



**AFYONKARAHİSAR İLİNDEN TOPLANAN ÇİĞ SÜTLERDE
KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİK KALINTI VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Mahmut ÇANCILAR

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Sinan İNCE
Tez No: 2017-009**

2017-AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AFYONKARAHİSAR İLİNDEN TOPLANAN ÇİĞ SÜTLERDE
KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİK KALINTI VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Mahmut ÇANCILAR

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sinan İNCE

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 16.SAĞ.BİL.04 proje numarası ile desteklenmiştir.


Tez No: 2017-009

2017-AFYONKARAHİSAR

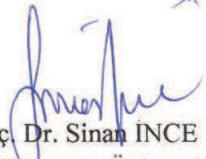
KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

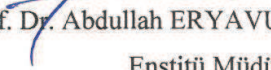
Tez Savunma Tarihi: 08 / 05 / 2017


Prof. Dr. Murat KANBUR
Erciyes Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Sinan İNCE
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Raportör

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Mahmut ÇANCILAR'ın "Afyonkarahisar İlinden Toplanan Çiğ Sütlerde Kinolon Grubu Antibiyotik Kalıntı Varlığının Araştırılması " başlıklı tezi ...08.05.2017... günü saat ...16:00...da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

İlaçlar bilinçli olarak kullanıldığında vücutta istenilen etkilerini gösterirler. Normalin üstünde ve bilinçsizce kullanılan ilaçlar tedavi yerine zehir etkisi gösterebilir. Bu etki neticesinde insan ve hayvan sağlığında istenmeyen sonuçlar meydana gelmektedir. Son yıllarda hayvansal üretimde bilinçsiz ilaç kullanımı veya kullanılan ilaç sonrasında gıdanın tüketime sunulma konusunda gösterilen zafiyetler halk sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Atılma sürelerine dikkat edilmeden tedavide kullanılan bu ilaçların kalıntıları tüketime sunulan gıdalar için tehlike arz etmektedir. Bu kalıntılar zamanla mutajenik, karsinojenik etkilerin yanı sıra, immun-sistem baskılanması, ilaca karşı bakterilerdeki direncin zamanla artması ve buna bağlı olarak insan sağlığı açısından antibiyotikle tedavide etkinin azalması ve ilaç alerjileri gibi etkilere neden olmaktadır.

Yapılan bu çalışmada sütün besin değerleri incelenerek önemi vurgulanmış ve kinolon grubu antibiyotikler incelenmiştir. Ayrıca, Afyonkarahisar ilinde tüketime sunulan süt örneklerinde kinolon grubu ilaç kalıntı varlığının belirlenmesine yönelik ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Çalışma sonunda elde edilen bulgular ve olası kalıntı durumunun sağlık açısından oluşturabileceği risk değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmamın seçilmesi ve yürütülmesi esnasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sinan İNCE, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hidayet YAVUZ ve Araş. Gör. Dr. Ruhi TÜRKMEN'e, bu çalışmanın gerçekleşmesinde rol alan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim. Ayrıca bana desteklerini esirgemeyen aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
1.1.Süt	1
1.1.1. Sütün Yapısı ve Önemi	1
1.1.2. Sütün Kimyasal Bileşimi	3
1.2. Kemoterapötikler	4
1.2.1. Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması	5
1.2.2. Antibiyotikler	6
1.2.2.1. Etki Mekanizmaları	6
1.2.2.2. Kinolonlar	7
1.2.2.3. Kimyasal Yapı ve Sınıflandırma	8
1.2.2.4. Etki Mekanizmaları	9
1.2.2.5. Farmakokinetik	10
1.2.2.6. Klinik Kullanımları	13
1.2.3. Kalıntı Sorunu	16
1.2.3.1. İlaç Kalıntısının Canlılar Üzerindeki Etkisi	17
1.2.3.2. İlaç Kalıntılarının Olumsuz Etkilerini Önlemek Amacıyla Uygulanan Mevzuatlar	19
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1. Gereçler	21
2.2. Yöntem	21
2.2.1. Süt numunelerinin toplanması	21
2.2.2. Numunelerin analize hazırlanması	22
2.2.3. ELISA Testi	22
3. BULGULAR	25

4. TARTIŖMA	27
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	30
ÖZET	31
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŖ	39



SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
C	Karbon
C _{max}	Maksimum Serum Konsantrasyonu
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
g	Gram
kg	Kilogram
ml	Mililitre
MRL	Maksimum Kalıntı Limiti
ng	Nanogram
nm	Nanometre
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Meme bezinin anatomik yapısı (Kul ve ark., 2006)	3
Şekil 3.1. Kinolon standart-konsantrasyon eğrisi	25
Şekil 3.2. Kinolon grubu antibiyotik kalıntısı incelenen örnekler ve pozitif sonuç alınan örnek sayısı	26



TABLÖLAR

Tablo 1.1. Çiğ sütte bulunan protein, vitamin, mineral madde miktarları ve ihtiyacı karşılama payı	2
Tablo 1.2. 100 g yağsız, yarım yağlı ve yağlı inek sütünün enerji ve besin miktarları	4
Tablo1.3. Kinolon grubu ilaçların nesillere göre sınıflandırılması	9
Tablo1.4. Kinolon grubu bazı ilaçların farmakokinetik parametreleri	11
Tablo 2.1. Süt numunelerinin alındığı ilçe ve merkezler	22
Tablo 2.2. Kinolon ELISA kitinin süt için belirlenme limitleri (LOD) ve çapraz reaktivitesi	24
Tablo 3.1. Süt numunelerindeki kinolon antibiyotik kalıntı düzeyleri	26

1. GİRİŞ

Süt hayvancılığında hastalıkların tedavisinde sıklıkla ve prospektüs bilgilerine bakılmadan ya da uyulmadan kullanılan antibiyotikler, sütteki veteriner ilaç kalıntılarının görülmesinin önemli nedenlerindedir. Bu durumda sütteki ilaç kalıntıları, sindirim sistemi bozuklukları, alerjik reaksiyonlar ya da kanserojen etki gibi diğer uzun vadeli sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Ayrıca, antibiyotik kalıntılara uzun süre maruz kalmak, ilaca karşı dirençli bakterilerin artışına da sebep olmaktadır. Bu nedenle tüketilen sütün güvenilirliğini kontrol etmek için antibiyotik kalıntılarının izlenmesi önem teşkil etmektedir. Maksimum kalıntı seviyelerinin altındaki tüm ilaç kalıntılarını belirlemeye yönelik olarak yapılan izleme programlarında spesifik, hassas ve güvenilir analiz yöntemlerinin kullanılması gereklidir (Saraç, 2015).

Antibiyotik kalıntılarının belirlenmesinde çeşitli tekniklerden yararlanılır. Birçok antibiyotiğin (sülfonamidler, tetrasiklinler, beta-laktam, makrolidler, amfenikol, streptomisin ve aminoglikozidler) tespit edilmesinde Charm II testi yaygın olarak kullanılmıştır (Bogdanov, 2003; Morlot ve Beaune, 2003). Son yıllarda ise Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) analizleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve likit kromatografisi kütle spektroskopisi gibi analitik cihazlarla süt ve diğer kaynaklardan antibiyotik kalıntısının belirlenmesinde yararlanılmaktadır. Bu yapılan çalışmada, tüketici sağlığını ilgilendiren antibiyotik kalıntılardan kinolon türevi antibiyotik kalıntı varlığının olup olmadığının, varsa hangi düzeylerde olduğunun ortaya konması amacıyla Afyonkarahisar ilinden toplanan sütlerde araştırılması gerçekleştirilmiştir.

1.1. Süt

1.1.1. Sütün Yapısı ve Önemi

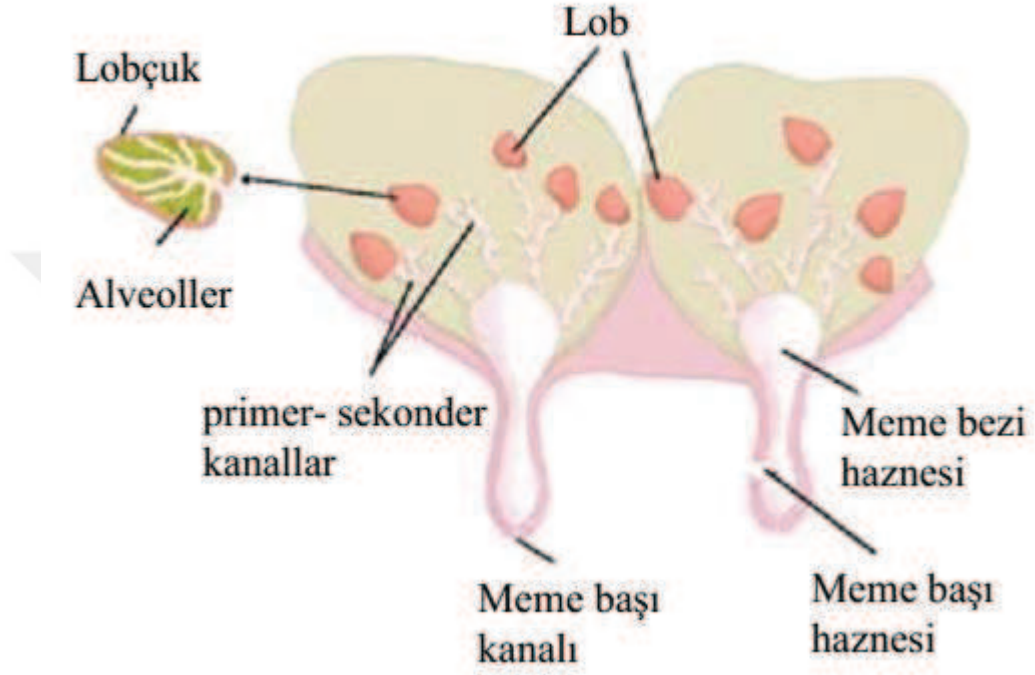
Canlıların büyümesi ve gelişimi için en önemli besin kaynağı olan süt, dengeli ve yeterli beslenme için ihtiyaç duyulan bileşenlerden olan yağ, protein, vitaminler, laktoz ve mineral maddeleri yeterli oranda içermektedir (Önal, 2005). Süt, besin değerinin üstünlüğünün yanında, vücut gelişimini sağlayan, diş ve kemik gelişiminde oldukça önemli bir yere sahip olan gıda maddelerinden birisidir (Karakaya ve Boyraz, 1992; Özcan ve ark., 1998). Sütte bulunan besinsel öğeler Tablo 1.1.'de gösterilmiştir (Demirci., 1996).

