

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIĞIR SÜTLERİNİN STREPTOMİSİN VE TETRASİKLIN  
KALINTILARI YÖNÜNDEN ELISA METODU İLE  
ARAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayan  
Mürsel KARABACAK

138211

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

Tezi Yöneten  
Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
desteklenmiştir.

Ocak 2003  
KAYSERİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

29 / 01 / 2003

**JÜRİ:**

Üye : Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN

Üye : Prof. Dr. Fuat AYDIN

Üye : Yrd. Doç. Dr. K. Semih GÜMÜŞSOY



**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 27.02.2003 tarih ve .....283..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

03 MART 2003

Enstitü Müdürü  
Mühür ve İmza  
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN



## **TEŞEKKÜR**

Bu araŐtırmanın planlanması, yürütülmesi, ve yazılmasında değerli katkıları ile en büyük desteği gördüğüm, saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN'a teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca laboratuvar çalıŐmalarında gerekli kolaylığı gösteren Veteriner Fakültesi yönetimine ve laboratuvar çalıŐmalarında yardımlarını esirgemeyen sayın NeŐe ŐEYBEK'e de teşekkür ederim.

Mürsel KARABACAK

## ÖZET

### **Sığır Sütlerinin Streptomisin ve Tetrasiklin Kalıntıları Yönünden ELISA ile Araştırılması**

Bu çalışmayla Kayseri ili , Kocasinan İlçesi Süt Toplama Merkezinden elde edilen çiğ tank sığır sütlerinde antibiyotik kalıntılarının araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla Haziran 2001 ile Mart 2002 tarihleri arasında Süt Toplama Merkezine gidilerek toplam 200 süt numunesi alınmış ve bu numunelerde ELISA yöntemi ile tetrasiklin ve streptomisin kalıntıları araştırılmıştır.

Analiz edilen 200 tank sütünün 19'unda ( % 9,5) çeşitli miktarlarda tetrasiklin kalıntısı bulunmuştur. ( sırasıyla; 3699 ng/kg, 2884 ng/kg, 2848 ng/kg, 2821 ng/kg, 2633 ng/kg, 2380 ng/kg, 2216 ng/kg, 2088 ng/kg, 1804 ng/kg, 1377 ng/kg, 1350 ng/kg, 1180 ng/kg, 1140 ng/kg, 1065 ng/kg, 968 ng/kg, 947 ng/kg, 915 ng/kg, 851 ng/kg, 656 ng /kg).

Analiz edilen süt numunelerinin tamamı streptomisin ve dihidrostreptomisin yönünden negatif bulunmuştur.

Çalışmada elde edilen bulgular sütü tüketilen hayvanlarda antibiyotik kullanımının son derece yaygın olduğunu, bu durumun ilaç uygulanan hayvanların sütlerinin bekletilme sürelerine uyulmaksızın tüketildiklerini, ülkemiz insanların ilaç kalıntısı ihtiva eden besin maddeleri vasıtasıyla birçok tehlike ile yüz yüze olduklarını ve bunun ülke ekonomisini de olumsuz etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Süt, kalıntı, streptomisin, tetrasiklin, ELISA

## **SUMMARY**

### **Residues Investigation of Streptomycin and Tetracycline in Cattle Milk by using ELISA**

The purpose of this study was determine antibiotic residues in raw tank cattle milk samples obtained from Kayseri Province, Kocasinan Milk Concentration centre.

Therefore, during a period of June 2001 to March 2002 totally 200 raw tank milk samples were obtained. Ridascreen ELISA metod was used to determine tetracycline and streptomycin residues in the samples.

Of the analysed cattle tank milk samples, nineteen (9,5 %) were found to contain variety levels of tetracycline residues . (Respectively 3699 ng/kg, 2884 ng/kg, 2848 ng/kg, 2821 ng/kg, 2633 ng/kg, 2380 ng/kg, 2216 ng/kg, 2088 ng/kg, 1804 ng/kg, 1377 ng/kg, 1350 ng/kg, 1180 ng/kg, 1140 ng/kg, 1065 ng/kg, 968 ng/ kg, 947 ng/kg, 915 ng/kg, 851 ng/kg, 656 ng /kg).

All milk samples had no streptomycin and dihidrostreptomycin residue.

It is concluded from the result that antibiotics have widely been used in milking animals and have been milked such animals regardless withdrawal times and milks containing antibiotics may give rise to a lot of unwanted effects on human human consuming these food and will have also been affected as negative the economy of the country.

**Key words :** milk, residue, streptomycin, tetracycline, ELISA

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	I
KABUL ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TETRASİKLİNLER	4
2.1.1 Hazırlanmaları	5
2.1.2 Antibakteriyel Spektrumları	6
2.1.3 Etki Şekilleri	7
2.1.4 Farmakokinetik Özellikleri	7
2.1.4.1. Etkili Kan Yoğunluklar	8
2.1.4.2. Vücutta Dağılımları	9
2.1.4.3. Atılmaları	10
2.1.5. Yan etkileri	12
2.1.5.1. Akut Toksisitesi	12
2.1.5.2. Sindirim Sistemi Üzerindeki Yan Etkileri	12
2.1.5.3. Diş ve Kemiklerde Renk Bozukluğu (Diskolarasyon)	13
2.1.5.4. İmmun Yanıtlar Üzerindeki Olumsuz Etkileri	14
2.1.5.5. Karaciğer Üzerindeki Toksik Etkileri	14
2.1.5.6. Böbreklere Yönelik Toksik Etkileri	14
2.1.5.7. Işığa karşı Aşırı Duyarlılık	15
2.1.6. Uygulama Seçenekleri	15

2.1.6.1.	Masitisler	16
2.1.6.2.	Spesifik ve Sistemik Enfeksiyonlar	17
2.1.6.3.	Yerel Uygulamalar	17
2.1.6.4.	Yem Katkı Maddesi Olarak Uygulanmaları	18
2.2.	STREPTOMİSİN ve DİHİDROSTREPTOMİSİN	18
2.2.1.	Üretim ve Sentez	19
2.2.2.	Kimyası	19
2.2.3.	Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	20
2.2.4.	Dayanıklılığı	20
2.2.5.	Farmakokinetik Özellikleri	20
2.2.5.1.	Uygulama Yolları ve Emilimi	20
2.2.5.2.	Vücutta Dağılımı	22
2.2.5.3.	Atılması	22
2.2.6.	Etki Şekli	23
2.2.7.	Antimikrobiyel Etki Spektrumu	24
2.2.8.	Bakteriyel Dirençlilik Olguları	26
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1.	Analiz Örnekleri	27
3.2.	Kullanılan Malzemeler	28
3.3.	Ayıraçlar	28
3.4.	ELISA Kitinde Bulunan Gereçler	28
3.5.	Test Prosedürü	29
3.5.1	Ön Hazırlıklar	29
3.5.2	Tetrasiklin Standartlarının Kullanıma Hazır Hale Getirilmesi	29
3.5.3	Testin Yapılışı	29
3.5.4	Numunelerin Streptomisin Yönünden Analizi	30
3.6	Verilerin Değerlendirilmesi	31
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	37
6.	KAYNAKLAR	46
	EKLER	50
	ÖZGEÇMİŞ	56

## **KISALTMALAR**

- AB: Avrupa Birliği  
ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı  
CITC: Klor Tetrasiklin  
DA: Deri Altı  
Dİ: Damar İçi  
DHS: Dihidrostreptomisin  
Kİ: Kas İçi  
LA: Uzun Etkili  
LD: Lethal Doz  
LSD: En Küçük Farkların Önemi  
MRL: Maksimum Rezidü Limiti  
OTC: Oksitetrasiklin  
ST: Streptomisin  
TC: Tetrasiklin



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için, alınan besin maddeleri içerisinde sütün ayrı bir önemi vardır. Yaklaşık 6.5 milyar insandan oluşan dünya nüfusu, hayvansal protein ihtiyacının önemli bir kısmını sığır, manda, koyun ve keçi gibi evcil hayvanlardan elde edilen sütlerden sağlar. Süt hayvanlarının Dünya ve Türkiye üzerindeki dağılımları büyük farklılıklar gösterir. Türkiye’de inek sayısı 8.054.000, koyun sayısı 20.256.000, keçi sayısı 4.284.000 adettir (DİE,1999). Bu veriler de göstermektedir ki süt ihtiyacının büyük bir kısmı ineklerden elde edilmektedir (1).

Süt organizmanın gelişmesi ve yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli olan besin unsurlarının hemen hepsini içerir. Süt bu yüzden eski çağlardan beri en çok tüketilen besin maddelerinden biri olmuştur. Süt proteinleri, yaşam için büyük önem taşıyan ekzojen amino asitlerin tümünü içerdiğinden yüksek biyolojik değerdedir (1).

Süt, vitamin A ve D’yi bol miktarda ihtiva eden az sayıdaki besin maddesinden biridir. Süt yağında, hayati önem taşıyan linoleik ve arakidonik asidi gibi yağ asitleri mevcuttur. Sütte kemiklerin oluşumu

ve gelişmesine önemli katkılar sağlayan kalsiyum ve fosfor tuzları da bol miktarda bulunur. Ancak bu ideal özellikleri yapısında bulunduran sütte, biyolojik oksidasyon için gerekli olan fermentlerin ve hemoglobin yapımı için yeterli miktarda demir, mangan ve bakır gibi ağır metallerin bulunmayışı bir dezavantaj olarak kabul edilir (1, 2).

Bu kadar değerli bir besin kaynağını sağlıklı olarak kullanmak insanların en tabii hakkıdır. Bu yüzden hasta hayvanlarda tedavi amacıyla veya profilaktik olarak antibiyotik kullanımı kaçınılmazdır. Fakat antibiyotik kullanılan hayvanların sütleri bekleme sürelerine uyularak insan tüketimine sunulmak zorundadır (1).

Sütlerin antibiyotik rezidüleri ile bulaşması, sağılan ineklerde profilaktik veya teröpatik olarak mastitis veya diğer hastalıkların tedavisinde antibiyotiklerin kullanımının bir sonucudur. Antimikrobiyel kalıntı ile bulaşmış süt, insan sağlığı için bir tehlike teşkil ettiğinden süt endüstrisi için bir tehdittir ve bulaşık ürünlerden dolayı negatif bir imaja sebep olur. Sütün kontamine olması aynı zamanda kritik bir enfeksiyon kriteri, mikrobiyolojik kalitenin yokluğu ve muhtemelen patojenik mikroorganizmaların mevcudiyeti olarak da tanımlanabilir (3, 4).

Gelişmekte olan ülkelerde antibiyotiklerin kullanımı gelişmiş ülkelerin yaklaşık 3 katı kadardır. Bu farkın oluşmasında bazı geçerli sebepler vardır ki bunların ilki bu ülkelerde çeşitli enfeksiyöz hastalıkların daha yüksek bir frekansta görülmesidir. Aynı zamanda antibiotiklerin reçetesiz satılabilmesi, ambalaj içerik bilgisinin yeterli olmaması ve milli bir antibiyotik kullanım politikasının olmaması diğer sebeplerdir. Ülkemizde yeni bir ilaç, bir veteriner hekim tarafından reçete edildiğinde kamu oyununda bu ilacın tüm hastalıklara iyi geleceği şeklinde bir kanı oluşmakta ve bu da bilinçsiz antibiyotik kullanımını körüklemektedir (5).

Ülkemizde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunu antibiyotik ve sülfonamidler oluşturmaktadır ve bu ilaçlar sığır ve koyun hastalıklarının tedavisinde fazlaca kullanılmaktadır. Bugün hayvanlarda kullanılan ilaçların kullanımı ile ilgili yasal ve bilimsel yöntemler ortaya konulmuş ve hayvansal gıdaların ilaçlarla kirlenmesi bir ölçüde engellenmiştir (6). Bu amaçla hayvan sağlığında kullanılan ilaçların süt, et, yumurta, böbrek ve karaciğerde bulunabilecek en yüksek kalıntı miktarları gıda kodeksinde yayınlanmıştır ( Ek- 1) (7, 8).

Ne var ki ABD ve AB ülkelerinde ve ülkemizde yapılan çalışmalar ilaç kullanımını takiben sütün tüketilmeme sürelerine uyulmadığını ve hayvanların yasal bekletme sürelerine uyulmaksızın kesildiğini göstermektedir (9, 10). Bu şekilde piyasaya sunulan ürünlerdeki antibiyotik ve sülfonamid kalıntıları insanlarda allerjik reaksiyonlardan başlayarak eozinofili, antibiyotik ateşi, kemik iliği depresyonuna bağlı aplastik anemi, agranulositoz, karaciğer ve böbrek işlev bozukluklarından anafilaktik şoka ve ölüme kadar varabilen olaylara yol açacağı, dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkışına sebep olup hastalıkların sağaltımını zorlaştıracığı açıktır (11, 12).

