

Günümüzde Karşılaşılan Bakteriyel Dirençliliğin Boyutları ve Toplum Sağlığı Yönünden Önemi

Prof. Dr. Yusuf ŞANLI
A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve
Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı

GİRİŞ

Antibiyotik çağının başlamasından bu yana geçen yarı yüzyıllık süreçte kullanıma sunulan antibakteriyel ilaçlar insan ve hayvan hastalıklarının koruyucu ve iyileştirici sağlığını ile hayvansal verimliliğin artırılması ve besin güvenliğinin sağlanmasına yönelik uygulamalarda büyük olanaklar sağlamıştır. Bu kapsamda olmak üzere, güçlü sağlığı etkinliklerinden yararlanılmak suretiyle, bir yandan her çeşitten bakteriyel hastalıklar bir sorun olmaktan çıkartılarak yüz milyonlarca insanın hayatı kurtarılmış ve böylece toplum sağlığı güvenceye alınmıştır. Diğer taraftan da yaygın bir biçimde hayvan yetiştiriciliğinde sağlığı, koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla kullanılmak suretiyle hayvansal üretimde katlamalı artışlar başarılmıştır (3,6,8).

Antibakteriyel ilaçların veteriner pratikte çok yönlü ve geniş ölçekte kullanımı sayesinde enfeksiyöz hastalıklardan kaynaklanan ekonomik kayıplar en aza indirilebilmiş; birim alanda daha fazla hayvanın sakıncasızca yetiştirilmesi esasına dayanan yoğun hayvancılık seçenekleri olanaklı hale gelmiş, insanlara yönelik bulaşıcı hastalık riski önlenmiş, yemden yararlanma, canlı ağırlık kazanma ve büyüme hızında çarpıcı artışlar sağlanmış ve sonuç olarak hayvansal verimlilik en üst düzeye çıkartılabilmektedir (9, 15, 16, 18, 20, 21).

Buraya kadar özetlenen bütün bu çağdaş ilerlemelerin sağlanabilmesi için de hayvan hastalıklarının koruyucu ve iyileştirici sağlığında her geçen yıl daha fazla antibakteriyel ilaç kullanımı kaçınılmaz bir zorunluluk haline gelmiştir. Keza besin değeri olan hayvan popülasyonlarının ya yaşamları boyunca ya da çok uzun bir dönemde aynı gruptan ilaçların koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla kullanımı vazgeçilmez bir yetiştiricilik pratiği haline gelmiştir. Böylece hayvancılık sektöründe tüketilen toplam antibakteriyel ilaç miktarı dünya yıllık ilaç üretiminin % 60'ı boyutlarına ulaşmıştır (4, 6, 7, 17, 19, 21).

Yukarıda verilen bilgilerden de anlaşılacağı üzere, hayvancılık sektöründe güvenli ve daha fazla üretim için antibakteriyel ilaçların gerekliliği yadsınamaz. Bununla beraber, aynı gruptan ilaçların amaç dışına taşınan çok yönlü kullanılmalarında toplum sağlığını yakından ilgilendiren ve hatta giderek evrensel boyutlara bürünen sakıncalı yönlerinin bulunduğu da acı bir gerçek olarak ortaya çıkmıştır. Şöyle ki; özellikle koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla düşük dozlarda yem ve sulara katılarak uzun süre besin değeri olan hayvanlara verilen böyle ilaçların çeşitli türden bakterilerde dirençli suşların gelişmesine; et, süt ve yumurta gibi hayvansal besinlere yansıyan artıklarının da yaygın boyutlu besin kirlenmesi olgularına yol açtığı anlaşılmıştır (4, 6, 8, 19).

Son 15-20 yıllık süreçte her çeşitten enfeksiyöz hastalıkların koruyucu ve iyileştirici sağlığında sıklık karşılaşılan yaygın bulaşıcı durumları genellikle antibakteriyel ilaçların giderek artan boyutlarda etki kaybına uğramalarına bağlanmaktadır. Belirtilen sakıncalı durum ise, insan ve hayvan ekosistemlerinde çoğul dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkarak sürekli yayılma eğilimiyle doğrudan

(Devamı 2. Sayfada)

TÜRK TOKSİKOLOJİ DERNEĞİ 3. OLAĞAN GENEL KURULU YAPILDI

Türk Toksikoloji Derneği'nin 3. Olağan Genel Kurulu 20 Eylül 1993 tarihinde yapılmış ve seçilen yeni Yönetim Kurulu aşağıdaki görev bölümünü yapmıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Yusuf ŞANLI (Ankara Üniv., Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

2. BAŞKAN

Doç. Dr. Gönül ŞAHİN (Hacettepe Üniv., F. Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

GENEL SEKRETER

Prof. Dr. Mümtaz IŞCAN (Ankara Üniv., F. Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

SAYMAN

Dr. İsmet ÇOK (Gazi Üniv., F. Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi)

ÜYE

Prof. Dr. Asuman KARAKAYA (Ankara Üniv., F. Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

ÜYE

Doç. Dr. Nurşen BAŞARAN (Hacettepe Üniv., F. Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

ÜYE

Dr. Ali BİLGİLİ (Ankara Üniv., Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi)

3. Olağan Genel Kurul sonunda denetleme kuruluna ise üyelerimizden Prof. Dr. Nazım ÖZKAZANÇ, Prof. Dr. Nevin VURAL ve Prof. Dr. Hakan ZENGİL seçilmişlerdir.

Günümüzde Karşılaşılan Bakteriyel Dirençliliğin Boyutları ve Toplum Sağlığı Yönünden Önemi

ilişkili bulunmaktadır (9, 10). Çok yönlü araştırmalar, klinik gözlemler ve epidemiyolojik bulgularla yadsınamaz biçimde doğrulanmış bu endişe verici gelişmeler, büyük ölçüde antibakteriyel ilaçların başlıca verim artırıcı yönde olmak üzere, çok değişik amaçlarla bilinçsizce ve suistimal derecesinde kullanılmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir (2, 3, 13-15, 17).

