



**Bolu İlinde Bulunan Ticari ve Damızlık Broiler İşletmelerinde
Antibakteriyel İlaçlar için Farmakovijilans Taraması**

Hüsamettin EKİCİ¹, Asiye DAKMAN², Seda EKİCİ², Mustafa ÇOŞAR², Metin GÜLEÇ²

¹Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Kırıkkale-TÜRKİYE

²T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Ankara-TÜRKİYE

Özet: Bu çalışmada hazırlanan farmakovijilans anketinde bakteriyel hastalıkların ticari broiler ve damızlık broiler işletmelerinde görülme sıklığına, antibakteriyel ilaç kullanımından önce antibiyogram yaptırma ve bunların tedaviye yanıt verme durumu ile farmakovijilans bildirimini gibi bazı sorular yöneltilmiştir. Bu amaçla oluşturulan formlar Bolu ilinde ticari broiler kanatlı sektöründe çalışan 110 adet veteriner hekim (10 adet ticari işletmede) ve 14 adet damızlık broiler sektöründe çalışan veteriner hekimlere (4 adet damızlık işletmede) doğrudan ulaştırılmıştır. Anket çalışması sonucuna göre; işletmelerin son bir yıl içerisinde %92.8'unda (13 adet işletmede) bakteriyel kaynaklı hastalıklar görüldüğü, hastalık vakalarının %70.16'sında (87/124) antibiyogram yapılmadan antibakteriyel ilaç kullanıldığı, antibiyogram yapılmadan ilaç kullanılması durumunda yaklaşık %58.6'sının bazen tedaviye yanıt aldığı, ilaç seçiminde ticari kanatlı sektöründe çalışan veteriner hekimlerin uygulanabilirliğe, damızlık işletmelerde ise edinilebilirliğe önem verdikleri saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel ilaç, broiler, farmakovijilans

**Pharmacovigilance Screening for Antibacterial Drugs in Commercial and
Breeding Broiler Enterprises in Bolu Province**

Summary: Pharmacovigilance survey prepared in this study included the incidence of bacterial diseases, status of performing antibiogram before using the antibacterial drugs and responsiveness to treatment with their pharmacovigilance notification as well as some questions were asked. Forms created for this purpose were delivered directly to 110 veterinarian working in commercial broiler enterprises (10 enterprises), and to 14 veterinarian working in breeding broiler enterprises (4 enterprises) in Bolu Province. According to the survey results, 92.8% (13 enterprises) of businesses in the last year experienced diseases of bacterial origin; and 70.16% (87/124) of cases with diseases used antibacterial drug without antibiogram. Those using drug without antibiogram received a response from approximately 58.6%. Veterinarian working in commercial broiler enterprises emphasis applicability in drug selection has been found and Veterinarian working in breeding broiler enterprises emphasis easy access in drug selection has been found

Key Words: Antibacterial drug, broiler, pharmacovigilance

Giriş

Farmakolojinin ilaçların güvenliği ve güvenilirliği konusunda çoğu zaman birbirinin içine geçmiş şekilde hizmet sunan iki önemli alanı bulunmaktadır. Bunlardan birisi farmakovijilans, diğeri ise farmakoepidemiyojodir (1,7). Farmakovijilans daha çok işleyiş sistemi, farmakoepidemiyojio ise materyal metot odaklıdır. Ancak bu iki disiplinin her ikisi de ağırlıklı olarak pazarlama sonrası ilaç zehirliliği konusu ile ilgilenmektedir (4,12,16).

Farmakoepidemiyojio, ilaçla ilgili kullanım ve diğer bazı gelişmelerin toplumsal düzeyde, gerçek yaşam koşulları altında araştırılması için epidemiyojiojik yöntemlerden yararlanan bir disiplindir (2,3). Farmakovijilans ise ilaç ve kimyasal maddelerden, hastaların ilacın amacına uygun faydalar temin etmeleri için, üretimden pazarlamaya, ilacın hastalarda oluşturduğu istenmeyen etkilerini ortaya çıkarmaya ve bunların ortadan kaldırılması için faaliyet göstermeye kadar varan çalışmaları kapsayan bir sistemdir. İlaçlardan kaynaklanan kötü olaylardan sonra, ters ilaç tepkimeleri, yetkilileri harekete geçirmiş; bunun sonucu olarak da her ülkede bu konu ile ilgili çalışmalar başlatılmış, hukuki zemin oluşturulmuştur (3,4,21).