Tablo 1.1. Çiğ sütte bulunan protein, vitamin, mineral madde miktarları ve ihtiyacı karşılamadaki payı

Gıda Maddesi	1lt Sütteki Miktarı	100 kcal'ye Düşen	Yetişkin İhtiyacı	Çocuk İhtiyacı	İhtiyacı Karşılama
Protein (g)	34,00	5,9	70,0	70,0	İyi
Kalsiyum (g)	1,28	0,28	0,8	1,2	Çok iyi
Fosfor (g)	0,87	0,14	0,9	1,2	Çok iyi
Demir (g)	1,00	0,17	12,0	12,0	Yeterli
Vitamin A (mg)	820,00	144,00	5000,0	5000,0	Yeterli
Tiamin (mg)	0,40	0,07	2,5	1,8	Yeterli
Riboflavin (mg)	1,80	0,31	2,0	1,2	Çok iyi
Vitamin C (mg)	6,00	0,8	75,0	75,0	Önemsiz

Süt, bütün memeli canlıların doğumuyla beraber yavrularının yaşamlarını idame ettirmesi için gerekli olan, meme bezlerinden salgılanan, yapısında yavrunun beslenmeyle ilişkili olarak kendine yetebilecek duruma gelene kadar ihtiyaç duyduğu tüm temel besinleri yeterli düzeyde bulunduran, porselenimsi beyaz renkli, kendine has koku ve tadı olan biyolojik bir sıvıdır (Aydın ve ark., 2010). Sütün salgılandığı organ olan meme; memeli hayvanların tamamında bulunan ve deri dokusunun değişimi ile meydana gelmiş bir dış salgı organıdır. Meme lobunun anatomik yapısında meme başı, kanalı ve haznesi ile süt toplama kanalları ve alveoller yer almaktadır (Şekil 1.1). Memenin salgı dokusunu oluşturan kısım alveollerdir.

Bunların mikroskobik yapısında küre şekli tek sıra epitel hücreler bulunmaktadır. Epitel hücreleri; kandan aldıkları besin maddeleri ile süt bileşenlerini sentezleyerek sütün salgılanmasını sağlamaktadır (Kul, 2006).



Şekil 1.1. Meme bezinin anatomik yapısı (Kul, 2006)

1.1.2. Sütün Kimyasal Bileşimi

İnek sütünün ortalama % 88'ni su oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra protein, yağ, karbonhidrat ile mineral (kalsiyum, fosfor) ve vitaminlerin (A vitamini, bazı B vitaminleri özellikle riboflavin, B12) varlığı söz konusudur. 100 g inek sütünün enerji ve besin miktarları Tablo 1.2.'de verilmiştir (Miller ve ark., 2000).

Tablo 1.2. 100 ml yağsız, yarım yağlı ve yağlı inek sütünün enerji ve besin miktarları

İçerik	Yağsız	Yarım Yağlı	Yağlı
Su (g)	90,8	89,2	87,9
Enerji (kkal)	35	50	61
Protein (g)	3,4	3,3	3,3
Yağ (g)	0,2	1,9	3,3
Karbonhidrat (g)	4,9	4,8	4,7
Kül (g)	0,8	0,7	0,7
Kalsiyum (mg)	123	122	119
Demir (mg)	0,0	0,1	0,1
Fosfor (mg)	101	95	93
Potasyum (mg)	166	154	152
Sodyum (mg)	52	50	59
Vitamin A (mg)	204	205	126
Tiamin (mg)	0,04	0,04	0,04
Riboflavin (mg)	0,14	0,17	0,16
Niasin (mg)	0,1	0,1	0,1
Vitamin C (mg)	1	1	1

1.2. Kemoterapötikler

Kemoterapi, vücutta bulunan protozoa, virus, bakteri, iç-dış parazitlerin gelişmelerini durduran ya da onları öldüren kimyasal maddelerle yapılan sağaltım şekline denir. Kemoterapötikler ise kemotrapide kullanılan maddelerdir ve bunlarla ilgili ilk başarılı sonuçlar 20. yüzyılın başlarında Paul Ehrlich tarafından elde edilmiştir. Bunun bulduğu ilk sistemik ilaçlar atoksil, metilen mavisi, savlarsan ve trimarsemidir. Hastalıkların sistemik ilaçlarla sağaltımı, prontosilinin 1932’de

Domagk tarafından *Stafilokok* enfeksiyonlarına karşı sıçanlarda etkili olduğunu gösterilmesi ile başlamıştır. Bununla birlikte gerçek anlamda kemoterapi devri Alexander Fleming'in 1929'da *Penicillium notatum* mantarının bazı stafilokoklara etkili olduğunu ortaya koyması ve Florey ve arkadaşlarının bu mantarın metaboliti olan penisilini bulmasıyla başlamıştır (Kayaalp, 1991; Nizamlıoğlu, 1992)

1.2.1. Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması

Kemoterapötikler etkilerine göre 8 grupta sınıflandırılır.

- Antibiyotikler (bakteri, *Rickettsia*, *Chlamydia*, bazı iç ve dış parazitlere etkili).
- Antelmintikler (şerit ve kelebeklere etkili).
- Protozoonlara etkiyen ilaçlar (*Theileria*, *Anaplasma*, *Coccidea*, *Babesia*, *Histomonas*, *Trypanosoma* etkili).
- Böceklere etkiyen maddeler (pire, kene, bit, uyuz, sinek gibi parazitlere etkili).
- Mantarlara etkiyen ilaçlar.
- Antiseptik-dezenfektanlar.
- Virüslere etkiyen ilaçlar.
- Kanserin sağaltımında kullanılan maddeler (Kayaalp, 1991; Nizamlıoğlu, 1992).

1.2.2. Antibiyotikler

Antibiyotik kelimesi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentetik olarak da hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren maddeler olarak tanımlanmaktadır (Kaya, 2007).

1.2.2.1. Etki Mekanizmaları

Antibiyotiklerin etkisi yoğun olarak bakterilerin hızlı ve yavaş gelişme dönemlerinde görülmektedir. Bakterilerin antibiyotiklerle etkileşimi sonrası bakterilerin ölmesi (bakterisid etki) ya da gelişmelerinin ve üremelerinin durdurulması (bakteriostatik etki) şeklinde olmaktadır. Örneğin penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, florokinolonlar, vankomisin ve basitrasin bakterisid etkiye, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler, sülfonamidler, amfenikoller, mikonazol, metronidazol bakteriostatik etkiye sahiptirler (Aytuğ ve Batmaz, 1992).

Antibiyotikler etki spektrumlarına göre dar ve geniş spektrumlu olarak da sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmaya göre sentetik ve semisentetik penisilinler, tetrasiklinler ve sülfonamidler geniş spektruma, doğal penisilinler, izoniazid, nistatin ve polimiksin ise dar spektruma sahip antibiyotiklerdir. Bunlardan geniş spektrumlu antibiyotikler veteriner hekimler tarafından daha çok kullanıldığı için bu grup antibiyotiklerin süperenfeksiyonlar gibi istenmeyen etkilere neden olabileceği de unutulmamalıdır (Dökmeci ve ark., 1992).

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre;

- ✓ Hücre duvarı sentezini engelleyerek (penisilinler, sefalosporinler ve basitrasin),

- ✓ Sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirerek (polimiksin, kolistin, basitrasin, nistatin, amfoterisin B),
- ✓ Nükleik asit sentezini önleyerek (kinolonlar, rifamisin, aktinomisin, mitomisin)
- ✓ Ara metabolizmayı bozarak (sülfonamid, sülfonlar, trimetoprim, izoniazid),
- ✓ Protein sentezini engelleyerek (tetrasiklinler, aminoglikozidler, fenikoller, makrolidler, linkozamidler) bakteri hücresi üzerinde etkilerini gösterirler (Kaya, 2007).

1.2.2.2. Kinolonlar

Kinolonlar, pek çok enfeksiyonda etkili olmaları sebebiyle son yılların en popüler antibiyotik sınıfı haline gelmiştir. Genel olarak gram-negatif bakterilere etki göstermelerinin yanı sıra, gram-pozitif ve anaerop bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda da etkin bir seçenektirler. Kinolonlar farmakokinetik özelliği açısından avantajlı bir antibiyotik grubu olmakla birlikte, minimize dozlarda bile etkin sonuçlar göstermektedir. Ayrıca, güvenli yan etki profiline sahip olması, kinolonları antibakteriyel sahada beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin en büyük rakibi haline getirmiştir (Castora, 1983).

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçların ilk üyesi 1963 yılında tedaviye giren nalidiksik asittir. Bu ilaçtan sonra çok sayıda yeni kinolon türevi antimikrobiyel ilaçlar sentezlenerek tedaviye sokulmuştur. Kinolon grubu ilaçlar eski tip ve yeni tip kinolonlar diye iki ana grup altında toplanırlar. Eski tip kinolonların ilk üyesi nalidiksik asittir. Nalidiksik asitin idrarda yüksek konsantrasyon göstermesi nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında uygun bir seçenek olmuştur. Eski tip kinolonlardan pipemidik asit *Pseudomonas* türü bakterilere etki etmektedir. Oksolinik asit, piromidik asit, rosoksasin, sinoksasin eski tip kinolonlara örnektir.