Bu projede veteriner ilaçlarının kontrollü kullanılmadığı ülkemizde sütlerle tüketiciye yansıyan antibiyotik kalıntılarının geniş kapsamlı olarak taranması, bulunan sonuçların tolerans limiti sınırlarında olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TETRASİKLİNLER

Tetrasiklinler, streptomyces türü aşağı mantar kültürlerinden elde edilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Veteriner sağaltımında en fazla kullanılan ve en önemli antibiyotiklerin bulunduğu bir grubu oluştururlar. Doğal kaynaklı olan dört tetrasiklin türevi, ABD'de çeşitli araştırmacılar tarafından yürütülen sistemli araştırmalar kapsamında 100.000'den fazla toprak örneğinin mantar çeşitleri ve hazırladıkları antibiyotik içeriği yönünden taranması sonucunda belirlenmiştir. Bunlardan ilki olan klortetrasiklin (clortetracycline, aureomycine), 1948'de Duggar tarafından *Streptomyces aureofaciens* kültürlerinden ve oksitetrasiklin (oxytetracycline, terramycin) de 1950'de Finlay tarafından *Streptomyces rimosus* kültürlerinden izole edilmiştir. Bu iki antibiyotik çeşidi üzerinde yapılan farmakolojik ve antibakteriyel çalışmalar sonunda, benzer özelliklere sahip oldukları anlaşıldıktan sonra, 1953 yılında Woodward tarafından açıklanan kimyasal yapılarının da birbirine çok benzediği anlaşılmıştır (13).

Klortetrasiklin ve oksitetrasiklin arasındaki yapısal benzerlikten yararlanılarak yarı-sentetik türevlerin hazırlanması yoluna gidilmiş ve böylece 1953'de klortetrasiklin'in katalitik dehalojenasyonu ile tetrasiklin (tetracycline, achromycine, sanclomycine, polycycline, tetracyne) elde edilmiştir. Bu antibiyotik aynı yıl içerisinde sonradan *St. viridifaciens* olarak adlandırılan bir streptomyces kültüründen doğal olarak da izole edilmiştir. Ancak bugün sağaltımda kullanılan tetrasiklin yine yarı-sentetik olarak hazırlanır. *Streptomyces aureofaciens*'in bir mutantından 1957'de demetilkloritetrasiklin (demethylclortetracycline, declomycin, demeclocycline) elde edilmiştir. Bu antibiyotik klortetrasiklin'in demetilasyonu ile da yarı-sentetik yoldan hazırlanmıştır. Daha sonraki yıllarda metasiklin (metacycline), doksisisiklin (doxycycline), rolitetrasiklin , minosiklin (minecycline) ve lintesiklin gibi tetrasiklin türevleri yarı sentetik yoldan hazırlanarak sağaltıma sokulmuştur. Bugün özgün bileşiğe ek olarak aynı gruba giren tüm bileşikler ifade edebilmek için tetrasiklin jenerik adı kullanılır (14).

### **2.1.1. Hazırlanmaları**

Bugün ilaç endüstrisinde oksitetrasiklin, büyük fiçılarda, normal derin kültür fermentasyon yöntemiyle üretilir. Normal olarak 4000 lt'lik fermentasyon sıvısında 2 kg civarında ve 100.000 lt'lik fermentasyon sıvısından da 50 kg kadar antibiyotik elde edilir. İzole edilen ham antibiyotik çeşitli organik çözücülerde çözdürülerek, diatome toprağı esasına dayanan adsorbanlarla hazırlanmış filtrelerden geçirilmek suretiyle arılaştırılır. Kristal baz veya hidroklorür tuzuna çevrilmiş halde kullanılan oksitetrasiklin'in % 96'dan daha az etken madde içermemesi gerekir. Diğer doğal tetrasiklinlerden klortetrasiklin, ultraviyole ile irradie edilmiş mutant *Streptomyces aureofaciens* suşlarının büyük fiçılarda derin fermentasyon tekniğine göre üretilmesiyle biyosentetik olarak elde edilir. Tetrasiklin ise, oksit veya klortetrasiklin'in katalitik redüksiyonu ile elde edilir. Yarı-sentetik tetrasiklin türevleri de ya oksitetrasiklin'in redüksiyonu ile ya da amid

fonksiyonu yerine bir alkil kökünün geçirilmesiyle yarı-sentetik olarak hazırlanırlar (13).

### 2.1.2. Antibakteriyel Spektrumları

Tetrasiklinler, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere, riketsialara, bazı büyük virüslere, mikoplazmalara, spirokete, aktinomisetlere etkiyen oldukça geniş spektrumlu bir grubu oluştururlar. Ayrıca yüksek dozlarında protozoonlara ve bazı helmintlere de etkirler. Antibakteriyel spektrumları, penisilin, streptomisin ve kloramfenikolün etki kapsamlarına giren toplam antibakteriyel spektrumlarından daha geniştir. Birçok gram-pozitif bakteri türü üzerindeki etkinliği, gram-negatif bakteriler üzerindeki etkilerinden genellikle daha güçlüdür (13).

Tetrasiklinlere karşı aşırı derecede duyarlı olan mikroorganizma türleri arasında *Staphylococcus aureus*, beta hemolitik streptokoklar, nonhemolitik streptokoklar, pneumokoklar, Clostridia, Brucella, Haemophilus ve Klebsiella türleri bulunur. Orta derecede duyarlı olan bakteri türleri arasında da *E. coli*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium*, *Pasteurella* ve *Salmonella* türleri görülmektedir. *Aerobacter aerogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas*, *Shigella* ve *Proteus* türleri nispeten duyarsız mikroorganizmalar arasında yer alırlar. Tetrasiklinler, ancak yüksek yoğunluklarda bu grup mikroorganizmalar üzerinde etkili olabilir. *M. tuberculosis*, küf ve mayalar üzerindeki etkisi ise, dikkate alınamayacak derecede zayıftır. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde karşılaşıldığı gibi, tetrasiklinlerin etkisiyle yok olan duyarlı bakterilerin yerine çoğalan küf ve mayalar, bazen ciddi sorunlara yol açabilir. Bu gruptan antibiyotikleri gram-pozitif ve gram-negatif koklar üzerindeki etkinliği penisilinden daha zayıf fakat streptomisin ve kloramfenikol'ünkünden daha güçlüdür. *Mycoplasma hypopneumonia* ile enfekte olmuş domuzlarda klortetrasiklinlerle yapılan sağaltım sırasında enfekte hayvandan olmayana enfeksiyonun geçişi önlenememiştir (14).

### **2.1.3. Etki Şekilleri**

Tetrasiklinler hızla üreyen ve gelişen bakteriler üzerinde etkili olur. Normal terapötik dozlarında esas itibariyle bakteriyostatik nitelikli antibakteriyel etki gösterirler; ancak çok yüksek yoğunluklarda duyarlı bakteriler üzerinde bakterisid etki yaparlar. Antibakteriyel etkilerinin biyokimyasal mekanizması etkinleşmiş tRNA'nın ribozomlara bağlanmasını önleyerek protein sentezini engelleme esasına dayanır. Dolayısıyla bu yöndeki etkileri 30 S'lik ribozomal alt birim düzeyinde ortaya çıkar. Bakteri hücrelerine giren tetrasiklinlerin çok az bir kısmı dönüşümsüz olarak hücreye bağlanabilmekte ve serbest kalan bölümleri ise esas antibakteriyel etkiden sorumlu olmaktadır. Yeterli yoğunluklarda bakteri hücrelerine giren klortetrasiklinin bakteriyel proteinde glutamat konversiyonunu belirgin bir şekilde azaltarak hücresel gelişme ve çoğalmayı durduğu, daha yüksek yoğunluklarda ise, hücre dışında glutamat birikimine sebep olduğu bildirilmektedir(13-15).

### **2.1.4. Farmakokinetik Özellikleri**

Fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından tetrasiklinler enjeksiyonluk çözelti, bol, kapsül, toz, merhem ve yem katkı maddeleri halinde veteriner hekimliğinde ve hayvansal üretimde kullanılmaya oldukça uygun antibiyotiklerdir. Özellikle klortetrasiklin ve oksitetrasiklin olmak üzere, tetrasiklinler özel intramammar preparasyonlar halinde sığır, koyun ve keçi mastitislerinin sağaltımında geleneksel olarak meme başı kanalından intramammar infüzyon şeklinde uygulanırlar (14).

Tetrasiklinler, yüzeysel uygulamalarda da duyarlı bakteriler üzerinde son derece etkilidirler. Bu amaçla tüm tetrasiklin türevleri kullanılabilirse de özellikle klortetrasiklin ve oksitetrasiklin tercih edilir. Hatta klortetrasiklin'in yüzeysel uygulamalarda daha az sıklıkla yerel dokusal duyarlılığa sebep olduğu anlaşılmıştır. Enjeksiyonluk tetrasiklin preparasyonlarının intratekal yoldan verilmesi son derece



tehlikeli olmakla beraber, Dİ enjeksiyonları bile serebrospinal sıvıda etkili bir yoğunluk elde etmek için yeterli olmadığından bazen bu yoldan uygulanabilirler (14).

#### **2.1.4.1. Etkili Kan Yoğunlukları**

Kana geçen tetrasiklinlerin plazma proteinlerine bağlanma oranları farklıdır. Bu oran klortetrasiklin ve demetilklortetrasiklin için % 40-50, tetrasiklin ve oksitetrasiklin için de % 20-25 arasındadır. İnsanlarda 0.5-1 µg/ml düzeyinde elde edilen kan serumu yoğunlukları pek çok enfeksiyöz hastalıkların sağaltımı için etkili bulunmuştur. Çeşitli türden hayvanlar üzerinde yapılan klinik denemelerde aynı kan serumu yoğunluğu çeşitli türden bakterilere bağlı enfeksiyonlar üzerinde etkili bulunmuştur (15).

Süt sığırlarında 500 kg canlı ağırlık için Dİ yoldan 2 g dozunda OTC enjeksiyonundan hemen sonra kan serumundaki antibiyotik yoğunluğu 11 µg /ml düzeyinde ölçülmüş ve 10 saat sonra da bu yoğunluğun 2 µg/ml düzeyinde düştüğü saptanmıştır. Halbuki aynı hayvanlara Kİ yolla 2 g dozunda oksitetrasiklin verilmesinden ortalama 4 saat sonra kan serumu antibiyotik yoğunluğu ancak 3 µg/ml'ye ulaşabilmiş ve 18 saat sonra da 2 µg/ml'ye düşmüştür. Bu da farklı yollardan verilen TC değişik yoğunluklarda maksimum kan yoğunluğu sağladıklarını vurgulamaktadır. Keza yüksek düzeylerde kan yoğunluğu elde etmek ve devam süresini uzatabilmek için hem Kİ ve hem de Dİ yollardan yapılan antibiyotik enjeksiyonunun yararlılığını kanıtlamaktadır (15).

Yukarıdaki deneme sonuçlarına benzer şekilde atlara yapılan Dİ oksitetrasiklin enjeksiyonlarının, Kİ enjeksiyonlara göre daha yüksek ve daha uzun süreli kan serumu antibiyotik yoğunluğu sağladığı anlaşılmıştır. Çeşitli tetrasiklin türevi antibiyotiklerin kan serumundaki yarı ömürleri önemli derecede ayırım gösterir. Buna ilişkin rakamsal veriler aşağıda sıralanmıştır (Tablo 1) (14).



**Tablo 1.** Tetrasiklinlerin kan serumu yarı ömürleri (14)

<b>Tetrasiklin çeşidi</b>	<b>Saat(ortalama)</b>
Klortetrasiklin	5.5
Tetrasiklin	8.5
Oksitetrasiklin	9.5
Metasiklin	15.0
Demeklosiklin	17.0
Minosiklin	17.5
Doksisiklin	19.5

#### **2.1.4.2. Vücutta Dağılımları**

Tetrasiklinler, intrasellüler sıvılar da dahil vücudun sıvı ve dokusal kesimlerine kolayca dağılarak kısa sürede etkili yoğunluklara ulaşırlar. Riketsialar üzerindeki dikkati çekici etkisi muhtemelen endotelial hücrelerin intrasellüler sıvılarına da geçebilmelerinden ileri gelir. Bununla beraber, tetrasiklinlerin tüm vücutta homojen bir şekilde dağıldıkları da söylenemez. Şöyle ki, böbrekler, karaciğer, dalak ve akciğerlerde kandan daha yüksek yoğunluklarda birikirler. Tetrasiklinler kemik ve dişler gibi kalsiyumca zengin dokularda gittikçe artan yoğunluklarda birikme eğilimi gösterirler. Kemiklerin gelişme bölgeleri olan epifiz ve diafizlerde tetrasiklinlerin birikimine bağlı olarak floresans gözlenebilir. Bunun kalsiyum ortofosfat ile tetrasiklinin kompleks oluşturmalarından ileri geldiği sanılmaktadır (14).

