

Hayvan Yemlerinde Büyütme Faktörü Olarak Kullanılan Antibiyotiklerin Direnç Gelişimindeki Rolü

Dr. Ahmet BAŞUSTAOĞLU*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji Klinik
Mikrobiyoloji ve Anabilim Dalı, Ankara.

Penisilinlerle başlayan antibiyotik çağının, infeksiyon hastalıklarının mortalite ve morbiditesini önemli ölçüde azalttığı yadsınamaz bir gerçektir. Antibiyotiklerin her biri ayrı ayrı güçlü silahlardır, ancak yanlış kullanılmaları durumunda fayda sağlamanın yanında telafisi mümkün olmayan sonuçlara yol açabileceklerdir. Ticari olarak kullanıma sunulan her antibiyotiğe karşı kısa süre içerisinde direnç gelişmekte ve bu direncin kullanımla doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir.

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra 1950'li yıllarda çiftlik hayvanlarında ve özellikle tavuklarda büyümeyi destekleyici etkileri fark edilmiştir. Önceleri hemen hemen tüm antibiyotikler bu amaçla kullanılmış ancak bunların bir kısmı büyümeyi etkilememiş, bir kısmı ise yüksek maliyete neden olmuştur. Büyütme faktörü olarak kullanılan dozlar subterapötik olarak tanımlanmaktadır, ancak bu dozlar bakteriler için subinhibitör dozlar değildir. Bu nedenle dirençli suşların seleksiyonuna neden olabilmektedirler. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kullanılan tüm antibiyotiklerin yaklaşık %85'i tedavi dışı amaçlar için hayvanlar-

da kullanılmaktadır. Avrupa'da ise bu oran %35 civarındadır. Bu amaçla kullanımı sonucunda büyüme %4-8 artmaktadır. Büyütme faktörü olarak etkilerini açıklayabilecek dört hipotez geliştirilmiştir (1,2);

1. Besinler bakteriyel yıkıma karşı korunmaktadır.

2. İnce bağırsak bariyerinin azaltılmasına bağlı olarak emilim artmaktadır.

3. Antibiyotikler intestinal florada bulunan bakterilerin toksin üretimini azaltabilmektedir.

4. İntestinal infeksiyonlarda azalma meydana gelmektedir.

Geçmişte veya günümüzde büyütme faktörü olarak kullanılan antibiyotiklerin çok az bir kısmı detaylı olarak araştırılmıştır. Bu antibiyotiklerin önemli bir kısmı insanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılmakta olduğundan indirekt olarak bazı bilgilere sahip durumdayız. Bambermisin, basitrasin, monensin, salinomisin, virjiniamisin, tylosin, spiramisin, avilamisin, avoparsin, ardasin, efrotomisin, olakuindoks, karbadoks büyütme faktörü olarak kullanılmış antibiyotiklerdir (2). Karbadoks ve olakuindoks dışında büyütme faktörlerinin spektrumu gram-pozitif bakterilerle kısıtlıdır. Gram-pozitif bakterilerde direnç sorunu ortaya çıktıkça bu alanda araştırmalar da artmaktadır. Hayvanlar ve insanlarda hastalık etkeni veya normal flora bakterileri arasında direnç determinantlarının genetik yollardan transferinin kanıtlanmış olması bu konuya olan ilgiyi arttırmış-

tır. Antibiyotik katkılı hayvan yemlerinin yaygın kullanımının, infeksiyonları azalttığına dair bulguların çok az olmasına rağmen tam tersi olarak antibiyotik direncini arttırdığına dair yeterli bulgu mevcuttur (1-3). Ancak esas korkutucu tarafı bu direncin genetik transfer yoluyla yayılabilemesidir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı değişik mekanizmalarla direnç geliştirmeleri ve genetik olarak dirençli suşların ortaya çıkması, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Hayvanlarda kullanılan bu antibiyotiklerin etki spektrumları, farmakolojik özellikleri ve etki mekanizmaları insanlarda kullanılanlarla benzerlik gösterebilmektedir (3).