1970'li yıllarda gündeme gelen oksolinik asit ve sinoksasin ise klinik kullanım açısından sınırlı kabul edilmiştir. Asıl molekülün temel çatısına yan zincirler eklenerek elde edilen norfloksasin ilk kez 1978 yılında patent almıştır. 1980'li yıllardan sonra ilacın temel yapısında yapılan değişikliklerle floro ve piperazin türevlerinin geliştirilmesi, kinolonların yaygın klinik kullanıma girmesine olanak sağlamıştır. İlacın karbon (C)-6 pozisyonuna flor eklenmesiyle DNA jiraz inhibisyonu ve artmış bakteri içi penetrasyonla birlikte gram-pozitif antibakteriyel aktivite sağlamıştır. C-7 pozisyonuna eklenen piperazin grubu ise ilacın aerop gram-negatif bakterilere ve *Stafilokoklara* karşı etkinliğini artırmıştır. Molekülün karboksil ve keto grupları, enol şekline geçerek Ca^{+2} ile bağlanma sağlar. C-8 pozisyonuna eklenen ikinci florin grubu ise ilacın emilimini ve yarı ömrünü artırırken, aynı zamanda fototoksosite yan etkisini de artırmıştır. C-7 halkasının alkilasyonu, ilacın anti-gram-pozitif aktivitesini ve eliminasyon yarı ömrünü; N-1 pozisyonuna siklopropil grubu, C-5 pozisyonuna amino grubu ve C-8 pozisyonuna florin eklenmesi, *Mikoplazma* ve *Klamidyalara* karşı etkinliğini artırmıştır. C-8 pozisyonuna metoksi grubunun eklenmesiyle, topoizomeraz II ve IV enzimleri hedeflenmiş ve olası kinolon direnci azaltılmıştır. Bu değişiklikler, çok sayıda yeni kinolon bileşiklerinin elde edilerek ilacın geniş antibakteriyel etki spektruma sahip olmasını, eşsiz etki mekanizması, oral ve intravenöz yöntemle kullanılmasını, gastrointestinal sistemden iyi absorpsiyon, mükemmel doku dağılımı ve düşük yan etki insidansı gibi önemli klinik kullanım kolaylıklarına sahip olmasını sağlamıştır. Norfloksasin, difloksasin, enrofloksasin, flumequin, floraksasin yeni tip kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar olup, beşeri ve veteriner hekimlikte farklı şekillerde kullanım alanları mevcuttur. Yeni tip kinolon grubu antibakteriyel ilaçların eski tip kinolonlardan üstünlükleri; küçük dozlarda güçlü antibakteriyel etki yapmaları, bakteriyel direncin yavaş olması ve bunun kromozomal nitelikte olması ve geniş spektrumlu olmalarıdır (Kayaalp, 1987).

1.2.2.3. Kimyasal Yapı ve Sınıflandırma

Kinolonların farmakokinetik ve antibakteriyel farklılıkları, kimyasal yapılarındaki çeşitlilikten kaynaklanmaktadır. Ortak iskelet olan 4-okso-1, 4-dihidrokinolon (4-kinolon), 4. pozisyondaki C atomuna oksijen molekülü eklenmesiyle oluşur. Naftiridinler (nalidiksik asit, enoksasin, tosufloksasin, travofloksasin ve gemifloksasin), 8 C atomuna nitrojen eklenmesiyle oluşan 8-aza-4-kinolonlardır. Kinolinler (sinoksasin), 2. pozisyona ikinci nitrojenin eklenmesiyle oluşan 2-aza-4-kinolonlardır. Pridoprimidinler (pipemidik ve piromidik asitler) ise 6. ve 8. pozisyonlara eklenen nitrojenlerle oluşan 6, 8-diaza-4 kinolonlardır. Diğer tüm yüksek aktiviteye sahip ajanlar 4-kinolonlar olarak sınıflandırılır. Tablo 1.3.'de kinolonların nesillere ayrılması gösterilmiştir (Dworkin ve ark., 1989).

Tablo1.3. Kinolon grubu ilaçların nesillere göre sınıflandırılması

I. Nesil	II. Nesil	III. Nesil	IV. Nesil
Sinoksasin	Norfloksasin	Grepafloksasin	Travofloksasin
Oksolinik asit	Enoksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Nalidiksik asit	Ofloksasin	Temafloksasin	Gemifloksasin
Piromidik asit	Siprofloksasin	Pazufloksasin	Klinofloksasin
Pipemidik asit	Pefloksasin	Tosufloksasin	Sitafloksasin
Flumekin	Lomefloksasin	Gatifloksasin	Garenoksasin
Piromidik asit	Fleroksasin		

1.2.2.4. Etki Mekanizmaları

Kinolonların etki mekanizmaları bakteri stoplazmasında bulunan ve replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon olaylarında temel bir rol oynayan DNA-jiraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozma temeline dayanmaktadır. Bu nedenle kinolon grubu antibakteriyel ajanlara DNA-jiraz inhibitörü maddeler de denilmektedir. Kinolonlar konsantrasyona bağımlı olarak bakterisidal etki gösterirler. Antimikrobiyal etki gösterebilmesi için kinolonların hücre içine girmesi gerekir. Hücre içine geçiş basit difüzyon ile olmaktadır. Ayrıca gram negatif mikroorganizmalarda kinolonlar dış membrandaki porinler aracılığıyla da hücre içine

alınmaktadır. Bakteri hücresindeki temel hedefleri DNA-jiraz (topoizomeraz-2) enzimidir. DNA zinciri ileri derecede burulmuş ve kıvrılmış durumdadır. Burulma sonucu DNA süper sarmal hale geçer ve bu şekilde bakteri hücresi içinde bulunur. DNA-jiraz enzimi gyrA tarafından kodlanan A ve gyrB tarafından kodlanan B olmak üzere 2 alt bölümden oluşur. Florokinonlar bu enzimin A kısmına bağlanarak etki gösterirler. Kinolon ile karşılaşan bakteriler bölünme yeteneğini kaybederler, boyuna uzarlar ve sonuçta ölürlür. Kinolonlar ayrıca topoizomeraz IV'e de etkilidirler. Topoizomeraz IV; gyrA ve gyrB'ye benzeyen parC ve parE genlerinden oluşur. Gram negatif bakterilerde DNA-jiraz temel hedef bölge iken, *Staphylococcus aureus* suşlarında hedef topoizomeraz-IV'dür. Siprofloksasin, klinafloksasin, grepafloksasin, levofloksasin ve travofloksasin için *Streptococcus pneumoniae* suşlarında hedef bölge topoizomeraz IV iken, moksifloksasin ve gatifloksasin pnömokoklarda DNA-jirazın A alt ünitesine etki gösterirler. Gemifloksasin ve sitofloksasin ise her iki bölgeye de etkilidirler. Sonuç olarak pnömokoklarda önemli hedef bölge hem DNA-jiraz hem de topoizomeraz IV'dür (Hooper, 1995; Zghanel ve ark., 2002)

1.2.2.5. Farmakokinetik

Kinolonlar oldukça küçük ve lipofilik yapıya sahip moleküllerdir. Bu ilaçlar üst gastrointestinal sistemden iyi derecede emilim gösterirler. Biyoyararlanım tüm kinolon bileşiklerinde %50-100 arasındadır. Oral biyoyararlanımın iyi olması nedeniyle, hastanın klinik durumu oral alım için elverişli olduğunda oral tedaviye geçilebilmesi kinolonların önemli bir avantajıdır. Norfloksasinin oral biyoyararlanımı %30-40, fleroksasin, pefloksasin ve lomefloksasinin %80-90, siprofloksasinin %70, ofloksasin ve levofloksasinin %95'in üzerinde, moksifloksasinin ise %86 olduğu bulunmuştur. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin oral ve intravenöz, gemifloksasin ise yalnızca oral formülasyona sahiptir. Tablo 1.4.'de bazı kinolon grubu ilaçların farmakokinetik özellikleri sunulmaktadır (Katzung, 1989).

Tablo1.4. Kinolon grubu bazı ilaçların farmakokinetik parametreleri

Kinolon	Doz (mg)	C_{maks} (µg/ml)	Biyoyararlanım (%)	Yarılanma Ömrü (saat)	Renal Klerens (ml/dk)	Renal Atılım (%)*
Norfloksasin	400 PO	1,5	50	3,3	234	27
Ofloksasin	400 PO	4,6	>95	4-5	195	73
	400 IV	5,5	-	6	190	-
Siprofloksasin	500 PO	2,4	70	4	358	40
	400 IV	4,6	-	5-6	300	-
Levofloksasin	500 PO	5,7	99	6-8	116	77
	500 IV	6,4	-	6-8	99	-
Moksifloksasin	400 PO	4,5	88	11-12	43	22
	400 IV	4,4	-	8-15	-	-
Gemifloksasin	320 PO	1,8	70	7	150	30

C_{maks}: Maksimum serum konsantrasyonu; PO: Ağız yoluyla; IV: Damar içi.,* 24 saat sonra dozun idrardaki kümülatif yüzdesi.

Kinolonların maksimum serum konsantrasyonuna genellikle ilacın alımından sonraki 1-3 saat içinde ulaşılır. Emilmede kinolonların kimyasal yapıları, sindirim sisteminin içeriği gibi faktörler de önem taşımaktadır. İlacın besinlerle birlikte alımı da esas olarak emilimi değiştirmez. Ancak, emilimi yavaşlatması nedeniyle maksimum serum ilaç konsantrasyonuna ulaşılma sürecini geciktirebilir. Bu da ilacın tepki zamanını uzatacağından tercih edilmez. Örneğin; alüminyum ve magnezyumlu antasitlerle ağızdan birlikte uygulandığında emilimleri önemli ölçüde artmaktadır. Kinolonların emilimi nazogastrik sonda ile verildikleri zaman da iyidir. Fakat, eş zamanlı enteral beslenme söz konusu olduğunda emilim ve emilim süresinde azalma gözlemlenmektedir. Maksimum serum kinolon konsantrasyonları alışılmış dozajlarında, norfloksasin ve gemifloksasin için en düşük, levofloksasin için ise en yüksektir. Kinolonlar, küçük, lipofilik molekül yapısına sahip olmaları ve proteinlere düşük oranda bağlanmaları nedeniyle tüm vücut sıvılarına yüksek oranda geçer ve oldukça geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Kinolonlar vücudun tüm doku ve organlarına (kemik, kıkırdak, prostat, BOS, kan hücreleri, süt ve diğer sıvılar) ve kısa sürede etkili yoğunluk sağlarlar; makrofajlara ve çok çekirdekli akyuvarlara da girerler. Kinolonlar burun mukozası, bronşiyal epitelyum ve tükürük salgısına yüksek yoğunlukta geçerler. Vd değerleri 1,5-3 L/kg arasındadır. Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra eti için yetiştirilen sığırlar 14 gün geçmeden, koyunlar 10 gün geçmeden kesime gönderilmemelidir. Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra 4 gün (8 sağımlı) süreyle elde edilen inek sütü tüketime sunulmamalıdır. İnsan tüketimi için süt elde edilen sağmal koyunlarda kullanılmaz (Kaya, 2007). Hücre içine kolayca girdiklerinden, *Mycoplasma*, *Clamydia*, *Legionella*, *Brucella*, *Mycoplasma tuberculosis* ve *Mycoplasma avium intracellulare* gibi hücre içi patojenlere etkili olmaktadır. Plazma proteinlerine karşı ancak %14-51 oranlarında bağlanırlar (Forth, 1984; Katzung, 1989)

