

İNSAN TIBBİ DIŞINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE ÇEVRESEL ETKİLERİ

Prof Dr Şafak KAYA

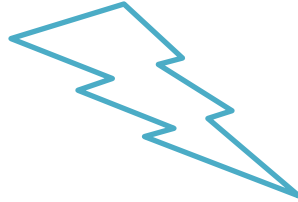
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Küresel antibiyotik direnci krizi, önlem alınmazsa insan tıbbının antibiyotik sonrası bir dünyaya gireceği ve basit yaralanmaların yeniden hayati tehlike oluşturabileceği bir noktada!

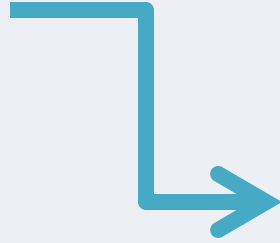
Acilen yeni antibiyotiklere
ihtiyaç!!!



Mevcut ilaçların AKILCI kullanımı da bir o kadar önemli

Antibiyotiklerin tıpta daha uygun kullanımı hayati önem taşımakla birlikte, antibiyotiklerin tıbbi ortamlar dışında yaygın kullanımı genellikle göz ardı edilmektedir.

- Hayvancılıkta (Arıcılıkta, balık yetiştiriciliğinde)
 - Diğer su ürünleri yetiştiriciliğinde,
 - Etanol üretiminde, bahçecilikte,
- Antifouling boyalarda, gıda muhafazasında ve ev içi temizlik malzemelerinde



Bu durum, antibiyotiğe dirençli bakterilerin seçilimi ve yayılması için birçok fırsat sunmaktadır.

Mevcut kriz göz önüne alındığında, antibiyotiklerin tıbbi olmayan kullanımının eleştirel bir şekilde incelenmesi ve gereksiz kullanımların durdurulması hayati önem taşımaktadır.

TIP DIŞINDA HANGİ **ALANLARDA** ANTİBİYOTİK KULLANIMI SÖZ KONUSU???

Hayvancılık Alanında Büyümeyi Hızlandırmak için Kullanımı

- Bazı ülkelerde, örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde, hayvanların yem veya suyunda antibiyotik kullanımı, gıda amaçlı yetiştirilen hayvanların büyümesini hızlandırmak ve boyutlarını büyütme için kullanılmaktadır.
- ABD'de, hayvan büyümesini desteklemek için insan tıbbında kullanılan antibiyotiklerden daha fazla antibiyotik kullanılması dikkat çekicidir.
- Büyümeyi desteklemek için kullanılan antibiyotiklerin dozajı kontrol edilmediğinden, bazı hayvanlara düşük dozlar verilmektedir.
- Bu durum, dirençli bakterilerin seçilimini kolaylaştıran koşullar yaratmaktadır.

Hayvancılık Alanında Büyümeyi Hızlandırmak için Kullanımı

- İnsan tıbbında kullanılan antibiyotiklere karşı çapraz direnç gelişmesinin ardından, bazı ülkeler Avrupa Birliği (AB) pazarından çekilmiş durumda
- Bu alanda antibiyotiklerin kullanımı, 2006 yılında, belirli antibiyotiklerin hayvan yetiştiriciliğinde kullanımını yasaklayan AB yönetmeliğinin yürürlüğe girmesiyle daha da kısıtlandı.

Hayvancılık Alanında Büyümeyi Hızlandırmak için Kullanımı

- Endüstri bu konuda oldukça alert!!

EKONOMİK KAYIP!!!!

- Avoparsin kullanımı ile vankomisine karşı direnç ortaya çıkması ve diğer antibiyotiklerle ilgili benzer endişeler üzerine Danimarka, 1990'larda tüm büyüme hızlandırıcı antibiyotiklerin kullanımını durdurdu.

Hayvancılık Alanında Büyümeyi Hızlandırmak için Kullanımı

2002 yılında DSÖ;

- ✓ Danimarka'da hayvancılık alanında antibiyotiklerin yasaklanmasının domuz üretimi üzerinde yalnızca küçük bir etki yarattığını ve kümes hayvanı üretimi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını açıkladı.

- ✓ Büyüme hızlandırıcıların kullanımının yasaklanması, **hijyen, aşılama ve yeterli besin alımına** daha fazla dikkat edilmesini teşvik etmiş olabilir.

Veterinerlik Alanında Kullanımı

- ✓ Antibiyotikler ayrıca veteriner hekimlikte hasta hayvanları tedavi etmek, hastalıkların yayılmasını kontrol altına almak ve enfeksiyonları önlemek için yaygın olarak kullanılmakta
- ✓ Hayvan sürüleri genellikle toplu olarak tedavi edilir ve antibiyotikler yiyecek veya suyla sağlanır.
- ✓ Bu durumda antibiyotik dozlarının ayarlanması oldukça güç,
- ✓ Hayvanların optimum olmayan antibiyotik dozlarına maruziyeti, antibiyotiğe dirençli bakterilerin seçilip insanlarda tedavisi zor enfeksiyonlara neden olma olasılığını arttırmakta..