Antibiyotiklerin bu amaçla kullanımları 1960'lı yıllarda tartışılmaya başlanmış, insan ve hayvan kaynaklı bakterilerde direnç sorununu ortaya çıkaracağı savunulmuştur. Gıda kaynaklı ve çoğul dirençli *Salmonella* infeksiyonlarının 1960'lı yıllarda ortaya çıkması, İngiltere'de 1968 yılında Prof. Michael Swann başkanlığında bu konuda çalışacak bağımsız bir komitenin kurulmasını zorunlu kılmıştır. Komitenin yayınladığı Swann raporunda, insan ve hayvanlarda terapötik amaçla kullanılmayan veya çok az kullanılan antibiyotiklerin, dirençli suşların gelişmesine neden olarak insanlarda klinik kullanımdaki ilaçların etkinliğini ortadan kaldıracığından; büyütme faktörü olarak antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanması gerektiği vurgulanmıştır. Özellikle penisilinlerin, tetrasiklinlerin, tylosinin ve sülfonamidlerin reçetesiz kullanımının durdurulması önerilmiştir (1,2). Yemlerde kullanımına onay verilen antibiyotiklerde; önemsenecek düzeyde üretime katkısı olması, insan ve hayvan sağlığına tehlikeli etkisi olmaması, konsantrasyon düzeyinin kontrol edilebilir olması, hayvanların tedavisi için kullanılan dozlara ulaşmaması, tıp ve veteriner hekimlikte tedavi maksatlı kullanılmaması gibi özelliklerin aranması koşulu getirilmiştir. Ancak daha sonra görev alan birçok hükümet bu kuralları hafifletici kararlar almış ve uygulamışlardır. Bu özellikler Avrupa'da birçok ülkede kullanılmakla birlikte, 1975 yılında Avrupa Birliği makrolid grubunda olan spiramisin ve tylosinin büyütme faktörü olarak kullanılmasına onay vermiştir. Bunun sonucu olarak, kısa bir süre sonra domuzlardan izole edilen *Enterococcus* spp. ve *Campylobacter* spp. izolatlarında makrolid direnci ortaya çıkmıştır. Avrupa Birliği aynı şekilde vankomisin insanlarda klinik kullanıma girdiği 1970'li yıllarda, bir glikopeptid türevi olan avo-

parsinin sığırlarda büyütme faktörü olarak kullanımına onay vermiştir (1,2). Swann raporunun aksine görüşler ortaya atılmış ve Walton 1988 yılında bu antibiyotiklerin subletal veya subinhibitör konsantrasyonlarda kullanımının dirençli bakteri popülasyonlarının seleksiyonuna neden olmayacağını ileri sürmüştür (4). Ancak daha sonraki yıllarda avoparsin, virjiniamisin ve tylosinin yasaklanması sonrasında yayınlanan birçok araştırma, bu görüşün son derece yanlış bir yaklaşım olduğunu kanıtlamıştır (1-3,5).

Sadece hayvan yemlerinde kullanılan bir glikopeptid olan avoparsin, terapötik olarak insanlarda kullanılan ve aynı gruptan olan vankomisine ve teikoplanine çapraz direnç oluşturmaktadır. Bates ve arkadaşları, 1993 yılında hayvanlardan vankomisine dirençli enterokok (VRE) izolasyonunu rapor ederek bu konuya dikkat çekmişlerdir (5). Avrupa'da besi hayvanlarında saptanan VRE'ler tamamen avoparsin kullanımından kaynaklanmaktadır. Danimarka'da 1995 yılında kümes hayvanları ve domuzlarda avoparsin ve VRE'lerin saptanması üzerine, üreticilerin de ortak isteği ile aynı yıl avoparsinin kullanımı yasaklanmıştır (6). Bu yasaklamaya, avoparsinin vankomisin ile çapraz dirençli olması, direncin transfer edilebilmesi, VRE'lerin seleksiyonuna neden olması ve bu dirençli suşların gıdalar yoluyla insanlara aktarılması gibi nedenlere dayalı olarak karar verilmiştir. Aynı yıl Norveç, bir yıl sonra Almanya ve 1977 yılında tüm Avrupa Birliği bu kararı uygulamışlardır (6).