En az iyonize, yani en lipofilik oldukları ortam pH 7.4'tür. Ancak amfoter bileşik olmaları sebebiyle hem asidik hem de bazik ortamlarda toplanabilir. Sanal dağılım hacimleri genellikle 2 L/kg olup, dağılım hacmi en düşük olan ofloksasin, en yüksek olan grepafloksasin ve sparfloksasindir (4 L/kg). Kinolonların, özellikle safra, akciğer, bronş mukozası, prostat dokusu, feçes, idrar, çizgili kas, nötrofiller ve

makrofajlardaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. Siprofloksasinin nötrofillerdeki konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonunun 4-7 katı kadardır. Moksifloksasin dışında, böbrek ve idrar konsantrasyonları, ana atılım yolu böbrek olan kinolonlar için yüksektir. Prostat sıvısı, tükürük, ejakulat, nazal ve bronşiyal mukus salgısı içinde, plazmadaki kadar olmasa da diğer antibiyotiklere göre daha yüksek konsantrasyonda birikim olur. Siprofloksasinin kemik dokuya geçişleri göreceli olarak iyidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki konsantrasyonları daha düşüktür. Pefloksasin ve ofloksasin, BOS'a en iyi geçen kinolonlardandır. Pefloksasinin serum konsantrasyonu, BOS konsantrasyonunun %40'ı kadardır. Ancak pefloksasinin, fagositlere penetrasyonu düşük orandadır. Kinolonlar farmakodinamik özellikleri nedeniyle konsantrasyona bağlı olarak, aminoglikozidlerdeki gibi postantibiyotik etki özelliğine sahiptir. Etkenlere göre değişmekle beraber, 1-6 saatlik bir postantibiyotik etki moksifloksasin, gatifloksasin, lomefloksasin ve gemifloksasin için 6-8 saat, grepafloksasin, fleroksasin, pefloksasin için 9-12 saat ve sparfloksasin için 21 saattir. Levofloksasinin yarı ömrü, ofloksasinden hafifçe daha uzun olmasına rağmen, biraz daha yüksek dozda ve günde iki kez yerine tek doz olarak kullanılmaktadır. Ayrıca etkinliği, ofloksasine göre iki kat daha fazladır. Kinolon grubu antibakteriyel ilaçların metabolize edilme oranları bireylere göre değişmektedir. İdrarla rosoksasin'in %4-5'i, nalidiksik asit ve perfloksasin'in %9-10'u, sinoksasin'in %60'dan fazlası değişmeden atılmaktadır. (Stein,1988; Walker ve ark., 1989)

1.2.2.6. Klinik Kullanımları

Kinolonlar veteriner hekimlikte böbrek ve idrar yolları, üreme kanalı, solunum yolları, sindirim sistemi yumuşak doku ve deri hastalıklarının tedavilerinde kullanılmaktadır. Nalidiksik asit idrar yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Siprofloksasin de veteriner hekimlikte 11-23 mg/kg dozlarında köpeklerin yumuşak doku hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. En düşük etkin yoğunlukları dokulara geçen yoğunluklardan daha düşük olması yumuşak doku hastalıklarının tedavisini mümkün kılmaktadır. Uygulamadan 12 saat

sonra bile serumda ve doku sıvılarında *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia* gibi bakterileri öldürecek düzeylerin çok üzerindeki yoğunluklarda bulunmaktadır (Boothe, 1990; Walker ve ark., 1990).

Florokinolonlar pnömoni, kronik bronşit, komplike olmayan ve bazı komplike üriner sistem, prostat, deri ve yumuşak doku, kemik ve eklem, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ve özellikle toksijenik *Escherichia coli*'ye bağlı infeksiyöz ishal, *Salmonella* enfeksiyonları (tifo ve paratifo, *Salmonella* sepsisi ve kronik *Salmonella* taşıyıcılığı), *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio* türleri, *Aeromonas* ve *Plesiomonas shigelloides* enfeksiyonlarında etkilidir. Ayrıca, immün yetmezlikli hastalarda oral profilaksi için de kullanılabilir. Siprofloksasin mide-bağırsak hastalıklarında, solunum yolları ve üriner kanal hastalıklarının tedavisi amacıyla sığırlara 2,8 mg/kg damar içi yolla ve oral uygulanmaktadır (Nouws ve ark., 1988).

Enrofloksasin domuzların mastitis metritis agalaksi sendromunda başarı ile kullanılır. Bu hastalığa karşı 5 mg/kg dozda uygulanması ile trimetoprim/sülfonamid kombinasyonuna göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır. Alabalıkların *Aeromonas salmonicida* enfeksiyonunda 10 mg/kg uygulandıktan sonra serum ve kandaki enrofloksasin yoğunlukları HPLC ile tespit edilmiştir. Buna göre uygulamadan 12 gün sonra kan serumunda tespit edilememiş, kasta ise 60 gün sonra 3 ppb değerinde bulunmuştur. Enrofloksasin dirençli bakterilerce oluşturulan solunum yolu, genito-üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Pyoderma, osteomyelitis ve gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan septisemileri tedavi etmektedir. Tavuk ve hindilerin *Mycoplasma*, *Colisepticemla*, *Corysa contagiosa avium*, *Haemophilus paragallinarum*, *Pasteurollosis*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Erysipelothrix*, karışık bakteriyel ve viral hastalıklarda görülen sekonder enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Oral ve parenteral yolla verilebilir. 8-10 mg/kg dozunda veya 50 ppm oranında içme suyu ile kanatlılara 3-5 gün süreyle verilmektedir. Ayrıca kanatlılarda kronik solunum yolu enfeksiyonlarına karşı da kullanılır. Sığırların mastitisinde iki

gün %2,5' luk solüsyon meme başından verildiğinde tedavi sağlamaktadır (Nouws ve ark., 1988; Costora ve ark., 1983).

Flumequin veteriner hekimlikte *Salmonella* türleri ve *Escherichia coli*'nin neden olduğu sığırların, domuzların ve kanatlıların gastrointestinal sistem hastalıklarının sağaltımında kullanılır. Norfloksasin domuz yavrularının enzotik pneumonisinin tedavisinde iyi sonuç verir. Köpeklerin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus intermedius* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların sağaltımı amacıyla köpeklere ağızdan 22 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Tavşanların deneysel meningitisini tedavi etmektedir. Bir üçüncü nesil kinolon grubu antimikrobiyel ilaç olan danofloksasin'in *Pasteurella haemolytica* ve *multocida* izole edilmiş danaların akut pneumonisinin tedavisi amacıyla 1,25 mg/kg dozda 3-5 gün süreyle uygulanmasından başarılı sonuçlar alınmıştır (Bauditz, 1987; Nee, 1988).

Spirofloksasinin etki şekli enrofloksasine benzer. Etkisi hızlı gelişir; duyarlı bakteriler 20-30 dk içinde ölürlür. Özellikle *Aeromonas*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Clostridium pneumoniae*, *Enterobacter*, *Salmonella* ve *Vibrio* türü bakterilere çok etkilidir. Köpek ve kediler için tedavisel yaklaşımda ağızdan günde 2 kez ve 7-14 gün süreyle 5-15 mg/kg olarak kullanılır (Kaya, 2007).

Oksolinik asit yapı ve etki bakımından nalidiksik asite benzer. Ağızdan verildikten sonra, sindirim kanalından emilmesi değişkendir. Vücutta bazıları etkili birçok metaboliti oluşturur. Vücudu 48 saat içinde idrar ve safrayla terk eder. Daha ziyade balık, dana, ve kanatlılarda kullanılır (Barry ve ark., 1984). Balıklarda bakteriyel hemorajik septisemi, kolumnaris hastalığı, vibrio ve ülser hastalığını sağaltımında kullanılır. İlaç 5-12 mg/kg dozlarda hesaplanarak yeme katılarak bir hafta süreyle verilir; ayrıca suya 1 mg/L miktarda katılarak 24 saat süreli banyo şeklinde de uygulanabilir. Dana ve buzağılarda 20 mg/kg dozda 10 gün, kanatlılarda 20 mg/kg dozda 5 gün süreyle kullanılır (Kaya, 2007).

Marbofloksasin yapısındaki oksadiazin halkası nedeniyle diğer kinolonlardan farklıdır. Geniş spektrumlu bakterisid etkili bir ilaç olarak kullanım alanı bulmaktadır. Bu ilaç sığırlarda *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* ve *Mycoplasma bovis*'in sebep olduğu solunum sistemi enfeksiyonları, akut mastitis ve metritis tedavisinde kullanılır. Bu amaçla hayvanlara 2 mg/kg her 50 kg canlı ağırlığa kas içi, damar içi ve deri altı yolla uygulama yapılır (Spreng ve ark., 1995).

1.2.3. Kalıntı Sorunu

Hayvanlarda hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi, verimin ve yemden yararlanmanın artırılması, paraziter hastalıkların kontrolü ve beslenmenin desteklenmesi amacıyla çok sayıda ilaç, vitamin, mineral vb. maddeler kullanılmaktadır (Kaya ve Ünsal, 2007). Hayvansal üretimde kullanılan ilaçlar canlı vücudunda kısmen parçalanıp etkisiz ve zararsız hale gelirken, bir kısmı da vücutta birikip yumurta ve süt gibi gıdalara geçerek insanlar için tehlike oluştururlar. Buna karşın, bazı ilaç veya kimyasal maddelerin (organik klorlu bileşikler, dioksinler, dibenzofuranlar, poliklor bifeniller, polibrom bifeniller, metaller, bazı mantar ilaçları gibi) yavaş bir şekilde ayrışmaları nedeniyle, giderek artan derişimlerde birikim gösterirler. Bu maddelerin gıda endüstrisine girmeleri durumunda ise insanlara kadar ulaşabilmeleri söz konusu olmaktadır. Kirlenmiş gıdaları sürekli ve yaygın olarak tüketen toplumlarda vücut direncinin düşmesi ve genel sağlık durumlarının bozulması, ayrıca hastalanma ve ölüm sıklığı artması söz konusudur (Doıran, 2000).