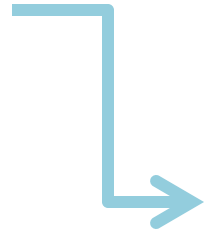
Veterinerlik Alanında Kullanımı

- Endişe verici olan, büyümeyi teşvik etmek için kullanımla birleştğinde, hayvanlarda antibiyotik kullanımının artması ve direnç gelişiminin önüne geçilememesi



Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Antibiyotik Kullanımı

- Su ürünleri yetiştiriciliği (balık ve diğer deniz canlılarının yetiştirilmesi), özellikle Asya'da büyük ölçüde yaygın.
- Ticari su ürünleri yetiştiriciliğinde yetiştirilen **balıklar** , göletlere, tanklara veya kanallara hapsedilir ve yoğun üretim yönetimi uygulamaları nedeniyle oldukça streslidirler.
- Stres bağışıklık sistemlerini zayıflatır ve onları enfeksiyonlara karşı daha savunmasız bırakır.



- **Bu, su ürünleri yetiştiriciliğinde antibiyotiklerin profilaktik kullanımını yaygınlaştırmıştır**

Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Antibiyotik Kullanımı

- Antibiyotikler genellikle yemin bir parçası olarak verilir ve balıklar tarafından tamamen tüketilmeyebilir.
- Dahası, kötü hijyen koşulları patojenik bakterilerin büyümesini teşvik ederken, yüksek balık yoğunlukları ve düşük doz antibiyotikler, antibiyotiğe dirençli bakterilerin hızla yayılmasını teşvik eder.
- Dirençli mikroorganizmalar su yoluyla diğer çiftliklere ve vahşi hayvanlara da hızla yayılabilir.
 - Hayvancılıkta olduğu gibi, daha az kalabalık bölmeler, daha iyi hijyen koşulları ve hasta balıkların izole edilmesi gibi alternatif önlemler enfeksiyon riskini ve antibiyotik ihtiyacını azaltabilir.

Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Antibiyotik Kullanımı

- Su ürünleri yetiştiriciliğinde antibiyotiklere alternatif olarak aşılama veya faj terapisi, probiyotikler veya biyofilm oluşumunu önlemek için bakteriler arasındaki sinyal iletiminin kesilmesi gibi yenilikçi yöntemler dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar kullanılabilir.
- Aşılama, Norveç gibi ülkelerde halihazırda yaygın olarak kullanılmaktadır..

Evsel Kullanımlar

- ✓ Evde, potansiyel olarak zararlı bakterileri öldürmek için çok sayıda ürün mevcuttur.
- ✓ Sabunlar ve şampuanların birçoğu, antibakteriyel, antifungal ve antiviral özelliklere sahip sentetik bir bileşik olan **triklosan** içerir.
- ✓ Temizlik ürünlerinin yanı sıra, kumaşlar ve çocuk oyuncakları gibi ürünlere de dahil edilmiştir.

Evsel Kullanımlar

- ✓ Triklosan birçok bakteriye karşı etkilidir, direnç bir dizi mekanizma yoluyla gelişebilir.
- ✓ Özellikle, triklosan bakteriyel FabI proteinini hedefler ve ilgili *fabI* genindeki mutasyonlar triklosan direncine neden olur.
- ✓ Bu durum ayrıca, tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid gibi FabI'ye benzer proteinleri hedefleyen antibiyotikler konusunda endişeleri de artırmaktadır.
- ✓ Dahası, eflüks pompaları da bir dizi önemli mikroorganizmada triklosan direncine katkıda bulunabilir..

Evsel Kullanımlar

- ✓ Yüz temizleyiciler, güneş kremleri, ağız gargaraları ve dezenfeksiyon maddeleri de dahil olmak üzere çeşitli ürünlerde kullanılan kuaterner amonyum bileşikleri (KAB) ve antimikrobiyal kimyasalların kullanımı konusunda da endişeler ortaya çıkmıştır.
- ✓ KAB direnç genleri, aynı zamanda antibiyotik direnç genlerini de barındıran genetik materyaller üzerinde taşınır, bu nedenle KAB'lerinin yaygın kullanımı hem KAB'nin hem de antibiyotik direncinin yayılmasına yol açar

Su ve Toprakların Kirlenmesi, Antibiyotik Dirençli Bakterilerin İnsanlara Geçişinin Bir Yoludur

- Antibiyotikler insan vücudu tarafından tam olarak metabolize edilemeyebilir ve büyük bir kısmı dışkı veya idrar yoluyla atılarak atık su arıtma tesislerine girebilir.
- Bazı antibiyotiklerin yavaş degradasyon hızı ve arıtılmış ve arıtılmamış kanalizasyon sularının gübre olarak kullanılması, antibiyotiğe dirençli bakterilerin, artmasına yol açabilir.

