



**AFYONKARAHİSAR BÖLGESİNDEN TOPLANAN ÇİĞ SÜTLERDE BETA-LAKTAM GRUBU
ANTİBİYOTİK KALINTI VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Eda AYCAN

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sinan İNCE

Tez No: 2016-007

2016 AFYONKARAHİSAR

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

**AFYONKARAHİSAR BÖLGESİNDEN TOPLANAN ÇİĞ
SÜTLERDE BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİK KALINTI
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Eda AYCAN

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

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sinan İNCE

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 15.SAĞ.BİL.26 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No: 2016-007

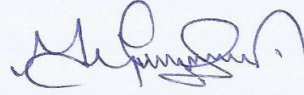
2016–AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

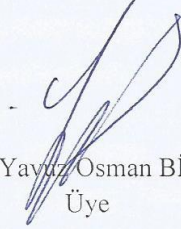
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

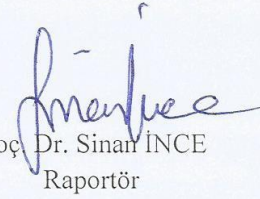
Tez Savunma Tarihi: 07 / 09 / 2016



Prof. Dr. Ali BİLGİLİ
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE
Üye



Doç. Dr. Sinan İNCE
Raportör

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Eda AYCAN'nın "Afyonkarahisar bölgesinden toplanan çiğ sütlerde beta-laktam grubu antibiyotik kalıntı varlığının araştırılması" başlıklı tezi 21.09.2016 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

Dünya nüfusunun artmasıyla beraber süte olan ihtiyacın artması halk sağlığı ve gıda güvenliği açısından kaliteli süt üretimine olan ilgiyi de beraberinde getirmiştir. Süt içeriğindeki hayvansal protein, yağ, laktoz, vitamin ve mineraller ile vücut fonksiyonlarını düzenlemekte ve kemiklerin gelişimine yardımcı olmaktadır.

Antibiyotikler çiftlik hayvanlarının tedavisi, büyümelerini ve verimlerini artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların uygun olmayan şekillerde kullanımları süt ve süt ürünlerinde kalıntı riskini oluşturmaktadır. Sütteki ilaç kalıntıları insanlarda alerjik reaksiyonlara ve sağlık problemlerine yol açmakta, aynı zamanda fermente gıdaların kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Belirtilen nedenlerle tüketilen sütün kalitesini ve güvenilirliğini kontrol etmek için antibiyotik kalıntılarının izlenmesi gerekmektedir. Bu tez çalışması Afyonkarahisar Bölgesi'nde tüketime sunulan çiğ sütlerde beta-laktam grubu antibiyotiklerin kalıntılarını araştırmak ve halk sağlığı açısından bir risk oluşturup oluşturmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirildi.


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.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar	vi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kalıntı Olgusu.....	1
1.2. Antibiyotikler.....	2
1.2.1. Beta-laktamlar	3
1.2.1.1. Penisilinler	4
1.2.1.2. Sefalosporinler	4
1.2.1.3. Diğer beta-laktam ilaçlar.....	5
1.3. İlaç Kalıntılarının Neden Olabileceği Olumsuzluklar	5
1.3.1. İlaç alerjisi	5
1.3.2. Farmakolojik etki	5
1.3.3. Karsinojenik etki	5
1.3.4. Gıda endüstrisi.....	6
1.3.5. Dirençli suşların ortaya çıkması	6
1.3.6. Cinsiyet özelliklerinin değişmesi	6
1.3.7. Sindirim kanalı bakteri topluluğunun değişmesi.....	7
1.4. Sütlerde Antibiyotik Kalıntıları	7
2. GEREÇ ve YÖNTEM	10
3. BULGULAR.....	14
4. TARTIŞMA	15
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	18
ÖZET.....	19
SUMMARY	20
KAYNAKLAR	21
ÖZGEÇMİŞ	24

SİMGELER VE KISALTMALAR

ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
g	gram
ml	mililitre
ng	nanogram
nm	nanometre
µg	mikrogram
µl	mikrolitre



ŞEKİLLER

Şekil 1. Beta-laktam antibiyotiklerin moleküler yapıları.....3

Şekil 2. Beta-laktam standart-konsantrasyon eğrisi.....14



TABLÖLAR

Tablo 1. Süt numunelerinin alındığı ilçe ve merkezler.....11

Tablo 2. Beta-laktam ELISA kitinin bileşikleri ve çapraz reaktivitesi.....13

Tablo 3. Süt numunelerindeki beta-laktam antibiyotik kalıntı düzeyleri.....14

1. GİRİŞ

Süt hayvancılığında hastalıkların tedavisinde sıklıkla ve prospektüs bilgilerine bakılmadan ya da prospektüs bilgilerine uyulmadan kullanılan antibiyotikler, sütteki veteriner ilaç kalıntılarının görülmesinin önemli nedenlerindedir. Bu durumda sütteki ilaç kalıntıları, 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, makrolitler, amfenikol, streptomisin ve aminoglikozitler) 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 kalıntılarında beta-laktam türevi antibiyotik kalıntı varlığının olup olmadığının, varsa hangi düzeylerde olduğunun ortaya konması amacıyla Afyonkarahisar Bölgesi'nden toplanan sütlerde araştırılması gerçekleştirilmiştir.