İlaç kalıntıları hayvansal dokularda yasal tolerans sınırlarını aştığı zaman insan sağlığına yönelik bir tehlike oluşturmaktadır. Tolerans, kesim zamanında yasal olarak hayvan dokularında bulunmasına izin verilen ilaç kalıntısının miktarını veya maksimum oranını temsil eder. Nadiren de olsa birçok veteriner ilacının kalıntısı sağlık sorunlarına yol açacak şekilde düşük düzeylerde gıdalarda bulunabilir. (Baydan, 1989).

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'ndan ruhsatlı veteriner tıbbi ürün olarak 565 tanesinin sahada kullanıldığı belirtilmektedir (Anonim, 2012). Bu kadar fazla sayıdaki müstahzarın yaygın şekilde kullanılması, doğal olarak besin değeri olan hayvanlarda ilaç kalıntısı problemini de beraberinde getirmektedir. Hayvanlarda ilaç kullanımı söz konusu olduğu sürece bunlardan sağlanan yumurta, et, süt, bal gibi gıdalarda ilaç kalıntısının bulunması kaçınılmazdır. Bu durumda yapılması gereken, veteriner ilaçlarının hayvanlarda bilinçli ve kontrollü kullanımının sağlanarak hayvansal besinlerdeki ilaç kalıntı riskinin en aza indirilmesine çalışılmasıdır. Gıdalardaki ilaç kalıntılara karşı tüketici sağlığının etkin biçimde korunabilmesi için her çeşit hayvansal gıdada bulunacak ilaç kalıntısı çeşitlerinin ve kirlenme düzeylerinin sınırlandırılması son derece önem taşır (Doyran, 2000)

1.2.3.1. İlaç Kalıntılarının Canlılar Üzerindeki Etkisi

Veteriner ilaçları başlıca antibiyotikler olmak üzere entansif hayvansal gıda üretiminin en etkili ve gerekli unsurlarındandır. Ayrıca, gıda üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanların yaklaşık %80'ine, yaşamlarının belli bir döneminde ilaçla tedavi ya da takviye uygulanmaktadır (Pavlov ve ark., 2008). Antibiyotiklerin hayvanların dokularında ve özellikle böbrek ve karaciğer gibi yenilebilen iç organlarında birikimi görülmekte (Takatsuki ve ark., 1987; Cordle, 1988), bunların hayvansal ürünlere (süt, yumurta, peynir ve bal gibi) geçişi de mümkün olmaktadır (Cordle, 1988; Sunay, 2006). Hayvanlara yüksek dozda ve uzun sürelerde ilaç uygulaması ile vücuttan arınma sürelerine uyulmaması ile gıda maddelerinde ilaç kalıntıları oluşmaktadır. Hayvanlara ilaç verilmesinin bitiminden sonra arınma süresine uyulmaksızın kasaplık olarak kesilmesi ya da kontrolsüz ilaç uygulamalarına maruz kalan hayvanlardan elde edilen yumurta, süt, peynir ve bal gibi besinlerin tüketilmesi ile halk sağlığı olumsuz etkilenmektedir (Yavuz, 1994; Pavlov ve ark., 2008; Yarsan, 2012).

Antibiyotik kalıntılarının insanlar üzerinde yaptığı olumsuz etkilerden en önemlisi ilaç alerjisidir. İlaçlardan çoğu canlının bağışıklık sistemini uyarak, çeşitli

tiplerde alerjik tepkimeye yol açabilir. Örneğin, penisilinler çok küçük miktarlarda (5 ünite veya 3 µg) alerjik tepkime sonucu ölüme yol açabilirler. Yine, kloramfenikol (ülkemiz de dahil, birçok ülkede gıda için yetiştirilen hayvanlarda kullanılması yasaklanmıştır) alerjik tepkime ile ölüme götürecek ölçüde kemik iliğini baskı altına alabilir.

Antibiyotiklere dirençli bakteriler bir yandan kendisine önceden etkili ilaçların etkinliğini ve sağaltımın yararlılığını azaltırken, bir yandan da hayvandan hayvana veya hayvandan insana geçen hastalıkların yaygınlaşmasına yol açarlar, bu yönden konu halk sağlığı bakımından da çok önemlidir. Antibiyotiklere karşı bakterilerde direnç oluşmasının hekimlik pratiği yönünden bazı sakıncaları vardır. Bunların en önemlisi alışılmış ilaçlarla yapılan tedavinin başarısız kalmasına neden olması durumudur. Ayrıca, bu durum öldürücü etkiyi de artırabilir. Alışılmış doz etkin olmadığı için dozun artırılmasına ve tedavi süresinin uzamasına yol açabilir; sonuçta hastada yan etki olasılığı artabilir ve tedavinin parasal maliyeti yükselebilir. Henüz direnç oluşmamış, pahalı ve bazen de daha toksik olan yeni ilaçların kullanılmasını veya kombine ilaç kullanılmasını gerektirebilir; bu da tedavinin maliyetinin artmasıyla sonuçlanabilir (Yarsan, 2012).

Bunun yanı sıra ilaç kalıntıları farmakolojik etkinliklerini de gösterebilir. 1990'da Fransa'da klenbuterol kullanılmış buzağuların karaciğerini yiyen 22 kişide böyle bir durumla karşılaşılmıştır. İlaç kalıntılarının özel zehirli etkiler gösterebileceği özellikle karsinojenik etki yaratabileceği de vurgulanmaktadır. Bu durumu gösteren birçok ilacın (kloramfenikol, nitrofuranlar, metronidazol ve ronidazol gibi imidazol bileşikler, bazı sülfonamidler, aristoloşiya türleri, kolşisin, ksilazin gibi bazı ağrı kesiciler, bazı pestisitler) yapılan araştırmalarla belirlenmesi söz konusu olmuştur. Ayrıca ilaç kalıntıları mikroorganizmalar üzerinde dirençli suşların ortaya çıkmasına, sindirim kanalında bulunan bakteri topluluğunu değiştirmesi ve gıda endüstrisinde kaliteli ürün eldesinde de zorluklar oluşturmalarına sebep olmaktadır (Kaya ve Ünsal, 2007).

1.2.3.2. İlaç Kalıntılarının Olumsuz Etkilerini Önlemek Amacıyla Uygulanan Mevzuatlar

Öncelikle tüketici sağlığının korunması ve ekonomik kayıpların önlenmesi için ilaç kalıntılarının izlenmesi Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ile ülkemizde Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı gibi önemli kamu kurumları tarafından yapılmaktadır. Birçok ilacın bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitleri Avrupa Birliği mevzuatı ile uyumlu olarak, Türk Gıda Kodeksi kapsamında 28.04.2002 tarih ve 247739 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan tebliğ ile düzenlenmiştir. 19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan “Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi için Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik” esaslarına göre ülkesel kalıntı izleme planı uygulanmaktadır. Hayvan türü veya gıda çeşidine göre aranacak maddeler ve incelenecek örnek sayısı 96/23/EC sayılı AB direktifi ile uyumlu olarak hazırlanarak, Bakanlık tarafından Ankara ve İzmir İl Kontrol Laboratuvarları ile Etlik, Bornova ve Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüleri kalıntı izlemede yetkili kılınmıştır (TGK, 2007).

Yukarıda belirtilen ilgili yasal mevzuatlarda antibiyotikler ve diğer veteriner ilaç kalıntıları için Maksimum kalıntı limiti (MRL) değerleri belirtilmektedir. Bu terim insan ve hayvan yiyeceği olarak kullanılan ürünler üzerinde bulunmasına izin verilen kalıntı miktarını ifade etmektedir. Gıdalarla birlikte alınabilecek ilaç kalıntıları ve onların metabolitlerinin sağlık açısından herhangi bir riske neden olup olmadığının izlenmesi için kullanılmaktadır. Eğer bir veteriner ilacı için belirlenmiş bir MRL yok ise bu durumda bu ilacın kalıntısının söz konusu gıda maddesinde bulunmaması gerekmektedir (Sunay, 2006). Ülkemizde kinolon grubu bazı antibiyotiklerin sığır, koyun, keçi sütünde maksimum kalıntı limitleri; danofloksasin için 30 µg/kg, enrofloksasin için 100 µg/kg ve marbofloksasin için ise 75 µg/kg’dır (TGK, 2007).

Yapılan bu tez çalışmasında Afyonkarahisar ilinde süt hayvancılığı yapılan işletmelerden tüketime sunulan 80 adet çiğ süt örneğinde ELISA yöntemi

kullanılarak kinolon grubu antibiyotik kalıntı varlığı araştırıldı. Çalışma sonunda bulunan sonuçların tüketici sağlığı açısından önemi ve yasal mevzuatlar bakımından kalıntı durumu ile yapılan veya yapılacak izleme programlarına yönelik ilave bilgilerin eldesi gerçekleştirildi.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereçler

ELISA ticari kiti (Kinolon, Randox, İngiltere- Lot No: 382454)

ELISA okuyucu (Thermo Scientific Multiskan Go)

Mikropipet (Thermo Scientific)

Santrifüj cihazı (Nüve NF 1000 R)

Falkon deney tüpleri (Isolab)

Pipet ucu-filtreli (Axygen)

Ependorf tüp (Isolab)

Kurutma Kağıdı (Isotherm)

2.2. Yöntem

2.2.1. Süt numunelerinin toplanması

Bu çalışmada; il merkezi ve ilçelerinin çeşitli yerlerinde süt hayvancılığı yapılan her işletmeden bir örnek olacak şekilde (Tablo 2.1.) 2015 yılı Ağustos-Ekim ayları arasında sağım sonrası toplamda 80 adet inek sütü numunesi toplandı. İşletmelerden plastik tüplere alınan sütler hemen laboratuvara getirildi ve analizler yapılincaya kadar -20 °C de muhafaza edildi.