Fizyolojik fonksiyonların modifikasyonu, hastalıkların profilaksisi, teşhisi veya tedavisi için hayvanlarda ilaçların normal dozlarda kullanılması sonucun-

Geliş Tarihi/Submission Date : 20.12.2013

Kabul Tarihi/Accepted Date : 04.06.2014

* Bu çalışma, Elazığ'da 11-14 Eylül 2013 tarihinde gerçekleştirilen IV. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

da da istenmeyen ve tehlikeli sonuçlar meydana gelebilmektedir (4,20,22). Bu nedenle veteriner farmakovijilans, hayvanlarda normal dozlarında kullanılan bir veteriner tıbbi ürününün, güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanması, ilaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerin saptanması, tanınması, araştırılması, kaydedilmesi, duyurulması ve gerekli önlemlerin alınmasını, insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkilerinin incelenmesini kapsayan bir çalışma disiplini olarak tanımlanmaktadır (4,6,22).

Dünyada her geçen gün besin ve protein ihtiyacı nüfusa paralel artmaktadır (4). Bu noktada düşük maliyetli protein ihtiyacını gidermekte, kanatlı sektörü önemli bir paya sahiptir. Sektördeki mevcut beyaz et arzı büyük oranda piyasadaki Broiler işletmeleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. İşletmelerinin bu üretimi gerçekleştirmeleri belli maliyetler karşılığında olmaktadır (5,13,14).

Broiler işletmelerinin ilaç giderleri arasında önemli paya sahip antibakteriyel ve türevi ilaçlar, tüm dünyada ve Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de etlik piliç yemlerinde kullanılmaktadır (3,4). Ülkemizde kullanımına izin verilen antibakteriyellere ilişkin yönetmelik, bu konuda AB tarafından uygulanan yönetmeliğin düzenlenerek ülkemize uyarlanmış şeklindedir. Antibakteriyel kullanımının temel amacı, etlik piliçleri ve tüketicisi olan insanları hastalık risklerine karşı korumaktır. İlgili yönetmeliklerle kullanımına izin verilen antibakteriyeller hayvanların ince bağırsaklarından emilmemekte yaşam süresi içerisinde dışkı ile ete geçmeden vücuttan atılmaktadır (15,17,18).

Ancak bilinçsiz kullanılan antibakteriyellerin neden olduğu antibakteriyel dirençliliği başta olmak üzere çeşitli sorunlar, önemli ekonomik kayıpları beraberinde getirmektedir (6).

Bu araştırma kapsamında Bolu ili'nde kanatlı sektöründe çalışan veteriner hekimlere kanatlı işletmelerinde antibakteriyel kullanımına ilişkin anket uygulanarak, farmakovijilans kavramına dikkat çekilmiş ve antibakteriyellerin bilinçli bir şekilde kullanılmasının önemi vurgulanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2012 yılında Bolu ili'nde kanatlı sektöründe çalışan 124 adet veteriner hekime farmakovijilans anketi uygulandı. Hazırlanan anketlerde veteriner hekimlere; kişisel bilgileri, sorumlu oldukları işletmelerde herhangi bir bakteriyel enfeksiyonla karşılaştıklarında antibiyogram yaptırıp yaptırmadıkları, antibakteriyel seçiminde nelere dikkat ettikleri, antibakteriyel kullanırken karşılaştıkları zorluklar (doz, ilacın çözünmesi vb.), tedavide başarılı olup olmadıkları, en fazla kullandıkları antibakteriyellerin isimleri, ilaç kullanmadan önce prospektüslerini okuyup okumadıkları, antibakteriyel ilaç kullanırken prospektüste belirtilmeyen veya saha uygulamasında prospektüste belirtilen orandan daha fazla oluşan yan etki olup olmadığı ve son bir yılda karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonların isimleri sorulmuştur.

Bulgular

Yapılan bu çalışmayla işletmelerin son bir yıl içerisinde yaklaşık %92.8'unda (13 adet işletmede) bakteriyel kaynaklı hastalıklar görülmüştür (Tablo1). Anketlere göre ticari kanatlı sektöründe çalışan veteriner hekimlerin ilaç seçiminde uygulanabilirliğe, damızlık işletmelerde ise edinilebilirliğe önem verdikleri saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. İşletme tiplerine göre karşılaşılan enfeksiyonlar

Enfeksiyon	İşletme Tipi	
	Ticari broiler (n: 110)	Damızlık broiler (n: 14)
E. coli enf.	60 (%54.5)	-
Solunum yolu enf.	39 (%35.5)	-
Omphalitis	8 (%7.3)	-
Enfeksiyon görülmedi	3 (%2.7)	-
Genel Bakteriyel enf.	-	7 (%50)
Salmonella C grubu	-	3 (%21.4)
Stafilokok enf.	-	3 (%21.4)
Mycoplasma synovia'nın (MS)	-	1 (%7.2)

Tablo 2. İşletme tipine göre antibakteriyel ilaç seçiminde öncelikler.