1.1. Kalıntı Olgusu

Hayvanlarda hastalıkların sağaltımı, önlenmesi ve kontrolü ile gelişmenin hızlandırılması amacıyla doğrudan veya dolaylı olarak (yem ya da suya katılarak)

uygulanan ilaç ve diğer kimyasal maddelerin kullanılmalarını takiben, besin değeri taşıyan doku ve organlar ile bunlardan elde edilen besinlerde (et, süt, bal, yumurta gibi) biriken veya depolanan değişmemiş metabolitler ve parçalanma ürünleri, serbest veya bağlı haldeki madde kalıntı olarak tanımlanır (WHO, 1988; Kaya ve nsal, 2000). Kalıntılar kendi içerisinde toplam kalıntı, belirteç kalıntı, bağlı kalıntı, ekstre edilebilir kalıntı, ekstrakte edilemeyen kalıntı ve biyoyararlanılabilir kalıntı olarak sınıflandırılırlar (Yavuz, 1994; Kaya ve nsal, 2000).

Besinlerde kalıntı halinde bulunan bir ilaç veya kimyasal maddenin, tüketicilerin sağlığı üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmaksızın, yaşam boyunca ve günlük olarak alınabilir miktarı kabul edilebilir günlük alım olarak tanımlanır (Kaya ve nsal, 2000). Bir ilaç veya kimyasal maddenin, insan ya da hayvanlar tarafından tüketilene (veya hayvanlar kesilene) kadar, besinler veya yemlerde bulunmasına izin verilen en fazla miktarı veya yoğunluğu da tolerans düzeyi olarak tanımlanır (Kaya ve nsal, 2000).

Besin değeri olan hayvanlara en son ilaç uygulamasından sonra, aynı hayvanlardan elde edilen süt, et ve yumurta gibi ürünlerin, ilaç kalıntılarının insan sağlığı açısından tümüyle sakıncasız düzeye inmesine kadar bekletilmelerinin n görüldüğü en kısa bekletme süresine yasal arınma süreci denir. İlaçla ilgili bir kayıt yoksa, kanatlı ve memeliler için kesim öncesi bekletme süresi geçici olarak 28 gün, yumurta ve süt için sağaltım süresince ve sağaltımı izleyen 7 gündür. Balıklarda ise avlanmama süresi 500 derece gün birimi ortam ısısına bölünerek belirlenmektedir (Kaya ve nsal, 2000).

1.2. Antibiyotikler

Antibiyotik terimi, kısaca bakterilerin üremelerini inhibe eden veya onları öldüren maddeler olarak tanımlanabilir. Günümüzde antibiyotiklerin çoğunun sentetik ya da yarı-sentetik yöntemlerle elde edilmesi mümkün olduğundan, antibiyotik terimi tedavide kullanılan kemoterapötik ve antibiyotik niteliğindeki maddeler için genel bir ad olarak kullanılır (Kaya, 2007).

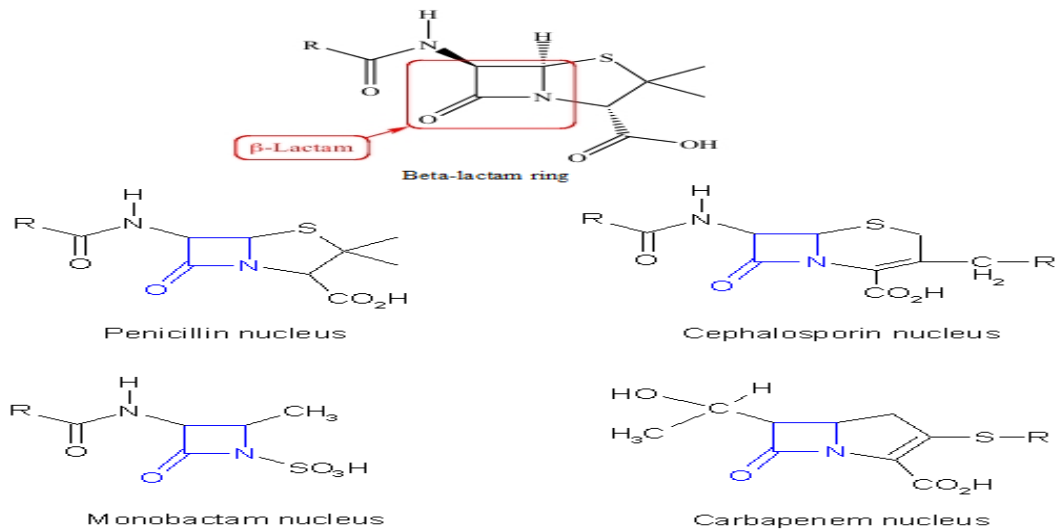
Antibiyotikler etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Etki mekanizmalarına göre antibiyotikler aşağıdaki şekilde gruplandırılmaktadır (Kaya, 2007).

- 1) Hücre duvarı sentezini engelleyenler (penisilinler, sefalosporinler)
- 2) Protein sentezini engelleyenler (makrolitler, aminoglikozitler, tetrasiklinler, linkozamitler, kloramfenikol)
- 3) Nükleik asitlere etki edenler (ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin ve levofloksasin)
- 4) İntermediyer metabolizmayı bozanlar (sülfonamidler, sülfonlar, trimetoprim, paraaminosalisilik asit, izoniazit, etambutol) (Kaya, 2007).

