

Drug Residues in Animal Foods and Consumer Safety

Sezai Kaya
Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Pharmacology and Toxicology. Ankara, Turkey
E-mail: skaya@veterinary.ankara.edu.tr

Abstract

Following the usage of veterinary drugs to prevent or treat diseases in animals, or growth promoters in food-producing animals, drug residues may be resulted in edible tissues (such as meat, liver, and kidney) and products (such as milk, eggs, honey). Drug residues in animal foods are public health and economic respect. Especially, long action drug formulations give rise higher residues in animal foods. Gentamicin, neomycin, oxytetracycline, penicillin G, streptomycin, tildipirosin and tilmicosin are the most antibiotics found in animal foods. Prevention of drug residues in food-producing animals is the responsibility of governmental authority, veterinarians, food and drug producers and marketing firms. For preventing of drug residues in animal foods, governmental authority has been established withdrawal times, maximal residue levels, authorised drugs for usage in food-producing animals, residue control and monitoring programme.

Key words: Animal foods, drug, residue, consumer safety.

Hayvansal Gıdalarda İlaç Kalıntıları ve Tüketici Sağlığı

Özet

Hayvanlarda hastalıkların sağaltımı veya önlenmesi için kullanılmalarını takiben, yenilebilir doku ve organlarda ilaç kalıntıları bulunabilir. Gıda elde edilen hayvanlarda büyüme faktörlerinin kullanılması da kalıntılara yol açabilir. Hayvansal gıdalardaki ilaç kalıntıları halk sağlığı ve ekonomik yönden önemlidir. Özellikle uzun etkili ilaç formülasyonları ile vücuttaki yarı ömrü bazı ilaçlar (gentamisin, neomisin, oksitetrasiklin, penisilin G, streptomisin, tildipirosin, tilmikosin gibi) gıdalarda kalıntıya sebep olurlar. Gıdalarda ilaç kalıntılarının önlenmesi; yetkili kurum, veteriner hekimler, yetiştiriciler, ilaç firmaları, gıda üreticilerinin sorumluluğundadır. Buna göre de; yetkili kurumlar kalıntı izleme planı yapar ve uygularlar.

Anahtar sözcükler: Hayvansal gıda, ilaç, kalıntı, tüketici sağlığı.

Giriş

Hayvanlarda hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi, gelişmenin hızlandırılması, verim ve yemden yararlanmanın artırılması ve beslenmenin desteklenmesi amacıyla çok sayıda ilaç, hormon, vitamin, mineral ve benzeri maddeler kullanılmaktadır. Öyle ki, hangi amaçla yetiştirilirse yetiştirilsin, özellikle etçi civciv ve piliçler olmak üzere, hayvanların hemen tamamı yaşamları süresince bir veya birkaç ilaca yine bir ya da birkaç kez maruz kalırlar (Gustafson 1986, Kaya 1984). Özellikle antibiyotikler olmak üzere, kemoterapötiklerin kullanılması ile, geçmişte hayvanlarda önemli telefât ve ekonomik kayba yol açmış olan birçok hastalık bugün daha ortaya çıkmadan engellenebilmektedir.

Etçi piliçlerde olduğu gibi, hayvanlardan bazıları son derece kısa süreli (6-7 hafta) olan yaşamlarını tümüyle ilaçlı olarak geçirmektedirler. Ama, 1950'li yıllardan itibaren, özellikle gelişmenin hızlandırılması amacıyla, büyüme faktörlerinin (bakteri, protozoa gibi mikroorganizmalara etkili olanlar olmak üzere) yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmasıyla, yararlı etkileri yanında, başlıcasını duyarlı bakteri, protozoa, iç ve dış parazit türleri arasında dirençli suşların ortaya çıkmasıyla kendisini gösteren birçok sorunla karşılaşmıştır (Guest ve Paige 1991, Sogaard 1976).

Gerek hayvanlar ve gerekse bitkiler veya tarım ürünleri ile bunların çevresinde kullanılan ilaç ve kimyasal maddelerin birçoğu uygulandıkları alanlarda ve canlıların vücudunda kısmen parçalanarak etkisiz veya zararsız hale gelirken ve/veya getirilirken, bazıları (organik klorlu insektisitler, poliklorobifeniller, polibromobifeniller, metaller, bazı mantar ilaçları gibi) da son derece yavaş ayrışmaları dolayısıyla, bunlarda giderek birikirler; böylece, gıda zincirine girerek, nihai tüketici durumundaki insanlara kadar ulaşırlar. Gıdalarda bulunan ilaç kalıntılarının tüketicilerde (insan, hayvan gibi) aşağıdaki etkilere yol açabileceği kabul edilir (Anon 2018b, Hays 1986, Nouws 1981, Kaya ve Ünsal 2013, Roche 1991, Sundloff 1993).

- Hafif alerjiden başlayarak, çeşitli doku ve organlarda hasara ve anafilaktik şoktan ölüme kadar değişen şiddette zehirlenmelere ve etkiler (teratojenik, mutajenik, karsinojenik etkiler gibi).
- Cinsiyet özellikleri ve davranışlarında değişiklikler (dişilerde erkeksi, erkeklerde dişimsi davranış, belirti ve özelliklerin ortaya çıkması gibi).
- Bakteri, parazit, protozoa gibi zararlı mikroorganizmalarda dirençli suşların ortaya çıkması, böylece ilaçların sağaltıcı ve koruyucu etkilerinin azalması, kullanım ömrünün kısalması.
- Özellikle yoğurt, peynir ve sucuk imalatı olmak üzere, gıda endüstrisinde üretim hatalarının ortaya çıkması.
- Tüketicilerde sindirim kanalındaki bakteri topluluğunun değişmesi ile sindirimin bozulması.

Gıda değeri olan hayvanlarda ilaç/ lar kullanıldığı sürece, bunlardan sağlanan et, süt, yumurta, bal gibi gıdalarda ilaç kalıntılarının bulunması güncelliğini koruyacaktır. Bu durumda hedef, veteriner hekimliği ilaçları hayvanlarda bilinçli ve kontrollü kullanılarak, hayvan kaynaklı gıda maddelerinin ilaç kalıntılarıyla kirlenme tehlikesi ve boyutunun en aza indirilmesi olmalıdır. Gıdalardaki ilaç kalıntılarında karşı tüketici sağlığının etkin biçimde korunabilmesi ve gıda güvenliğinin sağlanabilmesi için her çeşit hayvansal gıdada bulunacak ilaç kalıntısı çeşitleri ve kirlenme düzeylerinin sınırlandırılması son derece önem taşır.

