın kullanılan veteriner tıbbi ürünler olduğu belirlenmiştir.

Fransa'da, sığırlarda etiket dışı antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan bir başka ankette (Cazeau ve ark., 2009), yaklaşık 3000 reçetenin 184'ü (%6) prospektüs bilgilerine uygun olarak yazılmış ancak alternatif uygulama yolları ile kullanılmıştır. Bu 184 reçetenin 56'sı (%30,4), kas içi veya deri altı kullanım için uygunken, periton içi kullanılmıştır. Damar içi ve/veya derialtı yolla kullanım için

yazılan 40 reçete (%21,7) ise kas içi yolla uygulanmıştır. 27 reçete kas içi uygulanan veteriner tıbbi ürün olmasına rağmen damar içi yolla ve 16 reçete (%8,7) kas içi kullanıma uygun olmasına rağmen deri altı yolla uygulanmıştır. Ayrıca 2986 reçeteden 396'sı (%13,3) etiket dışı endikasyonlar için kullanılmıştır (Tablo 1). Aynı çalışmada doz yönüyle değerlendirmede, 2004'te yazılan 3048 reçeteden 404 tanesinde (%15,9) önerilen dozdan daha yüksek, 122 tanesine (%4) daha düşük doz uygulandığı belirlenmiştir. 3010 reçeteden 256'sı (%8,5) önerilenden daha az aralıkla, 85'i (%2,8) önerilenden daha fazla aralıkla uygulanmıştır.

Antibakteriyel ilaçların özellikle gıda değeri olan hayvanlarda kullanımı noktasında da dikkatli olunmalıdır. Bu türden ilaçların uygulanmasından sonra mutlaka süt gibi gıda değeri olan ürünlerde ve idrarda kalıntı analizleri yapılmalıdır. Penisilin, gıda hayvanlarında uterus içi uygulama yönüyle etiketlenmemiştir. Penisilin uterustan emilerek sistemik dolaşıma girebilir; süt ve idrarla atılabilir. En fazla 2 milyon ünite prokain penisilin G'nin uterus içi uygulanması ile tedavi edilen sığırlarda, <24 saat için sütte tespit edilebilir kalıntı olacaktır, ancak 80 saate kadar da kalıntıların olduğu bildirilmiştir. Bu yöndeki veriler sınırlıdır; ancak yine de tavsiye edilen yaklaşım 2 milyon IU den yüksek dozlar için, süt ve idrarda kalıntı analizlerinin yapılmasıdır. Bu türden uygulama koyun ve keçiler için de geçerlidir. Prokain penisilin G sığırlar ve domuzlar için ruhsatlı ve kalıntı arınma sürelerine sahiptir. Bu ilaç koyunlar için de ruhsatlı ancak keçiler için ruhsatlı değildir. Dolayısıyla bu türlerde yapılacak uygulamalar ve arınma sürelerine ilişkin kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır. Koyun ve keçilerde söz konusu ilacın etiket dışı kullanılması durumunda da yine süt, idrar analizlerini yapılması tavsiye edilir (Payne, 2006).

**Tablo 1.** Prospektüs bilgileri dışında bir endikasyonla kullanılan antimikrobiyal ilaçların dağılımı (EMA/CVMP, 2018).

Antimikrobiyal Sınıf	Reçete sayısı	Sıklık (%)
Sefalosporinler (+diğerleri)	131	33.1
Penisilinler (+diğerleri)	100	25.3
Florokinolonlar	76	19.2
Tetrasiklinler (+diğerleri)	30	7.6
Aminoglikozidler	12	3.0
Fenikoller	8	2.0
Penisilinler + Aminoglikozidler	7	1.8
Makrolidler (+diğerleri)	6	1.5
Sülfamidler (+diğerleri)	2	0.5
Sınıflandırılmamış	23	5.8
Diğer	1	0.3
Toplam	396	

**Tablo 2.** Koyunlarda etiket dışı olarak yaygın şekilde kullanılan antibiyotikler (Schoenian, 2019).

İlaç	Diğer türlerde kullanımı
Sefaprim benzatin	Sığırlarda, kuru dönemde mastitisin önlenmesi
Sefaprim sodyum	Sığırlarda, kuru dönemde mastitisin önlenmesi
Tulatromisin	Sığır ve domuzlarda, solunum sistemi hastalıkları, keratokonjunktivit ve ayak çürüğü tedavisinde
Seftiofur kristalize	Sığır ve atlarda antibakteriyel olarak
Seftiofur hidroklorür	Sığır ve domuzlarda geniş spektrumlu antibiyotik
Florfenikol	Sığırlarda, solunum sistemi hastalıkları ve ayak çürüğü için uzun etkili antibiyotik
Oksitetrasiklin	Sığır ve domuzlarda geniş etki spektrumlu ve uzun etkili antibiyotik
Penisilin G-benzatin, Penisilin G prokain Spektinomisin	Sığırlarda uzun etkili penisilin
Sülfametazin	Yavru domuzlarda <i>E.coli</i> için oral antibiyotik
Tilozin	Sığır ve atlar için oral antibiyotik
Gamitromisin	Sığırlarda, solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde

Gıda değeri olan hayvanlarda etiket dışı ilaç kullanımı için temel yaklaşım kalıntının önlenmesi yönüyledir. Dolayısıyla böyle bir uygulama durumunda et, süt ve diğer hayvansal ürünler için arınma sürelerinin dikkate alınması gerekir. Kalıntı riski ve halk sağlığı yönüyle bir sakınca söz konusu ise bu türden uygulamaya izin verilmez. Örneğin, ABD’de FDA, beşeri hekimlikteki önemi nedeniyle gıda değeri olan hayvanlarda florokinolonlar ve glikopeptitlerin etiket dışı kullanımına yasak getirmiştir. Yine ABD’de özellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* ve *Streptococcus uberis* kaynaklı mastitislerde süt inekleri için ruhsatlı ürünler bulunmaktadır; ancak şiddetli akut koliform mastiti tedavi etmek için seftiofur veya ampisilin gibi antimikrobiyal ilaçların özellikle bakteriyemi durumunda sistemik kullanımı etiket dışı uygulamanın bir örneği olarak kabul edilebilir. Süt ineklerinde mastitis tedavisi için tüm etiket dışı ilaç uygulamalarında öncelikli yaklaşım kalıntı riskinin önlenmesi noktasında olmalıdır (Barlow, 2011).