Beyin- omurilik sıvısına güçlükle geçerler; fakat beyin zarlarının yangılı hallerinde geçme oranları anlamlı derecede artar. Hatta bazen terapötik yoğunluk düzeyine ulaşır. Anılan sıvıdaki antibiyotik yoğunluğu bütün türevler için aynı değildir. Genellikle doğal türevlerden tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklinden daha yüksek yoğunluklarda bulunur (kan serumu yoğunluğunun % 10'u kadar). Keza lipofilik özelliği nedeniyle yarı-sentetik tetrasiklinlerden doksisiklin

ve minosiklin doğal türevlere göre daha kolay bir şekilde anılan sıvıya geçerek yüksek yoğunluklarda birikebilirler (kan serumu yoğunluklarının %20-25 kadarı). Bununla beraber, serebral enfeksiyonların başlangıcında ilk tetrasiklin uygulamalarının intratekal yoldan yapılması gerekebilir. Hatta minosiklin hariç diğer tetrasiklinler bu tür enfeksiyonlarda önerilmezler (13).

Bütün tetrasiklinler plasentaya geçer ve fetal dolaşıma katılırlar. Keza etkili yoğunluklarda prostat, eklem ve göz sıvıları ile süt ve yumurtaya da geçerler. Prostat sıvısına kolayca geçme özelliklerinden dolayı, tetrasiklinler erkek damızlık hayvanların prostat bezi enfeksiyonlarının sağaltımında büyük değer taşırlar. Aynı şekilde hemen kan yoğunluğuna eşit veya daha yüksek düzeylerde süte de geçtiklerinden, mastitislerin sağaltımında yerel uygulamalarının Dİ enjeksiyonlarıyla birleştirilmesi öğütlenir. Tek enjeksiyon halinde Dİ yoldan verilen oksitetrasiklin kolayca süte geçerek terapötik yoğunluklara ulaşabilir. Ancak KI enjeksiyonu aynı derecede etkili olamaz. Yumurtaya geçen tetrasiklinler en fazla kabuk kısmında toplanmakla beraber, diğer kısımlardaki rezidüel varlıkları da insan sağlığı yönünden küçümsenemeyecek boyutlara ulaşır. Tavuk ve hindilere oral veya parenteral yollardan klortetrasiklin verilmesinden 3 gün sonra bile yumurtada antibiyotik varlığına rastlanabilir (14).

#### **2.1.4.3. Atılmaları**

Minosiklin ve doksisisiklin hariç, diğer tetrasiklin türevleri büyük oranda böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırlar. Çeşitli yollardan verilen tetrasiklinler ortalama 1 saat sonra idrara geçerler ve takriben 4 saat sonra da maksimum idrar yoğunluğuna çıkarlar. Tek doz halinde verilen tetrasiklinlerin ortalama % 15'i ilk 24 saat içerisinde idrarla atılırlar ve idrardaki varlıklarının % 50'den fazlası da etkin şekillerden oluşur. Dolayısıyla bu durum, üriner sistem enfeksiyonlarının sağaltımı yönünden önem taşır. Parenteral tetrasiklin uygulamalarından sonra idrardaki antibiyotik yoğunluğu 400 µg/ml'ye veya daha yüksek

düzelere ulaşır ve 24 saat süreyle de hemen hemen aynı yoğunluğunu korur. Oral yoldan verildiklerinde de 2-8 saat arasında en yüksek idrar antibiyotik yoğunluğunu sağlar ve uygulamanın antibakteriyel yoğunluklarda atılımları devam eder. Doksisisiklin, minosiklin ve demetilklortetrasiklin, renal klerensleri en düşük ve biyolojik-yarı ömürleri en uzun olan türevleridir (15).

Tetrasiklinler, ikinci derecede olmak üzere, safra yoluyla da atılırlar. Bütün tetrasiklinler safra içinde plazmadakinden 5- 10 kez daha yüksek yoğunluklarda birikirler. Bu özellikleri sayesinde klortetrasiklinle birlikte oksitetrasiklin'in karaciğer enfeksiyonlarında büyük sağaltım değerleri taşırlar. Safra ile barsaklara atılan tetrasiklinlerin bir kısmı geri emilerek entero-hepatik dolaşıma katılırlar. Bu nedenle de tetrasiklinlerin gaita ile atılma oranları verilme yollarıyla doğrudan ilişkili değildir. Ağızdan verildiklerinde bile ancak % 5 dolayında bu yoldan atılırlar (15).

Bu grup antibiyotikler, azımsanmayacak ölçülerde sütle de atılırlar. Parenteral yollardan 2-4 mg/kg dozunda oksitetrasiklin verilen ineklerin sütündeki maksimum antibiyotik yoğunluğu 6 saat sonra 0.9-1.9 µg/ml'lik düzeye ulaşabilir. Tek doz halinde yapılan antibiyotik uygulamalarında 48 saat sonra bile, sütte tetrasiklinlerin varlığı saptanabilmektedir. Dört yüz mg dozunda ClTC veya oral yoldan 2-12 g OTC verilen inek sütlerinde saptanabilir düzeylerde antibiyotik bulunmuştur. Pişirme işlemlerinin besinlerde tetrasiklin kalıntıları üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmış çalışmalar sonucunda, tavuk etlerindeki antibiyotik rezidülerinin çıplak ateşte, tavada veya otoklavda pişirilme sırasında yıkımlanmasına karşın kaynatılarak veya yağa kırılarak pişirilen tavuk yumurtalarındaki kalıntıların yıkımlanmadığı anlaşılmıştır (16).

### **2.1.5 Yan Etkileri**

#### **2.1.5.1 Akut Toksisitesi**

Tetrasiklinler, nispeten düşük toksisiteli antibiyotiklerdir. Farelerde Dİ LD<sub>50</sub> dozu 150-180 mg/kg'dır. Köpeler Kİ yolla verilen günlük 50-100 mg/kg'lık ve oral yolla 8 hafta süreyle verilen günlük 75-465 mg/kg'lık oksitetrasiklin dozlarına çok iyi dayanırlar. Tüm türevlerin terapötik indeksileri 20'nin üstündedir; dolayısıyla bütün hayvan türleri için güvenli bir sağaltım olanağı sağlarlar (17).

#### **2.1.5.2.Sindirim Sistemi Üzerindeki Yan Etkileri**

Tetrasiklinler oral yolla verildiklerinde mide-barsak kanalının tahrişine bağlı olarak özellikle kedi, köpek ve domuzlarda bulantı, kusma anoreksi ve ishal gibi sindirim sistemi bozukluklarına sebep olabilirler. İnsanlarda daha sık karşılaşılan bu tür lezyonlar hayvan türlerinde ciddi sorun yaratmaz. Klortetrasiklin diğer türevlerden daha fazla irkiltici özelliğe sahiptir. Tetrasiklinlerin tahrişe bağlı bu olumsuz etkileri, süt içerisinde veya hayvanlara önceden süt içirilip sonradan antibiyotik verilmek suretiyle çok azaltılabilir (14).

Bu grup antibiyotiklerin en önemli olumsuz etkilerinden biri, sindirim sistemi mikrofloransının bozulmasına veya değişmesine sebep olmalarıdır. Bu olay, sindirim yönünden yararlı mikroorganizma türlerinin kaybolarak yerlerine istenilmeyen ve tetrasiklinlere dirençli türlerin anormal düzeylere çoğalmaları şeklinde olur. Gerçekten de birkaç günlük bir sağaltımdan sonra tetrasiklinler sindirim kanalındaki bazı koliform basilleri ortadan kaldırırlar; sonuçta pseudomonas ve proteus türleri ile stafilokoklar ve kandida grubu mantarlar egemen duruma geçerler. Bunların aşırı çoğalması sonucu daha çok insanlarda çok seyrek olarak da hayvanlarda enterit, stomatit ( oral kandidiyazis), anal pruritis ve vulvovajinit gibi süperenfeksiyonlar gelişebilir. Aynı şekilde stafilokoksik enterokolit ile stafilokok veya kandida septisemisi oluşabilir; bunlara bağlı olarak insanlarda şok veya ölümler meydana gelebilir. Tetrasiklinlerin bu tür olumsuz etkileri gerek oral ve gerekse

parenteral yoldan verilmeleri sonucunda ortaya çıkabilir. Çünkü parenteral yoldan verildiklerinde de etkili yoğunluklarda ve etkin şekil altında safra yoluyla sindirim kanalına atılırlar (14).

Oral yoldan tetrasiklinlerin verilmesine bağlı olarak, sağaltımın ilk günlerinde bitkisel besinlerin fermentasyonuna katılan rumen florasının depresyonu sonucu ruminantlarda da sindirim yetmezlikleri ve sisteme ilişkin bozukluklarla (anoreksi ve diyare) karşılaşmak olasıdır. Ancak bu duruma hayvanlar kolaylıkla uyabildiklerinden ciddi bir sorun yaratmaz. Kaldı ki, bu türlerde oral yoldan tetrasiklin verilmesi öğütlenmez. Klortetrasiklin ve sülfamerazinli yem katkı maddeleriyle beslenen genç danalarda ishal ve akut timpani şeklindeki bozukluklarla karşılaşılabilir dikkate alınmalıdır. Keza operasyon sonrasında atlara verilen tetrasiklinlerin de postşirurjikal veya postanestetik kolitislere sebep olduğu belirlenmiştir. Gerçekten de yüksek dozlarda verilen oksitetrasiklin'in safra yoluyla salgılanması sonucu sindirim sistemi florasının kolayca bozulduğu anlaşılmıştır. Böyle koşullarda *Clostridium perfringens*'in aşırı çoğalma ve toksin salgılama olasılığını göz önünde tutmak gerekir (17).

#### **2.1.5.3. Diş ve Kemiklerde Renk Bozukluğu (Diskolorasyon)**

Tetrasiklinler yeni şekillenmekte olan diş ve kemiklerdeki kalsiyumla bağlanarak bu dokularda birikirler. Bu olay özellikle insanlarda dikkati çekici şekilde diş ve kemiklerde renk bozukluğuna ve ultraviyole ışığı altında floresansa sebep olur. Gebelik sırasında uzun süre tetrasiklin verilmesi, fütusta kemiklerde ve süt dişlerinde renklenme yapmaları yanında gelişme bozukluğuna ve deformatyonlara da neden olabilir. Bu nedenle bilhassa kadınlarda olmak üzere, ileri gebelik hallerinde tetrasiklin uygulamalarında dikkatli olunması gerekir. Bebeklere ve küçük çocuklara verilen tetrasiklinler kemiklerde ve kalıcı dişlerde gelişme bozukluğu ve renklenme yapılabilir(14, 17).

#### **2.1.5.4. İmmun Yanıtlar Üzerindeki Olumsuz Etkileri**

Son yıllarda tetrasiklinlerin insan beslenmesinde kullanılan hayvanların immün yanıtları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Böylece oral yolla günlük 1 g dozunda klortetrasiklin verilen domuzların kan serumlarındaki antikor şekillenme düzeyinin çok düştüğü belirlenmiştir. Benzer şekilde 15 mg/kg dozunda klortetrasiklin uygulanan domuzlarda deneysel erisipel enfeksiyonlarına karşı immünite gelişiminin durduğu saptanmıştır. Bu verilerde erisipel aşılamalarından 2 gün önce ve 1-10 gün sonrasına kadar domuzlara tetrasiklinlerin verilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Diğer türden hayvanlar üzerinde yapılan buna benzer çalışma sonuçları da tetrasiklinlerin immunosuppressif bir etkiye sahip olduklarına göstermiştir (17).

#### **2.1.5.5. Karaciğer Üzerindeki Toksik Etkileri**

Yüksek dozlarda parenteral yoldan verilen tetrasiklinler, önceden karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ile gebe insan ve hayvanlarda karaciğerin yağlı dejenerasyonuna sebep olabilirler. Böbrek bozukluğu sonucu tetrasiklinlerin vücutta birikmesi ve beslenme bozukluğu da hepatotoksik etki olasılığını artırır. Bu grup antibiyotiklerin normal sağaltım dozlarında hayvan türlerinde hepatoksik etkileri son derece azdır (15).