Ülkemizde veteriner ilaçları ile ilgili yetkili kurum Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü'dür. Bakanlık tarafından bugüne kadar ruhsat veriler veteriner tıbbi ürün sayısı 2000'den fazladır. Ruhsatlı tıbbi ürünlerden; etkin madde ve ilaç grubu olarak antibiyotikler 70 dolayında etkin madde, 950 dolayında tıbbi ürün, antelmintikler 25 dolayında etkin madde, 320 dolayında tıbbi ürün, insektisitler 25 dolayında etkin madde, 150 dolayında tıbbi ürün, ağrı kesici-ateş düşürücüler 10 dolayında etkin madde, 100 dolayında tıbbi ürünle en fazla bulunanlardır (Anon 2018a, Yarsan, 2018). Bu makale kapsamında; çeşitli amaçlarla veteriner hekimliği ilaçlarının kullanılmasından ileri gelebilecek hayvansal gıdaların kirlenme (ilaç kalıntılarının) sebepleri, olabilecek kirliliklerin tüketici yönünden değerlendirilmesi, ilaç kalıntılarıyla bulaşık gıdaların tüketiciye ulaşması veya yansımalarının engellenmesi amacıyla dikkate alınan başlıca bilimsel ve yasal kontrol ölçütleri ile ülkemizdeki mevcut durum hakkında kısa bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

İlaç kullanımının amaçları ve sonuçları

Veteriner ilaçları hayvanlarda; hastalıkların tedavisi ve hafifletilmesi, hastalıklardan korunulması ve önlenmesi, gelişmenin hızlandırılması ve verimin artırılması, gıda kalitesinin iyileştirilmesi gibi amaçlar için kullanılırlar. Bu amaçlarla kullanılırken de; birçok ilacın hastada doku ve organlar için zararlı etkileri olabilir, ilaçlar bağışıklık sistemini baskılayabilir veya uyarabilir, bakteri, protozoa, böcek gibi hedef canlılarda ilaca dirençli suşlar ortaya çıkabilir, gıda değeri olan hayvanlardan elde edilen gıda maddelerinde (et, süt, bal, yumurta gibi) kalıntılara yol açabilir. Bunlardan özellikle ilaç kalıntıları; tüketicilerde (insan gibi) doğrudan zararlı etkilere, ruhsal durum ve psikolojik doyum sorunlarına, gıdalarda üretim hatalarına yol açabilir (Anon 2018a, Kaya ve Ünsal 2013).

Bazı terimler ve tanımlar

Hayvansal kaynaklı gıdalarda ilaç kalıntıları durumu işlenirden konunun daha iyi anlaşılması için bazı terimler/tanımlar (kalıntı, etkisiz miktar, kabul edilebilir günlük alım, güvenli miktar, güven faktörü gibi) ile ilgili tanımlamalar yapılır; bunlar, aslında konunun alfabeti gibidir.

Kalıntı: Hayvanlarda hastalıkların sağaltımı, önlenmesi ve kontrolü ile gelişmenin hızlandırılması amacıyla doğrudan veya dolaylı olarak (yem ya da suya katılarak uygulanan) ilaç ve diğer maddelerin kullanılmalarını takiben gıda değeri taşıyan hayvanların doku ve organları ile bunlardan elde edilen

gıdalarda biriken veya depolanan madde (değişmemiş, metabolitleri, parçalanma ürünleri, serbest veya bağlı) kalıntı olarak tanımlanır; doku ve organlarda güvenli miktarın (bulunmasına izin verilen en fazla miktar) üzerindeki tüm kalıntılar tüketiciler için tehlikeli kabul edilirler (Kaya ve Ünsal 2013, Kaya ve Baydan 1999).

Etkisiz miktar: Bir ilaç veya kimyasal maddenin hedef yapı (doku, organ gibi) ya da biyolojik sistemlerde herhangi bir uyarı veya etki oluşturalabilmesi için bir uyarı eşik değeri vardır; bunun altındaki miktarlarda etkiye yol açılmaz; bu terim etkisiz miktar, görülebilir etkiye yol açmayan en küçük miktar veya düzey diye bilinir. Yani, bir ilaç, kimyasal madde veya biyolojik maddenin bir etkiyi veya uyarıyı başlatabilmesi ve bunu sürdürülebilmesi için ortamda belli miktarda ve süre ile bulunması gerekir. Bir ilaç veya maddenin etkisiz miktarı terimi; insan ve hayvanlarda zararlı bir etkiye yol açmayan, vücutta fizyolojik veya biyokimyasal olayların hızını ve seyrini etkilemeyen veya değiştirmeyen, gelişme hızı, organ ya da doku ağırlıklarında değişikliklere yol açmayan, hücrelerde enzimatik etkinliği değiştirmeyen ve yapısal bozukluklara sebep olmayan miktarını ifade eder (Kaya ve Ünsal 2013).

Kabul edilebilir günlük alım (KGA): Bu terim gıdalarda kalıntı halinde bulunan bir ilaç veya kimyasal maddenin, tüketicilerin sağlığı üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmaksızın, ömür boyunca ve günlük olarak alınabilir miktarını ifade eder; birimi $\mu\text{g}/\text{kg}$ c.a./gündür. Yani, herhangi bir ilaç veya kimyasal madde kalıntısı bakımından KGA tüketici yönünden bir tehlike doğurmaksızın gıdalarla günlük olarak alınabilecek en yüksek miktardır; Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği'nde bazı veteriner hekimliği ilaçları için bu değer/ler belirlenmiştir; bunlardan bazıları $\mu\text{g}/\text{kg}$ c.a./gün olarak aşağıdaki gibidir: Abamektin 0-1, albendazol 0-50, danofloksasin 0-20, doramektin 0-0.5, gentamisin 0-4, ivermektin 0-1, klenbuterol 0-0.004, levamizol 0-6, oksitetrasiklin 0-3, streptomisin 0-30, tetrasiklinler 0-3. Bir de antibiyotikler için sindirim kanalında (özellikle kalın bağırsaklarda) bulunan bakteri topluluğuna olan etkisi bakımından KGA miktarından (mikrobiyolojik-KGA, mKGA) bahsedilir; burada, etkisiz miktar yerine, sindirim kanalında bulunan önemli bazı bakteri türleri veya topluluklarına olan EKEY₅₀ miktarı dikkate alınır ve mikrobiyolojik KGA üst sınırı bazı eşitliklerle hesaplanır (Anon 2018a, Kaya ve Ünsal 2013, Kaya ve Şahal 1989).