1.2.1. Beta-laktamlar

Yapılarında birisi azot, üçü karbon atomundan oluşan 4 üyeli bir halka (beta-laktam halka) bulunan ilaçlar beta-laktam antibiyotikler olarak bilinirler. Bu halkaya bağlanan grup veya halkalı yapı (Şekil 1) veya bunun elemanlarına göre sınıflandırılırlar (Kaya, 2007).

Şekil 1. Beta-laktam antibiyotiklerin moleküler yapıları (Ibraimi ve ark., 2013)



1.2.1.1. Penisilinler

P. notatum ve *P. chrysogenum* mantarlarından elde edilen penisilinler en geniş kullanım alanı bulan beta-laktam antibiyotikler arasında yer almaktadır. Tüm penisilin çeşitleri 6 amino penisillanik asit (6-APA)'den türerler. Bakterilere karşı etkinlik için bu yapının korunması gereklidir. Bu yapının beta-laktamazlar tarafından açılmasıyla oluşan penisilloik asit vücutta proteinlerle birleşerek antijenik özellik gösterir ve ilaç alerjisinin şekillenmesinde rol alır (Kaya, 2007).

Penisilinler; benzilpenisilin ve tuzları (penisilin G, prokain penisin G), fenoksipenisilinler (penisilin V, propisillin), penisilinaza dayanıklı penisilinler (Nafsilin, kloksasilin, oksasilin), Amino(benzil)penisilinler (ampisilin, amoksisilin, metampisilin), Karbenilisilinler (karbenisilin, tikarsilin), Asilamino(üreido)penisilinler (azlosilin, mezlosilin), piperazin penisilinler (piperasilin), etkisi güçlendirilmiş penisilinler (klavulanik asit-amoksisillin, sulbaktam-ampisillin) ve diğer penisilinler (mesillinam) olmak üzere 9 alt grupta incelenirler (Kaya, 2007).

1.2.1.2. Sefalosporinler

Cephalosporium acremonium kültürlerinden elde edilen sefalosporinler beta-laktam halkası ve buna kaynaşmış dihidrothiazin halkasından ibaret olan 7-aminosefalosporanik asit (7-ASA)'den yapılmıştır. Penisilinler gibi sefalosporinlerde de bakterilere karşı etkinlik için bu yapının korunması gereklidir. Bu grupta 1. nesil (sefaleksim, sefazolin, sefradin), 2. nesil (sefaklor, sefuroksim, sefotiam), 3. nesil (sefoperazon, sefotaksim, seftiofur) ve 4. nesil (sefkuinom, sefepim) olmak üzere 4 grupta incelenirler. Bu grup ilaçların etki spektrumları daha geniş olup, 3. nesil grupların etki spektrumları pseudomonasları da kapsamaktadır (Kaya, 2007).

1.2.1.3. Diğer beta-laktam ilaçlar

Bu grupta monobaktamlar (aztreonam) ve karbapenemler (imipenem, meropenem) bulunur. Yapı yönünden diğer beta-laktamlardan ayrırırlar ve bu ilaçların etki güçleri ve beta-laktamazlara duyarlılıklarıda farklılık göstermektedir (Kaya, 2007).

1.3. İlaç Kalıntılarının Neden Olabileceği Olumsuzluklar

1.3.1. İlaç alerjisi

Kalıntı halinde alınan birçok ilaç bağışıklık sistemini uyararak alerjik tepkimeye yol açabilir. Örneğin, penisilinler çok küçük miktarlarda bile alerjik tepkime sonucu ölüme neden olabilirler. Benzer şekilde, kloramfenikol alerjik tepkime ile kemik iliğini baskı altına alabilir. Bu nedenle, ülkemiz de dahil, birçok ülkede kloramfenikolün gıda temini için yetiştirilen hayvanlarda kullanılması yasaklanmıştır (Kaya ve Ünsal, 2000; Yarsan, 2012).

1.3.2. Farmakolojik etki

Gıdalarda kalıntı halinde bulunan bazı etkin maddeler, hayvanların kesim öncesi bekletme süresine uyulmadan kesilmeleri durumunda, bu gıdaların tüketilmesiyle insanlarda istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. 1990'da Fransa'da klenbuterol kalıntısı içeren sığırların karaciğerini yiyen 22 kişide böyle bir durumla karşılaşmıştır (Pulce ve ark., 1991).

1.3.3. Karsinojenik etki

Karsinojenik etkiye sahip madde kalıntıları ile bulaşık gıdaların uzun süreyle tüketilmesi canlılar için sağlık tehlikesi oluştururlar. Karsinojenik etkiye sahip bazı

maddelere örnek olarak; kloramfenikol, nitrofuranlar, imidazol bileşikler (metronidazol, ronidazol gibi), bazı sülfonamitler, aristoloşiya türleri, kolşisin, bazı ağrı kesiciler (ksilazin gibi) ve bazı pestisitler gösterilebilir (Kaya ve Ünsal, 2000; Yarsan, 2012).

1.3.4. Gıda endüstrisi

Antibiyotik kalıntıları ile kontamine sütlerin teknolojik olarak işlenmesi (yoğurt, peynir yapımı gibi) sırasında ciddi sıkıntılar ortaya çıkar. Bazı antibiyotikler süte geçerek bir yandan tüketici sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek, diğer yandan da sütteki bakteri kültürünü baskılayabilecek miktarlarda günlerce sütte bulunabilirler. Ayrıca, antibiyotik kalıntısı ihtiva eden hayvanların etleri sucuk ve benzeri ürünlerin hazırlanmasına (nitrat redüktaz gibi enzimlerin etkinliğinin engellenmesi) uygun değildir (Yarsan, 2012).