#### **2.1.5.6. Böbreklere Yönelik Toksik Etkileri**

Raf ömrü dolan tetrasiklin preparasyonları parçalanarak böbrekler üzerinde toksik etki yapan metabolitlere dönüşürler. Bunun sonucu olarak daha çok insanlarda varlığı saptanabilen tubuluslarda ve glomeruluslarda patolojik bozukluklara ve azot tutulmasına sebep olabilirler. Taze preparasyonlarının bu tür yan etkileri görülmez. Köpeklerin metoksifloran ile anestezileri sırasında verilen tetrasiklinlerin ciddi renal yetmezliklere sebep olduğu bildirilmektedir. Böyle koşullarda tetrasiklin sağaltımının başlangıcından 24 saat sonra poliüri hali gelişebilir. Fakat en son ilaç uygulamasından kısa bir süre sonra da kolayca düzelebilir (14).



### **2.1.5.7. Işığa Karşı Aşırı Duyarlılık**

Özellikle demetilklortetrasiklin ve doksisiklin olmak üzere, tetrasiklinler daha çok sarışın insanlarda ve çok seyrek olarakta açık donlu hayvanlarda güneş ve ultraviole ışığına karşı duyarlık oluşturması sonucu dermatitler yapabilirler. Bu durum ilacın deride birikmesine bağlı olarak daha çok yaz aylarında gelişebilir (17).

Damar içi yoldan verilmeleri aşamasında tromboflebite, Kİ ve intraartiküler enfeksiyonlarında da yerel olarak ağrı ve infiltrasyonlara sebep olabilir. Özellikle tetrasiklin ve oksitetrasiklin olmak üzere, tüm tetrasiklinlerin intraartiküler olarak verilmeleri öğütlenmez. Meme bezinde dokusal hasara sebep olduklarından, tetrasiklinlerin kuru dönemdeki sığırlara intramammar infüzyon şeklinde verilmeleri sakıncalıdır. Doğumdan sonra klortetrtasiklin ile mastitis sağaltımı görmüş ineklerin meme başı ve bezlerinde fibröz dokunun aşırı üremesiyle baskınlaşan kronik granülom tipinde hasarlar saptanmıştır. Benzeri lezyonlar klortetrasiklin ile sağaltımış ineklerde de saptanmıştır (14).

Ton başına 500 g tetrasiklin içeren ve kısmen de vitamin A içeriğince yetersiz yemlerle beslenen hindilerin özefaguslarından tetrasiklinsiz aynı yemlerle beslenenlere göre anlamlı sayılabilecek derecede daha fazla *Candida albicans* lezyonu bulunmuştur. İntravenöz yolla yüksek dozlarda oksitetrasiklin verilerek tedavi edilmiş keçilerde adrenokortikal hiperplazi ve tiroid follikül hücrelerinde küçülme hali belirlenmiştir (17).

### **2.1.6. Uygulama Seçenekleri**

Tetrasiklinler, benzer antibakteriyel spektruma sahip olduklarından, veteriner hekimliğinde hemen hemen aynı amaçlarla kullanılırlar. Özellikle klortetrasiklin ve oksitetrasiklin, etkili oldukları hastalık çeşitleri bakımından birbirine çok yaklaşırlar. Bununla beraber, klortetrasiklin, akciğer ve dalakta yüksek yoğunluklarda biriktiğinden, bilhassa pnömoni ve septisemiler üzerinde çok etkilidir.

Buna karşın oksitetrasiklin, çok yüksek yoğunluklarda idrar ve gaitaya geçtiğinden, belirtilen sistemlere ilişkin enfeksiyonların sağaltımında tercih edilir. Tetrasiklin ise, antibakteriyel etkinlik bakımından ilk iki antibiyotikten biraz daha güçlü ve onlardan daha seyrek toksik ve yan etkilere sebep olur; dolayısıyla onların etkili olduğu bütün enfeksiyonlarda sağaltım değeri vardır. Yarı-sentetik tetrasiklin türevlerinin doğal olanlarda belirgin bir sağaltım üstünlükleri olmadığı gibi, bazısı daha da toksik olduğundan, veteriner pratikte daha az ölçüde kullanılırlar. Çeşitli tetrasiklin türevleriyle güvenli bir şekilde sağıtılabilen başlıca hayvan hastalıkları ve bunların etkenleri Tablo 2'de gösterilmiştir (14).

Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin antibakteriyel spektrumu oldukça geniştir ve bu özellikleri sayesinde de veteriner pratikte çok yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır. Ancak, grup yesi antibiyotiklerin tüm duyarlı mikroorganizmalar üzerinde aynı derecede etkili oldukları söylenemeyeceği gibi, çeşitli enfeksiyonlara karşı uygulama şekilleri de az çok birbirlerinden farklılık gösterir (16).

#### **2.1.6.1.Mastitisler**

Streptokoklardan ileri gelen mastitislerde rutin uygulamalar için genellikle penisilinler yeğlenirse de, *E. coli* enfeksiyonlarıyla birleşmiş



Stafilokoksik mastitisler üzerinde klortetrasiklinin büyük bir sağaltım değeri vardır. Özellikle intrammamar infüzyon şeklinde verildiğinde olumlu yanıt alma şansı büyük ölçüde artar. Keza penisiline dirençli stafilokok suşlarına bağlı mastitislerde de tüm tetrasiklinlerin küçümsenemeyecek ölçüde sağaltım değerleri vardır. Diğer taraftan, koliform enfeksiyonlara bağlı mastitislerin sağaltımında da bilhassa klortetrasiklin ve oksitetrasiklin olmak üzere, tüm tetrasiklinler iyi birer antibiyotik seçeneği oluştururlar. Aynı şekilde Klebsiellalara bağlı mastitis olaylarında da klortetrasiklin uygulamalarından büyük ölçüde olumlu sonuçlar alınır(14, 17, 18).

#### **2.1.6.2. Spesifik ve Sistemik Enfeksiyonlar**

Spesifik sistemik enfeksiyonlar üzerinde klortetrasiklin ve oksitetrasiklin hemen hemen aynı derecede etkilidirler. Fakat alınan olumlu yanıtların süresi ve derecesi arasında bazı farklılıklar oluşabilir (14).

#### **2.1.6.3. Yerel Uygulamalar**

Tetrasiklinler, genellikle gramında 1 mg etken madde içeren oftalmik merhemler ile 5 mg/ml yoğunluğunda antibiyotik tutan tamponlu çözeltiler halinde, enfeksiyöz keratokonjunktivitis sağaltımı amacıyla yaygın bir şekilde uygulanırlar. Birçok göz hastalığında hasarlı konjunktivadan yeterli ölçüde emildiklerinden ve iyileşme hızı üzerindeki olumsuz etkileri çok az olduğundan bu yöndeki sağaltım değerleri aynı amaçla kullanılan bir çok antibiyotikten daha büyüktür(14-16).

Tetrasiklinlerin intrammamar preparasyonlar halinde bilhassa sığır mastitislerinin sağaltımında geniş bir uygulama alanı bulduğu daha önce bildirilmiştir(14, 17, 18).

Özellikle oksitetrasiklin ve klortetrasiklin olmak üzere tüm tetrasiklinler deri merhemi halinde doğrudan yüzeysel olarak uygulanmak suretiyle ya da sistemik uygulamalarıyla birleştirilerek otitis eksterna, enfekte yara, yanık, abse ve diğer piyojenik deri enfeksiyonlarında geniş bir sağaltım olanağı sağlanır. Otitis eksternanın

sağaltımı için kullanılan preparasyonlarına polimiksin ve lokal anestezipler de katılabilir (15, 17).

#### **2.1.6.4. Yem Katkı Maddesi Olarak Uygulamaları**

Hayvan yemlerine katılan iz halindeki antibiyotiklerin gelişmekte olan hayvanlarda büyüme hızını anlamlı derecede artırdıkları anlaşıldıktan sonra, tetrasiklinler de gerek hayvan yetiştiriciliğinde ve gerekse hayvansal besin üretiminde belirtilen amaçla yaygın bir uygulama alanı bulmuşlardır. Gerçekten de yemlere katılan bir veya daha fazla çeşitteki antibiyotikler sindirim kanalından zararlı mikroorganizmaları yok etmeleri sonucu ve mortalite oranları azaltmak suretiyle büyüme hızını düzenler ve artırır. Bununla beraber katkı maddesi olarak uzun süre yemlerle birlikte düşük yoğunluklarda antibiyotik verilmesi, gerek sindirim sisteminin bakteri florasında ve gerekse patojen mikroorganizmalarda yavaş yavaş önlenmesi amacıyla antibiyotikli yem katkı maddesi kullanımının sadece broyler, kasaplık kuzu, dana ve domuz yetiştiriciliği alanlarıyla sınırlandırılması yerinde olur. Zaten antibiyotikler sindirimde bakteriyel fermentasyon için gerekli olan normal bakteriyel florayı da olumsuz yönde etkileyerek hazımsızlık ve sindirim bozukluklarına yol açtığından, sağlıklı ergin ruminantlarda herhangi bir şekil altında ağızdan verilmeleri doğru değildir (14, 19).

Yeni doğmuş veya ruminasyon hareketleri başlamamış küçük danalarda antibiyotikli yem katkı maddesi olarak genellikle tetrasiklinler kullanılır. Bu amaçla tetrasiklinlerden herhangi biri günlük 110 mg/100 kg canlı ağırlık hesabıyla içme sütlerine katılarak verilir (19).

#### **2.2. STREPTOMİSİN VE DİHİDROSTREPTOMİSİN**

Streptomisin(streptomycine), gram negatif bakterilere etkili olabilecek antibiyotiklerin araştırılması sonucunda 1944 yılında Waksman, Schatz ve Bugie tarafından *Streptomyces griseus* kültüründen izole edilmiştir. İzolasyonundan iki yıl sonra kimyasal

yapısı, farmakodinamik özellikleri ve antibakteriyel etki spektrumu belirlenmiştir. Tüberküloz basilleri üzerinde etkili ilk antibiyotik olarak insan hekimliğinde geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Streptomisin'in işitme ve vestibuler sistem üzerine olan olumsuz etkisi tanınmaya başlanınca kimyasal değişikliklerle ilacı iyileştirmek amacıyla, 1949 yılına kadar sürdürülen yoğun çalışmalar sonucunda streptomisin trigliseridinin katalitik indirgenmesiyle dihidrostreptomisin (dihidrostreptomycine) elde edilmiştir. Ayrıca aynı bileşik *Str. humidus* kültüründen de elde edilmiştir (14, 20).

### **2.2.1. Üretim ve Sentez**

Streptomisin'in ilaç endüstrisinde üretimi büyük fermentasyon fiçilerinde bulunan sentetik kültür ortamlarına ekilen *Streptomyces griseus* 18/16 (veya aktinofaj ) direnç suşlarından elde edilir. Kültür filtrasyonlarında bulunan antibiyotik karbon üzerine emdirilerek veya katyonik reçine üzerinde toplanarak ekstrakte edilir. Daha sonra kuvvetli asitlerle yapılan elüsyon sonucu, sülfat ve hidroklorür tuzlarına veya kalsiyum klorür kompleksine dönüştürülür ya da katalitik hidrojenasyonla dihidrostreptomisine çevrilir (14).

### **2.2.2. Kimyası**

Streptomisin oldukça karmaşık bir kimyasal yapıya sahiptir. Azotlu glikozid yapısında organik bir baz olan bileşiğin formülü başlıca streptodin, streptose ve N-methyl-2-glukozamine bölümlerinden oluşur. İki guanidin grubu taşıyan ve inositol türevi olan streptidin bileşiğin aglikon fonksiyonunu oluşturur. Molekülün asidik bölümü streptobiozamin (streptobiosamine) olarak bilinir ve biri serbest diğeri kombine halde iki aldehit fonksiyonlu metilli pentoz yapısında olan streptoz ile N-methyl-2-gluzamine ayrılabilen bir amino sakkarittir. Antibakteriyel etkinlik için streptomisin molekülünde bütünlüğün korunması gerekir. Katalitik hidrojenasyonla (indirgenme) streptoz bölümünün aldehit fonksiyonuna iki hidrojen bağlanarak primer alkole indirgenmek suretiyle dihidrostreptomisin elde edilir (15).