Aynı uygulamaların geniş boyutlarda sürdürülmesi halinde önümüzdeki yıllarda bu gruptan ilaçların büyük ölçüde etkisiz kalmaları kaçınılmaz görülmektedir. Halen söz konusu ilaçların insan ve hayvanlarda karşılaşılan enfeksiyöz hastalıkların sağlığında başlıca güvence olduğu göz önünde tutulursa, sorunun ne denli büyük önem taşıdığı kolayca değerlendirilebilir (4, 6, 17, 19-21).

Genel Değerlendirmeler:

Antibakteriyel ilaçlar, sağtama sokulduğu yıllarda birer birer kurtarıcı olarak kabul edilmiş ve enfeksiyöz hastalıkların sağlığında zafer olarak nitelenebilen başarılar sağlanmıştır. Ancak, son çeyrek yüzyıllık süreçte aynı gruptan ilaçların antibakteriyel ilaçların antibakteriyel etkinliklerinde dikkat çekici azalmaların olduğu çok sayıda araştırma sonuçlarıyla doğrulanmış bir gerçektir (9, 16, 17, 22). Bu gruptan ilaçlar aynı aynı ele alındıklarında harika sayılabilen etkilerinin aynen devam ettiğini söyleyebilmek oldukça zordur. Her birinin üretim teknikleri ve niteliklerinde herhangi bir gerileme düşünülmemeyeceğine göre, beliren etki kaybının başlıca hedef canlı niteliğindeki patojen bakterilerde gelişen yaygın dirençlilik olguları ve benzeri biyolojik uyum olaylarında aranması gerekir (3, 8). Açıklanan sakıncalı durum, aynı gruptan ilaçların gerek sağıtıcı ve gerekse sağıtım dışı amaçlarla kullanımına bağlı olarak sürekli bakteriyel dirençlilik olgularının gelişebildiği gerçeğini ortaya koymaktadır. Ancak, konu ile ilgili çok sayıda bilimsel araştırmaya ile sağlanan veriler, yaygın bakteriyel dirençlilik olgularının gelişmesinde bu gruptan ilaçların başta hayvan yetiştiriciliğinde koruyucu ve verim artırıcı alanlarda olmak üzere, sağıtım dışı amaçlarla kullanımının birinci derecede sorumlu olduğunu doğrulamaktadır (2, 3, 4, 6, 9, 10).

Gerekli yasal önlemlerin alınması halinde, bilimsel ilkeler uyarınca verim artırıcı ve koruyucu amaçlarla kullanılan antibakteriyel ilaçların çoğunluğu insanlara yönelik ciddi bir kalıntı sorunu yaratmayabilir. Ancak, böyle ilaçların başlıca sakıncası çok düşük yoğunluklarda da olsa, antibakteriyel etkinlik gösteremelerinden ve dirençli bakteri suşlarının gelişmesinde seleksiyona yönelik sürekli bir basınç yaratmalarından kaynaklanır (2, 4). Gerçekten de belirtilen amaçlarla sürekli olarak kullanılan antibakteriyel ilaçlar kaçınılmaz şekilde ve belli boyutlarda gerek sindirim sistemi normal florasını oluşturan *E. coli* ve *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerde ve gerekse patojen türlerde dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Böylece, dirençli suşların gelişme olgusu bir yandan düşük dozlarda antibakteriyel ilaç verileri hayvanlarda bağıştatabileceği gibi, diğer yandan da kirlenmiş hayvansal besinleri sürekli tüketen insanlarda da ortaya çıkabilmektedir (3, 6, 7, 9, 10, 19, 20).

Bakteriyel dirençlilik olgularının incelenmesine yönelik olarak gerçekleştirilmiş araştırmalarda (10, 11, 12, 13, 15, 16) antibakteriyel ilaçların hayvan yetiştiriciliğinde çok amaçlı kullanım boyutlarının her geçen yıl hızla artması karşısında, dirençli bakteri suşlarının yer yüzünde gittikçe yaygınlaştığına dikkat çekilerek, bunun çevre sağlığı ve gelecek kuşaklar yönünden ciddi bir sakınca yaratabileceği sergilenmektedir. Nitekim, aynı gruptan ilaçların çok amaçlı ve yaygın bir biçimde kullanılmağa başlanmasından bu yana, gerek *E. coli* ve *Salmonella* gibi koliform bakteri türlerinde ve gerekse evcil hayvanlarda sıklıkla enfeksiyonlara yol açan patojen bakterilerde karşılaşılan çoğul dirençlilik olgularının ilaç kullanımıyla doğrudan ilişkili olduğu ve yıllara göre katlanarak arttığı ortaya konmuştur (2, 4, 6, 7, 15-18, 20).

Besin değeri olanlarda gelişerek sindirim sistemine yerleşen dirençli bakteri popülasyonları sürekli halde insanlara yansır ve önceden var olan dirençli suşlara ek bir kaynak oluşturması yönlerinden büyük önem taşır. İnsan ve hayvan popülasyonları arasında çapraz bulaşmalar şeklinde mikroorganizma akışı önlenemediği sürece dirençli bakteri suşlarının insan ve hayvan ekosistemlerindeki yayılması ve sürekli dolanımı da kaçınılmaz görülmektedir (3, 4, 8-10).