1.3.5. Dirençli suşların ortaya çıkması

Gıdalarda (et, süt gibi) kalıntı halinde bulunan antibiyotiklerin bakterilerde dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca, bu tür ilaçlarla kirli gıdalar tüketicilerde daha sık ve şiddette gıda zehirlenmelerine sebep olabilirler; bununda dirençli bakteri suşlarından ileri geldiği sanılmaktadır (Kaya ve Ünsal, 2000; Yarsan, 2012).

1.3.6. Cinsiyet özelliklerinin değişmesi

Anabolik etkili maddelerle kontamine gıdaların uzun süre tüketilmeleriyle insanlarda cinsiyet özelliklerinde değişikliklere yol açabilecekleri kabul edilir. Hayvanlarda uygulama hatası veya zorunlu kesim yapılması durumları hariç, böyle bir kullanımla hayvansal gıdalarda bulunan ilaç kalıntısının miktarı insanlarda cinsiyet

özelliklerinde değişikliğe yol açabilecek ölçüde yüksek değildir (Kaya ve Ünsal, 2000; Yarsan, 2012)

1.3.7. Sindirim kanalı bakteri topluluğunun değişmesi

Gıdalardaki antibiyotik kalıntıları insanların bağırsaklarındaki 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. Kalıntı halinde en çok 1,5 mg/60 kg c.a./gün miktarda antibiyotik alınmasına izin verilmektedir. Bu miktar bir insanın günde 1,5 kg gıda tüketeceği, 1 kg gıdada bulunacak ≤ 1 mg antibiyotiğin de mikrobiyolojik bir zararının olmayacağı esasına dayanır. Antibiyotiklerin kabul edilebilir günlük alım miktarları ve tolerans düzeylerinin belirlenmesinde bu durum da göz önüne alınmaktadır (Yarsan, 2012).

1.3.8. Sütlerde Antibiyotik Kalıntıları

Süt hayvanı yetiştiriciliğinde sistemik hastalıklara ve mastitise karşı ilaçların kullanımını sonucu, ilaçtan arınma süresi döneminde sütlerde yüksek miktarda antibiyotik kalıntısı izlenmektedir. Özellikle çocuk ve bebeklerin beslenmesinde önemli yeri olan sütte antibiyotik kalıntılarının varlığı zehirlenmelere neden olabilmektedir. Sindirim kanalından hızla emilen tetrasiklinlerin kemik dokuya ve sinir sistemine birikme eğilimi göstermesi sonucu büyümede gecikmeye, yetişkinlerde ise sinirsel bozukluklara ve immunotoksositeye sebep olabilmektedir (şanlı ve ark., 1991).

Antibiyotik kalıntısı içeren sütlerdeki kalıntı, yapılan işlemlerle (kaynatma veya pastörizasyon işlemleriyle) ortadan kaldırılamamaktadır. Süt ve ürünlerindeki ilaç kalıntılarının yıkımlanması veya azalması için, uzun süreli kaynatma işlemlerinin uygulanması da besinsel öğelerin kaybına (protein ve vitaminlerde

yıkımlanmaya) neden olacağından geçerli yöntemler olarak değerlendirilmemektedir (Geçer, 2006).

İspanya'da yapılan bir çalışmaya (Cristina ve ark., 2010) göre, 90 adet inek sütü, 65 adet büyük baş hayvan etinde makrolit antibiyotik kalıntıları aranmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre 90 süt örneğinin 44'ünde tilmikosin, tylosin, spiramisin, linkomisin antibiyotik kalıntısı tespit edilmiştir.

Çin'de yapılan çalışmada (Han ve ark., 2013) ise, 25 farklı şehirden, çeşitli marketlerden 180 adet UHT süt numuneleri toplanmış antibiyotik kalıntıları araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre; tetrasikliler hariç sülfamethazin, sülfonamit 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, sülfonamit, beta-laktam, kinolonlar) araştırılmıştır. Mikrobiyal taramaya göre; 36 örnekte pozitif sonuç, immunoassay yöntemle de bir pozitif sonuç edilmiştir. HPLC metoduyla yapılan doğrulamalarda, maksimum kalıntı limitinin üzerinde antibiyotik kalıntısı (12 µg/kg penisilin, 19 µg/kg amoksisilin ve 1671 µg/kg tetrasiklin olarak) belirlenmiştir.

Türkiye'de de sütteki antibiyotik kalıntılarını belirlemede çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın koordinatörlüğünde çeşitli illerde bulunan Kontrol ve Araştırma Enstitüsü ile İl Kontrol Laboratuvarları tarafından yürütülen gıdalarda veteriner ilaç kalıntı düzeylerinin belirlenmesine yönelik çalışmada 3084 süt örneğinde penisilin, tetrasiklin, kloramfenikol kalıntıları incelenmiş olup sütlerin 377'sinde (%12) pozitif bulguya rastlanılmıştır (Anonim, 2005). Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından yapılan izleme planı çerçevesinde yapılan bazı analizlere göre, 2000 yılında süt örneklerinin % 24'ünde beta-laktam ve % 8'inde sülfonamit içerdiği bildirilmiştir. 2003 yılında yapılan izleme planına göre ise 194 süt örneğinin 21 tanesinde, 2004 yılındaki analiz sonuçlarına göre ise 185 süt örneğinin % 14'ünde beta-laktam kalıntısı bulunduğu tespit edilmiştir (Anonim, 2005).