Antibiyotik Seçim	İşletme Tipi	
	Ticari broiler	Damızlık broiler
Edinebilme	11	7
Fiyat	29	0
Tecrübe	30	4
Uygulanabilirlik	40	3

Tablo 3. Ticari ve damızlık broiler işletmelerinde antibiyogram yaptırıp yaptırmamalarına göre tedavi durumu.

İşletme Tipi	Antibiyogram	Tedavide Başarı			
		Bazen	Evet	Hayır	Toplam
Ticari (n: 110)	Yaptıranlar	0	21 (%19.1)	2 (%1.8)	23 (%20.9)
	Yaptırmayanlar	36 (%32.7)	51 (%46.4)	0	87 (%79.1)
Damızlık (n: 14)	Yaptıranlar	0	6 (%42.9)	8 (%57.1)	14 (%100)
	Yaptırmayanlar	0	0	0	0

Tablo 4. Ticari ve damızlık broiler işletmelerinde prospektüs okuyup okumamalarına göre tedavi durumu.

İşletme Tipi	Prospektüs okuma	Tedavide Başarı			
		Bazen	Evet	Hayır	Toplam
Ticari (n: 110)	Evet	36 (%32.7)	51 (%46.4)	2 (%1.8)	89 (%80.9)
	Hayır	0	21 (%19.1)	0	21 (%19.1)
Damızlık (n: 14)	Evet	6 (%42.9)	8 (%57.1)	0	14 (%100)
	Hayır	0	0	0	0

Tablo 5. Ticari ve damızlık broiler işletmelerinde farmakovijilans bildirimi.

İşletme Tipi	Antibiyogram	Prospektüste belirtilmeyen durumlar				Toplam
		Belirtilen dozdan daha fazla kullanmak	Etkisiz	İlacın çözünmemesi	Herhangi bir olumsuz durumla karşılaşılmadı	
Ticari (n: 110)	Yaptıranlar	0	2 (%1.8)	0	21 (%19.1)	23 (%20.9)
	Yaptırmayanlar	23 (%20.9)	3 (%2.7)	10 (%9.1)	51 (%46.4)	87 (%79.1)
Damızlık (n: 14)	Yaptıranlar	6 (%42.9)	0	0	8 (%57.1)	14 (%100)
	Yaptırmayanlar	0	0	0	0	0

Her iki işletmede de karşılaşılan hastalık vakalarının %70.16'sında (87/124) antibiyogram yapılmadan antibakteriyel ilaç kullanıldığı tespit edilmiştir. Antibiyogram yapılmadan ilaç kullanılması durumunda ticari broiler işletmelerinde %46.4'ünün tedaviye yanıt aldığı, antibiyogram yaptırarak ilaç kullanılması durumunda ise ticari broiler işletmelerinde %19.1'inin, damızlık broiler işletmelerinin %42.9'nun tedaviye yanıt aldığı anlaşılmıştır (Tablo 3).

Anketlerden elde edilen verilere göre ticari broiler işletmelerinde çalışan veteriner hekimlerin %80.9'u prospektüsleri okuyarak ilaçları kullandığı, damızlık broiler işletmelerinde çalışan veteriner hekimlerin tamamının ise prospektüsleri okuyarak ilaçları kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 4).

Ticari broiler işletmelerinde çalışan veteriner hekimlerden %34.5'inin, damızlık broiler işletmelerinde çalışan veteriner hekimlerden %42.9'unun ilaçların prospektüsünde belirtilmeyen bir olumsuzlukla karşılaştığı belirlenmiştir (Tablo 5).

Tartışma ve Sonuç

Ülkemizde veteriner alanda farmakovijilans çalışmaları son zamanlarda Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından düzenlenmeye başlanmıştır. Ancak sorumluluk hala ruhsat sahibindedir.

Yapılan çalışma ile ticari broiler işletmelerinde en fazla *Escherichia coli* (*E.coli*) enfeksiyonları görülmüştür. Bunu sırasıyla solunum yolu enfeksiyonları ve omphalitis izlemektedir. Anket uygulanan (110 kişi) veteriner hekimlerin %79.1'i antibiyogram yaptırmadığını ifade etmişlerdir. Veteriner hekimler ilaç seçerken genelde ilaçların edinilebilmesine fiyatına, uygulanabilirliğine ve kendi tecrübelerine güvendiklerini ifade etmektedirler. Veteriner hekimlerin %65.5'i uyguladıkları tedaviye yanıt aldıklarını belirtmişlerdir.