Aktarılabılır ve çoğul dirençlilik olgularının gelişme mekanizması:

1950'li yıllarda yalnızca doğal veya intrinsik ve kromozal kökenli bakteriyel dirençlilik olgularının varlığı bilinmekteydi. Doğal di-

rençlilik şeklinin kaçınılmaz olduğu ve kromozomik dirençliliğin de çok yavaş geliştiği ve düşük oranlarda aktarılabildiği göz önünde tutularak, antibakteriyel ilaçların hayvan yetiştiriciliğinde koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla kullanımının ciddi bir sorun yaratmayacağına inanılmaktaydı. Ancak bazı dirençlilik olgularında ekstrakromozomal dirençlilik materyallerinin varlığı ve bunun Rezistans Transfer Faktörleri (RTF) aracılığıyla aktarılabılır özellikte olduğunun anlaşılmasından sonra bakteriyel dirençlilik olgularına ilişkin görüşlerde köklü değişiklikler olmuştur (1, 10, 19, 22).

İnsan ve hayvan ekosistemlerinde yaşayan bakteri popülasyonlarında karşılaşılan dirençlilik olgularının ortak genetik mekanizmalara bağlı olarak geliştiği ve benzeri karakterlere sahip oldukları anlaşılmıştır (2). Karşılaşılan dirençlilik olgularının büyük bir çoğunlukla R-plazmid aktarımı veya enfeksiyonu esasına dayanan ekstrakromozomik veya aktarılabılır dirençlilik tipinde olduğu doğrulanmıştır. Dirençlilik olgularının farklı türlerden bakterilere yayılması yönünden oldukça büyük önem taşıyan bu dirençlilik şekli, ideal in vitro koşullarda duyarlı bakteri türlerine kolayca ve çok hızlı bir şekilde bulaştığı ortaya konmuştur (1, 4, 7, 10, 11).

Aktarılabılır tipten dirençlilik olgularının in vivo koşullarda insan ve hayvanlarda karşılaşılan bakteri popülasyonları arasında da kolayca gerçekleşebildiği hususu, dirençlilik materyallerini taşıyan test mikroorganizmaları kullanılmak suretiyle bir çok kez doğrulanmıştır (6, 7, 12, 13, 20). Ancak, R-plazmid bulaştırmaya sıklığı ve boyutlarının düşük düzeylerde antibakteriyel ilaç yedirilen hayvanlarda, insanlar ve normal yemle beslenen hayvanlara göre oldukça yüksek boyutlarda gerçekleştiği saptanmıştır. Aynı kapsamda olmak üzere, patojen bakterilerde bulunan bulaştırmaya duyarlı plazmid aktarımının, non-patojen ve saprofit olanlara göre daha sık ve kolayca taşınabildiği belirlenmiştir (10).

Canlı vücudunda aktarılabılır tipten dirençlilik olgularının farklı türden bakteriler arasında aktarıma durumu, değişik ekosistemlerde dirençli suşların ortaya çıkması ve yaygınlaşmasını başlıca nedenini oluşturamaz. Belirtilen yöndeki sakıncalı gelişmeleri belirleyici ve yönlendirici nitelikte başlıca iki aşamalı olaylar dizgesinin büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Birinci aşamada düşük düzeylerde antibiyotik içeren baskılayıcı ve seleksiyon oluşturmaya ortamında duyarlı bakteri türlerinin zamanla yok olmasına karşın, direnç kazanmış türler varlığını koruyarak ortama hakim konuma gelmektedir. İkinci aşamada ise, ortaya çıkan dirençli suşlar sürekli halde ekosistemlere yayılarak, özellikle insan ve hayvanların sindirim sistemine yerleşmek suretiyle, tapdıkları dirençlilik materyallerini duyarlı bakteri popülasyonlarına aktarabilmektedirler. Antibakteriyel ilaçların amaç dışı kullanıma aşamalarınca dirençli suşların seleksiyonuna ve yayılmasına yol açan söz konusu hazırlayıcı ve yönlendirici etmenlerin ortaya çıkması kaçınılmaz görülmektedir (1, 2, 4, 7, 11, 12, 15, 16).

Bakteriyel dirençlilik olgularına ilişkin in vivo ve in vitro koşullarda gerçekleştirilmiş çok sayıda bilimsel araştırmalarda (1, 4, 6, 9, 11, 13, 14) ekstrakromozomal veya R-plazmid aktarımı temeline dayanan dirençlilik şeklinin aynı türden bakteriler arasında olduğu kadar farklı türden bakterilere de aktarılabılır ya da bulaştırlabilir nitelikte olduğu ortaya çıkarılmıştır. Belirtilen nedenle de insan ve hayvan türlerinde sindirim sistemi mikroflorasına hakim türleri oluşturan *E. coli* ve *Salmonella* lar ile *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerde beliren dirençlilik materyallerinin aktarılması yönünden sürekli bir kaynak oluşturabilmektedir. Dolayısıyla düşük düzeylerde antibakteriyel ilaç katkılı yemlerle beslenen hayvanların sindirim sistemi mikroflorası böyle bakteriler için oldukça uygun ve geniş bir rezervuar haline gelir (3, 4, 7, 8, 12, 14, 17-20, 22).

Antibakteriyel ilaçlara karşı gelişen çoğul dirençlilik olgularının yalnızca sürekli basınç oluşturan ve selektif etki yapan ilaç çeşitlerine karşı olabileceği gibi, çapraz dirençlilik şeklinde belirerek aralarında yapısal benzerlik bulunan veya tümüyle farklı kimyasal yapılarda olup da benzer mekanizmalarda etkiyen diğer ilaç çeşitleri için de geçerli olabilmektedir (2, 11, 14, 15, 20, 22). Böylece de antibakteriyel ilaç katkılı yem verilen veya koruyucu dozlarda ilaç uygulanan hayvanların sindirim sisteminden izole edilen *Enterobacteriaceae* familyasından bakterilerde tetrasiklinler, kloramfenikol ve monensin karşı gelişen dirençlilik olgularının büyük oranda aktarılabılır; streptomisin ve sülfonamidlere karşı belirenlerin de çoğul dirençlilik tipinde olduğu ortaya konmuştur. Muhtemelen ampisiline karşı gelişen dirençlilik olgularının çoğunluğu ve furan türevlerine özgü olanların da az bir kısmı aktarılabılır nitelikte bulunmuştur (7, 10, 11, 17).