Prokain penisilin G özellikle sığır ve domuzlara yönelik ruhsatlı durumdadır; bununla birlikte bu ürün koyunlar için de onaylanmıştır; ancak keçilerde kullanımı etiket dışı bir uygulama şeklindedir. Penisilin gıda değeri olan hayvanlarında uterus içi uygulaması prospektüsünde belirtilmemiştir. Bu uygulama şeklinde penisilin uterustan emilerek sistemik dolaşıma girebilir, süt ve idrarla atılabilir. Bu türden bir uygulama söz konusu olacaksa yine ilaç kalıntıları yönüyle mutlaka değerlendirme yapılmalıdır (Payne, 2006).



**At**

İngiltere'de 740 veteriner hekimin katıldığı büyük bir anket (%38 geri dönüş başarısıyla) gerçekleştirilmiştir. Trimetoprim-sülfonamidler klinik vakalarda en yaygın reçete edilen antimikrobiyaller olmuştur. Reçetelerdeki antimikrobiyallerin %11'inin atlarda kullanım için ruhsatlı olmadığı, ruhsatlı olanların ise %5'inin önerilen dozun altında, %56'sının ise önerilen dozun üzerinde kullanıldığı görülmüştür. Florokinolonlar ve 3., 4. nesil sefalosporinler, bu reçetelerin sırasıyla %1 ve 3'ünü oluşturmuştur (EMA/CVMP, 2018).

Yapılan araştırmalarda, atlarda cerrahi operasyonların %39-98'inde perioperatif koruyucu antimikrobiyallerin verildiği görülmüştür. Sık yapılan cerrahi operasyonlar (örn; karpal artroskopi gibi) için operasyon sonrası enfeksiyon riskinin çok düşük (%0-0,9) olmasına rağmen operasyon öncesinde koruyucu antimikrobiyallerin kullanımı fazladır. 761 hospitalize atta yapılan bir araştırmada, toplam 511 (%67,2) atın kolik cerrahi tedavisi öncesinde önerilen dozdan farklı dozda antimikrobiyal aldığı belirlenmiştir. En sık görülen yanlış düşük dozlarda antimikrobiyal kullanılmasıdır. Atlarda kolik cerrahilerde sefkuinomun yanı sıra geniş spektrumlu perioperatif antimikrobiyal profilaksisi (örn. penisilin ve gentamisin kombinasyonları) de yaygın olarak kullanılmaktadır (Traub-Dargatz ve ark., 2002; Olds ve ark., 2006; Weese ve Cruz, 2009; Ridge, 2011; Dallap Schaer ve ark., 2012;).

İntra sinoviyal, bölgesel perfüzyon, inhalasyon ve intrauterin uygulama yollarını içeren

alternatif yöntemler at hekimliğinde yaygındır. Özellikle kemik için bölgesel uygulama ile antimikrobiyal madde emdirilmiş taneciklerin uygulanması hakkında ileri sürülen yaklaşımlar mevcuttur. Kolik cerrahi sırasında intraoperatif abdominal lavaj için antimikrobiyal kullanımı ile insizyon bölgesinin kapanması sırasında insizyon şeridi boyunca yerleştirilen ek antimikrobiyaller de söz konusudur. Atlarda *Streptococcus equi* enfeksiyonlarını takiben penisilinün kese içi verilmesi de yaygın bir uygulamadır (Verheyen ve ark., 2000; Cruz ve ark., 2006; Dallap Schaer ve ark., 2012; EMA/CVMP, 2018).

Atlarda fermentasyon arka bağırsaklarda olduğu için ağız yoluyla antimikrobiyal ilaç kullanımında güvenilirlik bakımından çok az seçenek vardır. Erişkin atlarda doksisisiklinin oral biyoyararlanımının düşük olduğu bilinmesine rağmen, doksisisiklinin oral yolla ve etiket dışı olarak kullanımı fazladır (Winther ve ark., 2011). Taylarda henüz arka bağırsak fermentasyonu gelişmemiş olması ve bu nedenle erişkin atlarda ciddi kolite neden olabilecek antimikrobiyallerin taylarda aynı riski taşıması nedeniyle yenidoğanlar ve taylarda antimikrobiyaller genellikle etiket dışı kullanılabilir. Ayrıca yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyonların yüksek görülme sıklığı erişkin atlara oranla daha yüksek olduğu için, yaşamın ilk günlerinde koruyucu amaçla kullanılan antimikrobiyal dozu da yetişkin atlarda kullanılanlara göre daha yüksektir (Ball, 2000). Taylar ve yetişkinler için etiket dışı ilaç uygulama örnekleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Taylar için etiket dışı antimikrobiyal kullanımı (EMA/CVMP, 2018).