Yine aynı şekilde Danimarka streptogramin dirençli enterokokların seleksiyon riski ve insanlarda klinik kullanıma giren kuinupristin/dalfopristine karşı oluşacak direnci önlemek amacıyla virjiniamisinin büyütme faktörü olarak kullanımını yasaklamıştır (3,6). Tüm bunların sonucu ve klinik kullanımda olan antibiyotiklerin etkinliğini korumak ve direnç gelişiminin önüne geçmek için Avrupa Birliği 1999 yılında avoparsine ek olarak virjiniamisin, basitrasin, tylosin ve spiramisinin büyütme faktörü olarak kullanımını yasaklamıştır. Benzer şekilde avilamisin ile insanlarda klinik kullanımda olan everninomisin arasında 1998 yılında çapraz direnç saptanmış, ancak üretici firma everninomisini klinik kullanımdan çekmiştir (1,2).

Avrupa Birliği'ne aday bir ülke olarak Türkiye'de Avrupa Birliği'nin antibiyotiklerin büyütme faktörü olarak kullanımını konusundaki yasaklama

kararlarını uygulamış ve 1997 yılından itibaren bu ajanların kullanımını yasaklamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997 yılında "The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals" adı altında Berlin'de bir toplantı düzenlemiş ve bu konuda uluslararası bir fikir ve uygulama birlikteliği sağlamak için ilk adımı atmıştır. Daha sonra 2000 yılında Cenevre'de düzenlediği toplantı sonrasında "The World Health Organization Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food" dokümanında bu konuda uygulanmasını önerdikleri kuralları yayınlamıştır (7). Bu önerileri özetleyecek olursak;

1. Hükümetler ve uygulayıcı otoriteler hayvanlarda antimikrobiyal ajanların kontrollü kullanımını, pazarlama ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek direncin önlenmesi için ulusal stratejiler geliştirmelidir (7).

2. Antimikrobiyal ajanın hayvanlarda kullanımı için onay verilmeden önce etken madde bilimsel, epidemiyolojik veriler doğrultusunda değerlendirilmeli, direnç gelişimi açısından detaylı incelenmeli ve bu sonuçlara göre onay verilmelidir (7).

3. Kullanımına onay verilen antibiyotikler için ulusal düzeyde kullanım, kontrol ve takip sistemi oluşturulmalı, ulusal düzeyde direnç takip sistemi oluşturulmalıdır. Özellikle veteriner hekimler, tıp doktorları, ulusal otorite mutlaka elde edilen veriler konusunda bilgilendirilmelidir. Uygulanan antibiyotik duyarlılık testleri uluslararası standartlara göre uygulanmalı ve mutlaka kalite kontrol protokollerine uyulmalıdır (7).

4. Gıda amaçlı üretilen hayvanlarda kullanılacak antimikrobiyaller için ulusal kullanım düzeyleri belirlenmelidir. Veteriner hekimler için antibiyotik kullanımı protokolleri oluşturulmalı ve tüm antimikrobiyallerin kullanımında veteriner hekim tarafından reçetelendirme mecburi kılınmalıdır (7).

5. İnsanlarda tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler ile aynı gruba üye antimikrobiyal büyütme faktörlerinin kullanımı yasaklanmalıdır (7).

6. Mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim programları düzenlenerek veteriner hekimlerin bu konuda ve özellikle koruyucu hekimlik uygulamaları ve yaratacağı halk sağlığı problemleri açısından bilgilendirilmesi, bilinçlendirilmesi sağlanmalıdır (7).