KONFERANSLAR

● 20 Haziran-2 Temmuz 1993 tarihleri arasında Aydın-Kuşadası'nda 'Molecular Aspects of Oxidative Drug Metabolizing Enzymes: Their Significance in Environmental Toxicology, Chemical Carcinogenesis and Health' konulu Nato Yaz okulu düzenlendi. Çeşitli ülkelerden 70 kadar araştırmacının katıldığı bu toplantıda, alanlarında uzman ve dünyaca ünlü 17 konuşmacı, Çevresel Toksikoloji ve Kimyasal Karsinogenezde Rol Oynayan Başta Sitokrom P450 olmak üzere Oksidasyon Reaksiyonlarını Katalizleyen Diğer Enzim Sistemleri, İlaç Metabolizmasının Diyetel ve Çevresel Faktörlerle Etkilenmesi, Tümör Oluşum ve Mutajenite Mekanizmaları konularında konferanslar verdiler. Ayrıca bu Yaz Okulu'na katılan çeşitli ülke araştırmacıları da araştırmalarını sözlü bildiriler ve posterlerle sundular.

● Avrupa Toksikoloji Demekleri Federasyonu'nca (EUROTOX) her yıl düzenlenmekte olan Toksikoloji Kongresi 30 Haziran - 3 Temmuz 1993 tarihleri arasında İsveç'in Uppsala kentinde yapıldı. Kongreye değişik ülkelerden yaklaşık 600 araştırmacı katıldı. Bu kongreye Türkiye'den de toplam 7 araştırmacı katıldı. Toksikoloji Kongresi'nin bu yıl vurguladığı ana tema: "Risk belirlenmesinde mekanizma çalışma verilerinin kullanımı" idi. Toplam 68 konuşmacı sözlü bildirimlerini Baltık Denizi Kirliliği, Kontak ve Respiratör Duyarlılık, Gelişim Toksikitesi, Risk Belirlenmesi Çalışmalarında Toksikite Mekanizma Çalışmalarının Önemi, Genel Toksikite ve Biyomarkırlar, Metal Toksikite Mekanizmaları, İlaçların Toksikokinetiği, Karsinogenezde Mekanizmaları ve Risk Belirlenmesi ve Biyotransformasyon konularında verdi. Kongre süresince Toksikokinetik, Kanser, Genotoksikite, İlaçlar, Allerjik Reaksiyon Testleri, Non-Genotoksik Karsinogenler, Metaller, Ekotoksikoloji, Gıda, Hava ve Toprak Kirlenmeleri, Biyolojik Markırlar, Risk Belirlenmesi, Toksikite Mekanizmaları, Analitik Toksikoloji, S.S.S. Toksikitesi, Teratoloji ve Üreme Toksikolojisi, İmmünotoksikoloji, Genel Toksikoloji ve Organ Spesifik Toksikite konularında toplam 207 poster sunuldu.

● Uluslararası Klinik Toksikolojinin Yıllık bilimsel toplantısı 9-13 Eylül 1993 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin New York kentinde yapıldı. Kongrenin ana konuları: Bitkiler-Mantarlar, Tehlikeli Maddeler, İstatistikler, Toksikokinetik, Eğitim ve Önleme, Antidot Tedavi, Akut ve Yoğun Bakım, Zehirler, Serbest Radikaller ve Hücre Hasarı, Mesleki ve Çevre Toksikolojisi, Alkol ve İlaç Suistimali ve Akut Kardiyovasküler Toksinler'di. Amerikan Klinik Toksikoloji Akademisi'nin 25. kuruluş yılının da kutlandığı

toplantıda ayrıca Amerikan Klinik Toksikolojisi Akademisi/Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği ödülleri de verildi.

● 26-29 Eylül 1993 tarihlerinde Fransa'nın Tours kentinde 5. Avrupa ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) Kongresi yapıldı. Kongreye çeşitli ülkelerden çok sayıda bilim adamı katıldı. Üç gün süren toplantı boyunca, insanlarda İlaç Metabolizması Çalışmaları ve İn Vivo-İn Vitro Sonuçların Karşılaştırılması, Genotoksikite Çalışmalarının Değerlendirilmesi, Tarım ve Veteriner İlaçlarının Kalıntıları, İlaç Biyoteknolojisi, İlaç Metabolizmasında Polimorfizm, Bitkilerde ve Böceklerde Ksenobiyotik Metabolizması, Farmakokinetik, Faz I ve Faz II Enzimlerinin Moleküler Biyolojisi, İnsanlarda İlaç Metabolizması Üzerindeki Çevresel Etkiler, Askeri Aktivitelerin Çevreye Etkileri gibi konularda çeşitli ülkelerden gelen davetli konuşmacılar tarafından konferanslar verildi. Bu genel başlıklar altında gruplanmış toplam 153 poster sunuldu.

● 24-28 Ekim 1993 tarihleri arasında Portekiz'in Lizbon kentinde '8th International Conference on Cytochrome P450: Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology' adlı uluslararası konferansa çeşitli ülkelerden 300'e yakın araştırmacı katıldı. Konferansa çağrılan 48 konuşmacının yaptığı konuşmalar ile sunulan 50'nin üzerindeki sözlü bildiri ve 200'ün üzerindeki poster şu konuları kapsamaktaydı; NO Sentaz: Mekanizması ve Sitokrom P450 ile ilişkisi, Nihai Karsinogenlerin Kontrolünde Enzimlerin Önemi, P450 Araştırmalarının İlaç Geliştirilmesine Uygulanması, Elektron Transferi ve Oksijen Aktivasyonu, P450 Genlerinin Filogenetik Farklılaşması, P450 Gen Ekspresyonunun Regülasyonu, Sitokrom P450'nin Ksenobiyotiklerce İndüksiyonu ve İnhibisyonu, Biyoteknoloji ve Yeni P450 Fonksiyonları, P450, Genotoksikite ve Kanser, İlaç Metabolize Eden Enzimler ve Kanser, Anti-sitokrom P450 Antikorları ve Otoimmünite, P450 ve İlgili Enzimlerin Membran Topolojisi.