Damızlık broiler işletmelerindeki veteriner hekimlerin (14 kişi) tamamı antibiyogram yaptırdıklarını ama genelde antibakteriyellerin uygulanabilirliği, tecrübelerine ve ilaçların edinilebilmesine dikkat ettiklerini belirtmişlerdir. İşletmelerin %50'sinde genel bakteriyel enfeksiyonların görüldüğünü ifade etmişlerdir.

Veteriner hekimliğinde farmakovijilans kavramı üzerinde ülkemizde yapılan çalışmaların sayısı son derece sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada en fazla ters ilaç reaksiyonuna vitamin-mineral grubunun neden olduğunu belirtilmiş, anafilaksi ve enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonların ise en fazla bildirilen ters ilaç reaksiyonu olduğu ifade edilmiştir (3).

Anketlerden elde edilen verilere göre; ticari broiler işletmelerinde antibiyogram yaptırmadan antibakteriyel ilaç kullanan veteriner hekimlerin %20.9'u prospektüsünde belirtilen dozdan daha fazla miktarda ilaç kullandıklarını ve %9.1'i ise kullandıkları antibakteriyel ilaçlarını içme sularına kattıklarında tam çözünmediğini ifade etmişlerdir. Ekici ve Yarsan (4)'da kanatlı sektöründe kullanılan florfenikol içeren preparatların hayvanların içme sularına katıldığında tam olarak çözünmediğini ve su üzerinde ilaç partiküllerinin yüzdüğünü ifade etmişlerdir.

Anketlerde ticari broiler işletmelerindeki aksine damızlık broiler işletmelerinde antibiyogram yaptırmadan antibiyogram kullanan veteriner hekimlerin herhangi bir olumsuzlukla karşılaşmadıkları ifade edilmiştir.

Antibakteriyellerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları genelde ikinci sırada yer almaktadır (3). Giguere (9) özellikle oksitetrasiklinin uzun etkili formunda lokal reaksiyonların oluştuğunu bildirmiştir. Diğer hayvanlarda olduğu gibi sığırlarda oksitetrasiklin uygulaması sonrasında solunum depresyonu, kollaps, ölüm ve lokal reaksiyonların geliştiği rapor edilmiştir (19). Makrolidlerin lokal uygulaması sonrasında uygulama yerinde lokal reaksiyonlar ve kusma, ishal, sancı gibi istenmeyen reaksiyonlara neden olabileceği ifade edilmektedir (10). Gross (11) albendazolun aşırı duyarlılık reaksiyonları yanında ishal, ateş, kaşıntı, kıl dökülmesi ve sinirsel bozukluklara neden olabileceğini yaptığı çalışmayla ifade etmiştir. Frana ve ark. (8) aşırı duyarlılık reaksiyonları ve lokal reaksiyonların en fazla rapor edilen ters ilaç reaksiyonları olduğunu bildirmiştir.

EMA (5)'nin yayınladığı bir raporda, 2010 yılında 143000 hasta kanatlı hayvan rapor edildiği belirtilmiştir. Bu hayvanların tamamının hastalıktan etkilendiği ve tümüyle ilgili de iki acil rapor bildirimini yapıldığı vurgulanmıştır. Aynı zamanda bu raporda veteriner farmakovijilans ile ilgili 2010 yılına kadar 50000'den daha fazla ters olay bildirimini raporlandığı ifade edilmiştir.

Sonuç olarak; kanatlı işletmelerinde çalışan veteriner hekimler genelde antibiyogram yaptırmadan ilaç seçimine yönelmektedirler. İşletmelerde karşılaşılan hastalıkların tedavisinden kullanılan antibakteriyeller için ticari kanatlı sektöründe çalışan veteriner hekimler uygulanabilirliğe, damızlık işletmelerde ise edinilebilirliğe önem verdikleri dikkate alındığında yapılan tedavilerin başarılı olması da düşünülmektedir. Bununla beraber zamanla kullanılan antibakteriyellere de direnç gelişeceği göz ardı edilmemelidir. Bu yüzden, hedef kanatlı sektörün-