### **2.2.3 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Streptomisin kuvvetli bir bazdır; asitlerle tuzlar meydana getirir. Tedavide çoğunlukla sülfat daha az ölçülerde de hidroklorür ve pantotenat tuzları ile kalsiyum klorür kompleksi halinde kullanılır. Hepsi de suda kolayca çözünürler; fakat organik çözücülerde çözünmezler. Tüm streptomisin tuzları kokusuz, hafif acı lezzetli, beyaz, kristalize toz halindedirler. Serbest baz halindeki streptomisin de aynı özellikleri taşır (13).

### **2.2.4. Dayanıklılığı**

Streptomisin penisiline göre nispeten dayanıklı bir yapıya sahiptir. Kuru toz halinde bir aydan fazla bozulmadan kalabilir. Kapalı şişeler içerisinde iki yıldan fazla etkinliğini korur. 28 °C dolayındaki sıcaklıkta etkinliği hızla kaybolur. Bununla beraber, streptomisin penisilin kadar sıcaklıktan etkilenmez. Ancak yüksek ısıda parçalanma hızı artar. Pratikte tamponsuz olarak hazırlanmış çözeltiler soğutucuda korunmak suretiyle bir hafta kullanılabilirler (14).

Kuvvetli asit ve alkali ortamda hızla bozular. pH değeri 3'den düşük ve 8 'den yüksek ortamlarda hidrolitik parçalanması hızlanır ve dönüşümsüz olarak yıkımlanır. Sodyum sitrat ile tamponlanmış sulu çözeltisi önemli bir etkinlik kaybına uğramaksızın bir yıl süreyle saklanabilir (14).

### **2.2.5. Farmakokinetik Özellikleri**

#### **2.2.5.1. Uygulama Yolları ve Emilim**

Streptomisin ve dihidrostreptomisin sindirim kanalı mukozasından çok az emilir (% 30 dolayında). Bu nedenle de sistemik enfeksiyonların tedavisi amacıyla oral yoldan verilmezler. Sadece sindirim sistemi enfeksiyonlarını tedavisi amacıyla tek başına veya çoğu kez sülfonamidlerle kombine halde ağızdan verilir; emilmeyerek yüksek yoğunluklarda sindirim kanalında kalır. Ayrıca sindirim kanalı enzimlerince ve bakteriyel etkinliklerle parçalanmaz; dolayısıyla yeterli

düzeyde antibakteriyel etkinlik sağlar. Sistemik enfeksiyonların tedavisi amacıyla streptomisin ve dihidrostreptomisin, başlıca kas içi ve damar içi enjeksiyon şeklinde uygulanır. Derialtı enjeksiyonunununa çok az başvurulur. Çünkü bu yoldan çok yavaş emilerek oldukça geç sayılabilecek bir sürede etkili kan yoğunluğuna ulaşır. Damar içi enjeksiyondan hemen sonra maksimum kan yoğunluğuna ulaşır. Sığırlarda 10 mg/kg dozunda damar içi yoldan verilen streptomisin 6 saat süreyle ölçülebilecek yoğunluklarda kanda kalır. Ne var ki bu yoldan yapılan enjeksiyonları sırasında hızla atıldığından ve akut fatal toksisite, tromboflebitis ile şok riski yarattığından çoğu kez tavsiye edilmez. DHS ile belirtilen sakıncalar daha da artar (15).

Streptomisin ve dihidrostreptomisin geleneksel olarak kas içi enjeksiyon yoluyla verilir. Enjeksiyon yerinden hızla emilerek tüm hayvan türlerinde 60-90 dakika arasında maksimum kan yoğunluğuna ulaşır. Peritonitis, pleuritis ve ampiyem olaylarının sistemik tedavisi sırasında ST ve DHS seyreltik çözeltiler halinde intraperitoneal ve intrapleural enjeksiyon yoluyla da verilir. Akut peritonitis ve pleuritis olgularında streptomisin ve dihidrostreptomisinin emilim oranları oldukça artar. Bu boşluklarda toplanan sıvılardaki yoğunlukları yüksek düzeylere ulaşır. Streptomisin aerosol olarak da verilir. Fakat alveollerden emilim oranı düşüktür (15).

Streptomisin ve dihidrostreptomisin çözelti ve süspansiyon halinde meme başı kanallarından infüzyon yoluyla da verilir. Bu yoldan verilirken genellikle intravenöz enjeksiyonlarda seçilen yoğunlukları (50 mg/ml) tercih edilir. Yerel olarak deri yüzeyine ve yaralara uygulandığında çok az emildiğinden ve dolayısıyla bakteriyel direnç ve duyarlılık riski yarattığından, yerel ve yüzeysel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaz (15, 18).

Streptomisin'in minimum terapötik kan yoğunluğu, enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların türüne ve suşuna göre değişmekle birlikte

genellikle 5 mcg/ml'lik kan yoğunlukları yeterli antibakteriyel etkinliği sağlayabilmektedir (15).

#### **2.2.5.2. Vücutta Dağılımı**

Parenteral yolla uygulanmalarından sonra streptomisin ve dihidrostreptomisin hızla vücudun ekstrasellüler sıvı ve dokusal kesimlerine dağılır. Dihidrostreptomisinin domuzlarda kas içi yolla enjeksiyonundan sonraki emilme yarı ömrü 14 dakika olarak bulunmuştur. Enjeksiyonun yapıldığı ilk saatin sonunda ilaç miktarının % 95 civarında emildiği saptanmıştır. Kana geçen streptomisin ve dihidrostreptomisin 30 dolayında plazma proteinlerine bağlanır. Geniş ölçüde ekstrasellüler sıvıya yayılmalarına karşın hücre içine geçmezler. En fazla böbrekler, iskelet kasları, akciğer ve karaciğerde birikirler. Keza safrada biriken miktarları da önemli sayılabilecek yoğunluklara ulaşır (15).

Streptomisin ve dihidrostreptomisin çok düşük yoğunluklarda beyin omurilik sıvısına geçer. Meningitis olaylarında anılan sıvıya geçme oranı biraz daha artar. Etkili BOS ilaç yoğunluğu elde edebilmek için intratekal yolla enjekte edilmeleri gerekir. Dihidrostreptomisin intratekal enjeksiyonlara uygun değildir. Zaten bu yoldan enjeksiyonlara hayvan türlerinde çok ender başvurulur. Streptomisin etkili ve ölçülebilir miktarlarda süte geçer. Stafilakoklardan ileri gelen ciddi mastitis olaylarında meme başı kanalından yapılan infüzyonlarına koşut olarak parenteral enjeksiyonlardan da yararlanır (13).

#### **2.2.5.3. Atılması**

Streptomisin ve dihidrostreptomisin'in atılması oldukça hızlıdır ve intramusküler veya intravenöz yolla verilen bir tek dozun ortalama % 80'i herhangi bir değişikliğe uğramaksızın böbreklerle atılır. Enjeksiyonu izleyen 4 saat içerisinde atılma hızı en yüksek düzeye ulaşır. Tek doz halinde verilen streptomisinin yarısından fazlası ilk 12 saatte ve 2/3'ü de 24 saat içerisinde atılır. Bu yoldan atılma işlemi glomerüler filtrasyon ve tubüler ekskresyon suretiyle gerçekleşir. Renal



klerensin yetersiz olduğu hallerde serum antibiyotik yoğunluğu uzun süre değişmeksizin kalabilir (15).

Hayvan türlerine göre değişmekle birlikte streptomisin % 3-5 oranları arasında safra yoluyla da atılır. Oral ve parenteral uygulamalardan kısa süre sonra dışkıda varlığı saptanabilir. Streptomisin ve dihidrostreptomisin'in sütle de atıldığı belirlenmiştir. Sığırlarda intramuskuler yolla 10-20 ve 40 mg/kg dozlarında verilen dihidrostreptomisinin 0.05-0.13 mg/ml arasında süte geçtiği saptanmıştır (15).

### **2.2.6. Etki Şekli**

Streptomisin ve dihidrostreptomisin invitro koşullarda kültür ortamının çeşidine , yoğunluklarına, bakterilerle olan değinim süresine göre bakteriyostatik veya bakterisid etki gösterirler. İn vivo koşullarda ve uygun yoğunluklarda genellikle bakterisid etkilidirler. Penisilinlerin aksine, antibakteriyel etkilerini gösterebilmeleri için mikroorganizmaların çoğalma ve gelişme aşamasında olmaları gerekmez. Kan veya dokusal yoğunlukları arttıkça antibakteriyel etkinlikleri de yükselir (14).

Streptomisinin mikroorganizmalara etki şekli tam olarak bilinmemektedir. Bu hususta farklı görüşler ileri sürülmüş olmakla beraber, muhtemelen protein sentezini engellemek ve hücre zarının geçirgenliğini bozmak suretiyle etkimektedir. Bu hususta farklı görüşler ileri sürülmüş olmakla birlikte, muhtemelen protein sentezini engellemek ve hücre zarının geçirgenliğini bozmak suretiyle etkimektedir. Hücre zarı üzerindeki etkisi doğrudan onu bozmak şeklinde olmayıp, gelişmesini inhibe etmek suretiyle gerçekleştiği sanılmaktadır. Antibiyotiğin hücre zarı üzerindeki etkinliği büyük bir olasılıkla sahip olduğu baz esasına dayalı katyonik niteliğinden ileri gelir. Bu özelliği sayesinde elektrostatik yük yönünden tepkimeye girerek, hücre zarı yüzeyinin negatif yükünü azaltır ve sonuçta aglutinasyonlara neden olarak geçirgenliğini bozar. Streptomisin bakteri hücrelerine kolayca alınarak hücre membranına bağlanır. Bakteri

potasyum iyonlarını kaybederek bölündüğünde membraner yapılışı streptomisin hücreye girmesine uygun hale gelir. Böylece zarın geçirgenliği bozularak nükleotidler ve amino asitler gibi hücre içi öğeler çevreye atılır. Kimi araştırmacılara göre streptomisin pürivik asidin siklik oksidasyonunu bozmak suretiyle bakteri hücrelerinin respirasyonunu engellemektedir. Diğer bir grup araştırmacı ise streptomisin ekisinin doğrudan hücre respirasyonunu engellemeye yönelik olmadığını ileri sürmektedir. Başka bir grup araştırmacı da streptomisin bakteriyel hücre bölümlerinde bir veya daha çok enzim sistemlerini bozmak suretiyle etkidiğini iddia etmektedir (14).

Streptomisin ve benzeri aminoglikozidlerin protein sentezini engelleyici etkileri mRNA'nın 30 S'lik ribozomal alt birimlere bağlanmasını bozmak ve RNA üzerindeki kodonların yanlış okunmasına sebep olmak suretiyle gerçekleşir (14).

### **2.2.7. Antimikrobiyel Etki Spektrumu**

Streptomisin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Fakat duyarlı mikroorganizmalar üzerinde penisiline eşdeğer bir etki elde edebilmek için 50-100 kat daha fazla streptomisin gerekir. Bilhassa Pasteurella, Brucella, Haemophilus, Salmonella, Klebsiella, Shigella ve Mycobacterium türü bakteriler üzerine etkilidir. Dihidrostreptomisin de hemen hemen aynı antibakteriyel spektruma sahiptir. Yüksek toksisitesine rağmen insanlarda tüberküloz hastalığının tedavisinde büyük bir kullanım alanı bulmuştur. Keza lepra hastalığının etkeni *Mycobacterium leprae* ve sığırlarda paratüberküloz enteritlerinden sorumlu etken ile buna çok benzeyen Johne basilinden ileri gelen enfeksiyonların tedavisinde de değer taşır. Sayılan bakteri türlerinin dışında penisiline dirençli bazı gram (+) bakteriler ile Leptospira'lar da streptomisine duyarlıdır (14).

Endometritisin sağaltımında kullanılan antibiyotiklerden aminoglikozidlerin bakterisid etkisi, ribozom düzeyinde protein sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. Aminoglikozidler aerobik ortamda



bakteri içerisine girip, oksidatif fosforilasyon oluşturabilirler. Postpartum dönemde uterus anaerobiktir ve aminoglikozidler anaerobik ortamda bakterilere karşı etkisizdirler ve dolayısıyla bu dönemde kullanılmazlar (21).

Streptomisin'in antibakteriyel etki gücü in vivo ve in vitro koşullara göre değişebilmektedir. Bununla beraber aşağıda sayılan mikroorganizmalardan ileri gelen enfeksiyonların streptomisin ile yapılan sağaltımına kesinlikle olumlu sonuç verdikleri bilinmektedir(Tablo 2)(14).