Antimikrobiyal	Kullanılma Nedeni	Örnekler
Amikasin	Septisemi/Septik artrit	24 saatte bir Dİ/intra-artiküler 20- 25 mg/kg
Amoksisilin - Klavulanik asit	Pnömoni/Septisemi	6-8 saatte bir ağızdan, 30 mg/kg
Doksisiklin	Omfalofilebitis <i>Lawsonia intracellularis</i> <i>Rhodococcus equi</i>	Günde iki kez, ağızdan, 10 mg/kg
İmipenem	Septisemi	Erişkinler: 6 saatte bir Dİ 10-20 mg/kg Taylarda: 6-12 saatte bir Dİ 10-15 mg/kg. 0,4-0,8 mg/kg/sa sabit hızda infüzyon
Kloramfenikol/Florfenikol	4 haftadan küçük taylarda septisemi, menenjit, osteomyelitis	24-48 saatte bir, Kİ 20 mg/kg
Metronidazol	<i>Clostridium difficile</i> İshal	8 saatte bir, ağızdan, 15-25 mg/kg veya 12 saatte bir, 25 mg/kg
Penisilin (Potasyum veya Sodyum)	Septisemi- insan preparatları için intravenöz kullanım	24 saatte bir sabit hızda infüzyon: 22,000-44,000 IU/kg, 2.750-7.333 IU/kg/sa
Sefpodoksim proteksil	Septisemi/İshal	6-12 saatte bir, ağızdan, 10 mg/kg
Seftiofur		12 saatte bir Kİ, 4,4 mg/kg 6-12 saatte bir Dİ 4,4-6 mg/kg 6 saatte birden 24 saatte bire düşerek Dİ 5 mg/kg 6 saatte bir Dİ 10 mg/kg Yeni doğanlarda saat başı 1,5 mg/kg dozda sabit hızda infüzyon
Seftriakson	Menenjit/Septisemi	Taylarda 12 saatte bir Dİ 25 mg/kg
Tikarsilin-Klavulat	Aminoglikozidlere dirençli Gram negatif bakteri septisemisi veya sınırlı böbrek fonksiyonu	Dİ 50-1000 mg/kg Sabit hızda infüzyon, 8-16 mg/kg/sa
Vankomisin	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> Septik Artrit/Osteomyelitis <i>Clostridium difficile</i> Makrolid direnci Taylarda <i>Rhodococcus equi</i>	12 saatte bir Dİ 7,5 mg/kg, 60 ml tuzlu su (0,9% NaCl) solüsyonu içerisine 300 mg

Genç taylarda *Rhodococcus equi* enfeksiyonunun tedavisi için ilk tercih edilen ilaçlar, en az dört hafta boyunca kullanılan beşeri makrolidler (örn. eritromisin, azitromisin, klaritromisin) ve rifampisin kombinasyonudur. Azitromisin ve rifampisin *Rhodococcus equi* enfeksiyonları için Veteriner Tıbbi Ürünler Komitesi (CVMP) tarafından 'Atlar için Temel Maddeler' listesinde onaylanmıştır. Tularomisin ve doksisiklin kullanılan diğer antibiyotikler arasındadır. Yapılan bir çalışmada yaşamın ilk iki haftasında koruyucu olarak azitromisin kullanılması ile *Rhodococcus equi* enfeksiyonlarının %20'den %5'e düştüğü görülmüştür (Giguère, 2001; Giguère ve ark., 2004;

Chaffin ve ark., 2008; Venner ve ark., 2012; Avrupa Birliği Resmi Gazetesi, 2013).

Beşeri hekimlikte de olduğu gibi, *Clostridium difficile* ishali ciddi bir prognoz taşımaktadır. Onaylanmış bir ilaç bulunmamasından dolayı birçok atta metronidazol tercih edilerek tedavi yapılmaktadır (EMA/CVMP, 2018).

Oksitetrasiklinin yüksek dozlarda (40-60 mg/kg) kullanılması, yeni doğan taylarda tendonlar için yapılan yaygın bir uygulamadır. Bu durum bakteriyel bir enfeksiyondan kaynaklı değildir; oksitetrasiklin kullanımı ise kalsiyum şelasyonu ile ilişkili geçici tendon gevşemesi oluşması nedeniyledir (Kasper ve ark., 1995).

Polimiksin B, kanda spesifik olmayan endotoksinlere bağlanma özelliğinden dolayı atlarda endotoksemi tedavisinde kullanılır. Endotoksinler yaygın olarak atların gastrointestinal kanalında üretilir ve ikincil veya sistemik olarak emilebilirler. Son zamanlarda, beşeri hekimlikte dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için polimiksinler (kolistin) kullanılmaktadır; bu nedenle söz konusu ilaçlar kritik öneme sahip antimikrobiyal sınıfı içerisinde değerlendirilmektedir (Morrese ve Mackay, 2006).

Atlarda osteoartrit tedavisi amacıyla doksisisiklin kullanılması da önerilmektedir. Oral yol ile düşük doz ve etiket dışı doksisisiklin uygulaması ile *in vivo* sinoviyal sıvı konsantrasyonlarına ulaşabilir ve çoğu atta kondroprotektif etkiler oluşturur (Maher ve ark., 2014).

Anaplazmoz (*Anaplasma phagocytophila*), mikoplazma (*M. felis*, *M. equirhinis*), bulaşıcı at metritisi (*Taylorella equigenitalis*), Lyme hastalığı (*Borrelia burgdorferi*), taylarda proliferatif enteropati endikasyonları (*Lawsonia intracellularis*), dermatofilozis (*Dermatophilus congolensis*), taylarda *Pneumocystis carinii* ve atlarda leptosporoz (*L. hardjo*, *L. pomona*, *L. bratislava*, *L. ichterohaemorrhagicae*) olaylarında da ruhsatlı ürün eksikliği nedeniyle etiket dışı uygulamalar söz konusudur.

### **Kedi ve Köpek**

Kedi ve köpeklerde antimikrobiyal ilaçların etiket dışı kullanımı özellikle beşeri hekimlikte kullanılan ve kritik öneme sahip olan ilaçlar yönüyle önemlidir (Tablo 4). Söz konusu ilaçlar ruhsatlı veteriner ilacı olmaması nedeniyle kullanılmaktadır; ancak bununla birlikte enfeksiyöz olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da söz konusudur. Az sayıda bilimsel veri olmasına rağmen leişmanioz ya

da giardiaz gibi bazı parazitler enfeksiyonlarda da antimikrobiyaller etiket dışı kullanılmaktadır (Bianciardi ve ark., 2004; Pennisi ve ark., 2005; Zygnier ve ark., 2008; EMA/CVMP, 2018).