Ankara piyasasında satılan 100 çiğ süt, 50 pastörize süt, 50 adet UHT süt olmak üzere toplam 200 süt örneğinde antibiyotik kalıntısının araştırıldığı bir çalışmada, sütlerin % 5,5'inde penisilin yönünden pozitif bulgular elde edilmiştir (Ceyhan ve Bozkurt,1987).

Bir diğer çalışmada; Konya'da faaliyet gösteren çeşitli mandıra ve süt işletmelerinden getirilen 50 adet çiğ süt örneğinde HPLC yöntemi ile penisilin G, ampisilin ve penisilin V kalıntıları araştırılmış, analizlerin sonucunda 6 süt örneğinde antibiyotik kalıntısının olduğu belirlenmiştir (Demet ve ark., 1992).

Bursa ve çevresindeki çiğ sütlerde antibiyotik kalıntı varlığını belirlenmesi amacıyla 150 çiğ süt örneği agar ve interest yöntemiyle incelemiş, sütlerin % 18'sinde penisilin, % 7,3'ünün de tetrasiklin yönünden pozitif olduğu rapor edilmiştir (Dokuzlu ve Tayyar, 2001).

Yapılan bu çalışmada en önemli hayvansal ürün olan sütlerde antibiyotik kalıntısı varlığının izlenmesi amaçlandı. Bu amaçla, Afyonkarahisar Bölgesi'nde süt hayvancılığı yapılan işletmelerden tüketime sunulan 80 adet çiğ süt örneğinde ELISA yöntemi kullanılarak beta-laktam grubu antibiyotik kalıntı varlığı araştırıldı. Böylece elde edilen verilerle tüketici sağlığına yönelik olumlu ya da olumsuz etkilerin görülmesi ile yapılan veya yapılacak izleme programlarına yönelik ilave bilgilerin eldesi gerçekleştirildi.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. GEREÇLER

ELISA ticari kiti (Randox, İngiltere- Lot No: 348898)

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 Afyonkarahisar Bölgesi'nde tüketime sunulan çiğ sütlerde beta-laktam türevi antibiyotik kalıntıları araştırıldı. Bu amaçla bölgenin çeşitli yerlerinde süt hayvancılığı yapılan işletmelerden (Tablo 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 yapılınca kadar -20 °C de muhafaza edildi. Analizler Kasım ayı içerisinde gerçekleştirildi.

Tablo 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, Garipçe, 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

Hayvansal ürünlerde etkin bir kalıntı izlemesi için tarama analizlerinin kullanımı zorunludur. Bu konudaki yaygın uygulama ELISA ile yapılan uygulamadır. Bu teknoloji, hedef moleküle özel geliştirilmiş antikorların kullanılmasından dolayı yüksek spesifiteye sahiptir ve son derece hassas olmasıyla karakterizedir. Spesifiteden dolayı hem analiz sonuçlarının güvenilirliği yüksek, hem de görece kolay numune hazırlama prosedürleri içermelerinden dolayı kısa zamanda çok sayıda numunenin farklı ilaç kalıntıları için analizini mümkün kılmaktadır (Şenyuva ve Gilbert, 2015).

Yapılan analizin prensibine değinilecek olunursa; yarışmalı ELISA olup genellikle antijen varlığını göstermek için kullanılan bir yöntemdir. Aranan antijene özgül antikor katı faza bağlanmıştır. Enzimle işaretli antijen ve test edilecek antijen (klinik örnek) katı fazdaki antikora aynı zamanda eklenir ve her iki antijenin de antikordaki bağlanma bölgeleri yarışması amacıyla inkube edilir. İnkubasyondan sonra yıkanarak bağlanmamış antijenler uzaklaştırılır ve enzim substratı konarak inkube edilir. Bağlanmış enzim substratla reaksiyona girerek renk oluşturur ve spektrofotometrede absorbans okunur (Şenyuva ve Gilbert, 2015).

ELISA için yapılan işlemler sırasıyla;

- ELISA pleyti analiz işlemi öncesi bir saat oda ısısında bekletildi ve üzerindeki koruyucu plakası çıkarıldı.
- ELISA pleytinin kuyucuklarına 50 µl standartlar ile 50 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 solusyonuyla yıkandı ve yıkama solusyonun 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 karşı okunan absorbanslar temel alınarak bir eğri 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. Beta-laktam ELISA kitinin bileşikleri ve verdiği çapraz reaktivitesi Tablo 2’de verilmiştir.