**Tablo 2.** Streptomisinin etkili olduğu başlıca patojen mikroorganizmalar (14)

<b>Hastalık etkeni</b>	<b>Sebebi olduğu hastalıklar</b>
<i>Pasteurella</i> spp.	Transit tetani
<i>E. coli</i> ve <i>Salmonella</i> spp.	Dana ve domuz yavrularının ishali
<i>Staphylococcus</i> spp. ve <i>E. coli</i>	Mastitisler
<i>Actinomyces bovis</i>	Actinomycosis
<i>Vibrio foetus</i>	Sığırların vibrio abortusları
<i>L. icterohemorrhagiae</i>	Leptospirozis
<i>L. canicola</i> , <i>L. Pomona</i>	Leptospirozis
<i>S. pullorum</i>	Civcivlerin çeşitli pullorum enfeksiyonları

Streptomisin hafifçe alkali ortamlarda asit ortamlardan çok daha yüksek antibakteriyel etkinlik gösterir. pH değeri 8 dolaylarında olan ortamda gram (+) bakteriler üzerine olan etkinliği pH değeri 5.8 olan bir ortamdaki etkinliğinden 20-80 kez daha yüksektir. Bu nedenle karnivor ve omnivorlarda üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi sırasında alkalileştirici ajanların verilmesi yerinde olur. Dokusal hasara bağlı olarak asiditenin yükselmesi, hasarlı yerel enfeksiyonların tedavisinde streptomisin etkinliğinin azalmasının nedenini açıklar (13-15).

### 2.2.8. Bakteriyel Dirençlilik Olguları

Streptomisin ile yapılan sağaltım uygulamaları sırasında duyarlı mikroorganizmalarda kolayca direnç gelişir. Sağaltıma başlanmasından kısa bir süre sonra bile ortaya çıkabilen bu olgu bilhassa insanlarda uzun süreli sağaltımı gerektiren tüberkülozda önem taşır. Ancak iyi bir rastlantı olarak streptomisin, P.A.S. (para amino salisilik asit) ve asit izonikotinic hidrazid gibi diğer tüberküloz ilaçlarıyla kombine edildiğinde, söz konusu dirençlilik daha az oranda ve daha geç olarak şekillenir. Tüberküloz etkenlerinde olduğu gibi, diğer gram negatif bakteriler de bu antibiyotiğe karşı direnç kazanırlar. Bu nedenle de veteriner sağaltımda Proteus gibi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların dışında tek başına kullanılması öğütlenmemektedir(14).

Birçok antibiyotik çeşidine karşı bakteriyel direnç gelişmekle beraber, streptomisinde bu durum özel bir önem taşır. Duyarlı bakterilerde sağaltımın ilk haftası içerisinde bile direnç görülebilir. Direnç gelişmesinde uygulanan sağaltım dozunu büyük katkısı vardır. Eksik veya yetersiz dozda yapılan sağaltımın direnç gelişme hızı üzerinde büyük katkısı olduğu saptanmıştır. Bu sakıncayı önlemek ve hastalık etkenlerini kısa zamanda yok etmek için sağaltım dozunun yeterli ölçüde büyük tutulması ve uygun yanıtlar alınmadığı takdirde ilaç uygulamasının 3-4 günden fazla sürdürülmemesi gerekir. Streptomisine dirençli olan bakteriler dihidrostreptomisine karşı da dirençlidirler. Keza her zaman geçerli olmamakla birlikte, streptomisinle neomissin arasında çapraz direnç durumu vardır (14, 22).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

#### **3.1. ANALİZ ÖRNEKLERİ**

Bu çalışmada kullanılan analiz örnekleri Kayseri ili, Kocasinan Kaymakamlığı, Köylere Hizmet Götürme Birliği Süt Toplama Merkezine getirilen sığır sütlerinden alındı. Bu amaçla 15.06.2001-15.03.2002 tarihleri arasında üçer ay aralıklarla süt toplama merkezine gidilerek her seferinde her bir örnek bir köyden veya işletmeden elde edilen sütleri temsil edecek şekilde 25'er adet süt numunesi alındı ve böylece 200 adet süt numunesinde tetrasiklin ve dihidrostreptomisin kalıntı analizi yapıldı. Plastik tüplere konularak Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Laboratuvarına getirilen örnekler analiz edilene kadar buzdolabında (+4°C) saklandı ve ELISA yöntemine göre aşağıdaki gibi analiz edildi (23, 24).

### 3.2. KULLANILAN MALZEMELER

- Microtiter plate spektrofotometre (Elx 800, Universal Microplate Reader, BIO-TEK)
- Santrifüj
- Mikser
- Dereceli pipet
- 50, 100 ve 450 µl micropipet
- RİDA C-18 Kolonları

### 3.3. AYIRAÇLAR

Yıkama tamponu PBS-T (Phosphate Buffer Saline ile Tween 20-pH 7,2-7,4).

### 3.4 ELISA KİTİNDE BULUNAN GEREÇLER

Her kit 96 ölçüm için gerekli materyali içermekte idi. Test kitinin içinde şu gereç ve solusyonlar vardı.

1\* microtiter plate ( 8 adet temizlenebilir ve taşınabilir kuyucuklu 12 strip)

6\* Her biri 0,3 ml tetrasiklin standart konsantrasyonu su içerisinde 0 ppt (sıfır standart), 500 ppt, 1500 ppt , 4500 ppt , 13500 ppt, 40500 ppt tetrasiklin

1 \* Antitetrasiklin antikoru (kullanıma hazır)

1 \* Konjugat, 12 ml, (peroksidaz konjugat, ikincil antikor (kullanıma hazır))

1 \* Substrat, 7 ml solüsyon ( üre peroksidaz içeren)

1 \* Kromojen , 7 ml solüsyon ( tetrametil benzidin içeren )

1 \* Stop reagent ( 1 M sülfürik asit içeriyor)

1 \* Tampon 1 (Buffer1), 50 ml standart ve numune dilüsyon buffer

1 \* Tampon 2 ( Buffer 2 ), süt numuneleri için standart dilüsyon tamponu

### **3.5. TEST PROSEDÜRÜ**

#### **3.5.1. n Hazırlıklar**

Kullanılacak reagentler testten önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına getirildi. Tampon 2, 9 ml tampon 1 ile sulandırıldı ve homojenize edildi. Tetrasiklin ile kaplanmış microtiter stripler alüminyum folyo ambalajından çıkarılarak hazırlandı. Süt numunelerinin, 3000 devir/ dakikada 10 dakika santrifüje edilderek yağı alındı.

#### **3.5.2. Tetrasiklin Standartlarının Kullanıma Hazır Hale Getirilmesi**

Tetrasiklin standartlarının kullanıma hazır hale getirilmesi sırasında 50 mcl standart konsantrasyonu, 450 mcl Tampon 2 ile sulandırıldı ve iyice karıştırıldı.

Standart 1: 50 µl standart 1 + 450 µl tampon 2	0 ppt
Standart 2: 50 µl standart 2 + 450 µl tampon 2	50 ppt
Standart 3: 50 µl standart 3 + 450 µl tampon 2	150 ppt
Standart 4: 50 µl standart 4 + 450 µl tampon 2	450 ppt

#### **3.5.3. Testin Yapılışı**

1. Mikrokuyucuk taşıyıcıdan 4 adet standart ve 25 adet numune için 29 mikrotiter strip çıkarıldı.
2. 25 adet numune ve 4 adet standardın her birinden ayrı ayrı 50 µl gözeneklere konuldu.
3. Her bir kuyucuğa 50 µl antitetrasiklin antikorundan ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.

4. Sıvı gözeneklerden dışarı döküldü. Sıvının gözeneklerden tamamen uzaklaşmasını sağlamak için mikrokuyucuk tutucu ters çevrilerek kurutma kağıdı üzerine vuruldu.
5. Gözeneklere 250 µl PBS-T ilave edildi ve sonra sıvı 4. adımdaki gibi boşaltıldı.
6. Her bir göze enzim konjugatı ilave edildi , iyice karıştırıldı ve oda ısısında 1 saat inkübe edildi.
7. Sıvı tekrar dışarı döküldü ve mikrokuyucuk tutucu kurutma kağıdına iyice vurularak sıvının mikrogözeneklerden tamamen uzaklaşması sağlandı.
8. Tüm gözeneklere 250 µl PBS-T ilave edildi ve basamak 5'deki gibi sıvı dışarı döküldü ve aynı işlem 3 kez tekrar edildi.
9. Her bir gözeneğe 50 µl substrat ve 50 µl konjugat ilave edilip iyice karıştırıldı ve oda ısısında, karanlıkta 30 dakika inkübe edildi.
10. Her bir gözeneğe 100 µl stop solüsyonu ilave edildi, iyice karıştırıldı ve hava boşluğuna karşı 450 nm de absorbansı ölçüldü. Sonuçlar 60 dk içinde okundu.

#### **3.5.4. Numunelerin Streptomisin Yönünden Analizi**

1. 6 adet standart ve 25 adet numune için 31 adet mikrokoyucuk, tutucu üzerine koyuldu. Standart ve numunelerin pozisyonu kaydedildi.
2. Bütün kuyucuklara 50 µl dilüe edilmiş enzim konjugatı ilave edildi ve 6 kuyucuğa 50 µl standart solüsyonu, diğer kuyucuklara da hazırlanan numunelerden ilave edildi.
3. Her bir kuyucuğa 50 µl dilüe antikor solüsyonu ilave edildi. İyice karıştırıldı ve oda ısısında 2 saat inkübasyona bırakıldı.
4. Sıvı mikrokuyucuklardan döküldü ve tamamen uzaklaşması için ters çevrilerek kurutma kağıdı üzerine vuruldu. Tüm

kuyucuklar 250 µl distile su ile dolduruldu ve sıvı tekrar boşaltıldı. Bu işlem iki kere tekrar edildi.

5. Her bir kuyucuğa 50 µl substrat ve 50 µl kromojen ilave edildi. İyice karıştırılarak oda ısısında ve karanlıkta 30 dk inkübasyona bırakıldı.
6. Her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu ilave edildi ve iyice karıştırılarak 450 nm'de hava boşluğuna karşı absorbansı ölçüldü.

### **3.6. Verilerin Değerlendirilmesi**

Deneme tesadüf parselleri deneme desenine göre üç tekrarlı olarak kuruldu ve yürütüldü (25). Tesadüf parselleri deneme deseni homojen bir ortamda tek faktörlü ve ikiden fazla muamelenin olduğu durumda kullanılan bir metottur. Bu denemede tetrasiklin ve streptomisin kalıntı miktarları faktör olarak kullanılmıştır. Numunelerin alındığı her köy bir muamele olarak değerlendirilmiştir.

Ortalamalar arasındaki farklılıklar 0,05 önem düzeyinde LSD testi ile değerlendirilmiştir (25).

## 4. BULGULAR

Deneme tesadüf parselleri deneme desenine göre 3 tekrarlı olarak kurulmuş ve yürütülmüştür (25).

Yapılan varyans analizleri sonucunda farklı yörelerden alınan süt numunelerindeki tetrasiklin kalıntı miktarları arasındaki fark istatistiki düzeyde önemli bulunmuştur.

En yüksek kalıntı miktarı Eğim-Kızık'dan alınan süt numunelerinde bulunmuş (3699 ng/kg) ve bunu diğerleri izlemiştir.

Tetrasiklinin maksimum rezidü limitinin 100 ng/kg olması gerekirken (7, 8) alınan 200 numuneden 19 (% 9,5) adedi bu miktarın üzerinde bulunmuştur. Yüz seksen bir (% 90,5) adedinde ise antibiyotik kalıntısı tespit edilememiştir.

Tablo 3, 4 ve 5'de tetrasiklin yönünden pozitif çıkan süt numunelerinin adları, absorban değerleri, ve analiz sonuçları gösterilmiştir. Tablo 6'da ise üç ölçüm sonucunun ortalaması ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır.