Yine aynı dokümanda hayvanlarda direncin ortaya çıkışında;

1. Antibiyotik yazan veteriner hekimlerin antimikrobiyal direnç ve uygun antibiyotik kullanımı konusunda yeterli bilgiye sahip olmamasını (7),

2. Bazı ülkelerde antibiyotik satışlarından veteriner hekimlerin gelir elde etmesini (7),

3. Antibiyotiklerin tedavi amaçlı kullanılması yerine üretim amaçlı kullanılmasını (7),

4. Yeterli antibiyotik uygulama ve kontrol kurallarının olmamasını (7),

5. Üretici kuruluşların pazarlama stratejilerinin veterinerleri ve hayvan üreticilerini etkilemesini (7),

6. Endüstriyel hayvan üretiminin anlamlı düzeyde artmasını (7),

7. Ekonomik kaygıların oluşacak direncin insan sağlığına olan etkisinin önüne geçmesini (7),

8. Birçok ülkede hayvan ve hayvan kaynaklı gıdalarda direnç takip programlarının uygulanmamasını etkili olan faktörler olarak vurgulamışlardır (7).

Antibiyotiklerin hayvancılıkta büyütme faktörü olarak kullanımının yanında tedavi ve profilaktik amaçlı kullanımı sürmektedir. Tarım ve Köyişleri ile Sağlık Bakanlığı'nın birlikte çıkardıkları "Türk gıda kodeksi hayvansal kökenli gıdalarda veteriner ilaçları maksimum kalıntı limitleri tebliği" (Tebliğ no: 2002/30, Tarih 28.04.2004-24739) ile et, süt, yumurta, bal gibi hayvansal kökenli tüm gıdalarda bulunabilecek infeksiyon tedavisi/profilaktik amaçlı kullanılan antibiyotiklere ait farmakolojik aktif maddelerin maksimum kalıntı limitleri yayınlanmıştır (8). Ancak ne yazık ki bu konuda gerektiği şekilde kontrol uygulanması yapılamamaktadır. Örneğin; gelişme döneminde antibiyotikli yemle beslenen hayvanların kesimden yedi-on gün önce antibiyotiksiz yeme geçme zorunluluğu vardır. Bu dönemde infekte olan hayvanların imhası ve infekte hayvanlardan elde edilen ürünlerin satışa sunulmaması gerekmektedir. Meydana gelebilecek maddi kaybı en aza indirmek için antibiyotiksiz yem dönemi kısa tutulmakta ve kesim sonrası yeterli düzeyde kalıntı kontrolü yapılamamaktadır. Yine tavuk üretiminde kümeslerde metre kareye düşen kilo miktarı arttığı zaman, antibiyotikli yemleme döneminde kümesteki hayvanları seyreltmek amacıyla erken kesimler yapılmakta ve bu hayvanlardan elde edilen etler satışa sunulabilmektedir.

DİRENCİN HAYVANLARDAN İNSANLARA GEÇİŞİ

Antibiyotiklerin büyütme faktörü olarak kullanımı hayvanlarda normal florada bulunan bakterilerde direnç gelişimine neden olmakta ve dirençli olan bu bakterilerin bir kısmı da insanlar için patojen olabilmektedir. Hayvanlardan kaynaklanan infeksiyon etkenleri oldukça fazladır ve insanlarda infeksiyon etkeni ajanların yaklaşık yarısının hayvan rezervuarı mevcuttur. Ayrıca, yeni tanımlanan infeksiyonların yaklaşık 3/4'ü zoonotik infeksiyonlardır. Bunların da bir kısmı besin kaynaklı, bir kısmı vektör kaynaklı, bir kısmı ise direkt temas yoluyla bulaşmaktadır (2,9).

Göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta gıda kaynaklı zoonotik infeksiyon ajanları olan *Salmonella* ve *Campylobacter*'lerin oluşturduğu diyarelerdir. Kinolonlar ve sefalosporinler *Salmonella* infeksiyonlarının, kinolonlar ve makrolidler *Campylobacter*'lerin tedavi seçenekleri arasındadır. Oysa bu grup antibiyotikler tarım ve hayvancılıkta gittikçe artan oranda kullanılmaktadır. Kinolonların hayvancılıkta kullanımı için lisans aldığı her ülkede kısa süre sonra bu bakterilerde direnç karşımıza çıkmakta ve kısa bir süre içerisinde insan kaynaklı izolatlarda aynı direnci saptamaktayız. Böylece gittikçe artan oranda tedavi başarısızlıkları ve mortalite oranlarında artış karşımıza çıkmaktadır. Helms ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kinolon dirençli *Salmonella* infeksiyonlarında mortalite, duyarlılara göre yaklaşık beş kat fazladır. Avustralya florokinolonların çiftlik hayvanlarında kullanımına izin vermemiştir. Bunun sonucu olarak da Avustralya'daki hayvanlardan izole edilen *Salmonella* ve *Campylobacter* izolatlarında florokinolon direnci neredeyse sifıra yakındır. Dirençli insan izolatlarının büyük kısmı turistik kaynaklı izolatlardır. Bu uygulama Avustralya'da florokinolonların büyük oranda tedavi seçeneği olarak kalmasını sağlamıştır (9).

Önemle üzerinde durulması gereken diğer bir direnç sorunu da enterokoklarda vankomisin direncidir. Bu antibiyotik ile aynı gruptan olan avoparsinin büyütme faktörü olarak hayvan yemlerinde kullanımı *Enterococcus faecium* izolatlarında direncin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Dirençli enterokokların hayvanlardan insanlara geçişi kanıtlanmıştır ve bu ajanların kullanıldığı hayvanlar önemli rezervuar oluşturmaktadır. Schouten ve arkadaşları 1999 yılında Hollanda'da yaptıkları bir çalışmada, vejetaryenleri ve

vejetaryen olmayanları VRE taşıyıcılığı açısından karşılaştırmışlardır. Vejetaryenlerde VRE taşıyıcılığı saptanmazken, vejetaryen olmayanlarda VRE taşıyıcılığını yaklaşık %20 olarak saptamışlardır (10). Ayrıca, moleküler tiplendirme metodları ile yapılan çalışmalarda, hayvan izolatları ile insan izolatları arasında yüksek düzeyde çeşitlilik gözlenmekle birlikte insan ve hayvan izolatlarında benzer ve ilişkili suşlar saptanmıştır. Hem insan hem de hayvan izolatlarında *VanA* geni Tn1546 transpozonu üzerinde yer almaktadır. Bu gen enterokoklar arasında veya *Staphylococcus aureus*'a kolaylıkla transfer edilebilmektedir. Elde edilen hayvan kaynaklı izolatlarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile yapılan sekans analiz çalışmaları ile 13 farklı tip saptanmıştır. Bunlar arasında önemli farklılıklar belli bölgelerde insersiyon ve delesyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar özellikle kümes hayvanlarında G varyantı, domuzlarda ise T varyantı şeklinde karşımıza çıkmaktadır (2,11,12). Her iki tipin de insan izolatlarında saptanması ve domuz tüketiminin olmadığı müslüman ülkelerde insan kaynaklı izolatlarda T varyantına rastlanmaması, VRE'lerin hayvanlardan insanlara geçişi hipotezini kanıtlamaktadır. Bir glikopeptid antibiyotik olan avoparsin Danimarka'da 1995 yılında yasaklanmıştır. Kümes hayvanlarında 1994 yılında %100 olan VRE pozitifliği 1997 yılında %25'e, toplumda VRE taşıyıcılığı 1994 yılında %12 iken 1997 yılında %3'e düşmüştür. Tüm bu sonuçlar bize insan kaynaklı izolatlarda saptanan direnç üzerinde hayvansal gıda tüketiminin etkisini ortaya koymaktadır (13-17).