● "Contemporary Concepts of Indoor Air Quality" adlı uluslararası Simpozyum 11-12 Kasım 1993'de H.Ü. R Salonunda yapıldı. Simpozyuma 10 değişik ülkeden katılan konuşmacılar tarafından kapalı Mekan Havası ile İlgili Standartlar, Düzenlemeler, Ventilasyon, Çevresel Partikül ve Yanma Ürünleri ile Yine Kapalı Mekan Havası ile İlgili Enfeksiyon ve Allerjenler gibi ana konular 5 panelde sunuldu ve tartışıldı.

BİLİMSEL TOPLANTILAR (1994)

- 24 Ocak - 3 Şubat 1994, Ponte di Legno, Italy.
NATO Advanced Study Institute: Modulation of Cellular Responses in Toxicology.
Info: D. Galli, Nutrition Foundation of Italy,
Via G. Balzaretto 9, I-20133 MILANO, Italy.
- 13-17 Mart 1994, Dallas (Texas), U.S.A.
33rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (U.S.A.).
Info: Joan Walsh Cassidy, 1101 Fourteenth Street N.W.,
Suite 1100, WASHINGTON DC 20005, U.S.A.
- 29-30 Mart 1994, Cambridge, U.K.
BTS Meeting on Biochemical Biomarkers in Environmental Toxicology.
Info: E.S. Harpur, Pharmaceuticals Research Div., Sterling Winthrop Research Centre, Willowburn Avenue, GB-ALNWICK, Northumberland NE66 2JH, U.K.
- 16-20 Mayıs 1994, Ottawa, Canada.
24th Int. IAEAC Symp. on Environmental Analytical Chemistry.
Info: J. F. Lawrence, Food Additives and Contaminants, Health and Welfare Canada, Tunney's Pasture, CDN-OTTAWA, Ontario K1A 0L2, Canada.
- 24-27 Mayıs 1994, Toronto, Canada.
Int. Symp. on Metals and Genetics.
Info: B. Sarkar, Dept. Biochem., The Hospital for Sick Children, 555 University Avenue, CDN-TORONTO, Ontario M5G 1X8, Canada.
- 5-9 Haziran 1994, Charleston (SC), U.S.A.
Ann. Symp. of the Society of Toxicological Pathology: Role of Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Toxicologic Pathology.
Info: no further details known.
- 4-8 Temmuz 1994, Washington DC, U.S.A.
8th Int. Congress on Pesticide Chemistry.
Info: Div. of Agrochemicals, ACS Meetings, 1155 16th Street NW, USA-WASHINGTON DC 20036-4899, U.S.A.
- 18-22 Temmuz 1994, Toronto, Canada.
10th Int. Symp. on Microsomes and Drug Oxidations.
Info: G. Bellward, University of British Columbia, Fac. Pharm. Sciences, Dept. Pharmacol.&Toxicol., 2146 East Mall, VANCOUVER B.C. V6T 1Z3, Canada.
- 24-30 Temmuz 1994, Montreal, Canada.
12th Int. Congress of Pharmacology (IUPHAR 94).
Info: 12th Int. Congr. Pharmacol., National Research Council Canada, Conference Services, Montreal Road, CDN-OTTAWA, Ontario K1A 0R6, Canada.
- 7-11 Ağustos 1994, Edinburgh, U. K.
6th Int. Congress of the Eur. Assoc. for Veterinary Pharmacology and Toxicology.
Info: H. Macandrew, 6th EAVPT Congress, UnivEd Technologies Ltd, 16 Buccleuch Place,
GB-EDINBURGH EH8 9LN, Scotland.
- 21-24 Ağustos 1994, Basel, Switzerland.
EUROTOX 94 - the 33rd Congress of the European Societies of Toxicology.
Info: R.A. Ettl, Sandoz Pharma Ltd., Toxicology, Bldg. 881, P.O. Box, CH-4002 BASEL, Switzerland.
- 29 Ağustos - 4 Eylül 1994, Zürich, Switzerland.
3rd Eur. SECOTOX Conf. on Ecotoxicology.
Info: R.P. Schwarzenbach, EAWAG, Ueberlandstrasse 133, CH-8600 DÜBENDORF, Switzerland.
- 20-25 Kasım 1994, Kyoto, Japan.
2nd Int. Congress of Pathophysiology.
Info: T. Sakata, 1st Dept. of Internal Medicine, Oota Medical University, 1-1 Idaigaoka Hazamacho, Oota-gun, J-87955 OOITA, Japan.

SEMİNERLER

Türk Toksikoloji Derneği'nin 1994 Yılı Programı

20 Ocak 1994	İmmünodepresan ve İmmünostimülatörler (Yrd. Doç. Dr. Emine BAYDAN)	Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD
17 Şubat 1994	Sinyal İletim Mekanizmasında G Proteinlerinin Rolü (Dr. Didem BİLGİÇ)	Hıfzıssıhha Zehir Araş. Mrk.
31 Mart 1994	Folat ve Düzeylerini Etkileyen Faktörler (Uzm. Ecz. Terken BAYDAR)	H.Ü. Ecz. Fak. F. Toksikoloji ABD
21 Nisan 1994	İş Sağlığı Açısından Asbest (Dr. Handan UYSAL SABİR)	İşçi Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü
12 Mayıs 1994	Motorlu Taşıtlardan Kaynaklanan Hava Kirliliğinin Çevre ve Sağlık Üzerine Etkileri (Doç. Dr. Gülin GÜVENDİK)	G.Ü. Ecz. Fak. F. Toksikoloji ABD
2 Haziran 1994	Organik Çözücüler ve Nörotoksisite (Doç. Dr. Sema BURGAZ)	

Not: Seminerler Saat : 16.00'da başlamaktadır.