Tablo 2.1. Süt numunelerinin alındığı ilçe ve merkezler

Numune alınan ilçe	Numune alınan merkezler
İl Merkezi	Çayırbağ, Çıkırık, Gebeceler, Fethibey, Erkmen, Susuz, Çukurköy, Saraydüzü, Karşıyaka, Sahipata, Nuribey, Sülün, Değirmendere, Sülümenli, Büyükkalecik Beyyazı,
Sinanpaşa	Akören, Çobanozu, Garipe, Saraycık, Tınaztepe
Çay	Çayırpınar, Karacaören, Deresine, Bahçelievler, Göcen
İhsaniye	Gazlıgöl, Karacaahmet, Ayazini, Cumalı, Döğer, Orhanlı
Şuhut	Koçyatağı, Senir, Taşlıca, İsalı
Evciler	Altınova, Kayalık

2.2.2. Numunelerin analize hazırlanması

Deney tüpüne 5 ml alınan süt örneği, santrifüj cihazına yerleştirilerek 2000 devirde 15 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası tüp içerisinde üstte toplanan süt serumunun yağı uzaklaştırılarak, temiz serum örneği elde edildi. Santrifüj işlemi sonrası üst kısımdan alınan süpernetant analiz işleminde kullanıldı.

2.2.3. ELISA Testi

Süt numunelerinde kinolon grubu antibiyotik kalıntı varlığını tespit etmek amacıyla kullanılan ELISA testi için yapılan işlemler sırasıyla;

- ELISA pleyti analiz işlemi öncesi bir saat oda ısısında bekletildi ve üzerindeki koruyucu plakası çıkarıldı.

- ELISA pleytinin kuyucuklarına 25 µl standartlar ile 25 µl örnekler ilave edildi. Hepsinin üzerlerine 75 µl konjugat ilavesi gerçekleştirildi. Pleyt bir saat oda ısısında karanlık bir ortamda bekletildi.
- Süre sonunda pleyt 6 kez yıkama solüsyonuyla yıkandı ve yıkama solüsyonun pleytten uzaklaştırılması sağlandı.
- Yıkama işlemi sonunda 125 µl one shot substrat solüsyonu bütün kuyucuklara ilave edildi ve 20 dakika oda ısısında karanlık ortamda bekletildi.
- Bu işlem sonunda 100 µl durdurma solüsyonu ilave edildi. Bu aşamada mavi renk oluşumu sarıya dönüştü. Bu oluşan rengin absorbansı ELISA okuyucusunda 450 nm'de okundu.

Konsantrasyonları belirli standartlara (0; 0,25; 1; 5; 10 ve 25 ng/ml) karşı okunan absorbanslar temel alınarak bir kalibrasyon eğrisi elde edildi. Sonrasında numunelerin verdiği absorbanslar bu eğriden elde edilen formüle konarak karşılığı olan konsantrasyonlar elde edildi. Bunun sonucunda elde edilen verilerin değerlendirmeleri yapıldı. Kullanımına izin verilen ilaçlar için geliştirilen ELISA kitlerindeki tespit limitleri maksimum kalıntı değerlerinin altında belirlenmiştir. Tespit limiti ng/ml (ppb) olarak belirlendi. Kinolon ELISA kitinin bileşikleri, süt için belirlenme limitleri (LOD) ve verdiği çapraz reaktivitesi Tablo 2.2.'de verilmiştir.

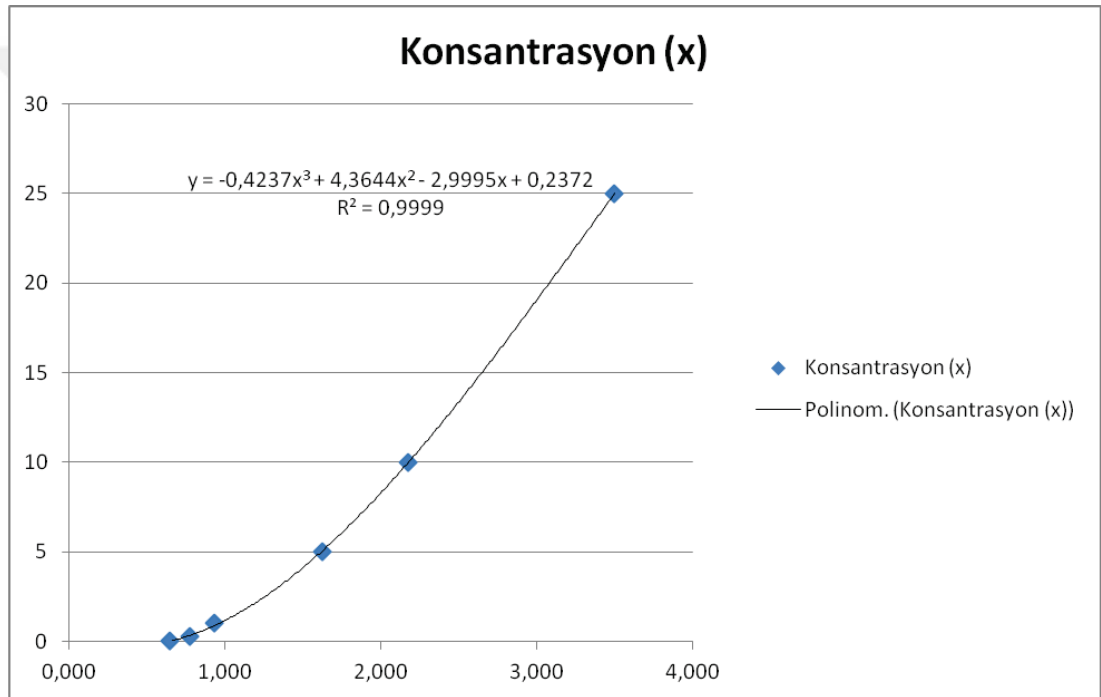
Tablo 2.2. Kinolon ELISA kitinin süt için belirlenme limitleri (LOD) ve çapraz reaktivitesi

Bileşik	LOD (ng/ml)	apraz reaktivite (%)
Nadifloksasin	0.06	429
Rufloksasin	0.06	401
Danofloksasin	0.08	324
Enrofloksasin	0.08	300
Siprofloksasin	0.15	166
Levofloksasin	0.18	138
Ofloksasin	0.21	120
Pefloksasin	0.21	120
Purilifloksasin	0.23	109
Norfloksasin	0.25	100
Sarafloksasin	0.38	65
Difloksasin	0.42	59
Enoksasin	0.42	59
Marbofloksasin	0.58	43
Fleroksasin	0.74	34
Klinafloksasin	0.81	31
Lomefloksasin	0.81	31
Balofloksasin	-	14
Orbifloksasin	-	14
Oksolinik asit	-	10
Gatifloksasin	-	9
Moksifloksasin	-	8
Tosufloksasin	-	8
Pazufloksasin	-	3
Pipedimik asit	-	3
Flumequin	-	1
Sparfloksasin	-	1
Sinoksasin	-	< 0.3
Nalidiksik asit	-	< 0.1

3. BULGULAR

Analiz sonunda standartlara karşı okunan absorbans değerleri eşleştirildi ve Şekil 3.1.'de görülen konsantrasyon-absorbans eğrisi elde edildi. Eğriden yararlanılarak elde edilen denklem üzerinde numune absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonlar belirlendi.

Şekil 3.1. Kinolon standart-konsantrasyon eğrisi

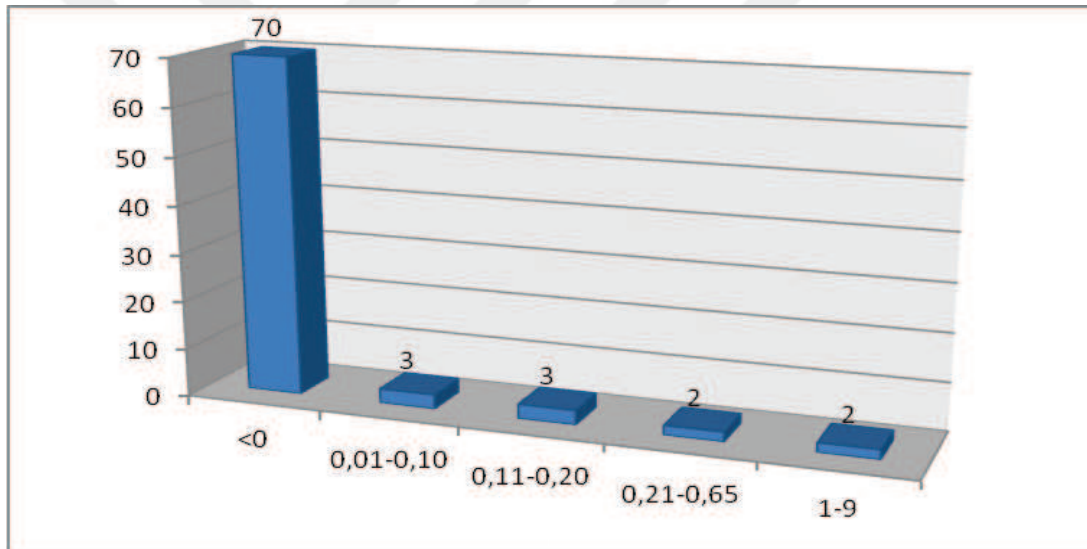


Seksen süt örneğinde belirlenen kinolon grubu antibiyotik kalıntı derişim aralıkları ve sonuç veren örnek sayısı Tablo 3.1. ve Şekil 3.2'de verilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde 70 numunenin kalıntı içermediği, 10 örneğin ise maksimum kalıntı limitlerinin altında kalıntı içerdiği tespit edildi.