Güvenli miktar (Tolerans düzeyi): Bu terim bir ilaç veya kimyasal maddenin, insan ya da hayvanlar tarafından tüketilene (veya hayvanlar kesilene kadar) kadar, gıdalar veya yemlerde bulunmasına izin verilen **en fazla miktarı** olarak tanımlanır; birimi ağırlık/kısım ve yaş-taze doku esasına göre mg/kg (ppm) veya $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) olarak ifade edilir. Gıdalarda bulunmasına izin verilen ilaç veya kimyasal madde miktarıyla ilgili olarak **sınırlı, ihmal edilebilir, sıfır**, bazen de **geçici tolerans** diye dört tip tolerans düzeyi uygulanır. Bunlardan en çok yararlanılanı sınırlı tolerans'dır; bu terim, ilaç veya kimyasal maddenin gıda ya da yemlerde bulunmasına izin verilen **ölçülebilir kalıntı miktarı** olarak tanımlanır. Sınırlı toleransın belirlenmesinde; fare ve sıçanlarda yaşam boyu, yani ortalama 2-2.5 yıllık yedirme denemeleri, kemirici olmayan memeli türlerinde (genellikle köpek) 6 ay veya daha uzun süreli, teratojenik incelemeler de dahil, en azından 3 nesil boyunca üreme denemeleri yapılır. Bazı ilaçlar için güvenli miktarlar şöyledir: Amoksisilin için gıda üreten tüm türlerde kas, karaciğer, böbrek, yağ doku 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, süt 20 $\mu\text{g}/\text{L}$, diklofenak için kas ve karaciğer 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, böbrek 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, yağ doku 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Kaya ve Ünsal 2013, Anon 2011).

Güven faktörü: Yem veya gıdalarda kalıntı halinde bulunan maddelerle farklı hayvan türlerinde yapılan zehirlilik denemelerinden elde edilen etkisiz miktarın insanlara uyarlanmasında dikkate alınan faktördür; güven faktörü, hayvanlardaki denemelerden elde edilen sonuçlara göre genel olarak en yüksek etkisiz miktarın 1/100'nü ifade eder. Oran, insanların en duyarlı hayvan türüne göre o maddeye 10 kez daha duyarlı olduklarını, insanlar arasında da 10 kata varan oranda duyarlılık farkı bulunabileceğini gösterir (yani, $1/10 \times 1/10 = 1/100$). Güven faktörü 100'den küçük veya büyük olabilir; bazı ilaçlar için oran şu şekildedir: Abamektin, azaperon, febantel ve flubendazol için 100, diminaze, doramektin, moksidektin ve streptomisin için 200, gentamisin, imidokarb, levamizol ve seftiofur için 500, flumekuin 1000 (Kaya ve Ünsal 2013).

Gıda tüketim miktarları

Tüm ülkelerde toplum katmanlarına yönelik koruyucu uygulamalar oluşturmak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Gıda Tarım Örgütü (GTÖ) ortak komitesi 1989 yılında aldığı bir kararla hayvansal doku ve ürünlerin günlük olarak tüketilebilir miktarlarını aşağıdaki gibi belirlemiştir (CA 1998, Kaya ve Ünsal 2013).

- Et: 500 g
 - Kas eti: 300 g
 - Karaciğer: 100 g
 - Böbrek: 50 g (kanatlılarda 10 g)
 - Yağ (domuzlarda doğal oranlarda yağ+deri): 50 g (kanatlılarda doğal oranlarda 90 g)
- Balıketi: 300 g
- Yumurta: 100 g (2 yumurta)
- Süt: 1.5 L
- Bal: 20 g

İlaç kalıntılarının sebepleri

İlaç, ilacın formülasyonuna, kullanım yoluna, hayvan türüne bağlı birçok sebep hayvansal gıdalarda ilaç kalıntılarının yol açabilir; bunların bazılarını aşağıda değinilmiştir.

Kesim öncesi bekletme süresi: Bu terim gıda değeri olan doku ve organlarda, ilaç veya kimyasal madde kalıntılarının, tüketiciler için güvenli bir düzey veya yoğunluğa inene kadar ilaç uygulanan kasaplık hayvanların kesilmemesi gereken süreyi ifade eder. Belirtilen sürede yenilebilir hayvansal doku ya da organlardaki (et, karaciğer, böbrek, yağ doku gibi) ilaç veya kimyasal madde veya metabolit kalıntılarının tüketici sağlığı bakımından tehlike oluşturmayacak miktara indiği kabul edilir. Kesim öncesi bekletme süresi hayvanda kullanılması onaylı-ruhsatlı ilacın önerilen doz, hedef hayvan türü, uygulama yolu ve doz aralığında kullanılması durumunda geçerlidir. Kesim öncesi bekletme süresi sağlıklı-hedef hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarla belirlenir; bu süre, kullanılan ilaç çeşidi, üretici firma, ilaç formülasyonu ve şekli (suda çözünebilir veya dağılılabılır toz, kısa veya uzun etkili enjeksiyonluk çözelti gibi), ilacın vücuttaki hareketi, uygulama yolu, hayvanın türü gibi çeşitli faktörlere göre ve genellikle birkaç günle-birkaç hafta arasında değişir. İlaçla ilgili herhangi bir kayıt yoksa, kanatlı ve memeliler için kesim öncesi bekletme süresi geçici olarak **28 gün** olarak uygulanır (Anon 2018a, Anon 2018b, Booth 1988, Kaya ve Ünsal 2013, Van Dresser ve Wilcke 1989).