Günümüzde Karşılaşılan Bakteriyel Dirençliliğin Boyutları ve Toplum Sağlığı Yönünden Önemi

Başta: Sıfır 2'de

Aktarılabılır dirençlilik materyallerinin gen paketleri veya tren vagonları halinde dirençli olanlardan olmayan bakterilere aktarılabildiği ortaya konmuştur. Bu nedenle de belirtilen mekanizma ile dirençli hale gelen patojen bakteriler aynı zamanda farklı mekanizmalarla etkileyen veya oldukça farklı kimyasal gruplardan olan antibakteriyel ilaçlara karşı da geçerli olabilmektedir. Nitekim, çoğul dirençli *E. coli* suşları kullanılarak yapılan in vitro testlerde neomisine dirençli olanların ortalama % 15 oranında kanamisin ve paramomisine, tetrasiklinlere dirençli olan suşların % 84 oranında minosikline ve streptomisine dirençli olan suşların da % 50 dolayında spektinomisin için de geçerli olduğu anlaşılmıştır. Benzeri şekilde streptomisin, kloramfenikol, neomisin ve ampisiline dirençli *S. typhimurium* suşlarının spektinomisine ve neomisine dirençli aynı türden suşların da kanamisin ile paramomisine dirençli oldukları belirlenmiştir (20, 21). Belirtilen nedenlerle de yalnızca bakteriyel hastalıkların iyileştirici sağlığında kullanılan ya da sağtım alanına yeni sokulan ilaç çeşitlerinin bile beklenmedik şekilde etki kaybına uğrama riski oldukça yüksektir (2, 3, 4, 6, 19).

Çoğul dirençlilik olgularının geişmesine aracılık eden R-plazmid veya faktör tiplerinin çok sayıda fenotipe ayrıldığı ve dirençli bir *E.coli*'nin birden fazla antibakteriyel ilaca karşı direnç materyalini taşıyan farklı plazmid gruplarını içerdikleri anlaşılmıştır. Çoğul dirençlilik olgularında bakterilerin gerek temasta oldukları ve gerekse çapraz direnç gösterdikleri antibakteriyel ilaçları parçalayabilen enzim veya enzim çeşitlerini üretmekle kodlanmış plazmidleri taşımaları açıklanabilmektedir. Buna klasik bir örnek olarak fosforilaz enzimiyle kanamisini parçalayan bakterilerin neomisin ve puromisini de parçalamaları gösterilmektedir (10, 11, 12, 20).

Dirençli suşların seleksiyonu ve süreklilik kazanması:

Antibakteriyel ilaç dirençliliğinin epidemiyolojisine ilişkin olarak çeşitli ülkelerde gerçekleştirilmiş olan araştırma bulguları, özellikle koruyucu ve verim artırıcı seçenekler olmak üzere, hayvancılık sektöründe antibakteriyel ilaç kullanım boyutları ile evcil hayvanlardan izole edilen dirençli *E. coli* suşlarının sıklığı arasında sıkı bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır (10, 11, 17, 18, 22). Şöyle ki; normal yemlerle beslenen sığır ve domuz sürülerinden izole edilen bir veya daha fazla çeşitten antibakteriyel ilaç çeşidine dirençli *E. coli* suşu sıklığı % 80 boyutlarında bulunmuştur (12). Sindirim sisteminin normal mikroflorasını oluşturan *Salmonella* Türleri ve diğer koliform bakteri izolatlarında da benzeri dirençlilik olgularıyla karşılaşılmıştır (7, 11, 13, 15, 16).

Farklı türlerden bakterilerde gelişen dirençlilik kalıbı arasında belirgin bir ilişkinin bulunduğu dikkati çekmiştir (10). Nitekim, yemlerle birlikte verilen ve sindirim kanalından çok az emilen basitrasin ve neomisin gibi antibakteriyellere karşı *E. coli* suşlarının % 84'e varan boyutlarda dirençlilik gelişebilmesine karşın, klortetrasiklin ve sülfonamidler gibi fazlaca emilen antibakteriyellere karşı aynı bakteri türlerinde gelişen dirençli suş sıklığı % 38 dolayında bulunmuştur. Oysa daha seyrek sürelerle antibiyotik katkıları yemlerle beslenen sürülerde dirençli suşlarla karşılaşıma sıklığının % 19 dolayında kaldığı saptanmıştır (12).

Antibakteriyel ilaçların kullanılma seçenekleri ile besin değeri olan hayvanlarda beliren dirençli suşların rastlantı sıklığı ve sürekliliği arasında da anlamlı bir ilişkinin varlığı belirlenmiştir. Özellikle antibakteriyel ilaçların uygulama yolu ve verilme sürelerinin bakteriyel dirençlilik kalıbı üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır. Gerek akut mastitis olgularının sağtım ve gerekse laktasyon dönemi sonunda koruyucu amaçlarla kısa dönemli olarak kullanılan antibakteriyel ilaçların hayvanların sindirim sistemi ve barınma ortamlarında bulunan *E. coli* popülasyonlarında dirençli suşların gelişmesi üzerinde tümüyle etkisiz ve çok az etkili olduğu anlaşılmıştır (4, 6, 19).