deki çalışan veteriner hekimlere farmakovijilans eğitimi verilerek antibakteriyel ilaç kullanımındaki aksaklıklar tespit edilebilir. Bu aksaklıkların tespit edilmesiyle antibakteriyel ilaçların piyasaya sunulmasından sonra oluşabilecek risk, yarar ve zarar durumu toplumsal düzeyde en uygun hale getirilebilir. Piyasadaki ilaçların güvenilirliği takip edilerek, bilinçsiz antibakteriyel ilaç kullanımından kaynaklanabilecek dirençli bakterilerin oluşumunun engellenmesine yardımcı olunabilir. Bu sayede işletmelerin ekonomik kayıpları da azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Akıcı A, Oktay S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf* 2007; 2(1): 65-9.
2. Aydıncarhaliloğlu D. Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliğinin izlenmesi ve değerlendirilmesi hakkında yönetmelik, beşeri tıbbi ürün ruhsatı sahipleri için farmakovijilans kılavuzu neler getiriyor? *İKU* 2006; 14: 11-5.
3. Doğan F. Veteriner Hekimliğinde Farmakovijilans Taraması. Doktora Tezi. Selçuk Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Programı. Konya-Türkiye, 2009.
4. Ekici H, Yarsan E. Effect of different conservation conditions on the active compounds and pharmacovigilance screening of different florfenicol preparations. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19(2): 277-81.
5. EMA. Public bulletin-Veterinary pharmacovigilance 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500102583.pdf; Erişim Tarihi: 17.08.2013.
6. European Commission. Amendment Of Commission Regulation (Ec) No 658/2007 Concerning financial penalties for infringements committed by marketing authorisation holders of centrally authorised medicinal products. http://ec.europa.eu/health/documents/latest_news/publ_consult_2011_03_10.pdf; Erişim Tarihi: 10.08.2013.
7. Farmakovijilans Derneği. Farmakovijilans Denetim Kılavuzu. <http://www.farmakovijilansderneği.org/icerik.php?id=53>; Erişim Tarihi: 10.08.2013
8. Frana TS, Elsken LA, Karli SA. Summary of adverse event reports for veterinary biologic products received by the USDA from 1999 through 2005. *JAVMA* 2006; 229(7): 1100-2.
9. Giguere S. Tetracyclines and glycolylines. Giguere S. Prescott J. Baggot JD. Walker RD. Dowling PM. eds. In: *Antimicrobial Therapy*. UK: Blackwell, 2006; pp. 204-31.
10. Giguere S. Macrolides, azalides, and ketolies. Giguere S. Prescott J. Baggot JD. Walker RD. Dowling PM. eds. In: *Antimicrobial Therapy*, UK: Blackwell, 2006; pp. 191-240,
11. Gross U. Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol* 2003; 90(1): 14-8.
12. İskit AB. İlaçlarla yapılan gözlemsel (farmakoepidemiolojik) çalışmalar kılavuzu. *İKU Dergisi* 2008; 20: 25-33.
13. Müntener CR, Gassner B, Demuth DC, Althaus FR, Zwahlen R. Pharmacovigilance for veterinary drugs in Switzerland. *Schweiz Arch Tierh* 2004; 146(11): 499-505.
14. Müntener CR, Bruckner L, Gassner B, Demuth DC, Althaus FR, Zwahlen R. Reported adverse reactions of veterinary drugs and vaccines in 2005. *Schweiz Arch Tierh* 2007; 149(2): 57-63.
15. Naidoo V, Sykes R. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2003 - February 2004). *J S Afr Vet Assoc* 2005; 76(1): 49-52.
16. Resmi Gazete. Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliğinin izlenmesi ve değerlendirilmesi hakkında yönetmelik. <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/03/20050322.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/03/20050322.htm>; Erişim Tarihi: 10.08.2013.
17. WHO 2002. Safety Monitoring of medicinal products: The importance of pharmacovigilance. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>; Erişim Tarihi: 17.06.2013.
18. WHO 2000. Safety Monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. <http://apps.who.int/medicine/docs/en/d/Jh2934e/4.html>; Erişim tarihi: 03.02.2013.

19. Tjalve H. Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995. *Vet Pharmacol Therap* 1997; 20(2): 105-10.
20. Woodward KN. Veterinary pharmacovigilance. Part 4. adverse reactions in humans to veterinary medicinal products. *J Vet Pharmacol Therap* 2005; 28(2): 185-201.
21. Woodward KN. Veterinary pharmacovigilance. Part 6. predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies. *J Vet Pharmacol Therap* 2005; 28(2): 213-31.
22. Woodward KN. *Veterinary pharmacovigilance: adverse Reactions to Veterinary Medical Products*. First Edition. United Kingdom: A John Wiley & Sons, 2009; p.755.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ
Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
KIRIKKALE
Tel: 0 318 3574242/3356
E-posta: hekici@kku.edu.tr