Yumurta ve sütün kullanılmama süresi: İlaç uygulanan süt hayvanları ve yumurta tavuklarında ilaç kullanımı devam ettiği sürece ve uygulamanın kesilmesini takiben belli bir süre ilaç veya metabolit kalıntıları süt ve yumurtaya da yansır; dolayısıyla, bunlardaki ilaç kalıntıları tüketici sağlığını olumsuz yönde etkilemeyecek düzeye inene kadar bu tür gıdaların tüketilmemesi gerekir. İlaçla ilgili herhangi bir kayıt yoksa, geçici olarak sağaltım süresince ve sağaltımı izleyen **7 gün** boyunca elde edilen yumurtalar ve sütlerin insan tüketiminde kullanılmaması gerekir (Kaya ve Ünsal 2013).

Balıkların avlanmama süresi: Balıkların fizyolojisi ve metabolizması ortam sıcaklığına göre değişir; bu sebeple, beslenmeleri, metabolizmaları ve ilaçların farmakokinetik özellikleri suyun sıcaklığına sıkı sıkıya bağlıdır. Dolayısıyla, birçok ilaç için, bunlarda kullanımı takiben, avlanmama süresinin belirlenmesi son derece zordur. Onun için, çoğu kez, genel bir ilkedden hareketle ilaçla ilgili bekletme süresi belirlenir. Buna göre, **500 derece gün** birimi dikkate alınır; burada iki hareket tarzı vardır; ya 500 rakamı ortalama su sıcaklığına bölünerek ya da günlük su sıcaklıkları toplanarak 500'e ulaştığı gün balığın avlanmama süresi olarak belirlenir (Kaya ve Ünsal 2013).

İlaç şekil: Hayvansal gıdalarda ilaç kalıntıları bakımından ilaç formülasyonları çok önemlidir; bu bakımdan özellikle enjeksiyonluk olanlar olmak üzere, tabletler, yem katkı maddeleri ve meme-içi kullanılan tıbbi ürünler diğerlerine göre daha fazla önem taşırlar; enjeksiyonluk preparatlar içinde de en önemlilerini kas-içi ve deri-altı yolla verilen uzun etkili-yavaş salıveren formülasyonlar (penisilin, amoksisilin, oksitetrasiklin gibi ilaçların uzun etkili şekilleri) oluşturur; bu formülasyonlarda ilacın vücuttan atılma hızını başlıca uygulama yerinden emilme hızı belirler (Kaya ve Ünsal 2013, Van Dresser ve Wilcke 1989).

Kullanılma yolu: İlaçların uygulama yolu da farmasötik şekillerinde belirtilen sırayı izler; yani, enjeksiyon, ağızdan tablet ve yeme katılarak verilme, meme-içi uygulama kalıntılara yol açma bakımından diğer yollara göre daha önemlidir. Özellikle uzun etkili tıbbi ürünlerin kullanılması halinde, ilacın plazma ve doku-organlardaki seviyesi güvenli düzeyin altına indiğinde bile kas-içi uygulama yerinde uzun süreyle kalıntı bulunabilir (Kaya ve Ünsal 2013, Van Dresser ve Wilcke 1989).

İlaç çeşidi: Kalıntıya yol açan ilaçlar içinde başlıca streptomisin, penisilin, oksitetrasiklin, gentamisin, neomisin, sülfonamidler, tildipirosin, tilmikosin gibi antibiyotikler bulunmaktadır. Burada penisilin, oksitetrasiklin gibi ilaçlarda esas sebebi uzun etkili tuzların veya tıbbi ürünlerinin kullanılması; tildipirosin, tilmikosin gibi ilaçlarda yarı ömürün uzun olması; streptomisin, neomisin, gentamisin gibi ilaçlarda ise böbreğe özel ilgiyle bağlanmaları oluşturur (Kaya ve Ünsal 2013, Van Dresser ve Wilcke 1989).

Etiket dışı-ilaç kullanımı: Bu terim, yetkili kurum tarafından kullanılması onaylanmamış bir ilaç veya formülasyonun gıda elde edilen hayvanda kullanılmasını veya onaylı ilaç veya formülasyonun hayvanda onanmamış bir şekilde (dozun artırılması, uygulama yolunun değiştirilmesi, doz aralığının kısaltılması gibi) kullanılmasını ifade eder; buna göre, prospektüste belirtilen dışında, hekim tarafından yapılan değişiklikler etiket dışı-ilaç kullanımı kapsamına girer. Genel bir kural olarak, herhangi bir ilaç prospektüsüyle uygun olmayan bir biçimde gıda değeri taşıyan veya gıda elde edilen hayvanlarda kullanılmamalıdır (Kaya ve Ünsal 2013).

Beşeri ilaçların kullanılması: Beşeri hekimlik için ruhsatlı ilaçlardan bazıları (kalp ilaçları, bazı anestezipler, insülin, antidotlar gibi), veteriner hekimlikte ruhsatlı tıbbi ürünleri olmadığından, bazen zorunlu olarak kullanılırlar; bunlar için kalıntılara yönelik herhangi bir düzenlemede bulunmadığından, gıda değeri olan hayvanlarda kullanılırlarsa, gıda kirlenmesi bakımından tehlike oluştururlar. Bu sebeple, bu ilaçlar zorunlu olmadıkça kullanılmamalı; kullanıldıklarında da hekim tarafından kalıntı tehlikesi sebebiyle hayvanlar izlenmelidir (Kaya ve Ünsal 2013, Teske 1993).

Kullanım sorumluluğu: Kalıntılara yol açma bakımından hayvan sahipleri tarafından yapılan uygulamalar önemli yer tutar; Amerika'da 1983-1988 tarihleri arasında yapılan bir kalıntı izleme programında, veteriner hekimlerin işe karışmadığı durumlarda yetiştiricilerin katkısının %80'in üzerinde olduğu, veteriner hekimden ilaç satışı veya temininin söz konusu olduğu ama uygulamanın hayvan sahipleri veya yetiştiriciler tarafından yapıldığı durumlarda bunların yine yüksek oranda (%63 dolayında) etken oldukları belirlenmiştir; burada veteriner hekimler tarafından yapılan doğrudan uygulamalarda hekimin sorumluluğu %12.5 dolayında bulunmuştur (Van Dresser ve Wilcke 1989).

İLAÇ KALINTILARININ ETKİLERİ

Gıdalarda bulunan ilaç ve benzeri madde kalıntıları; ilaç alerjisi, farmakolojik etki, karsinojenik etki, cinsiyet özellikleri ve davranışlarda değişme, gıda endüstrisinde üretim hataları, gıda kaynaklı zehirlenmeler, sindirim kanalı mikroorganizma topluluğunda değişme gibi etkilere sebep olabilirler; bunlardan bazıları aşağıda incelenmiştir.