Buna karşın, ağızdan yem veya su içerisinde çok kısa süreli ve düşük düzeylerde antibakteriyel ilaç verilmesi durumlarında bile sindirim sistemi mikroflorasında karşılaşılan dirençli suşların rastlantı sıklığında anlamlı artışlar ortaya çıkabilmektedir. Benzeri şekilde tetrasiklin grubu antibiyotik katkıları yemlerle beslenen besi sığır ve domuz sürülerinde antibakteriyel nitelikli olmayan nitrovin ve kuindoksin katkıları yemlerle beslenelere göre oldukça yüksek boyutlarda dirençli *E. coli* suşlarının ortaya çıktığı belirlenmiştir (10).

Hayvansal besinlerin dirençli patojen bakterilerle bulaşma riski ve boyutları:

Uzun süreli olarak koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla an-

tibakteriyel ilaç verilmiş hayvanlardan elde edilen et, süt ve yumurta gibi ürünler çoğul dirençli enterik patojen bakterilerin insanlara taşınması bakımından başlıca kaynak konumundadırlar. Bu yüzden özellikle et tipi piliçler çok ayrıcalıklı bir sorun oluşturmalar. Çünkü ticari et-tipi piliçlerin endüstriyel ölçekte yetiştirilme, hazırlanma ve pazarlanması aşamalarında sindirim sistemi içerikleriyle bulaşmalarının tümüyle önlenmesi hemen olanaksızdır. Belirtilen durum gerek anatomik yapılış nedeniyle bir bulaşmaya yol açmaksızın iç organların ayrılmamasından ve diğer taraftan da kesilmiş karkasların topluca temizlenmesi, dondurulması ve çözdürülmesi aşamalarında çok yönlü bulaşmaların kesinlikle önlenememesinden ileri gelir. Böyle piliçlerin pişirilmeğe hazır duruma getirilmiş karkaslarında büyük bir sıklıkla çoğul dirençli *E. coli* ve *salmonella* izolatlarına rastlanmıştır. Dolayısıyla, pekçok ülkede sıklıkla karşılaşılan subklinik veya klinik nitelikli toplu sindirim sistemi enfeksiyonlarının belirtilen nedenlerden kaynaklandığı dikkate alındığında, belirtilen seçeneklerle üretilmiş hayvansal besinlerin toplum sağlığı yönünden ne denli önem taşıdığı kolayca değerlendirilebilir (7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 20).

KAYNAKLAR

1. Akiba, T., Kaysama, K., Ishii, Y., Kumura, S. and Fukushiba, T. (1960): On the mechanism of the development of multiple drug resistant clones of shigella. *Jpn. J. Microbiol.*, 4: 219-221.
2. Bryan, L. E. (1988): General mechanism of resistance to antibiotic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 22, Suppl. A: 1-15.
3. Committee to Study the Human Health Effects of Subtherapeutic Antibiotic Use in Animal Use (1980): The Effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobial in animal feeds. ISBN: 0-309-03044-7, XVI, pp. 376.
4. Committee on Science and Technology: U.S. of House of Representatives (1984): Antibiotic resistance. 98th Congress, Second Session. Report No. 150: 139-188.
5. Cooke, E. M., Bredeen, A. L., Shooter, R. A. and O'Farrell, S. M. (1971): Antibiotic sensitivity of *E. coli* isolated from animal's food, hospital patients and normal people. *Lancet*, 2: 8-10.
6. F. D. A. Task Force (1972): Report to the commissioner of the Food and Drug Administration of the use of antibiotics in animal feed (P.D.A.). 73-6008, U.S. Food and Drug Admin. Rockville, Maryland.
7. Homburg, S. A., Osterholm, M. T., Senger, K. A. and Cohen, M. L. (1984): Drug resistant salmonella from animal's feed antimicrobials. *New England J. M.*, 311: 617-622.
8. Haber, W. G. (1971): The impact of antibiotics drug and their residues. *Adv. Vet. Sci. and Comp. Med.* 15: 101-131.
9. Jukes, T. H. (1973): Public Health significance of feeding low levels of antibiotics. *Adv. Appl. Microbiol.*, 16: 1-30.
10. Linton, A. H. (1977): Antibiotic resistance: The present situation reviewed. *Vet. Rec.* 100: 354-360.
11. Loken, K. I., Wagner, L. W. and Henke, C. L. (1971): Transmissible drug resistance in enterobacteriaceae isolated from calves given antibiotics. *Am. J. Vet. Res.*, 32: 1207-1212.
12. Mercer, H. D., Pocrull, D., Gaines, S., Wilson, S. and Bennett, J. V. (1971): Characteristics of antimicrobial resistant of *E. coli* from animals: Relationship to veterinary and management uses of antimicrobial agents. *Appl. Microbiol.* 22: 700-704.
13. Munro, I. C. and Morrison, A. B. (1970): Drug resistance in foods of animal origin: Their significance to man. *J. Ass. Off. Agric. Chem.*, 53: 211-218.
14. O'Brien, T. F., Hopkins, I. D., Gilioce, E. S. et. al. (1982): Molecular epidemiology of antibiotic resistance in *Salmonella* from animals and human being in the United States. *New England J. of Medicine*: 307: 1-6.
15. Siegel, D., Haber, W. G. and Enloe, F. (1974): The Cognizant non therapeutic use of antibacterial drugs in feed and drug resistance of gram-negative enteric flora of food producing animals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6: 697-701.
16. Siegel, D., Haber, W. G. and Oryndale, S. (1975): Human therapeutic and agricultural uses of antibacterial drugs and resistance of the enteric flora of human. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 8 (5): 538-543.
17. Smith, H. W. (1966): The incidence of infective drug resistance in strains of *E. coli* isolated from diseased human being and farm animals. *J. Hyg.*, 64: 465-474.
18. Smith, H. W. (1977): The Effect of the use of antibacterial drugs, particularly as food additives. On emergency of drug resistance strains of bacteria in animals. *N. Z. Vet. J.*, 15: 153-166.
19. Swann, M. M. (1969): Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Her Majesty's Stationary Office, London: 1-60.
20. Şanlı, Y., İzgür, M., Aydın, N., Akman, E. ve Baydar, E. (1987): Sağtım amaçlı antibiyotiklerin hayvan yetiştiriciliğinde verim artırıcı ve koruyucu amaçlarla kullanılması sonucu bakterilerde gelişen dirençlilik olgularının in vivo ve in vitro olarak deneysel mikroorganizmalarla araştırılması. *DOGA TÜ Vet. ve Hayv. Derg.* 11 (1): 72-85.
21. Şanlı, Y. (1987): Hayvan yetiştiriciliğinde kullanılan ilaçların ileri gelen besin kirlenmesi sorunları. *Türk Eczacılar Birliği Derg.*, 28: 21-27.
22. Walton, J. R. (1966): Infectious drug resistance in *E. coli* isolated from healthy farm animals. *Lancet*, 2: 1300-1302.