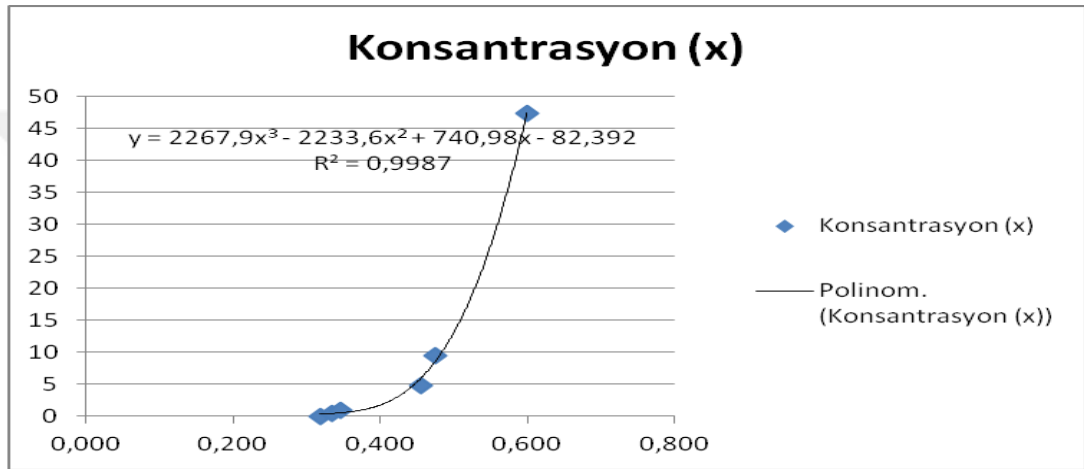
Tablo 2. Beta-laktam ELISA kitinin bileşikleri ve çapraz reaktivitesi

Bileşik	Çapraz reaktivite (%)
Nafsilin	144
Ampisilin	100
Amoksisilin	94
Piperasilin	92
Azlosilin	89
Kloksasilin	69
Penisilin G	56
Dikloksasilin	52
Oksasilin	51
Metampisilin	30
Pensilin V	22
Karbenisilin	8
Tikarsilin	6
Sefalosporinler	<0.01

3. BULGULAR

Analiz sonunda standartlara karşı okunan absorbands değerleri eşleştirildi ve Şekil 2’de görülen konsantrasyon-absorbans eğrisi elde edildi. Eğriden yararlanılarak elde edilen denklem üzerinde numune absorbandslarına karşılık gelen konsantrasyonlar belirlendi.

Şekil 2. Beta-laktam standart-konsantrasyon eğrisi



Seksen süt örneğinde belirlenen beta-laktam kalıntı derişim aralıkları ve sonuç veren örnek sayısı Tablo 3’de verilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde 38 numunenin kalıntı içermediği, 35 örneğin maksimum kalıntı limitleri içerisinde ve 7 numunenin ise 3 ppb’nin üzerinde fakat 30 ppb’nin altında kalıntı içerdiği tespit edildi. Toplam analiz örneği sayısına göre antibiyotikle kirlenme oranı % 8,75 olarak belirlendi.

Tablo 3. Süt numunelerindeki beta-laktam antibiyotik kalıntı düzeyleri

Konsantrasyon (ppb)	Pozitif numune sayısı (n: 80)
0	38
0,1 - 0,5	19
0,5 - 1	8
1 - 3	8
≥ 3	7

4. TARTIŞMA

Hayvansal ürünlerde saptanan ilaç kalıntılarının tüketici sağlığı açısından istenmeyen etkiler (alerji, kanser gibi) meydana getirmelerinden dolayı, bu ürünlerde kalıntı analizlerinin yapılması giderek önem kazanmıştır. Gıdaların antibiyotik kalıntılarında arındırılması için gereken yasal bekletme süresi, ilaçla tedavinin kesilmesi ve gıdalarda bulunmasına izin verilen kalıntı miktarlarının sınırlarının belirlenmesi amacıyla yapılan araştırmalar gıda güvenliği ve tüketici sağlığı açısından önem taşımaktadır (Temamoğulları ve Kaya, 2010). Bundan dolayı yapılan bu çalışmada da sütlerde beta-laktam antibiyotik kalıntılarının varlığı araştırıldı ve tüketici sağlığı açısından önemi değerlendirildi. Ayrıca çalışmada kullanılan yöntem ve analiz sonuçlarına ilişkin verilerin benzeri yöntemler ve sonuçlarla karşılaştırılması gerçekleştirildi.

Yapılan çalışmada, Afyonkarahisar bölgesinde tüketime sunulan çiğ sütlerde beta-laktam antibiyotik kalıntı varlığı ELISA yöntemiyle araştırıldı. Analiz sonucunda 80 süt örneği içerisinde 38 numunede kalıntı varlığı görülmezken, 35 numunede değişen konsantrasyonlarda ve bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitleri içerisinde beta-laktam antibiyotik kalıntı varlığı tespit edildi. Ayrıca 7 süt örneğinde maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde kalıntı miktarı tespit edildi.

Şanlıurfa bölgesinde tüketilen süt örneklerinde beta-laktam kalıntılarının kalitatif olarak araştırıldığı bir çalışmada; 300 süt örneğinin 64'ünün beta-laktam antibiyotik kalıntısı, 32'sinin antimikrobiyel aktiviteye sahip diğer kalıntıları içerdiği belirtilmiştir (Ardıç ve Durmaz, 2006).

Temamoğulları ve Kaya (2010) yaptıkları çalışmada, 120 çiğ süt ve 7 ticari firmadan sağlanan 120 pastörize süttten oluşan toplam 240 adet örnekte ampicilin, amoksisilin, danofloksasin, enrofloksasin, eritromisin, florfenikol 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 hiçbir antibiyotik kalıntısı belirlenmemiştir.