ABD'de avoparsinin hayvancılıkta kullanımına Avrupa'nın aksine hiçbir zaman izin verilmemiştir. VRE taşıyıcılığına bakıldığında; avoparsinin kullanımına bağlı olarak ABD'de toplumda sağlıklı kişilerde neredeyse sifıra yakinken, Avrupa'da bu oran %28-33 arasında değişmektedir. Ancak hastanelerde saptanan VRE olguları tam tersine ABD'de oldukça yüksek oranda saptanırken, Avrupa'da bu oran oldukça düşüktür (2,18). Bu farklılık ABD'de hastanelerde tedavi seçeneği olarak ampisiline direncin çok yüksek olması nedeniyle vankomisin kullanımının çok fazla olması, Avrupa'da ise ampisilin direncinin %33 civarında ve hala bir tedavi seçeneği olması nedeniyle vankomisin kullanımının düşük düzeyde olmasına bağlanmaktadır (2,18).

İnsanlarda ilk VRE saptanmasından yaklaşık 10 yıl sonra VRE'lere etkili ve streptogramin gru-

bundan olan kuinupristin/dalfopristin klinik kullanıma girmiştir. Aynı gruptan olan virjiniamisin uzun yıllardır Avrupa ülkelerinde ve ABD'de özellikle kümes hayvancılığında büyütme faktörü olarak kullanılmıştır. Direnç konusunda virjiniamisinin kullanımından önce bu konuda yeterli veri olmadığı için günümüzdeki veriler ile karşılaştırma olanağına sahip değiliz. Virjiniamisin ve kuinupristin/dalfopristine karşı dirençten sorumlu *sata* geni hayvan ve insan izolatlarında saptanmış ve bu genin in vivo şartlarda dirençli *E. faecium* suşlarından duyarlı suşlara transferi gösterilmiştir (1,2,16).

Vankomisin-avoparsin ve kuinupristin/dalfopristin-virjiniamisin arasındaki ilişkiye benzer bir durum everninomisin ile avilamisin için söz konusudur. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, *E. faecium* izolatlarında avilamisin direnci %69 olarak saptanmıştır. Diğer ülkelerden elde edilen benzer sonuçlar everninomisinin klinik kullanımının kısıtlanacağını göstermektedir (2,3,16).

SONUÇ

Mevcut ilaçların ortaya çıkan direnç nedeniyle kullanılabilirliklerinin ortadan kalkma riski üreticileri yeni arayışlara itmıştır. Bugün için hayvanlarda kullanılmakta olan antibiyotik seçeneklerinin, gelecekte insanlarda klinik kullanıma girme olasılığı göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle geniş kapsamlı direnç takip programları oluşturulmak zorundadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda kullanılan antibiyotik seçenekleri üretim alanından tüketim noktasına kadar her alanda takip edilmelidir.

Hayvan ürünlerinden kaynaklanan antibiyotik dirençli bakteriler, insanlar arasında dünya çapında büyük sorunlara yol açabilmektedir. Antibiyotik katkılı hayvan yemlerinin kullanımının, hayvanların antibiyotiklere duyarlı mikro floraları üzerine ciddi boyutta zararları olacağı göz ardı edilmemelidir. Tüm bu nedenlerden dolayı DSÖ'nün bu konudaki önerileri tüm dünyada ödün vermeksizin uygulanmalı ve antibiyotiklerin büyütme faktörü olarak kullanımları yasaklanmalıdır. Ancak büyütme faktörü olarak kullanımı yasaklanmış antibiyotikler tedavi maksatlı kullanılmaya devam edilmektedir. Bu nedenle tedavi ve profilaktik amaçla kullanılan antibiyotiklerin kontrolünün daha ciddi boyutlarda yapılmasında yarar vardır.