Su ve Toprakların Kirlenmesi, Antibiyotik Dirençli Bakterilerin İnsanlara Geçişinin Bir Yoludur

- Su sistemleri, antibiyotiklere daha az duyarlı olma eğiliminde olan biyofilmlerin gelişimine eğilimlidir.
- Biyofilmler, bakterilerin antibiyotiklerin varlığında yaşamasına izin verir ve su arıtımı, biyofilmlerdeki bakterileri öldürmede daha az etkili olabilir ve bu da yine antibiyotik dirençli organizmaların yayılmasını kolaylaştırır.
- Su arıtımları, içme suyundaki bakteri sayısını büyük ölçüde azaltsa da, antibiyotik dirençli suşların büyümesini destekleyebilir.

Su ve Toprakların Kirlenmesi, Antibiyotik Dirençli Bakterilerin İnsanlara Geçişinin Bir Yoludur

- Potansiyel olarak, mikroorganizmaların klorlama gibi işlemlerden zarar görmeden çıkmasını sağlayan mekanizmalar, antibiyotiklere karşı direnç gelişimini sağlayabilir.
- Atık su arıtma tesislerinin çıkış noktasında antibiyotiğe dirençli bakteri sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- Bu evcil ve vahşi hayvanlarda bulunan direnç genlerinin, hayvanların atık su tüketimi ile ilişkisi olduğunun kanıtı olabilir.

Su ve Toprakların Kirlenmesi, Antibiyotik Dirençli Bakterilerin İnsanlara Geçişinin Bir Yoludur

- Antibiyotiğe dirençli bakteriler ayrıca Birleşik Krallık gibi yüksek gelirli ülkelerdeki nehirlerde de tespit edilmiştir.
- Bunlar, su arıtma tesislerinden, yoğun yağış nedeniyle kanalizasyon sistemlerinden veya çiftliklerden gelen akışlardan kaynaklanabilir.
- Hindistan'ın Yeni Delhi şehri gibi şehirlerdeki su örneklerinin, muhtemelen insan dışkılarıyla su kaynaklarının kirlenmesi sonucu oluşan önemli antibiyotik direnç genleri içerdiği tespit edilmiştir.
- Bu bulgular, antibiyotik direnciyle mücadelede yardımcı olmak için temiz su kaynaklarına ve etkili kanalizasyon sistemlerine duyulan ihtiyacı pekiştirmektedir.

Su ve Toprakların Kirlenmesi, Antibiyotik Dirençli Bakterilerin İnsanlara Geçişinin Bir Yoludur

- İlaç üretim tesisleri, antibiyotik kaynaklı çevresel kirlenmenin bir diğer potansiyel kaynağıdır.
- Hindistan'da, 90 ilaç tesisinden gelen suyu işleyen atık su arıtma tesislerinde önemli miktarda antibiyotik tespit edilmiştir; her gün ortalama 45 kg antibiyotiğin deşarj edildiğı belirtilmiştir

Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J Hazard Mater. 2007;148(3):751–5

Su ve Toprakların Kirlenmesi, Antibiyotik Dirençli Bakterilerin İnsanlara Geçişinin Bir Yoludur

- Antibiyotik kalıntıları veya antibiyotiğe dirençli bakteriler içeren insan veya hayvan atıklarının bitkilerde gübre olarak kullanılması, antibiyotik dirençli bakteri veya genlerin yayılmasının olası bir başka yoludur.
- Son zamanlarda, Güneydoğu Asya'dan ihraç edilen mutfak bitkilerinin, birçok antibiyotiğe dirençli olan çoklu ilaca dirençli bakterilere ev sahipliği yaptığı tespit edilmiştir

Antibiyotik Direncinin Tıbbi Olmayan Ortamlardan İnsanlara Aktarımı

- Antibiyotik dirençli bakterilerin hayvanlar aracılığıyla insanlara transferi giderek artmaktadır.
- Hayvanlarda florokinolon antibiyotiklere maruziyetten sonra seçilen antibiyotik dirençli zoonozlar buna bir örnek
- Florokinolon dirençli *Campylobacter* türleri kümes hayvanlarından, kümes hayvanı ürünlerinden ve insanlardan izole edilmiştir.