Derneğimizin Kurucu üyelerinden Prof. Dr. Nazım Özkazanç'ın emekliye ayrılması nedeniyle 18 Kasım 1993 Perşembe akşamı Ankara Üniversitesi Konuk Evinde onuruna yemekli bir toplantı düzenlenmiştir. 70'in üzerinde dernek üyesinin katıldığı gecede Prof. Dr. Nazım Özkazanç'a ayrıca bir plaket sunulmuştur.

DR. İBRAHİM ETEM ULAGAY İLAÇ FABRİKASI 1992 TOKSİKOLOJİ ÖDÜLÜ SAHİPLERİNE VERİLDİ

Dr. İbrahim Ulagay İlaç Fabrikası 1992 Toksikoloji ödülüne daha önce yapılan değerlendirme sonucunda K. Toker, N. K. Özer, A.S. Yalçın, S. Tüzüner, F.Y. Göğüs ve K. Emerk grubu ile F. Onat, B.C. Yeğen, R. Lawrence, A. Oktay ve Ş. Oktay grubunun çalışmaları değer bulunmuştu. Her iki gruba ödülleri 20 Kasım 1993 tarihinde İstanbul Sberaton Otelinde yapılan bir törenle sunuldu.

1993 YILI TÜBİTAK BİLİM ÖDÜLÜ SAHİBİ PROF. DR. MİRAL DİZDAROĞLU

1993 yılı TÜBİTAK Bilim, Hizmet ve Teşvik Ödülleri kazanan bilim adamları Temmuz ayı içinde bir basın toplantısı ile Kurum Başkanı Prof. Dr. Tosun Terzioğlu tarafından açıklandı. Bu bilim adamları arasında derneğimizin üyelerinden Prof. Dr. Miral Dizdaroğlu da vardı. Prof. Dr. Dizdaroğlu'na Bilim Ödülü "serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarının mekanizmasını açıklayan uluslararası düzeydeki üstün nitelikli çalışmaları" nedeniyle verildi. Geçtiğimiz Eylül ayında düzenlenen bir törenle ödüller sahiplerine sunuldu. Bu sayımızda sizlere Prof. Dr. Miral Dizdaroğlu'nu tanıtmayı amaçladık.

1945 yılında Dört Yol'da doğan Dr. DİZDAROĞLU, 1967 yılında Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü'nden mezun olmuştur. Dr. DİZDAROĞLU, Karlsruhe (Almanya) Üniversitesi'nden 1971'de aldığı doktora derecesinin ardından 1976'da Doçentliğe yükselmiştir.

1968-1971 yılları arasında Almanya'nın Karlsruhe kentindeki Kerforschungszentrum'da (Nükleer Araştırma Merkezi), 1971-1978 yılları arasında Max-Planck Enstitüsü'nde (Mülheim a.d. Ruhr), 1978-1980 yılları arasında US Army Natick Research and Development Command'de (Massachusetts, USA) ve 1980-1986 yılları arasında University of Maryland'da (USA) görev yapan Dr. DİZDAROĞLU aynı üniversitede 1991 yılında profesörlüğe yükselmiştir. Halen 1986 yılından bu yana çalıştığı National Institute of Standards and Technology'de (Maryland, USA) görev yapmaktadır.

American Chemical Society'nin 1989 Hillebrand Ödülü sahibi olan Prof. Dr. DİZDAROĞLU, "American Chemical Society", "Radiation Research Society (USA)", "International Society for Free Radical Research" ile "Türk Toksikoloji Derneği" üyesidir.

Prof. Dr. Miral DİZDAROĞLU'nun Uluslararası Science Citation Index'te taranan hakemli dergilerde çıkmış 94 yayını vardır ve bu yayınlara 1992 yılı sonu itibarıyla 1725 atıf yapılmıştır.

ÜYELERİMİZE 1993 YILI SEDAT SİMAVİ VAKFI SAĞLIK BİLİMLERİ ÖDÜLÜ

Derneğimize üyelerinden Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN ve Uzm. Ecz. Tülay ÇOBAN ile Orta Doğu Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Mesude İŞCAN'dan oluşan grup 1993 yılı Sedat Simavi Vakfı Sağlık Bilimleri Ödülü'nü almıştır. Kendilerine ödülleri 9 Aralık 1993 tarihinde İstanbul Cemal Reşit Rey Konser Salonunda yapılan bir törenle verilmiştir. Arkadaşlarımızı kutlar, başarılarının devanım dileriz.

Yeni yılda
başarı, mutluluk ve
eslenlikler dileriz.



Bülten Yayın Kurulu

Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN
Dr. Ali BİLGİLİ
Uzm. Ecz. Berran YÜCESOY
Uzm. Ecz. Terken BAYDAR

Bültende yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.

Bülten, ücretsiz olarak Türk Toksikoloji Derneği üyelerine gönderilir.

Şafak Matbaacılık
Tel : 229 57 84 ANKARA