Tablo 3.1. Süt numunelerindeki kinolon antibiyotik kalıntı düzeyleri

Konsantrasyon (ppb)	Pozitif numune sayısı (n: 80)
<0	70
0,01-0,10	3
0,11-0,20	3
0,21-0,65	2
1-9	2

Şekil 3.2. Kinolon grubu antibiyotik kalıntısı incelenen örnekler ve pozitif sonuç alınan örnek sayısı



4. TARTIŞMA

Gıdalarda bulunan ilaç kalıntılarının tüketici sağlığı açısından istenmeyen etkiler (alerji, kanser gibi) meydana getirmelerinden dolayı, kalıntı analizlerinin yapılması giderek önem kazanmıştır. Gıdaların antibiyotik kalıntılarında arındırılması için yapılan araştırmalar gıda güvenliği ve tüketici sağlığı açısından önem taşımaktadır (Temamoğulları ve Kaya, 2010). Bundan dolayı yapılan bu çalışmada da sütlerde kinolon grubu antibiyotik kalıntılarının varlığı araştırıldı ve tüketici sağlığı açısından önemi değerlendirildi. Ayrıca çalışmanın sonuçlarına ilişkin verilerin benzer yöntemler ve sonuçlarla karşılaştırılması gerçekleştirildi.

Yapılan çalışmada, Afyonkarahisar ilinde tüketime sunulan çiğ sütlerde kinolon grubu antibiyotik kalıntı varlığı ELISA yöntemiyle araştırıldı. Analiz sonucunda 80 süt örneği içerisinde 70 numunenin kalıntı içermediği, 10 örnekte ise maksimum kalıntı limitlerinin altında kalıntı varlığı tespit edildi.

Chung ve ark. (2009), sulfonamid ve kinolon grubu ilaçların kalıntılarının varlığını belirlemek amacıyla inek ve keçi sütlerinde yaptıkları bir çalışmada, inceledikleri 269 örneğin mikrobiyolojik testlerle 21'inin ve HPLC analizi ile 4'ünün kalıntı içerdiğini tespit etmişlerdir.

Kinolon antibiyotik kalıntılarının (siprofloksasin, enrofloksasin, marbofloksasin, danofloksasin, difloksasin, flumequin, sarafloksasin ve oksolinik asit) varlığının Konya'dan toplanan çiğ süt ve tavuk karaciğeri örneklerinde araştırıldığı bir çalışmada, 50'şer adet çiğ süt ve tavuk karaciğeri olmak üzere 100 örnek ELISA tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz sonunda kinolon kalıntıları için analiz edilen 50 adet tavuk karaciğeri örneğinin 17 (%34)'si pozitif bulunmuş ve bunlardan birinin değerinin (147,88 µg/kg) MRL'nin üzerinde tespit edilmiştir. Süt örneklerinin hiçbirinde ise tespit edilebilir düzeyde kinolon kalıntısına rastlanılmamıştır (Nizamlıoğlu ve Aydın, 2012).

Temiz ve Öner (1988) yaptıkları bir çalışmada, Ankara’da biri kamu sektörü diğeri özel sektöre ait iki ayrı süt işletmesine gelen çiğ sütlerden toplam 335 örneği antibiyotik kalıntısı yönünden incelemişlerdir. Kamu sektörüne ait süt işletmesinden incelenmeye alınan süt örneklerinin %6,04’ünün değişik düzeylerde penisilin içerdiği saptanmıştır. Özel sektöre ait süt örneklerinden %14,38’nin penisilin, %1,31’nin ise başka maddeler içerdiği ortaya konulmuştur.

Liman ve Karabacak (2003) Kayseri ili Kocasinan ilçesi süt toplama merkezinden elde edilen çiğ sığır sütlerinde antibiyotik kalıntılarının araştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada, Haziran 2001 ile Mart 2002 tarihleri arasında 200 süt numunesinde ELISA yöntemi ile tetrasiklin ve streptomisin kalıntılarını araştırmışlardır. Analiz edilen 200 tank sütünün 19’unda (%9,5) çeşitli miktarlarda tetrasiklin kalıntısı tespit edilmiştir. Analiz edilen süt numunelerinin tamamı streptomisin ve dihidrostreptomisin yönünden ise negatif bulunmuştur. Çalışmada elde edilen bulgular sütü tüketilen hayvanlarda antibiyotik kullanımının son derece yaygın olduğunu, bu durumun ilaç uygulanan hayvanların sütlerinin bekletme sürelerine uyulmaksızın tüketildiklerini, ülkemiz insanlarının ilaç kalıntıları ihtiva eden besin maddeleri vasıtasıyla birçok tehlike ile yüz yüze olduklarını ve bunun ülke ekonomisini de olumsuz etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

Temamoğulları ve Kaya (2010) yaptıkları çalışmada, 120 çiğ ve pastörize süttten oluşan toplam 240 adet örnekte danofloksasin, ampisilin, enrofloksasin, florfenikol, eritromisin, amoksisilin ve kloksasilin kalıntı analizi gerçekleştirmiştir. Kalıntı analizlerinde İTK ve mikrobiyolojik disk difüzyon tekniğine dayalı biyootografik (İTK/Biyootografik) yöntem kullanılmıştır. Sonuçlara göre 1 pastörize süt örneğinde ampisilin kalıntısına rastlanılmıştır. 239 örnekte ise hiçbir antibiyotik kalıntısının belirlenmediği vurgulanmıştır.

Çin’de yapılan bir çalışmada (Han ve ark., 2013) ise, 25 farklı şehirden, çeşitli marketlerden 180 adet UHT süt numuneleri toplanmış ve antibiyotik kalıntıları araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre; tetrasikliler hariç sülfamethazin, sülfonamid ve kinolon antibiyotik seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hırvatistan’da yapılan bir çalışmaya göre (Nina ve ark., 2011) 3 yıl boyunca toplamda 1259 adet pastörize edilmemiş sütlerde mikrobiyal ve immunoasay yöntemle çeşitli antibiyotikler (kloramfenikol, penisilin, tetrasiklin, sülfonamid, beta-laktam, kinolonlar) araştırılmıştır. Mikrobiyal taramaya göre; 36 örnekte pozitif sonuç, immunoasay yöntemle de bir pozitif sonuç elde edilmiştir. HPLC metoduyla yapılan doğrulamalarda ise MRL’nin üzerinde antibiyotik kalıntısı (12  g/kg penisilin, 19  g/kg amoksisilin ve 1671  g/kg tetrasiklin olarak) belirlenmiştir.

Türk Gıda Kodeksinde “Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği” ne göre maksimum kalıntı limitleri kinolon grubu ilaçların sütte bulunabilecek düzeyleri için 30-100 ppb olarak belirlenmiştir. (TGK, 2007). Yapılan çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde 10 numunenin 30 ppb düzeyinin altında olduğu, bunun da kinolon antibiyotikler yönünden sütlerde bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin altında olduğu görülmüştür. Bu durum antibiyotik uygulanmış hayvanlardan gerekli arınma süresine uyularak sütlerin tüketime verildiği şeklinde değerlendirilebilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüz hayvancılığında antimikrobiyel ilaçlar, tedavi ve hastalıklardan korunmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durumda ilaç ve diğer maddelerin istenen etkilerinin yanı sıra, özellikle halk sağlığı açısından da risk taşıyabilecekleri göz ardı edilmemelidir. Bu risklerden de en önemlisi, bu maddelerin kalıntıları ve bunların yaratabileceği sağlık sorunları ve özellikle karsinojenik, teratojenik veya mutajenik etkilerdir. Kalıntı içeren ürünleri tüketenlerde bunlardan kaynaklanan hastalıklarda (ilaç alerjisi, sindirim sistemi bakteri topluluğunun inhibe edilmesi gibi) söz konusu olabilmektedir. Aynı zamanda antibiyotik kalıntısı içeren besinlerin tüketilmesi bakterilerde direnç gelişimini de hızlandırabilmektedir. Sonuç olarak insan ve diğer canlıların sağlığı da göz önünde bulundurularak, ilaçların hayvanlara uygulanmalarını takiben kesim öncesi bekletme sürelerine dikkat edilmeli, bölgedeki yetiştiricilerin ve bunun ticaretiyle uğraşanların ilaç kullanımı hakkında bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, düzenli bir şekilde hayvanlardan örnekler alınarak ilgili kurumlar tarafından hızlı ve kontrollü bir tarama ve tespit işlemlerinin titizlikle yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Afyonkarahisar İlinden Toplanan Çiğ Sütlerde Kinolon Grubu Antibiyotik Kalıntı Varlığının Araştırılması

Hayvanlarda tedavi edici, koruyucu ve benzeri amaçlarla kullanılan antibiyotikler bu hayvanlardan elde edilen gıdalarda kalıntı bırakabilmektedir. Antibiyotik kalıntıları bakımından çiğ süt yüksek risk içermektedir. Böyle gıdaların insanlar tarafından tüketimi ise ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bu çalışmada; Afyonkarahisar ilinden toplanan 80 çiğ süt örneği kinolon grubu antibiyotik kalıntı varlığı bakımından ELISA yöntemiyle analiz edildi. Yapılan analizler neticesinde 70 örneğin kinolon grubu antibiyotik kalıntısı içermediği, 10 örneğin ise maksimum kalıntı limitinin altında kinolon antibiyotik kalıntısı içerdiği tespit edildi. Sonuç olarak, çiğ sütlerde saptanan değerlerin düşük olmasının antibiyotik verilmiş hayvanlardan gerekli arınma süresi geçtikten sonra sütlerin tüketime verildiği şeklinde değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, kinolon, kalıntı, süt, Afyonkarahisar

SUMMARY

Investigation of Quinolone Antibiotic Residues in Raw Milk Obtained from Afyonkarahisar City

Antibiotics usage for treating, protective, and similar purposes of animals may cause residue in foods of animal origin. Raw milk has high risk in terms of antibiotics residue. The consumption of such foods can cause serious health problems in human. In this research, 80 raw milk samples were collected from Afyonkarahisar city and analyzed for quinolone antibiotics by means of ELISA. The result of analyses showed that 70 samples did not contain quinolone residue and 10 samples contained low level of residue which is less than acceptable maximum residue limits. In conclusion, low level of residue in raw milk showed that milk is offered for human consumption with taking it into consideration of withdrawal time.