Kedi ve köpeklerde insanlar için ruhsatlı preparatların kullanımı, gıda değeri olan hayvanlardaki kullanım gibi kalıntı yönüyle kısıtlanmamıştır. Bu nedenle, kedi ve köpeklerde, beşeri hekimlikte ruhsatlı olan ancak veteriner hekimlikte ruhsatı olmayan antimikrobiyallerin kullanımı, yaygındır. İnsanlar için ruhsatlı antimikrobiyallerin kedi ve köpeklerde kullanımı ülkeye, antimikrobiyal sınıfa ve türe göre değişmektedir. Yapılan araştırmalarda, kedi ve köpeklerde antimikrobiyal ilaç yönüyle reçetelerdeki beşeri ilaçların oranı %13-80 arasında değişmektedir (Grave ve ark., 1992; Odensvik ve ark., 2001; Holso ve ark., 2005).

Antimikrobiyal ilaçlar atlarda olduğu gibi, kedi köpeklerde de, cerrahi işlemlerde profilaktik amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ameliyat öncesi antimikrobiyal kullanımının birçok vakada postoperatif enfeksiyon riskini azaltmada yararlı olduğuna dair veriler olmasına rağmen, bu tür kullanımın faydaları ilaçların yetersiz veya yanlış zamanda verilmesi, yanlış dozlama gibi nedenlerle azalabilir. Antimikrobiyallerin etiket dışı kullanımına bir başka örnek de, klinik olarak enfeksiyon belirtileri olmayan, ancak bir hastalık veya bağışıklık bozukluğu nedeniyle risk altında olan bir hayvana ilaç uygulanmasıdır. Antimikrobiyallerin destekleyici tedavinin bir parçası olarak, bu tür durumlarda etiket dışı kullanımı da önerilmektedir (Rantala ve ark., 2004; Kohn ve ark., 2006; Chretien ve ark., 2007; Knights ve ark., 2012).

Köpeklerde kronik piyoderma da etiket dışı antimikrobiyal kullanılmasını gerektiren

durumlardan biridir. Önerilen etkili doz oranları (özellikle florokinolonlar için) ve süreler etiket dışıdır. 23 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süreli sefaleksim kullanımı, tekrarlayan idiyopatik piyoderması olan köpekler için potansiyel yararlı olarak bulunmuştur (Carlotti ve ark., 2004; Beco ve ark., 2013;).

Etiket dışı antimikrobiyal ilaç kullanımı diğer ilaçların kullanılmasında olduğu şekilde olumsuz etkilere de neden olabilmektedir. İngiltere'de veteriner ilaçlarının yan etkilerine dair hazırlanan bir raporda, advers etkilerin %7'sinin ruhsatlı ürünlerin kullanımıyla olduğu tespit edilmiştir. 5300'den fazla advers etki raporunun %75'inin köpekler ve kedilerle ilgili olduğu, tüm raporların sadece %0,8'inin insanlar için ruhsatlı ilaçların kullanılması sonucu olduğu belirlenmiştir (Davis ve ark., 2015). Beşeri ilaçlarla ilgili olumsuz etkilerin çoğu, amoksisilin-klavulonik asit bileşiklerinin damar içi kullanımına bağlı meydana gelmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise olumsuz etkilerin yaklaşık %7'sinin etiket dışı antimikrobiyal kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Diesel, 2011). Kirsch (2004) tarafından yapılan bir araştırmada ise etiket dışı ilaç kullanımının %90'ının kedi ve köpeklerde olduğu bildirilmiştir (Kirsch, 2004). İngiltere'de yapılan çalışmada belirtildiği gibi yan etkilerin çoğu, köpeklerde klavulonik asit ile birlikte veya klavulonik asit olmadan etiket dışı amoksisilin kullanımı sonucu meydana gelmiştir (Biedermann, 2014). Antimikrobiyallerin, etiket dışı kullanımı sonucunda kedi ve köpek patojenleri arasında çoklu ilaç direnci oluşabilmektedir. Bu patojenlere metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Catry ve ark., 2010) ve metisiline dirençli *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) (van Duijkeren ve ark., 2011) ve geniş spektrumlu beta-

laktamaz veya karbapenemaz üreten Gram negatif koklar örnek verilebilir.

Antibakteriyel ilaçların etiket dışı kullanımı sadece bu türler için sınırlı olmayıp farklı çeşitten hayvanlar için de geçerlidir. Bu yönde yapılan bir çalışmada, veteriner hekimlerin %72'sinin tavşan, kobay ve kuşlar için haftalık hatta günlük olacak şekilde etiket dışı ilaç kullandıkları bildirilmiştir. Tavşanlar ve kobaylar için ilaçların etiket dışı en sık kullanımının gastrointestinal sistem ve sistemik hastalıklar için olduğu belirtilmiştir. Kullanılan ilaçların yaklaşık %50'sini fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar için kullanılan ilaçlar oluşturmaktadır. Genellikle ölümlü sonuçlanan ciddi yan etkilerin, tavşanlar ve kobaylar gibi küçük otçullarda kullanımı kontrendike olan sefovesinin etiket dışı kullanımından ortaya çıktığı da bildirilmiştir (Kirsch, 2004; Biedermann, 2014).

#### **Kümes Hayvanları**

Kümes hayvanlarında antimikrobiyallerin *in ovo* enjeksiyon ile uygulandığı, bazı durumlarda ise aşı ile kombine kullanıldığı bilinmektedir. Antimikrobiyal ilaçlar *E. coli* kaynaklı erken ölümleri kontrol etmek amacıyla *in ovo* olarak broylerde otomatik sistemler ile ya da bir günlüklerde deri altı enjeksiyon yoluyla kullanılabilir. Aminoglikozitlerin (örneğin gentamisin) kullanım şekli, otomatik sistemler ile *in ovo* uygulama veya omphalitis ve *Salmonella* spp kontrolü için bir günlük civcivlere enjeksiyon yoluyla yapılmaktadır (Bailey ve Line, 2001; Ashraf ve ark., 2002).