İlaç alerjisi: İlaçlardan çoğu bağışıklık sistemini uyararak, çeşitli tiplerde alerjik tepkimeye yol açarlar; dolayısıyla, bu türden ilaçların kalıntısını içeren gıdalarında da benzeri etkileri söz konusu olabilir. Bunlardan penisilinler çok küçük miktarlarda (5 ünite veya 3 µg) alerjik tepkime sonucu ölüme yol açabilirler. Keza, kloramfenikol gibi bazıları yine alerjik tepkime ile ölüme götürecek ölçüde kemik iliğini baskı altına alabilir. Kloramfenikolle yol açılan aplastik anemi sıklığı 1/20-100 bin, penisilinle yol açılan alerjiden ölüm oranı da 1/65 binden azdır (Kaya ve Ünsal 2013, Nouws 1981).

Farmakolojik etki: İlaç kalıntıları gıdalarda genellikle farmakolojik etkiye yol açabilecek miktarlarda bulunmazlar; ama, son derece etkin bazı maddeler (klenbuterol gibi), kesim öncesi bekletme süresi öngörülmeden hayvanların kesilmeleri durumunda, kendilerini içeren gıdaların tüketilmesiyle insanlarda istenmeyen etkilere (özellikle kan basıncında düşme) sebep olabilmektedirler (Gürel 2002). Fransa'da 1990 yılında klenbuterol kullanılmış buzağuların karaciğerini yiyen 22 kişide böyle bir durumla karşılaşmıştır (Pulce ve ark. 1991); kalıntı halinde klenbuterol içeren hayvansal gıdaların (özellikle karaciğer) tüketilmesi ile benzer durumlara İspanya, İtalya gibi ülkelerde sık rastlanmıştır (Brambilla ve ark. 2000, Garay ve ark. 1997, Martinez, 1990, Salleras ve ark. 1995, Spornano ve ark. 1998).

Karsinojenik etki: Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla karsinojenik olduğu ortaya konulan maddelerin gıda değeri olan hayvanlarda kullanılmasına izin verilmez; böyle maddelerin kalıntılarının uzun süreyle tüketilmesi insanlar için de karsinojenisite tehlikesi taşır. Bu sebeple, kloramfenikol, nitrofuranlar (furazolidon, nitrofurantoin gibi), imidazol bileşikler (metronidazol, ronidazol gibi), progestinler, bazı sülfonamidler, aristoloşiya türleri, kolşisin, bazı ağrı kesiciler (ksilazin gibi), bazı pestisitlerin (alaklor, aldrin, DDT, dieldrin, lindan, kaptan, heksaklorobenzen, etilendibromür gibi) gıda

elde edilen hayvanlarda kullanılmasına ve gıdalarda kalıntılarının bulunmasına izin verilmemektedir (Kaya ve Ünsal 2013, Riviere ve Spoo 1995, IARC 2015).

Furazolidon 12-47 mg/kg dozlarda 13 ayda farelerde lenfosarkom ve bronşlarda adenokarsinom; sıçanlarda meme bezi, tiroid bezi tümörlerine; sülfadimidin sıçanlarda 1200-2400 ppm miktarda yeme katılarak 24 ay süreyle verildiğinde %16-33 sıklıkta tiroid bezinde büyüme ve tümör sıklığında artışa; aristolojiya sıçanlarda 0.1-10 mg/kg dozlarda 3 ay süreyle verildiğinde mide, idrar kesesi ve böbrekte yüksek sıklıkta tümöre; ksilazin 15-150 mg/kg dozlarda dişi ve erkek sıçanlarda burun boşluğunda papillom, rabdomiyosarkom, karsinom, deri altında fibrom, fibromiyosarkom, karaciğerde tümöral üremelere sebep olmaktadır. Ksilazinin karsinojenik etkiden sorumlu metabolitinin 2,6-ksilidin olduğu sanılmaktadır (Kaya ve Ünsal 2013).

Cinsiyet özelliklerinde değişme: Anabolik etkili maddelerin kullanılması neticesi gıdalarda bulunacak kalıntıların insanlarda cinsiyet özelliklerinde değişikliklere yol açabilecekleri kabul edilir. Yalnız, hayvanlarda uygulama hatası veya zorunlu kesim yapılması durumları hariç, böyle bir kullanımla hayvansal gıdalarda bulunan ilaç/hormon kalıntısının miktarı insanlarda cinsiyet özelliklerinde değişikliğe yol açabilecek kadar yüksek değildir. Şöyle ki, uygun şekilde kullanılan ve kesilen hayvanlardan sağlanan etten 500 g miktarda yenildiğinde, bununla vücuda giren kalıntı halindeki östradiol-17 β miktarı erkeklerde günlük olarak salgılananın 1/15.000'i, dişilerde 1/birkaç milyonu; progesteron miktarı erginlik öncesi çocuklarda salgılanan miktarın (150 μ g) 1/500'ü (300 ng); testosteron miktarı da 1/birkaç bini kadardır (Anon 1988, Kaya ve Ünsal 2013, Rico 1983).

Süt veya diğer gıdalarda vücuda giren hormon veya hormonal etkili madde miktarı da çok fazladır; örneğin sütte 0.125 μ g/L miktarda östrojen vardır; lahanada 25 μ g/kg, bezelyelerde 4-6 μ g/kg, şerbetçi otlarında 0-300 mg/kg arasında değişen miktarlarda östradiol-17 β eşdeğeri miktarda bitki östrojeni vardır (Neuman 1976).

Gıda endüstrisi: Antibiyotikler vücudu, diğer yollar yanında, sütle de terk ederler. Sütteki ilaç kalıntıları (bulunmasına izin verilen miktarların altında olsalar bile) bunların teknolojik olarak işlenmesini (yoğurt, peynir yapımı gibi) ciddi biçimde etkiler. Bazı antibiyotikler plazmadakinin birçok katı miktarlarda süte geçebilir; günlerce bir yandan tüketici sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek, diğer yandan da sütteki bakteri kültürünü baskılayabilecek miktarlarda çıkarılır; 10 mg/kg dozda kas-ıçi yolla verilen linkomisin 36 saat süreyle sütle 2 μ g/ml, 10 mg/kg dozda verilen oksitetrasiklin 12 saat süreyle 0.5 μ g/ml, 4X10⁶ Ü/inek dozda uygulanan penisilin G benzatin 24 saat süreyle >0.05 μ g/ml miktarda çıkarılır (Kaya ve Ünsal 2013, Ziv 1975).