**Tablo 3.** Tetrasiklin için birinci ölçüm sonuçları .

<b>Numune Alındığı Yer</b>	<b>Ortalama Absorbans</b>	<b>Dilüsyon</b>	<b>Hesaplanan Konsantrasyon (ng/ kg)</b>
Yeşil mahalle	1,92	1,00	1.220,00
Yazır Köyü 1	1,93	1,00	1.203,00
Yazır Köyü 2	2,07	1,00	976,00
Yazır Köyü 3	1,63	1,00	1.808,00
Akın Köyü	2,07	1,00	979,00
Gürpınar Köyü 1	1,37	1,00	2.583,00
Gürpınar Köyü 2	2,26	1,00	719,00
Gürpınar Köyü 3	1,81	1,00	1.409,00
Akçate-Buğdaylı	1,44	1,00	2.340,00
Kızık-Salur	1,53	1,00	2.066,00
Kızı-Salur-Dadağ	1,33	1,00	2.735,00
Aktep-Buğdaylı-Kızık	1,99	1,00	1.108,00
Kızık Köyü	1,49	1,00	2.193,00
Eğim Köyü 1	2,13	1,00	892,00
Eğim Köyü 2	1,84	1,00	1.367,00
Eğim Köyü 3	2,04	1,00	1.018,00
Eğim- Kızık	1,12	1,00	3.728,00
Höbek Köyü	1,31	1,00	2.794,00
Buğdaylı Köyü	1,32	1,00	2.782,00

**Tablo 4.** Tetrasiklin için ikinci ölçüm sonuçları.

<b>Numunenin Alındığı Yer</b>	<b>Ortalama Absorbans</b>	<b>Dilüsyon</b>	<b>Hesaplanan Konsantrasyon (ng/kg)</b>
Yeşil Mahalle	1,910	1,00	1.199
Yazır Köyü 1	1,918	1,00	1.185
Yazır Köyü 2	2,070	1,00	932
Yazır Köyü 3	1,626	1,00	1.807
Akin Köyü	2,057	1,00	953
Gürpınar Köyü 1	1,371	1,00	2.594
Gürpınar Köyü 2	2,260	1,00	665
Gürpınar Köyü 3	1,826	1,00	1.358
Akçate-Buğdaylı	1,435	1,00	2.366
Kızık- Salur	1,528	1,00	2.074
Kızık-Salur-Dadağ	1,330	1,00	2.754
Aktep-Buğdaylı-Kızık	1,994	1,00	1.054
Kızık Köyü	1,489	1,00	2.192
Eğim Köyü 1	2,124	1,00	852
Eğim Köyü 2	1,848	1,00	1.315
Eğim Köyü 3	2,047	1,00	969
Eğim- Kızık	1,124	1,00	3.774
Höbek Köyü	1,309	1,00	2.940
Buğdaylı Köyü	1,319	1,00	2.799

**Tablo 5.** Tetrasiklin için üçüncü ölçüm sonuçları .

<b>Numunenin Alındığı Yer</b>	<b>Ortalama Absorbans</b>	<b>Dilüsyon</b>	<b>Hesaplanan Konsantrasyon (ng/kg)</b>
Yeşil Mahalle	1,910	1,00	1.120,00
Yazır Köyü 1	1,955	1,00	1.033,00
Yazır Köyü 2	2,044	1,00	873,00
Yazır Köyü 3	1,624	1,00	1.798,00
Akın Köyü	2,023	1,00	910,00
Gürpınar Köyü 1	1,360	1,00	2.721,00
Gürpınar Köyü 2	2,229	1,00	585,00
Gürpınar Köyü 3	1,795	1,00	1.364,00
Akçate-Buğdaylı	1,431	1,00	2.434,00
Kızık-Salur	1,518	1,00	2.124,00
Kızık-Salur-Dadağ	1,304	1,00	2.874,00
Aktep-Buğdaylı-Kızık	1,955	1,00	1.033,00
Kızık Köyü	1,477	1,00	2.265,00
Eğim Köyü 1	2,083	1,00	808,00
Eğim Köyü 2	1,793	1,00	1.368,00
Eğim Köyü 3	2,019	1,00	917,00
Eğim- Kızık	1,116	1,00	4.050,00
Höbek Köyü	1,295	1,00	3.017,00
Buğdaylı Köyü	1,314	1,00	2.927,00

**Tablo 6.** Ölçüm ortalamaları ve istatistiksel değerlendirme

Numunenin Alındığı Yer	Tetrasiklin miktarı (ng/kg)	
Eğim-Kızık	3699	A*
Höbek Köyü	2884	B
Buğdaylı Köyü	2848	B
Kızık-Salur-Dadağı	2821	B
Gürpınar Köyü 1	2633	C
Akçatepe- Buğdaylı	2380	D
Kızık Köyü	2216	E
Kızık- Salur	2088	F
Yazır Köyü 3	1804	G
Gürpınar Köyü 3	1377	H
Eğim Köyü 2	1350	H
Yeşil Mahalle	1180	İ
Yazır Köyü 1	1140	İ
Akçatepe-Buğdaylı-Kızık	1065	İJ
Eğim Köyü 3	968	İJ
Akin Köyü	947	İJ
Yazır Köyü 2	915	İJ
Eğim Köyü 1	851	JK
Gürpınar Köyü 2	656	L

$LSD(0,05)=155,7$

\* : 0,05 önem düzeyinde LSD testine göre ortalamalar arasındaki farkları göstermektedir.

Streptomisin ve dihidrostreptomisin kalıntıları yönünden analiz edilen süt numunelerinin tamamı negatif bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son 40-45 yılda antibiyotiklerin yaygın bir şekilde kullanılması ile birçok hastalığın sağaltımı ve önlenmesi ile yayılma tehlikesinin azaltılması yanında hayvanlarda yemden yararlanmanın iyileştirilmesi, gelişmenin hızlandırılması ve verimin artırılmasında çok önemli başarılar elde edilmiştir. Ama iki tarafı keskin bir bıçak gibi olan bu antibiyotiklerin yaygın bir şekilde kullanılması bazı problemleri de beraberinde getirmiştir. Veteriner hekimlikte çeşitli amaçlarla antibiyotik kullanımının yol açtığı problemlerden özellikle ikisi dikkat çekmektedir. Bunlardan birisi hayvansal kaynaklı besin maddelerinde ilaç kalıntıları ve güvenliği, diğeri de bu ilaçların hayvanlarda kullanılmaları sonucunda duyarlı bakteri türleri arasında kendilerine karşı dirençli suşların ortaya çıkmasıdır(26- 32). Antibiyotik ihtiva eden yem katkı maddelerinin yemlere katılarak düşük dozlarda uzun süre verilmeleri veya uzun etkili müstahzarların (Primamisin LA, Shotapen LA, Alamycin LA, Bactimoks LA gibi) parenteral yolla, bilhassa Kı

olarak, bir doku deposu oluşturacak biçimde yüksek dozlarda uygulanmaları, kendilerine karşı dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasını hazırlayan ve kolaylaştıran en önemli faktörler arasındadır. Nitekim, bu şekildeki uygulamalar neticesinde bazı hastalıkların sağaltımı ve önlenmesinde mevcut ilaçların yetersiz kaldıkları veya istenen ölçüde başarılı olamadıkları anlaşılmıştır (27, 33-37). Bu tür olumsuzluklar neticesi 1970'li yılların sonuna doğru penisilin ve tetrasiklinlerin yem katkısı olarak kullanılması yasaklanmıştır (38, 39). Bugün ülkemizde de yemlere antibiyotik olarak sadece avoparsin, basitrasin (çinko basitrasin halinde), flavofosfolipol (Flavomisin-k ve Flavomisin-b), monensin, spiramisin ve virginamisin gibi bazı kendilerine has özellikleri bulunan maddelerin katılmasına izin verilirken (40) yakın zamana kadar yemlere katılmasına izin verilen furozalidon günümüzde ülkemizde de yasaklanmıştır (19).

Hayvanlara formül belgelerinde belirtilen miktarlardan daha fazla miktarlarda ilaç uygulanması, yem ve suya katılarak aynı zamanda ilaç verilmesi, ilaç uygulamasını takiben varsa her madde için belirlenmiş olan kasaplık olarak kesim öncesi yasal bekletme süresine veya diğer hayvansal gıdaların tüketilmeme sürelerine uyulmaksızın hayvanların kesilmesi veya süt ve yumurta gibi hayvansal gıdaların tüketilmesi hayvansal kaynaklı besin maddelerindeki ilaç kalıntılarının sebeplerindendir. Aynı şekilde ilaçların yeme katılarak verileceği zaman karıştırma hatalarının yapılması, ambar, depo veya yem fabrikalarında ilaçlı yem artıklarının kalması, hayvanların mevcut fizyolojik durumlarına göre (sağım döneminde veya kuru dönemde olması, kasaplık veya damızlık hayvan olması gibi) ilaç müstahzarlarının seçilmemesi de hayvansal kaynaklı besin maddelerindeki ilaç kalıntılarının en önemli sebepleri arasındadır (41- 46).

Sütler de dahil hayvansal kaynaklı besin maddelerindeki penisilin türevi antibiyotik kalıntılarının yol açabileceği en önemli sakıncalardan birisi tüketicilerde hafif bir deri tepkimesinden başlayarak anafilaktik şoktan ölüme kadar gidebilen ilaç allerjisidir. Antibiyotik kalıntısı ihtiva

eden besinlerin yenilmesinden sonra allerjik etki olasılığı, bu sebeple, hiçbir zaman göz ardı edilmemelidir. Zira, toplumdaki bireylerin % 10'unun penisiline duyarlılık gösterdikleri bilinmektedir. Diğer antibiyotiklere de bu kadar yüksek oranda olmasa bile duyarlılığın mevcut olduğu asla unutulmamalıdır (39). Hayvansal kaynaklı besin maddelerinde bulunmasına izin verilen oksitetrasiklin, klortetrasiklin ve tetrasiklin miktarı sığır, koyun, kanatlı ve domuz etlerinde 0,1 ppm, sığır ve koyun sütünde 0,1 ppm ve yumurtada 0,2 ppm, streptomisin ve dihidrostreptomisin miktarı et için 0,5 ppm ve süt için 0,2 ppm'dir. Streptomisin ve dihidrostreptomisin yumurta elde edilen tavuklarda kullanılmaz (8). Diğer antibiyotiklerin maksimum rezidü limitleri Ek-1'de gösterilmiştir.

Bilhassa oksitetrasiklin türevi ilaçların, analiz materyalini oluşturan süt numunelerinde kalıntı miktarının bu kadar yüksek çıkmasının nedeni hiç şüphesiz ilaç kullanılan hayvanların sütlerinin yasal bekleme sürelerine uyulmaksızın insan gıdası olarak tüketime sunulmasıdır. Bilindiği gibi ilaç uygulanan hayvanların vücudundaki ilaç veya metabolit kalıntılarının tüketici için herhangi bir tehlike oluşturmayacak düzeye (tolerans düzeyi) inmesine kadar geçen süreye yasal bekletme süresi denir. İlacın fizikokimyasal yapısının bir neticesi olarak vücuttaki farmakokinetiğine (bilhassa biyolojik ve atılma yarı ömrü ve ilacın kan-meme bariyerini aşma kabiliyeti) bağımlılık gösteren bu süreye uyulması hayvansal besinlerdeki kalıntıların önlenmesi bakımından son derece önemlidir.

Uygulama yoluna, dozuna ve formülasyon şekline göre bazı antibiyotik çeşitlerinin süt için bekletilme süresi Tablo-7'de gösterilmiştir (47, 48).

**Tablo 7. Bazı ticari preparatlar için et ve sütün bekleme süreleri (47, 48)**

<b>Müstahzar İsmi</b>	<b>Etken Madde Adı ve Miktarı</b>	<b>Et İçin Bekleme Süresi (Gün)</b>	<b>Süt İçin Bekleme Süresi (Gün)</b>
Clemipen-strep	Streptomisin sülfat (3,90 g)	10	3
İemycine	Streptomisin (2,64 g)	30	3
Streptoveticilline	Streptomisin sülfat (2 g)	30	4
Vetimisin	Streptomisin sülfat (2,684 g)		4
Combiotic	Dihidrostreptomisin sülfat (250mg/ml)	30	4
Reptopen-S	Dihidrostreptomisin sülfat (200 mg/ml)	30	3
Redipen	Dihidrostreptomisin sülfat (200 mg/ml)	30	4
Shotapen-LA	Dihidrostreptomisin sülfat (200 mg/ml)	30	5
Tenaline-LA	Oksitetrasiklin HCl 200 mg/ml	28	7
Panterramicine	Oksitetrasiklin HCl 30 mg/ml	22	60 saat
Alamycine-LA	Oksitetrasiklin HCl 200 mg/ml	28	7
Panoks-LA 300	Oksitetrasiklin HCl 300 mg/ml	20 mg/kg dozda 28 gün 30 mg/kg dozda 35 gün	7
Terramycine soluble powder	Oksitetrasiklin HCl 3,527 gr/20 gr paket	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Primavlin	Oksitetrasiklin HCl 100 mg/ml	22	8

Tabloda da görüldüğü gibi birçok müstahzarın ambalaj ve prospektüs bilgisi yetersiz kalmaktadır. Birçok müstahzarın ambalajında veya prospektüsünde et ve sütün bekletilme süreleri ile



ilgili yeteri uyarı bulunmamakta ve bazı müstahzarlarda çelişki bulunmaktadır. Örneğin Reptopen-S ve Redipen isimli müstahzarların her ikisinde de aynı miktarda (200 mg/ml) dihidrostreptomisin sülfat mevcut iken Reptopen-S 1 kg canlı ağırlığa (sığırlar için) 10 mg, Redipen 1 kg canlı ağırlığa 8 mg tavsiye edilmekte ve Redipen'de süt için bekleme süresi 5 gün, Reptopen'de ise bu süre 4 gün tavsiye edilmektedir (47, 48).