Key words: Antibiotic, quinolone, residue, milk, Afyonkarahisar

KAYNAKLAR

- ANONİM, (2012). Ruhsatlı Veteriner Tıbbi Ürünler. Erişim: <http://www.gkgm.gov.tr/vtu/>,
Erişim tarihi: 22.03. 2017
- AYDIN, S., ÇETİNKAYA, A., BAYRAKÇI, E. (2010). Kars İlinde Üretilen İnek Sütlerinin Bazı Kimyasal Özellikleri, MYO-ÖS-Ulusal Meslek Yüksek Okulları Öğrenci Sempozyumu, Düzce.
- AYTUĞ, N., BATMAZ, H. (1992). Veteriner İç Hastalıkları. Ekin Kitabevi. s: 337-345.
- BARRY, A. L., JONES, R. N., THORNSBERRY, C., AYERS, L. W., GERLACH, E. H., SOMMERS, H. M. (1984). Antibacterial activities of ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, cinoxacin, and nalidixic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **25**: 633-637.
- BAUDITZ, R. (1987). Results of clinical studies with baytril in poultry. *Veterinary Medical Review*, **2**: 130-137.
- BAYDAN, E., (1989). Türkiye’de üretilen bazı antelmantik ilaçların etken madde (Heksaklorofen, Oksiklozanid, Niklozamid, Tetramizol, Tiyabendazol ve Triklorfon) düzeyleri üzerinde araştırmalar. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi.
- BOGDANOV, S. (2003). Current status of analytical methods for the detection of residues in bee products. *Apiacta*, **38**: 190-197.
- BOOTHE, D.M. (1990). The practical aspects of treating bacterial infections in cats. *Veterinary Medicine*, pp: 884-904.
- CASTORA, F.J., VISSERING, F.F., SIMPSON, M.V. (1983). The effect of Bacterial DNA gyrase inhibitors on DNA synthesis in Mammalian Mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta*, **740**: 417-427.

- CHUNG, H.H., LEE, J.B., CHUNG, Y.H., LEE, K.G. (2009). Analysis of sulfonamide and quinolone antibiotic residues in Korean milk using microbial assays and high performance liquid chromatography. *Food Chemistry*, **113**: 297-301.
- CORDLE, M.K. (1988). USDA regulation of residues in meat and poultry products. *Journal of Animal Science*, **66**: 413-433.
- DEMİRCİ, M. (1996). Süt Teknolojisine Giriş, *Tekirdağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları*.
- DOYRAN, M. (2000). Veteriner ilaçlarında sorunlar. *Bursa'da Tarım*, **(8)**: 23-24.
- DÖKMECİ, İ., AKÇASU, A., BANOĞLU, N., BERKARDA, Ş. (1992). Farmakoloji. İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. Editör: İsmet Dökmeci. Nobel Tıp Kitabevleri. s: 705-785.
- DWORKIN, R.J., LEE, B.L., SANDE, M.A., CHAMBERS, H.F. (1989). Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet*, **2**: 1071-1073.
- FORTH, W. (1984). Allgemenie und Spezielle Pharmakologie und Toxikologe, 5. Auflage. Billiographischen-Institut Meinheim. s: 654-662.
- HAN, W., ZHENG, N., WANG, J., ZHENG, P., LI SONG, L., YU QUN, L. (2013). Survey of tetracyclines, sulfonamides, sulfomethazine, and quinolones in uht milk in China market. *Journal of Integrative Agriculture*, **12**: 1300-1305.
- HOOPER, D.C. (1995). Quinolone mode of action. *Drugs*, **49(2)**: 10.
- KARAKAYA, M., BOYRAZ, N. (1992). Gıda Kirlenmesinde Pestisidler ve Korunma Yolları. *Ekoloji*, **1(4)**: 11-15.

- KATZUNG, B.G. (1989). *Qinolones Basic and Clinical Pharmacology*. Prentice-Hall International Limited, London. s: 607-609
- KAYA, S. (2007). Kemoterapötikler. İçinde: *Veteriner Farmakoloji*. Ed: S. Kaya, s: 350-383. Medisan yayınevi, Ankara.
- KAYA, S., ÜNSAL, A. (2000). Besinlerdeki ilaç kalıntıları: 713-743. Alındı: S. Kaya, İ. Pirinççi, A. Bilgili (eds): *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*, Cilt 2, Baskı 2. Medisan yayınevi, Ankara.
- KAYAAALP, O. (1987). Florokinolonlar. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1.s:769-773
- KAYAAALP, O. (1991). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Feryal Matbaacılık. Ankara, s: 826-863.
- KUL, E. (2006). Jersey sığırlarında bazı meme özellikleri ile süt verimi ve sütteki somatik hücre sayısı arasındaki ilişkiler, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun,.
- LİMAN, B.C., KARABACAK, M. (2003). Sıgır Sütlerinin Streptomisin ve Tetrasiklin Kalıntıları Yönünden Elisa Yöntemi İle Araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E. Ü. Journal of Health Sciences)*, **12(3)**: 17-22.
- MORLOT, M., BEAUNE, P. (2003). An experience with Charm II system. *Apiacta*, **38**: 226-234.
- MILLER, G.D., JARVIS, KJ., MCBEAN, LD. (2000). Handbook of Dairy Foods and Nutrition. In: JENSEN, R.G., KROGER, M. The Importance of Milk and Milk Products in the Diet. CRC Press, New York, s: 4-24.
- NEE, T.M. (1988). Clinical Pharmacologic Features of Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs *Journal of The American Veterinary Association*, **193(5)**: 557-580.

NINA, B., BOZIKA, K., IVANA, V., GIAMPIERO, S., LOREDANA, A., MATKO, B., NEVENKA, R. (2011). Veterinary drug residues determination in raw milk in Croatia. *Food Control*, 22: 1941-1948.

NİZAMLIOĞLU, F. (1992): Sülfonamid-trimetoprim kombinasyonu uygulanan broyler piliçlerin plazma, kırmızı kas ve karaciğer ilaç düzeyleri ve atılma sürelerinin araştırılması. Doktora tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Konya.

NİZAMLIOĞLU, F., AYDIN, H. (2012). Konya'daki çiğ süt ve tavuk karaciğerinde kinolon antibiyotik kalıntıları. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 28(3): 154-158.

NOUWS, J.F.M., MEVIUS, D.J., VREE, T.B., BAARS, A.M., LAUREUNSEN, J. (1988). Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *The Veterinary Quarterly*, 10(3): 156-163.

ÖNAL, A.R. (2005). Trakya'da Özel Bir Süt İşleme Tesisi Tarafından Değerlendirilen Çiğ Sütlerin Somatik Hücre Sayısı ve Bazı Bileşenlerinin Tespiti, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.

ÖZCAN, T., ERBİL, F., KURDAL, E. (1998). Sütün İnsan Beslenmesindeki Önemi, *İçme Sütü Sempozyumu Tebliğler Kitabı*, 31-41.

PAVLOV, A., LASHEV, L., VACHIN, I., RUSEV, V. (2008). Residues of antimicrobial drugs in chicken meat and offals. *Trakia Journal of Sciences*, 6(1): 23-25.

SARAÇ, Y. (2015). İstanbul'da satışı sunulan içme sütlerinde antibiyotik kalıntı düzeylerinin araştırılması. İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi

SPRENG, M., DELEFORGE, J., THOMAS, V., BOÏSRAME, B., DRUGEON, H. (1995). Antibacterial activity of marbofloxacin. A new fluoroquinolone for veterinary use

against canine and feline isolates. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **18**: 284-289.

STEIN, G.E. (1988). The 4-Quinolone Antibiotics: Past, Present and Future. *Pharmacotherapy*, 8(6): 301-314.

SUNAY, A.E. (2006). Balda antibiyotik kalıntısı sorunu. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 143-148.

TAKATSUKI, K., USHIZAWA, I., SHOJİ, T. (1987). Gas chromatographic -mass spectrometric determination of macrolide antibiotics in beet and park using singlelon monitoring. *Journal of Chromatography A*, **391**: 207-217.

TEMAMOGULLARI, F., KAYA, S. (2010). Ankara piyasasında satılan sütlerde bazı antibiyotik kalıntılarının ince tabaka kromatografisi ve biyootografik yöntemle saptanması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **16**: 187-191.

TEMİZ, A., ÖNER, Z. (1988). Ankara'daki iki ayrı süt işletmesine gelen çiğ sütlerde antibiyotik varlığının belirlenmesi. *The Journal of Food*, **13**: 4.

TGK (2007). Türk Gıda Kodeksi. Hayvansal kökenli gıdalarda veteriner ilaçları maksimum kalıntı limitleri tebliğinde değişiklik yapılması hakkında tebliğ. Resmi Gazete Tebliğ No: 26457.

YARSAN, E. (2012). Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri. Ankara.

WALKER, R.D., STEIN, G.E., BUDSBERG, S.C., ROSSER, E.J., MAC- DONALD, K.H. (1989). Serum and tissue fluid norfloxacin concentrations after oral administration of the drug to healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **50(1)**: 154-157.

WALKER, R.O, STEIN, G.E., UAUPTMAO, J.G, MACOOOOLD, K.U, BUDSBERG, S.C. ROSSER, E.J. (1990). Serum and tissue cage fluid concentradons of ciprofloxacin

after oral administration of the drug to healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **51(6)**: 896-900.

YARSAN, E. (2012). Hayvansal gıdalarda kalıntı sorunu. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Erişim: http://www.vetfarmatoks.org.tr/EYarsan_Kalinti.pdf. Erişim Tarihi: 06.05.2015.

YAVUZ, H. (1994). Bağlı kalıntılar ve toksikolojik değerlendirilmesi. Türkiye'de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu. 13-14 Ekim 1994. Ankara

ZGHANEL, G.G., ENNIS, K., VERCAIGNE, L., WALKTY, A., GIN, A.S., EMBIL, J., SMITH, H., HOBAN, D.J. (2002). A critical review of the flouoroquinolones, Focus on respiratory tract infection. *Drugs*, **62**: 13.

ÖZGEÇMİŞ

24/12/1992 Samsun doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimini Samsun'un Terme ilçesinde bitirdikten sonra, 2009 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde öğrenim görmeye başladım. Veteriner Fakültesi'nden 2014 yılında mezun oldum ve aynı yıl Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2015 yılı Şubat ayında Jandarma Genel Komutanlığı bünyesinde Subay olarak meslek hayatıma başladım ve halen Ankara ilinde görevime devam etmekteyim.