DSÖ'nün kurallarının tüm ülkelerde uygulanması durumunda bağımsız danışmanların tahminlerine göre, hayvanlarda kullanılan toplam antibiyotik miktarında %50'den fazla azalma meydana gelecek ve bunun sonucu olarak da yakın gelecekte antibiyotiklere karşı direnç oranlarında anlamlı düşüşler karşımıza çıkacaktır. Bunun yanında ülkemizde tüketilen hayvan türlerinin sağlık ve üreme artışlarında çok az düşüşler meydana gelecektir. Büyütme faktörlerinin yasaklanması özellikle domuz üretiminde verimliliği etkileyecektir ki bu hayvanın ülkemizde üretimi ve tüketimi yok denecek kadar azdır.

Özellikle üzerinde durmamız gereken ve yakın gelecekte problem olarak karşımıza çıkacak olan nokta; tedavisinde zorlanacağımız zoonotik infeksiyonlardır. Bu nedenle hayvan üretim tesislerini hijyen, yemleme ve infeksiyon hastalıklarından korunma açısından modernize etmek zorundayız. Bu konuda atılacak ilk adım ise DSÖ'nün bu konuda çıkardığı kuralları ivedilikle uygulamak ve bu uygulamaları kontrol etmektir.

KAYNAKLAR

1. Butaye P, Devriese A, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: Effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2003;2:175-88.
2. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerrum AM, Bager F. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium*. Resistance to Therapeutic Antimicrobial Drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:329-55.
3. Wegener HC. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr Opin Microbiol* 2003;6:439-45.
4. Walton JR. Antibiotic resistance: An overview. *Veterinary Record* 1988;122:249-51.
5. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1998;39:75-7.
6. Emborg HD, Andersen JS, Seyfarth AM, Wegener HC. Relations between the consumptions of antimicrobial growth promoters and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* isolated from broiler. *Epidemiol Infect* 2003;132:95-105.
7. Report of A WHO consultation with the participation of the food and agriculture organization of the United Nations. WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. 5-9 June 2000.
8. Tarım Köyişleri ve Sağlık Bakanlığı. Türk gıda kodeksi hayvansal kökenli gıdalarda veteriner ilaçları maksimum kalıntı limitleri tebliği 2002/30, 24739 Tarih 28.04.2004.

9. Wegener HC. Antimicrobial resistant bacteria in the food chain. *Food Australia* 2003;55:575-9.
10. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp JA. VRE and meat. *Lancet* 1977;349:1259-9.
11. Simonsen GS, Haaheim H, Dahl KH, et al. Transmission of VanA-type vancomycin-resistant enterococci and VanA resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:204-10.
12. Jensen LB. Differences in the occurrence of two base pair variants of TN 1546 from vancomycin resistant enterococci from humans, pigs and poultry. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;42:2463-4.
13. Borgen K, Simonsen GS, Sundsfjord A, Wasteson Y, Olsvik O, Kruse H. Continuing high prevalence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci on Norwegian poultry farms three years after avoparcin was banned. *Microb Drug Resist* 1999; 5:135-9.
14. Heuer OE, Pedersen K, Andersen JS, Madsen M. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler flocks 5 years after the avoparcin ban. *FEMS Microbiol Lett* 2000;191:255-8.
15. Kruse H, Johansen BK, Rorvik LM, Schaller G. The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in Norwegian poultry and swine production. *Microb Drug Resist* 1998;4:313-8.
16. Emborg HD, Ersboll AK, Heuer OE, Wegener HC. The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. *Preventive Veterinary Medicine* 2001;1615:1-18.
17. Heuer OE, Pedersen K, Jensen LB, Madsen M, Olsen JE. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avoparcin ban. *Microb Drug Resist* 2002;8:133-8.
18. McDonald CL, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarvis WR. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: Prevalence, sources, and public health implications. *Emerg Infect Dis* 1997;3:311-7.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Ahmet BAŞUSTAOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Klinik Mikrobiyoloji ve

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06018, Etlik - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 16.08.2004 Kabul Tarihi: 23.08.2004