Antibiyotik uygulanmış hayvanların etleri sucuk ve benzeri ürünlerin hazırlanmasına uygun değildir; zira, etlerde bulunan ilaç kalıntıları nitratın nitrite indirgenmesini sağlayacak *nitrat redüktaz* gibi enzimlerin etkinliğini engeller; böylece, nitrozomiyogloblin şekillenemez ve sucuğun doğal rengi oluşamaz (Kaya ve Ünsal 2013).

Dirençli suşların ortaya çıkması: Et, süt gibi gıdalarda kalıntı halinde bulunan antibiyotikler bu türden ortamlarda bakterilerde dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açabilir; bu durumla ilgili yeterli bilgi de yoktur. Yalnız, antibakteriyel madde uygulanmış hayvanlardan elde edilen gıdalar tüketicilerde daha sık ve şiddetli gıda zehirlenmelerine sebep olurlar; bunun, ilaç verilen hayvanlarda dirençli bakteri suşlarından ileri geldiği sanılmaktadır (Hays 1986, Yarsan 2012).

Sindirim kanalı bakteri topluluğunun değişmesi: Gıdalarda bulunan antibiyotik kalıntıları bu türden gıdaları yiyen insanların bağırsaklarında bulunan bakteri topluluğu (400'den fazla tür vardır; bunların >%90 obligat anerobik 30 türde "bilhassa *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* olmak üzere" bulunur) arasındaki ekolojik dengeyi bozabilir. Bağırsak içeriğinde 1x10¹¹/g bakteri bulunur; bunlar, sindirim işlemine yardımcı olmaları yanında, hastalık yapıcı bakterilerin üremeleri ve vücuda girişine karşı engel olarak iş görürler; yani, önemli fizyolojik görev yaparlar. Bu şekilde istenmeyen etkiye yol açmamak için kalıntı halinde günde en çok 1.5 mg/60 kg c.a. miktarda antibiyotik alınmasına izin verilmektedir; bu miktar bir insanın günde 1.5 kg gıda tüketeceği ve 1 kg gıdada bulunacak \leq 1 mg antibiyotik de mikrobiyolojik bir zararın olmayacağı esasına dayanır. Bugün antibiyotiklerin kabul edilebilir günlük alım miktarları ve tolerans düzeylerinin belirlenmesinde bu durum da göz önüne alınmaktadır (Anon 1998, Kaya ve Ünsal 2013).

Ruhsal-psikolojik etki: Tüketiciler bugün et, süt, yumurta gibi gıda maddelerinin eskisi kadar doğal ve güvenli olmadığını düşünmekte; bunların elde edildiği hayvanların nerede yetiştirildikleri, ne ile beslendikleri; gelişmeyi-büyümeyi hızlandırıcı-verim artırıcı madde/ler (özellikle antibiyotikler,

hormonlar gibi) kullanılmış mı; dolayısıyla ilaç kalıntısı içeriyor mu; kesim-taşıma-hazırlama-depolama sırasında temizlik-hijyen kurullarına uyulmuş mu gibi soruları sormakta; bunlara yeteri ölçüde de cevap bulamamaktadırlar. Bu durum; tüketicinin ruhsal durumunu, sosyal yaşamını ve beslenmesini ciddi biçimde olumsuz etkilemektedir (Kaya ve Ünsal 2013).

Kalıntıların izlenmesi ve önlenmesi

Hayvan kaynaklı gıdalarda veteriner hekimliği ilaçlarından ileri gelebilecek kalıntıların önlenmesi; kamunun, reçeteyi düzenleyen veya sağaltımı yapan veteriner hekimlerin, hayvan sahipleri, yetiştiriciler-bakıcıların (çiftlik, kümesler gibi), ilaç firmalarının ve gıda sanayii-tesislerin (mezbahalar, et, süt, bal işleme tesisleri gibi) ortak sorumluluğunda bir görevdir (Anon 2018b, CA 1996, Kaya 1984, Kaya ve Ünsal 2013).

Veteriner hekim: Veteriner hekimin, sağaltımda kullandığı ilacın gıdalara geçen kalıntılarıyla insan sağlığına yönelik sakıncaları bilmesi, hayvan sahibi veya yetiştiriciyi eğitmesi ve uyarması gerekir. İlaç verilmiş hayvanların gıda üretiminde kullanılma durumunu da, konuyla ilgili mevzuata uygunluğu yönünden sürekli izleme yükümlülüğündedir.

Yetiştirici, gıda üreticisi: Ticaret ahlakı ve toplumsal değerler yönünden hayvan yetiştiricileri ve gıda maddesi üreticileri ve/veya hazırlayıcıları insan sağlığı üzerinde tehlikeli olmayacak gıda maddelerini üretmek zorundadırlar. Kalıntıya yol açan en önemli sebeplerden birisi olan kesim öncesi bekletme süresine uyulmamasının özellikle hayvan sahipleri veya bakıcılarınca yapılan ilaç uygulamalarından ileri geldiği unutulmamalıdır.

İlaç firması: Gıdalarda bulunacak kalıntıları vasıtasıyla insan sağlığı için sakıncalı olabilecek ilaç çeşitlerini üreten veya hazırlayan ilaç firmaları etiket/prospektüslerde bu ilaçların, yararlı etkileri yanında, bilinçsizce kullanılmalari halinde yol açabilecekleri sakıncaları da belirtmelidirler. Firmalar ilaçların dağıtım ve satış kanallarına uymalı; tanıtım broşürleri ve mesleki toplantılarda meslek ahlakı ilkelerini ihlal etmemelidirler.

Kamu: Kamu, tüketiciler için halk sağlığı ve gıda güvenliğinin tam güvencesi olmalıdır. Yetkili kurum, ilaçların etkinliği ve güvenli kullanımı yanında, gıda güvenliği bakımından, kalıntıları izleme programları da dahil, kalıntıya yol açabilecek tüm uygulamalar ve uygulama hatalarının tespit edilmesi ve giderilmesi, konuyla doğrudan veya dolaylı olarak ilgili kişilerin/kurumların bilgilendirilmesiyle ilgili politikaları belirlemeli ve uygulamaya koymalıdır.