Dirençli bakterilerin ya da genlerin dikey veya yatay geçişi, antimikrobiyal madde kullanılmadığı sürece sürünün yaşam döngüsü boyunca devam edebilir. Gram negatif bakterilerin gıda yoluyla insanlara aktarılması riskinden dolayı 3.

ve 4. kuşak sefalosporinler için bu durum özellikle önemlidir (Baron ve ark., 2014).

Avrupa Birliğinde kümes hayvanları için sefalosporinlerin maksimum kalıntı limitleri yoktur ancak hem *in ovo* hem de bir günlük civcivlerde sefalosporinler kullanılabilir. ABD'de ise seftiofur ile bir günlük tavukların tedavisine izin verilmektedir. Ayrıca, tavuk etinde bulunan, seftiofur dirençli *S. heidelberg* enfeksiyonları ile aynı grup bakterilerin insanlarda neden olduğu enfeksiyonlar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş; her iki enfeksiyonun da, kuluçkahanelerde seftiofur kullanımının kesilmesinden sonra azaldığı görülmüştür (Dutil ve ark., 2010; FDA, 2018).

Avrupa Birliğinde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin kontrendikasyonlarına ilişkin bir raporda: antimikrobiyal direncin insanlara yayılma riski nedeniyle kümes hayvanlarında (yumurta dahil) kullanılmaması tavsiye edilmiştir (EMA/CVMP, 2012). Avrupa Birliğinde kümes hayvanlarında etiket dışı antimikrobiyal kullanımının yaygın olmadığı düşünülmektedir. Bunun nedeni kümes hayvanları için ruhsatlı ilaçların bulunması şeklinde değerlendirilmiştir.

*Brachyspira pilosicoli*'ye bağlı kanatlı bağırsak spiroketozu, hem kafesli hem de serbest aralıklı sistemlerde önemli bir üretim hastalığı olarak belirlenmiştir (Burch ve ark., 2006). Bu hastalık için etiket dışı, en yaygın kullanılan ilaç tiamulindir.

Belçika'da yapılan bir çalışmada, antimikrobiyal ilaç kullanımı, belirtilen günlük dozlar ve uygulanan günlük dozlar değerlendirilmiştir (Persoons ve ark., 2012). Uygulamaların çoğunda tilosinin önerilenden düşük, amoksisilinin ve trimetoprim-sülfonamidin yüksek dozda verildiği belirlenmiştir. Antimikrobiyallerin etiket dışı kullanılmasındaki asıl etken ise spesifik olmayan bakteriyel enterit olaylarıdır.

**Tablo 4.** Kedi ve köpeklerde antimikrobiyallerin etiket dışı kullanımı (EMA/CVMP, 2018).

#### Antimikrobiyal ve Etiket Dışı Kullanımı

- Brusellada enrofloksasin kullanımı
- Köpeklerde pseudomonasın neden olduğu otitis eksterna tedavisi için enjeksiyonluk tikarsilinin lokal uygulanması
- Diskospondilitis ve Metisiline dirençli *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) bakteriyemi tedavisi için linezolid kullanımı
- Köpeklerde leişmaniozis tedavisi için sipiramisin ve metronidazol kullanımı
- Leişmanioziste metrodinazol ve enrofloksasin kullanımı
- Köpeklerde septisemi tedavisi için sefotaksim kullanımı
- Septik artrit tedavisi için amikasinin intraartiküler kullanımı
- Köpeklerde babeziyoz tedavisinde enrofloksasin/metronidazol/doksisisiklin kullanımı
- Otitis eksterna tedavisinde çeşitli enjektabl antimikrobiyallerin lokal kullanımı
- Perioperatif olarak antimikrobiyallerin kullanımı
- Köpeklerde aerosol olarak gentamisin uygulanması
- Osteoartrit tedavisi için doksisisiklin kullanımı
- Köpeklerde papillomatoz için azitromisin kullanımı
- Köpeklerde giardiozis için azitromisin kullanımı
- Bakteriyel endosimbiyot *Wolbachia* ya bağlı dirofilyaroz tedavisinde doksisisiklin ve ivermektin kombinasyonun kullanımı
- Köpeklerde bağışıklık aracılı cilt hastalıklarının tedavisinde tetrasiklinlerin kullanımı
- Mide hareket bozuklukları tedavisi için eritromisin kullanımı
- Steril pyogranuloma/granuloma sendromu tedavisi için niasinamid ile kombine tetrasiklin kullanımı
- Hemangiosarkom tedavisi için minosilin kullanımı
- Çeşitli oftalmik durumlar için tetrasiklin kullanımı
- Enflamatuvar bağırsak hastalığı için tedavinin bir parçası olarak metronidazol kullanımı

#### Akuatik Hayvanlar

Avrupa Birliğinde su ürünleri yetiştiriciliğinde antibiyotiklerin tedavi amacıyla kullanımında önemli bir azalma olmuştur. 1990'lardan bu yana etkili aşıların geliştirilmesinin ardından büyük balık türlerinden çok (somon ve alabalık), küçük ve daha yeni türlerde görülen çeşitli hastalıklar için ilaç eksikliği oluşmuştur. Tüm türlerde görülen *Aeromonas* kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar, alabalık ve sazanlarda *Flavobacterium*, levrekte kuluçka enfeksiyonları ve mersin balığı ve tilapide *Streptokok* enfeksiyonları bu duruma örnek

verilebilir (Alderman ve Hastings, 1998; ACMSF, 1999; EMA / EFSA, 2017; FVE, 2017a; FVE, 2017b; ).