Antibiyotik Direncinin Tıbbi Olmayan Ortamlardan İnsanlara Aktarımı

- Domuz yetiştiricilerinde MRSA kolonizasyonunun görülme sıklığı daha yüksektir; bu, yetiştiriciler ile domuzlar arasındaki suş aktarımına bağlanmaktadır.
- Son çalışmalar ayrıca, daha önce tanımlananlardan daha fazla sayıda hayvan kaynaklı MRSA suşu olduğunu ve bunların da enfekte insanlardan izole edildiğini göstermiştir.
- Sığırlarda MRSA'da da yeni direnç genleri ortaya çıkmış ve daha sonra süten ve insanlardan izole edilmiştir; bu da bu ekosistemler arasında transfer olduğunu göstermektedir.

Çözüm

- Antibiyotiklerin keşfi, insanlık tarihinin en etkili anlarından biriydi.
- Antibiyotikler insan tıbbına büyük kazanımlar sağladı ve bakteriyostatik ve bakterisidal güçlerinden birçok uygulamada yararlandı.
- **Ne yazık ki toplum artık antibiyotikleri hafife alıyor.**
- Yaygın kullanımları, insan sağlığı ve refahına bu kadar güçlü katkılar sağlayan özelliklerini zayıflattı.
- Artık dirençli bakteriler arılar, bitkiler ve etanol üretimi de dahil olmak üzere birçok ortamdan izole edilebiliyor

İnsanlara dirençli bakteri veya genlerin aktarıldığına dair kanıt veya potansiyel bulgular bulunan antibiyotiklerin diğer tıbbi olmayan kullanımları ve etkileri.

Kullanım alanı	Kanıt	Potansiyel veya gerçek etki	Antibiyotik kullanımına alternatif?
Arıcılık Oxytetracycline to treat or prevent foulbrood, bacteria can destroy Arı larvalarında oluşan ve tüm arı kolonilerini yok edebilen bakteriyel enfeksiyonları önlemek için oksitetrasiklin kullanımı	Bu kontrol önlemlerini kullanan ülkelerde arılardan izole edilen bakterilerde oksitetrasiklinin MİK'leri arttı Honeybees do not metabolise antibiotics, which may therefore be present at surprisingly high levels in honey [38].	Arıları enfekte eden bakterilerdeki bulaşıcı direnç genleri, insanlardan ve gıda maddelerinden (örneğin peynir, etler) izole edilen bakterilerde de bulunmuştur Could antibiotics by people and generate subtherapeutic levels of antibiotics in the human gut, which could select resistant bacteria.	AB'de enfekte kovanlar genellikle sterilize edilip yakılarak gereksiz antibiyotik kullanımı azaltılıyor.
Bahçecilik Streptomycin, for example, was long used to treat fire blight in apple and pear Örneğin streptomisin, uzun süre elma ve armut bahçelerini etkileyen <i>Erwinia amylovora</i> enfeksiyonu olan ateş yanıklığını tedavi etmek için kullanılıyordu.	Streptomycin-resistant <i>Erwinia</i> common in the US, also in Europe ABD'de, ayrıca İsrail ve Yeni Zelanda'da yaygın olan streptomisin dirençli <i>Erwinia</i>	To avoid the potential for environmental contamination, the EPA has advised growers to avoid the use of streptomycin Çevre kirliliği olasılığını önlemek için ABD Çevre Koruma Ajansı, Latin Amerika'dan gentamisinle işlenmiş bitkisel tarım ürünlerinin ithalatını yasakladı.	None

Kullanım alanı	Kanıt	Potansiyel veya gerçek etki	Antibiyotik kullanımına alternatif?
Gıda koruma <i>Listeria monocytogenes</i> gibi patojenlerin büyümesini engellemek için süt ürünlerine ve konserve yiyeceklere eklenen bakteriyosinler (nisin)	<i>L. monocytogenes</i> , hücre yüzeyindeki değişiklikler nedeniyle bakteriyosinlere karşı direnç geliştirebilir	Bakteriyosinlerin tıbbi kullanımına yönelik çalışmalar bulunmaktadır.	None
Etanol üretimi Fermantasyon sürecinde bakteri bulaşmasını önlemek	Etanol üretiminde elde edilen tahıllar, çiftlik hayvanlarına yedirilen, çözünür içerikli "kurutulmuş damıtık tahıllar" (DDGS) adı verilen besleyici bir yem oluşturur.	Antibiyotiklerin damıtma uygulamalarıyla etkisiz hale getirildiği iddia edilmesine rağmen, 2008 tarihli bir FDA raporu DDGS'de antibiyotiklere dair kanıtlar buldu.	None
Tekne gövdelerinde deniz kabuğu oluşumunu önleme Tetrasiklin, deniz kabukluları gibi daha büyük organizmaların yapıştığı bakteriyel biyofilmlerin oluşumunu önlemek için kullanılmakta	Kirlenmeyi önleyici boyadaki tetrasiklin	Sucul ekosistemlerde tetrasiklinin kullanımı, antibiyotiklere dirençli biyofilm oluşturan bakterilerin seçilmesine neden olma potansiyeline sahiptir.	None

TEŞEKKÜRLER...