Ergin-Kaya ve Filazi (2010) Ankara’da satılan çiğ süt ve pastörize süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarını araştırdıkları çalışmada toplam 240 adet süt örneğini toplamışlar ve penisilin G, oksitetrasiklin, gentamisin, streptomisin ve neomisin yönünden analiz etmişlerdir. Pastörize süt örneklerinin 1’inde 150,4 µg/L oksitetrasiklin, 1’inde 33,5 µg/L penisilin G ve 1 adet çiğ süt örneğinde 7688,4 µg/L neomisin tespit edilmiş ve bu konsantrasyonların Türkiye ve Avrupa Birliği ülkelerinde sütlerde bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin üstünde olduğunu belirtmişlerdir.

Farklı prensiplere dayalı 3 farklı antibiyotik test kitinin performanslarının beta-laktam grubu antibiyotiklerden penisilin G, ampisilin, amoksisilin ve kloksasilin ile yapay olarak kontamine edilmiş çiğ süt örneklerinde değerlendirildiği bir çalışmada; HPLC metodu ile metot tespit limitlerinin, ampisilin için 8 µg/kg, amoksisilin için 8 µg/kg; penisilin G için 6 µg/kg ve kloksasilin için 11 µg/kg olarak belirlendiği bildirilmiştir. Çalışmada, kromatografik metot ile elde edilen tespit limitlerinin, ampisilin, amoksisilin ve penisilin G için Türkiye ve Avrupa Birliği maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde saptandığı belirtilmiştir (Torlak ve ark., 2012).

Ülkemizde 7 ticari firma ve 9 ayrı sütçülük biriminden elde edilen 75 çiğ ve 14 pastörize toplam 89 süt örneğinde kloramfenikol kalıntısı yönünden yapılan çalışmada, İTK/Biyootografik yöntemle 6 süt örneğinde 0,8-1,6 ppm yoğunluğunda kloramfenikol kalıntısı bulunmuştur (Şanlı ve ark., 1991).

Bursa ve çevresinde toplanan 150 adet çiğ süt örneğinde yapılan bir çalışmada, intertest yöntemi kullanılarak süt örneklerinin 2’sinde kloramfenikol kalıntısına rastlanılmıştır (Dokuzlu ve Tayyar, 2000). Benzer şekilde, Konya’da faaliyet gösteren çeşitli mandıralardan toplanan 61 süt örneğinde HPLC ile kloramfenikol yönünden yaptıkları çalışmada, 28 süt örneğinde kloramfenikol kalıntısı belirlenmiştir (Demet ve ark., 1992).

Ankara ve çevresinde süt sğrcılığı yapılan kamu ve özel sektöre ait işletmelerden sağlanan 444 çiğ ve pastörize süt örneğinde intertest ve üçlü plak testleriyle kloramfenikol kalıntısı yönünden yapılan çalışmada, intertest yöntemiyle 78 pozitif (% 17,56), 65 şüpheli (% 14,63), 301 negatif (% 67,79), *B. subtilis* ile yapılan 3'l plak yöntemiyle 24 (% 5,40) pozitif, 1 şüpheli (% 0,22), 419 (% 94,36) negatif sonuç belirlenmiştir (nal ve ark., 1993).

Türk Gıda Kodeksinde "Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği" ne göre maksimum kalıntı limitleri beta-laktam grubu ilaçlardan sütte bulunabilecek penisilin türevi ilaçlardan ampisilin, amoksisilin, benzilpenisilin için 3 ppb, kloksasilin, dikloksasilin, nafsilin ve oksasilin için 30 ppb olarak belirlenmiştir. Sefalosporinler için genel olarak sütte ortalama 50 ppb maksimum kalıntı limiti belirlenmiştir (TGK, 2007). Yapılan çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde 7 numunenin 3 ppb düzeyinin üzerinde tespit edilmiş olup, beta-laktam antibiyotikler yönünden sütlerde bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde olduğu tespit edildi. Bu durum antibiyotik verilmiş hayvanlardan gerekli arınma süresi dolmadan elde edilen sütlerin tüketime verildiği şeklinde değerlendirilebilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüz hayvancılığında antimikrobiyel ilaçlar, tedavi, hastalıklardan korunmak ve gelişmeyi hızlandırıcı amaçla kullanılmaktadır. İlaç ve diğer maddelerin istenen etkilerinin yanı sıra, özellikle halk sağlığı açısından da risk taşıyabilecekleri göz ardı edilmemelidir. Bu risklerden de en önemlisi, bu maddelerin kalıntılarıdır. Özellikle de bu durum karsinojenik, teratojenik veya mutajenik özelliğe sahip ilaç ve kimyasal maddeler için geçerlidir. Aynı zamanda kalıntı içeren ürünleri tüketenlerde, bunlardan kaynaklanan hastalıklarda (ilaç alerjisi, sindirim sistemi bakteri topluluğunun inhibe edilmesi gibi) söz konusu olabilmektedir. 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 bilinçlendirilmesi ve düzenli bir şekilde hayvanlardan örnekler alınarak ilgili kurumlar tarafından hızlı ve kontrollü bir tarama ve tespit işlemlerinin titizlikle yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Afyonkarahisar bölgesinden toplanan çiğ sütlerde beta-laktam 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 amaçla, Afyonkarahisar bölgesinden toplanan 80 çiğ süt örneği beta-laktam antibiyotik kalıntı varlığı bakımından ELISA yöntemiyle analiz edildi. Yapılan analizler neticesinde 38 örneğin beta-laktam grubu antibiyotik kalıntısı içermediği, 35 örneğin değişen konsantrasyonlarda ve bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitleri içerisinde ve 7 numunenin ise maksimum kalıntı limitinin üzerinde beta-laktam antibiyotik kalıntısı içerdiği tespit edildi. Sonuç olarak, çiğ sütlerde saptanan değerlerin nispeten yüksek olmasının antibiyotik verilmiş hayvanlardan gerekli arınma süresi geçmeden sütlerin tüketime verildiği şeklinde değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, beta-laktam, kalıntı, süt