Bu kapsamda ülkemizde yetkili kurum (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü, Gıda Kontrol ve Laboratuvarlar Daire Başkanlığı); 1999'da "Ulusal Kalıntı İzleme Planı"nı uygulamaya koymuştur. Yetkili kurum; planın hazırlanması ve yürütülmesi için birincil ve ikincil mevzuatı (kanun, yönetmelik, genelge, tebliğ gibi) hazırlayıp yayınlamıştır; yeni bilgilere ve gelişen duruma göre mevzuatta devamlı güncellemeler yapılmakta ve yayımlanmaktadır.

Bakanlık; her yıl Mart ayının sonuna kadar o yıl uygulanacak olan "Ulusal Kalıntı İzleme Planı"nı genelgesi yayınlamaktadır. Genelgede; ilgili mevzuat kapsamında (5996 Sayılı Kanun, Yönetmelik 2011), kalıntı izleme planının çerçevesi, kalıntı izleme planı kapsamında izlenecek hayvansal gıda madde grupları, kalıntı izleme planında örnekleme seviyesi ve sıklığı, kalıntı izleme planı kapsamında hayvan ve hayvansal gıdalarda aranacak maddeler, işletmelerin kendi kontrol ve sorumlulukları, ulusal referans ve yetkili laboratuvarlar, izin verilmeyen bir uygulamanın tespiti durumunda alınacak tedbirler, gıda maddesinde bulunmasına izin verilenin üzerinde ve/veya yasaklı madde kalıntısı tespit edildiğinde alınacak tedbirler (idari uygulama, para cezası, adli ceza gibi) hakkında maddeler bulunmaktadır (Anon 2010, Anon 2011). Bu arada; Ocak-2018'de e-reçetenin uygulaya konulması ile gıda değeri olan hayvanlarda ilaç kullanılması, hayvan türü, ilaç çeşidi, formülasyon ve kullanım yoluna göre değişen kalıntı arınma sürelerinin veteriner hekimler, mezbahalar, işletmeler tarafından izlenebilmesi de "Ulusal Kalıntı İzleme Planı"na önemli destek olacaktır.

Kalıntı izleme planı sonuçlarının değerlendirilmesi

Ülkemizde 1999'dan beri hayvansal gıdalarda "Ulusal Kalıntı İzleme Planı" uygulanmaktadır. Plan, önce beyaz et, süt, bal ve su canlılarında başlatılmıştır; plana, 2013'de yumurta ilave edilmiş, aynı yıl kırmızı ette de pilot uygulama başlatılmıştır. Plan sonuçlarının 2000-2006 arasını kapsayan dönemle ilgili yıllık sonuçları açıklanmış veya yayınlanmıştır; plan sonuçlarının ilgili mevzuat gereği (Madde 10/2. Yetkili merkezi makam her altı ayda bir uygulama sonuçlarını ilgili kuruluşlara ve kamuya açıklar) yetkili kurum

tarafından açıklanması zorunlu olması rağmen, 2007'den sonra sonuçlar açıklanmamakta; bireysel veya kurumsal olarak resmi yazı ile istenilmesine rağmen verilmemektedir.

Eldeki 2000-2006 yılları arasındaki kalıntı izleme sonuçlarına göre; ilk yıllarda plan bazı aşamalarda (örnek ve analiz edilen ilaç kalıntısı sayısı gibi) yetersiz olmuştur. Bazı gıda maddelerindeki (kanatlı eti, bal, süt gibi) kalıntı çeşidi ve sıklığı (beta-laktam antibiyotikler, kloramfenikol, sülfadimidin, aflatoksin M1, naftalen gibi) ilk yıllarda çok yüksek olmuştur. Son yıllarda (2006 yılı sonuçlarına göre) planlanan ve alınan örnek sayısı ile bunlarda kalıntısı aranan ilaç ve bulaşan madde sayısı önemli ölçüde artarken, bunlarda kalıntı olarak rastlanan madde sayısı ve sıklığı da önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum; Ulusal Kalıntı İzleme Planı'nın ciddi biçimde yürütüldüğü şeklinde değerlendirilebilir.

Sonuç ve öneriler

İlaç kalıntılarında kaynaklanan "Gıda Güvenliği-Halk Sağlığı" sorunu; kamunun, veteriner hekimlerin, hayvan sahipleri ve yetiştiricilerin, gıda sanayi ve tesisler ile ilaç firmalarının sorumluluğundadır. Buna göre; hepsi de konuyla ilgili mevzuatın kendileri ile ilgili kısımlarının farkında olmalı ve dikkatle uygulamalı, bu durum da kamu tarafından dikkatele takip edilmelidir. Gıdalarda ilaç kalıntıları konusunda tüketicinin duyarlılığı çok fazladır; tüketiciler bu hususta doğru bilgilendirilmeli, tedirginliği giderilmeli ve kamu tarafından doğru bilgiye ulaşması sağlanmalıdır.

Medyada çok ciddi bilgi kirliliği vardır. Her kalıntı antibiyotik/hormon kalıntısı gibi sunuluyor ve algılanıyor; ülkemizde halen büyütme faktörleri (antibiyotikler gibi) ve anabolik maddelerin (hormonlar gibi) kullanılmasına izin verilmemektedir. Konunun uzmanı olmayanlar ve/veya yeterli bilgi sahibi/birikimi bulunmayanlar tarafından her kalıntı kansere yol açıyor gibi ifade ediliyor; bu yanlıştır; ülkemizde karsinogenik etkili hiçbir maddenin gıda değeri olan hayvanlarda kullanılmasına izin verilmemektedir.