FVE (2014), Avrupa Birliği üyesi ülkelerden, su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisine sahip olanlarda sadece birkaç antimikrobiyal ilacın kullanımının onaylı olduğunu, veteriner hekimlerin sıklıkla reçete yazmaya ihtiyaç duyduklarını bildirmiştir. Bu durumda yasal olarak belirtilen 500 derece/gün bekleme süresi soğuk su koşullarında daha uzun olabilmekte, bu ise tedavi seçeneklerini daha da sınırlamaktadır.

Antimikrobiyaller en yaygın olarak çiftlik balıklarına uygulanmaktadır. Birçok Avrupa Birliği ülkesinde, balıklar için ilaçlı yem üretimi yapan fabrikalar sınırlıdır. Bu yüzden antimikrobiyal ilaçlar özel mikserlerde, önceden peletlenmiş yemlerin kaplanması ile hazırlanmaktadır (FVE, 2014). Ancak kullanılan bu mikserlerde genellikle, yem değirmenleri ile aynı seviyede homojenlik elde edilememektedir.

Avrupa Birliğinde antimikrobiyal direncin çiftlik balıklarından insanlara doğrudan bulaşma riski düşük gibi görünse de, sucul sistemler antimikrobiyal direnç bakterilerinin ve direnç genlerinin çevresel salınımı ve yayılması için önemli bir rezervuardır (Alderman, 1998; Taylor ve ark., 2011).

Süs balıkları için onaylı ilaçların sayısı azdır. Dobiasova ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada Çekya'da yetiştirilen Koi balığından elde edilen *Aeromonas* spp.nin izolatlarının %19'unun ve ithal süs balıklarından elde edilen izolatların %24'ünün plazmid aracılı kinolon direnç genleri taşıdığı belirtilmiştir. Süs balıkları üreticileri genellikle nitrofuranlar, kinolonlar ve oksitetrasiklin gibi antibakteriyel ilaçları kullanmak durumundadır. İthal süs balıkları zoonotik potansiyele sahip

*Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Flexibacter* spp., *Mycobacteria* spp. tarafından enfekte edilebilmekte, *Aeromonas* spp.deki antimikrobiyal direnci ithal süs balıkları için ve halk sağlığı için bir endişe oluşturmaktadır (Verner-Jeffreys ve ark., 2009).

Etiket dışı ya da endikasyon dışı ilaç uygulama veteriner hekimlikte olduğu gibi beşeri hekimlikte de güncel olan ve yapılan bir uygulamadır. Burada önemli olan husus, hekim kendi bilgi ve tecrübesini kullanarak bir ilacı prospektüsünde olmayan bir alanda uygulayabilir. Bu durumda sorumluluk tümüyle uygulayana aittir. Dolayısıyla bu noktada veteriner hekimin hasta sahibine konuyla ilgili bilgi vermesi ve mutlaka bir onam belgesi alması gerekmektedir. Yasal mevzuat bu yönde düzenlenmelidir. Bununla birlikte yine veteriner hekimliği alanında etiket dışı ilaç kullanımı konusunda hekimler bilgilendirilmeli ve yapılacak anket çalışmalarıyla durum tespiti de yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- ACMSF. (1999). Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food - Report on Microbial Antibiotic Resistance in Relation to Food Safety. Erişim adresi: <https://acmsf.food.gov.uk/committee/acmsf/acmsfrep/acmsfreports>.
- Alderman, D., Hastings T. (1998). Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance-potential for consumer health risks. *International Journal of Food Science & Technology*, 33 (2), 139-155.
- Altıntaş, L. (2017). Sığırlarda antibiyotik kullanımı. In, Yarsan E. Editor. *Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler (Pratik Bilgiler Rehberi)*. 2nd ed. Ankara, Turkey: Güneş Tıp Kitabevleri. ISBN:978-975-277-681-4. pp. 93-107.
- Anon. (1994). Animal Medicinal Drug Use Clarification Act of 1994. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/ActsRulesRegulations/ucm085377.htm>.
- Anon. (2010). Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü 26.03.2010 tarihli Kılavuz. 2009/36-08.06.2009 tarih Sayılı Genelge.
- Anon. (2013). Extralabel drug use algorithm. Erişim adresi:

- <https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/AMDUCA2.aspx>, Erişim tarihi: 11.12.2013.
- Ashraf, M., Arif Q., Khan K.A. (2002). Efficacy of gentamicin after intra yolk administration in experimentally induced omphalitis in broiler chicks. *Pak Vet J*, 22 (4), 197-198.
- Bailey, J., Line E. (2001). In ovo gentamicin and mucosal starter culture to control Salmonella in broiler production. *J App Poult Res*, 10 (4), 376-379.
- Ball, M. (2000). Off-Label Drug Use for Horses. Erişim adresi: <http://www.thehorse.com/articles/10215/of-f-label-drug-use-for-horses>.
- Barlow, J. (2011). Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: A multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 16:383-407.
- Baron, S., Jouy E., Larvor E, Eono F., Bougeard S., Kempf I. (2014). Impact of third-generation-cephalosporin administration in hatcheries on fecal *Escherichia coli* antimicrobial resistance in broilers and layers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58 (9), 5428-5434.
- Beco, L., Guaguere, E., Méndez, C.L., Noli C., Nuttall, T., Vroom, M. (2013). Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2—antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Rec*, 172 (6), 156-160.
- Bianciardi, P., Fasanella, A., Foglia Manzillo, V., Trotta, T., Pagano, A., Sorino, S., Gradoni, L., Oliva, G. (2004). The efficacy of enrofloxacin, alone or combined with metronidazole, in the therapy of canine leishmaniasis. *Parasitol Res*, 93 (6), 486-492.
- Biedermann, M. (2014). Reclassification of veterinary drugs in the German veterinary practice. *Prakt Tierarzt*, 95 (7)
- Burch, D.G.S., Harding C., Alvarez R., Valks M. (2006). Treatment of a field case of avian intestinal spirochaetosis caused by *Brachyspira pilosicoli* with tiamulin. *Avian Pathol*, 35 (3), 211-216.
- Carlotti, D., Jasmin, P., Gardey, L., Sanquer, A. (2004). Evaluation of cephalexin intermittent therapy (weekend therapy) in the control of recurrent idiopathic pyoderma in dogs: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Vet Dermatol*, 15 (1), 8-9.
- Catry, B., Van Duijkeren, E., Pomba, M.C., Greko, C., Moreno, M.A., Pyoral, S., Ruzauskas, M., Sanders, P., Threlfall, E.J., Ungemach, F., Torneke, K., Munoz-Madero, C., Torren-Edo, J., A. Scientific Advisory Group on, 2010. Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol Infect*, 138 (5), 626-644.
- Cazeau, G., Botrel, M., Sala, C., Chazel, M., Jarrige, N., Calavas, D. (2009). Motivations of antibiotic prescriptions by cattle veterinarians and use-recommendation adequacy: results of the Afssa-SNGTV survey in France. *Bulletin des GTV*, (49), 61-65.
- Chaffin, M.K., Cohen, N.D., Martens, R.J. (2008). Chemoprophylactic effects of azithromycin against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia among foals at equine breeding farms with endemic infections. *J Am Vet Med Assoc*, 232 (7), 1035-1047.
- Chretien, J., Rassnick K., Shaw N., Hahn K., Ogilvie G., Kristal O., Northrup N., Moore A. (2007). Prophylactic trimethoprim-sulfadiazine during chemotherapy in dogs with lymphoma and osteosarcoma: A double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med*, 21 (1), 141-148.
- Cruz, A.M., Rubio-Martinez, L., Dowling, T. (2006). New antimicrobials, systemic distribution, and local methods of antimicrobial delivery in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 22 (2), 297-322.
- Comyn, G. (2003). Extra-label Drug Use in Veterinary Medicine. *FDA Veterinarian Newsletter March/April*, 18(2).
- Dallap Schaer, B.L., Linton, J.K., Aceto, H. (2012). Antimicrobial use in horses undergoing colic surgery. *J Vet Intern Med*, 26 (6), 1449-1456.
- Davis, G., Cooles, S., Vasan, N. (2015). Suspected adverse events, 2013. *The Vet Rec*, 176(1), 11-14.
- Diesel, G. (2011). Review of adverse events following off-label use of medicines. *Vet Rec*, 168(8), 205-207.
- Dobiasova, H., Kutilova, I., Piackova, V., Vesely, T., Cizek, A., Dolejska, M. (2014). Ornamental fish as a source of plasmid-mediated quinolone resistance genes and antibiotic resistance plasmids. *Vet Microbiol*, 171 (3), 413-421.
- Dutil, L., Irwin, R., Finley, R., Ng, L.K., Avery, B., Boerlin, P., Bourgault, A.M., Cole, L., Daignault, D., Desruisseau, A., Demczuk, W., Hoang, L., Horsman, G.B., Ismail, J., Jamieson, F., Maki, A., Pacagnella, A., Pillai, D.R. (2010). Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans. *Canada, Emerg Infect Dis*, 16 (1), 48-54.
- EMA/CVMP. (2012). Opinion following an Article 35 referral for all veterinary medicinal products containing systemically administered (parenteral and oral) 3rd and 4th generation cephalosporins intended for use in food producing species. Erişim adresi: <https://www.ema.europa.eu/medicines/veterinary/referrals/cephalosporins>.
- EMA/CVMP. (2018). Reflection paper on off-label use of antimicrobials in veterinary medicine in the European Union. EMA/CVMP/AWP/237294/2017. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).
- FVE. (2014). Veterinary aspects of aquatic animal health and welfare, aquaculture and ornamental fish trade. Report of FVE working group on Aquatic Animal Health and Aquaculture. Erişim adresi: [https://cmvro.ro/files/download/fve/veterinary\\_aspects\\_of\\_aquatic\\_animal\\_health\\_and\\_welfare\\_adopte\\_d.pdf](https://cmvro.ro/files/download/fve/veterinary_aspects_of_aquatic_animal_health_and_welfare_adopte_d.pdf)
- FVE. (2017a). Antimicrobial use in food-producing animals (Annex A of the RONAFA opinion). Erişim adresi:

- [https://www.ema.europa.eu/documents/report/annex-replies-efsa/ema-questions-use-antimicrobials-food-producing-animals-eu-possible-measures-reduce-antimicrobial\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/annex-replies-efsa/ema-questions-use-antimicrobials-food-producing-animals-eu-possible-measures-reduce-antimicrobial_en.pdf).
- FVE. (2017b). Fish diseases lacking treatment (FishMedPlus Coalition). Erişim adresi: [http://www.fve.org/uploads/publications/docs/fishmed\\_plus\\_gap\\_analysis\\_outcome\\_final.pdf](http://www.fve.org/uploads/publications/docs/fishmed_plus_gap_analysis_outcome_final.pdf).
- FDA. (2018). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Erişim adresi: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- Giguère, S. (2001). Rhodococcus equi pneumonia. AAEP Proceedings, 47, 456-467.
- Giguère, S., Jacks, S., Roberts, G.D., Hernandez, J., Long, M.T., Ellis, C. (2004). Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with Rhodococcus equi pneumonia. J Vet Intern Med, 18 (4), 568-573.
- Grave, K., Bangen, M., Engelstad, M., Søli, N. (1992). Prescribing of veterinary and human preparations for animals in Norway. Was the preparation approved for the animal species for which it was prescribed?. J Vet Pharmacol Therapeutics, 15 (1), 45-52.
- Holso, K., Rantala, M., Lillas, A., Eerikainen, S., Huovinen, P., Kaartinen, L. (2005). Prescribing Antimicrobial Agents for Dogs and Cats via University Pharmacies in Finland-Patterns and Quality of Information. Acta Vet Scand, 46 (1-2), 87-94.
- Kasper, C.A., Clayton, H.M., Wright, A.K., Skuba, E.V., Petrie, L. (1995). Effects of high doses of oxytetracycline on metacarpophalangeal joint kinematics in neonatal foals. J Am Vet Med Assoc, 207 (1), 71-73.
- Kaya, S. (2007). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Cilt 2, Baskı 4. Medisan Yayın Serisi: 65. Ankara.
- Kirsch, K. (2004). Treatment emergencies and necessary off-label use of veterinary medicines on pets. Der Prakt Tierarzt, 95 (8), 689-693.
- Knights, C., Mateus, A., Baines, S. (2012). Current British veterinary attitudes to the use of perioperative antimicrobials in small animal surgery. Vet Rec, 170 (25), 646-646.
- Kohn, B., Weingart, C., Eckmann, V., Ottenjann, M., Leibold, W. (2006). Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia in 19 Cats: Diagnosis, Therapy, and Outcome (1998-2004). J Vet Int Med, 20 (1), 159-166.
- Maher, M.C., Schnabel, L.V., Cross, J.A., Papich, M.G., Divers, T.J., Fortier, L.A. (2014). Plasma and synovial fluid concentration of doxycycline following low-dose, low-frequency administration, and resultant inhibition of matrix metalloproteinase-13 from interleukin-stimulated equine synoviocytes. Equine Vet J, 46 (2), 198-202.
- Morresey, P.R., Mackay, R.J. (2006). Endotoxin-neutralizing activity of polymyxin B in blood after IV administration in horses. Am J Vet Res, 67 (4), 642-647.
- Odensvik, K., Grave, K., Greko, C. (2001). Antibacterial drugs prescribed for dogs and cats in Sweden and Norway 1990-1998. Acta Veterinaria Scandinavica, 42 (1), 189-198.
- Olds, A.M., Stewart, A.A., Freeman, D.E., Schaeffer, D.J. (2006). Evaluation of the rate of development of septic arthritis after elective arthroscopy in horses: 7 cases (1994-2003). J Am Vet Med Assoc, 229 (12), 1949-1954.
- Payne, M.A., Craigmill, A., Riviere, J.E., Webb, A.I. (2006). Extralabel use of penicillin in food animals. JAVMA, 229 (9), November 1.
- Pennisi, M.G., De Majo, M., Masucci, M., Britti, D., Vitale, F., Del Maso, R. (2005). Efficacy of the treatment of dogs with leishmaniosis with a combination of metronidazole and spiramycin. Vet Rec, 156 (11), 346-349.
- Persoons, D., Dewulf, J., Smet, A., Herman, L., Heyndrickx, M., Martel, A., Catry, B., Butaye, P., Haesebrouck, F. (2012). Antimicrobial use in Belgian broiler production. Prev Vet Med, 105 (4), 320-325.
- Rantala, M., Huovinen, P., Hölsö, K., Lillas, A., Kaartinen, L. (2004). Survey of condition-based prescribing of antimicrobial drugs for dogs at a veterinary teaching hospital. Vet Rec, 155 (9), 259-262.
- Ridge, P.A. (2011). A retrospective study of the rate of postoperative septic arthritis following 353 elective arthroscopies. J Small Anim Pract, 52 (4), 200-202.
- Resmi Gazete (2011). Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. 24 Aralık 2011 Tarih, 28152 Sayı.
- Schoenian, S. (2019). Drug use in sheep. Erişim adresi: <http://www.sheep101.info/201/drugs.html>.
- Taylor, N.G., Verner-Jeffreys, D.W., Baker-Austin, C. (2011). Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance?. Trends Ecol Evol, 26 (6), 278-284.
- Traub-Dargatz, J.L., George, J.L., Dargatz, D.A., Morley, P.S., Southwood, L.L., Tillotson, K. (2002). Survey of complications and antimicrobial use in equine patients at veterinary teaching hospitals that underwent surgery because of colic. J Am Vet Med Assoc, 220 (9), 1359-1365.
- Van Duijkeren, E., Catry, B., Greko, C., Moreno, M.A., Pomba, M.C., Pyorala, S., Ruzauskas, M., Sanders, P., Threlfall, E.J., Torren-Edo, J., Torneke, K. (2011). Review on methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. J Antimicrob Chemother, 66 (12), 2705-2714.
- Venner, M., Rodiger, A., Laemmer, M., Giguère, S. (2012). Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by Rhodococcus equi. Vet J, 192 (3), 293-298.
- Verheyen, K., Newton, J.R., Talbot, N.C., Brauwere de, M.N., Chanter, N. (2000). Elimination of guttural pouch infection and inflammation in asymptomatic carriers of Streptococcus equi. Equine Vet J, 32 (6), 527-532.



- Verner-Jeffreys, D.W., Welch, T.J., Schwarz, T., Pond, M.J., Woodward, M.J., Haig, S.J., Rimmer, G.S., Roberts, E., Morrison, V., Baker-Austin, C. (2009). High prevalence of multidrug-tolerant bacteria and associated antimicrobial resistance genes isolated from ornamental fish and their carriage water. *PloS One*, 4 (12), 83-88.
- Weese, J.S., Cruz, A. (2009). Retrospective study of perioperative antimicrobial use practices in horses undergoing elective arthroscopic surgery at a veterinary teaching hospital. *Can Vet J*, 50 (2), 185-188.
- Yarsan, E. (2012). Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler ve Bilinçli Kullanım İlkeleri. 18 Ekim 2012. Bilinçli Antibiyotik Kullanımı ve Antimikrobiyel Direnç Sempozyumu. Ankara.
- Yarsan, E. (2013). Etiket Dışı İlaç Kullanımı. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*, 3-4:44-50.
- Zygner, W., Jaros, d., Gojska-Zygner, O., Wedrychowicz, H. (2008). Azithromycin in the treatment of a dog infected with *Giardia intestinalis*. *Pol J Vet Sci*, 11 (3), 231-234.