SUMMARY

Investigation of beta-lactam antibiotic residues in raw milk obtained from Afyonkarahisar Province

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. For this purpose, 80 raw milk samples were collected from Afyonkarahisar province and analysed for beta-lactam antibiotics by means of ELISA. The result of analyses showed that 38 samples did not contain beta-lactam residue, 35 samples contained different concentration and acceptable maximum residue limits of beta-lactam and 7 samples contained high level of residue which is more than acceptable maximum residue limits. In conclusion, relatively high level of residue in raw milk showed that milk is offered for human consumption without taking it into consideration of withdrawal time.

Key words: Antibiotic, beta-lactam, residue, milk

KAYNAKLAR

- ANONİM (2005). Tarım ve Köyişleri Bakanlığının Ulusal Kalıntı İzleme Planı Sonuçları; 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 yılı kalıntı izleme planı sonuçları. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü. Ankara.
- ARDIÇ, M., DURMAZ, H. (2006). Investigation of beta-lactam residues in unpacked milk consumed in Sanlıurfa. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi*, **1**: 74-77.
- BOGDANOV, S. (2003). Current status of analytical methods for the detection of residues in bee products. *Apiacta*, **38**: 190-197.
- CEYHAN, I., BOZKURT., M. (1986). Ankara piyasasında satılan sütlerde penisilin araştırması. *Türk Hijyen Derneği Biyoloji Dergisi*, **44**: 1-5.
- CRISTINA, J., JUAN, C. M., JORDI, M., GUILLERMINA, F. (2010). Determination of macrolide and lincosamide antibiotics by pressurised liquid extraction and liquid chromatography- tandem mass spectrometry in meat and milk. *Food Control*, **21**: 1703-1709.
- DEMET, Ö., ACET, A., TRAŞ, B., BAŞ, L., EĞİLMEZ, İ. (1992). Konya'da tüketime sunulan yumurtalarda kloramfenikol furazolidon ilaç kalıntılarının araştırılması. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **6**: 61-63
- DOKUZLU, C., TAYAR, M. (2001). Bursa ve çevresinde çiğ sütlerde antibiyotik varlığının belirlenmesi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, **17**: 153-157
- GEÇER, B. (2006). Pastörize ve UHT sütlerde antibiyotik kalıntılarının HPLC yöntemi ile belirlenmesi. Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- 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.
- IBRAIMI, Z., SHEHI, A., HAJRULAI, Z., MATA, E., MURTEZANI, A. (2013). Detection and risk assessment of beta-lactam residues in Kosovo's milk using elisa method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5**: 446-450
- 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.
- MORLOT, M., BEAUNE, P. (2003). An experience with Charm II system. *Apiacta*, **38**: 226-234.
- 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.
- ÖNAL, A., AYDIN, N., AYAZ, Y., İŞCAN, D., SAVAŞ, N. (1993). Süt ve etlerde bulunan bazı antibiyotiklerin çeşitli yöntemlerle saptanması. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Enstitüsü Dergisi*, **7**: 48-51.
- PULCE, C., LAMAISON, D., KECK, G., BOSTVIRONNOIS, C., NICOLAS, J., DESCOTES, J. (1991). Collective Human Food Poisoning by Clenbuterol Residues in Veal Liver. *Veterinary Human Toxicology*, **33**: 480-481
- SARAÇ, Y. (2015). İstanbul'da satışa sunulan içme sütlerinde antibiyotik kalıntı düzeylerinin araştırılması. İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi

ŞANLI, Y., KAYA, S., YAVUZ, H., AYDIN, N., AKAR, F., DOĞAN, A. (1991). Süt örneklerinde kloramfenikol kalıntıları. *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, **38**: 402-416.

ŞENYUVA, H., GİLBERT, J. (2015). Hayvansal gıda maddelerinde veteriner ilaç kalıntılarının taranması. Food Life International Ltd. Edip Sincer, Sincer Dış Ticaret. Erişim: <http://docplayer.biz.tr/3173220-Hayvansal-gida-maddelerinde-veteriner-ilac-kalintilarinin-taranmasi.html>. Erişim tarihi: 26.06.2015

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

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

TORLAK, E., GÖKMEN, M., GÜRBÜZ, Ü., KIZTANIR, B., IŞIK, M.K. (2012). Çiğ sütlerde antibiyotik kalıntı analizlerinde hızlı test metotlarının ve HPLC tekniğinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi*, **7**: 105-111

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

ÖZGEÇMİŞ

23/01/1988 Malatya doğumluyum. İlk, orta ve liseyi Malatya`da okuduktan sonra, 2007 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne kaydoldum. Fakülte'den 2014 yılında mezun oldum ve aynı yıl Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım. 2016 yılı Mayıs ayında Kahramanmaraş ili Afşin İlçe Tarım Müdürlüğü'ne Veteriner Hekim olarak atandım ve halen aynı görevimi sürdürmekteyim.