Kaynaklar

- Anon. 1988. Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food. Technical Report Series: 763. WHO. Rome.
- Anon. 2010. Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu (5996 Sayılı Kanun). 13.06.2010 Tarih, 27610 Sayılı RG.
- Anon. 2011. Canlı Hayvan ve Hayvansal Ürünlerde Belirli maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi için Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik. 17.12.2011 Tarih, 28145 Sayılı RG.
- Anon. 2011. TGK Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Veteriner İlaçlarına Ait Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi Hakkında Tebliğ (2011/20). 29.04.2011 Tarih, 27919 Sayılı RG (Mükerrer).
- Anon. 2018a. <https://www.gkgm.gov.tr>.
- Anon. 2018b. IV. Türk Veteriner Hekimliği Kurultayı: Veteriner Tıbbi Ürünler Komisyonu ile Veteriner Halk Sağlığı ve Gıda Güvenliği Komisyonu Raporları. 30.03-01.04.2018. Antalya.
- Booth,N.H. 1988. Drug and Chemical Residues in the Edible Tissues of Animals. 1149-1206. In: Booth,N.H. and McDonald,L.E. (Eds.). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Ed. Iowa State Univ. Press. Ames.
- Brambilla,N.L., Cenci,T., Franconi,F., Galarini,R., Macri,A., Rondoni,F., Strozzi,M. and Laizzo,A. 2000. Clinical ve Pharmacological Profile in a Chemical Growth Regulatory in Animal Productin. Proc.Aust.Soc.Anim.Product. 18:26-28.
- Codex Alimentarius (CA). 1996. Residues of Veterinary Drug Residues in Foods. Volume 3. Rome.
- Garay,J.B. ve ark. 1997. Clenbuterol Poisoning: Clinical and Analytical Data on an Outbreak in Mostoles, Madrid. Rev.Clin:Esp. 197: 92-95.

- Gustafson,R.H. 1986. Antibiotics Use in Agriculture: An Overview. 1-6. In: Moats,W.A. (Ed.). Agricultural Uses of Antibiotics. Amer.Chem.Soc. Washington, DC.
- Guest,G.B. and Paige,J.C. 1991. The Magnitude of The Tissue Residue Problem with Regard to Consumer Needs. JAVMA. 198: 805-808.
- Gürel,Y. 2002. Bolu, Ankara, Sakarya ve İzmir İllerindeki Kanatlı Mezbahalarından Elde Edilen Etlik Piliçlerin Et ve Karaciğerlerinde Klenbuterol Kalıntılarının İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- Hays,V.W. 1986. Benefit and Risks of Antibiotics Use in Agriculture: An Overview. 75-85. In: Moats,W.A. (Ed.). Agricultural Uses of Antibiotics. Amer.Chem.Soc. Washington.
- IARC Listesi. 2015. www.inchem.org. Eritim Tarihi: Eylül-2015.
- Kaya,S. 1984. Hayvansal Üretimde Gelişmeyi Hızlandırıcı Maddeler ve Sakıncaları. Ankara Üniv.Vet.Fak.Derg. 31:410-423.
- Kaya,S. 1994. Besinlerdeki Veteriner İlaç Kalıntıları, Bilimsel ve Yasal Denetim. Türkiye’de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu. 13-14 Ekim 1994. s.152-174. Ankara.
- Kaya,S. ve Şahal,M. 1989. Besinlerimizdeki İlaç Kalıntıları, Bunlara İlişkin Tolerans Düzeyleri, İlaç Verilmiş Hayvanlarda Uyulması Gereken Kesim Öncesi Bekletme veya Sütün Kullanılmama Süreleri. Ankara Üniv.Vet.Fak.Derg. 36: 390-403.
- Kaya,S. ve Ünsal,A. 2013. Besinlerde İlaç Kalıntıları. 701-728. Veteriner Farmakoloji. Kaya,S. (Editör). Cilt 2. Baskı 5. Medisan Yayınevi. Ankara..
- Martinez,J.F. 1990. Food Poisoning Related to Consumption of Illicit β -Agonist in Liver. Lancet. 33: 1311.
- Neuman,F. 1976. Pharmacological and Endocrinological Studies on Anabolic Agents. In: Lu,F.C. and Rendel,J. (Eds.). Anabolic Agents in Human Production. Environmental Quality and Safety. Supp. Vol V. pp. 253-265. Georg Thime Publishers. Stutgard.
- Nouws,J.F.M. 1981. Tolerances and Detection of Antimicrobial Residues in Slaughtered Animals. Arc.für Lebensmittelhyg. 32: 103-110.
- Pulce,C. ve ark. 1991. Collective Human Food Poisoning by Clenbuterol Residues in Veal Liver. Vet.Hum.Toxicol. 33: 480-481.
- Rico,A.G. 1983. Metabolism of Endogenous and Ecogenous Anabolic Agents in Cattle. A.Anim.Sci., 57: 226-232.
- Riviere,J.E. and Spoo,J.W. 1995. Chemical Residues in Tissues of Food Animals. 1148-1158. In: Adams,R.H. (Ed). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th Ed. Iowa State Univ.Press. Ames.
- Roche,J.F. 1991. Growth Promoters. 279-290. In: Brander,G.C., Pugh,D.M., Bywater,R.J. and Jenkins,W.L. (Eds.). Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 5th Ed. Baillière Tindall. London.
- Salleras,L. ve ark. 1995. Epidemiologic Study of an Outbreak of Clenbuterol Poisoning in Catalonia, Spain. Pub.Healt.Rep. 110: 338-342.
- Sogaard,H. 1976. The Incidence of Antibiotic Resistance Among Coliform Bacteria Isolated from Food. Acta Vet.Scand. 17: 271-278.

- Sporano,V. ve ark. 1998. Clenbuterol Residues in Non Liver Containing Meat as a Cause of Collective Food Poisoning. *Vet.Hum.Toxicol.* 40: 141-144.
- Sundlof,S.F. 1993. Antimicrobial Drug Residues in Food-Producing Animals. 569-591. In: Prescott,J.F. and Baggot,J.D. (Eds). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Iowa State Univ.Press. Ames. USA.
- Teske,R.H. 1993. Current FDA Policy on Use of Human-Labeled Drugs in Animals. *JAVMA*. 202: 1632-1633.
- Van Dresser,W.R. and Wilcke,J.R. 1989. Drug Residues in Food Animals. *JAVMA*. 194: 1700-1710.
- Yarsan,E. 2012. *Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri*. TVHB Yayını. Ankara.
- Yarsan,E. 2018. *Veteriner İlaç Rehberi 2018-2019. Genişletilmiş 2'nci Baskı*. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara.
- Ziv,G. 1975. Pharmacokinetic Concepts for Systemic and Intramammary Antibiotic Treatment in Lactating and Dry Cows. In: Dodd,F.H. et all. (Eds). *Proceedings, Seminar on Mastitis Control*. *Int.Dairy Fed.* 85: 341.