ABD'de yapılan bir çalışmada hayvansal kaynaklı besin maddelerindeki antibiyotik ve diğer kimyasal madde kalıntılarının en önemli sebebinin hayvanların kesim öncesi bekletme süresi ve uygulama sonrası sütün kullanılmama sürelerine uyulmaksızın kasaplık olarak kesilmeleri veya sütlerin insan gıdası olarak tüketime sunulmasının olduğunu ortaya koymuştur (49).

Seyrek de olsa insanlarda tetrasiklinlere karşı alerji de görülür. Hayvansal yemlere 5-20 ppm yoğunlukta katılarak uygulanan tetrasiklinler insanlar tarafından tüketilebilir dokularda ve sütte ilaç kalıntılarına yol açmazken, 50-80 ppm düzeyinde katılarak verildiğinde kemiklerde ölçülebilir düzeylerde kalıntıya yol açarlar. Bu şekilde uygulandığında sindirim kanalından emilen tetrasiklinler diş ve kemiklere sıkıca bağlanırlar; tetrasiklinlerin kalsiyuma bağlanması diş ve kemiklerin gelişmesinde gerilemeyle sonuçlanabilir. Tetrasiklinlerin kullanılmasıyla dişlerdeki hasar gebeliğin 4. ayı ile 7-8'inci yaşlar arasında bilhassa dikkati çeker (14). Besin maddelerinde bulunacak 1 ppm düzeyindeki tetrasiklin kalıntıları insanlarda istenmeyen etkilere yol açmayabilirse de 5-7 ppm düzeyindeki tetrasiklin kalıntıları zehirleyici olabilmektedir. Yine yemlere 5-20 ppm düzeyinde katılarak uygulanan tetrasiklinler bilhassa Enterobacteriaceae'de direnç gelişmesine sebep olabilmektedir (39).

Süt toplama merkezinden elde edilen süt numunelerinde belirlenen tetrasiklin kalıntısı düzeyi ve rastlantı sıklığının değerlendirilebilmesi için sonuçların benzeri çalışmalarla

kıyaslanmasında fayda vardır. Haydarabad ve çevresinde veteriner ilaçlarının kullanımı ve sütte rezidü konusunda bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada mastitis en yaygın hastalık olarak tespit edilmiştir. Oksitosin ve oksitetrasiklin en sık kullanılan veteriner preparatları olarak tespit edilmiştir. Analizi yapılan pazar sütlerinin %73'ünde oksitetrasiklin tespit edilmiştir. Bu çalışmada hükümet çiftliklerinden elde edilen sütte antibiyotik kalıntısına rastlanmamıştır. Oksitetrasiklin kalıntılarının boyutu kalıntı miktarına bağlı olarak sütte kesilmeye neden olduğu saptanmıştır (50). FDA bültenlerinde 200 mg/ml miktarında etken madde ihtiva eden oksitetrasiklin preparatları ile tedavi edilen sığırlardan alınan sütün son uygulamayı takiben 96 saat geçmeden tüketime sunulmaması istenmektedir. Ülkemizde satışa sunulan müstahzarlarda da süt için bekleme süresi 7 gün olarak belirtilmektedir (20).

Cinquina ve ark. (51) HPCL (High Performance Liquid Chromatography) metodu ile yaptıkları bir çalışmada sığır sütlerinde % 83.2 oranında (MRL 100 µg/kg'a göre) MRL'nin üzerinde oksitetrasiklin, tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklin kalıntısı tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada elde edilen süt numunelerinde, oksitetrasiklin kalıntılarının sütte tolerans düzeyi üzerinde bulunmasının en önemli nedeninin ilgili kanunlarla (7, 8) belirlenen bekleme sürelerine uyulmadan tüketime sunulmasıdır. Bu durumun süt hijyeni ve toplum sağlığı bakımından önemli sakıncalar doğurabileceği sonucuna varılmıştır. Tetrasiklinler sağaltım güvenliği büyük ilaçlardır; ama yine de özellikle yüksek dozlarda kullanılırken bilhassa sindirim sistemi karaciğer, kemik iliği, kemik ve dişlere yönelik istenmeyen etkileri ile karşılaşılabilir (14, 52). Tetrasiklin kalıntısı ihtiva eden besin maddelerinin tüketilmesi ile bunlara benzer istenmeyen etkilerle karşılaşıldığına dair herhangi bir bilgi yoksa da, besinlerde tolerans düzeyinin üzerindeki ilaç kalıntıları, bilindiği gibi, toksikolojik yönden potansiyel tehlike taşırlar.

Sütlerdeki tetrasiklin türevi ilaç kalıntılarının tüketici yönünden herhangi bir sakınca taşımayacak düzeye inmesi için bu sütlerin insan tüketimine sunulmaması için gereken süre bileşik, uygulama yolu ve formulasyonuna göre 60 saat – 7 gün arasında değişir. Şöyle ki, tüketim öncesi bekletme süresi tetrasiklinler için 3 gün iken oksitetrasiklin için bu süre 4 gün kadardır. Uzun etkili oksitetrasiklinlerde bu süre 7 gündür. Bir başka belirleyici faktör de ilacın dozudur. 3 mg/kg dozunda tavsiye edilen bekleme süresi (Panterramycine, Pfizer) 60 saat iken 20 ve 30 mg/kg dozunda (Alamycine LA, Bayer; Panox LA300, Adilna Sanovel) bu süre 7 gündür. Öngörülen bu süreler içinde sütteki tetrasiklin kalıntılarının 0,1 ppm'e ineceği kabul edilir (47, 48, 52, 53).

Bilhassa Penisilin G Potasyum, penisilin G Prokain ve Penisilin G Klemizol ile birlikte hazırlanan müstahzarları şeklinde streptomisin ve dihidrostreptomisin ülkemizde veteriner hekimlikte geniş şekilde kullanılmaktadır. Aminoglikozid türevi bu ilaçlar bilhassa uygulama yeri ile böbreklerde uzun süreli ilaç kalıntısına yol açarlar. Ülkemizde Türk Gıda Mevzuatına göre (7, 8) süt elde edilen sığırlarda ve yumurta tavuklarında kullanımı yasaklanmıştır. Sığırlarda oral ve parenteral uygulamalarda da kesim öncesi bekleme süresi de 30 gün olarak belirtilmiştir. Hayvansal doku ve organlarda ilaç kalıntılarının bulunmasına kesinlikle izin verilmemektedir (54). Buna rağmen ülkemizde süt sığırlarının tedavisinde penisilin ve streptomisin kombinasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat meme-kan bariyerini tetrasiklin türevi ilaçlara nazaran daha zor geçmesi ve enteral yoldan uygulandığında emilimin daha düşük olması sebebiyle süte geçme oranı daha azdır. Zira, aminoglikozidlerin böbrekler, işitme ve denge organı ile nöromuskuler kavşak üzerinde önemli istenmeyen etkileri vardır. Keza streptomisinin penisiline benzer şekilde allerjik etkisi de mevcuttur. Analiz edilen 25 numunenin hiç birisinde streptomisin sülfat kalıntısı bulunamamıştır.

Reinbold ve Reddy (22), yaptıkları bir çalışmada 5 tür süt starter kültürünün streptomisine hassasiyetini incelemişlerdir. Bu çalışmada

Streptococcus spp. ( *S. lactis*, *S. cremoris*, *S. diacetylactis*, *S. thermophilus*, *S. durans*, *S. faecalis*), *Lactobacillus bulgaricus*, *Brevibacterium linens*, *Leuconostoc dextranicum*, Staphylococcus spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*) ve *Micrococcus varians* bakterileri üzerinde çalışılmıştır. *Streptococcus faecalis* ve *S. durans* dışındaki bütün bakteriler hassas bulunmuştur.

Norveç'te yapılan bir çalışmada yaygın olarak kullanılan ticari starter kültür bakterilerinin (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* ve *Streptococcus*) bazı antibiyotiklere (ampisilin, penisilin G, gentamisin, streptomisin, eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, trimetoprim ve sülfadiazin) karşı duyarlılığı çalışılmıştır. Bu çalışma sonucunda 189 izolat içerisinde sadece bir tür Lactobasilin streptomisine dirençli olduğu ve diğer tüm türlerin duyarlı olduğu ortaya konulmuştur. Bu da çok düşük konsantrasyonlarda bile streptomisin kalıntısının süt endüstrisi açısından büyük önem taşıdığı ortaya konulmaktadır (55).

Ayrıca aminoglikozid tedavisi gören insanlarda aminoglikozidlere bağlı allerjik reaksiyonlara çok nadir olarak rastlanmıştır. Spesifik olarak streptomisin allerjisinin insidensi de çok düşüktür (56).

Besin maddelerinde ilaç kalıntılarına ilişkin olarak belirlenen tolerans düzeyleri çiğ doku veya organlardaki ve sütteki miktarları gösterir. Dolayısıyla süt de dahil, hayvansal besinlerdeki antibiyotik kalıntılarının pişirme, kavurma, kızartma, soğukta saklama ve hatta depolama sırasında parçalanarak ya da etkisiz metabolitlere çevrilerek zararsız hale gelmeleri sözkonusu olabilmektedir. Genellikle aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinler dokularda ve sütte dayanıklıdırlar ve kesilmiş havan etleri veya sütte uzun süre kalırlar (57). Derin dondurucuda (-20 °C) uzun süre (yaklaşık 5 ay) saklanan süt ürünlerinde oksitetrasiklin kaybının son derece düşük olduğu kabul edilmektedir (56, 58).

Çalışmada elde edilen sonuçların değerlendirilmesi neticesinde ülkemizde üretimi yapılan yaklaşık 45 etkin maddeyi içeren

streptomisin ve tetrasiklin kalıntıları yönünden analiz edilen 200 adet süt numunesindeki antibiyotik kalıntısı rastlantı sıklığı ve düzeyinin son derece yüksek olduğu; bu durumun sütü insan gıdası olarak beslenen hayvanlarda antibiyotik kullanımının son derece yüksek olduğu; böyle hayvanlardan elde edilen sütlerin son ilaç uygulamasını takiben bekleme süresine uyulmadan tüketime sunulduğu, tüketicilerin ilaç kalıntıları ihtiva eden besinler vasıtasıyla birçok tehlikeyle yüz yüze olduklarını, olayın ülke ekonomisini de olumsuz yönde etkileyebileceğini, konunun ülke genelini de temsil edecek biçimde, tüm kemoterapötikleri de kapsayacak şekilde, daha kapsamlı çalışmalarla incelenmesi gerektiğini ve buradan çıkacak sonuçlara göre genel değerlendirmeler ve yaptırımların uygulamaya konulmasını zorunlu kıldığı sonucuna varıldı.



## 6. KAYNAKLAR

1. İnal, T; Süt ve Süt Ürünleri Hijyen ve Teknolojisi . Final Ofset A.Ş. İstanbul. 1990. s. 7-19
2. Aytuğ, C.N., Karaman, M; Süt İneklerinin Beslenmesi Hakkında Pratik Bilgiler. Topkim Araştırma Grubu Yayınları, İstanbul 1988, s.8-13
3. Folly, M.M.,Machado, S., Da, C.A; Antibiotic residues determination using microbial inhibition, protein binding and immunoassay methods in pasteurized milk commercialized in northern region of Rio De Janeiro State, Brazil. Ciancea Rural 2001, 31 (1) 95-98
4. Şanlı, Y., Aydın, N. Akman, A., Baydan, E; Sağaltıcı bazı antibiyotiklerin hayvan yetiştiriciliğinde verim arttırıcı ve koruyucu amaçlı kullanılması sonucu bakteride gelişen direnç kazanma olgusunun in vivo ve in vitro olarak duyarlı mikroorganizmalarla araştırılması.Türk Mikrobiol Cem Derg, 1987, 17(3-4): 151-57.
5. Rodrigez-Noriega E., Morfin Otero, R., Espatza-Ahumada, S; Drugs Mexico, 1993, 45 suppl 3.42-45
6. Kaya, S ve Şahal, M; Besinlerimizdeki ilaç kalıntıları, bunlara ilişkin tolerans düzeyleri, ilaç verilmiş hayvanlarda uygulanması gereken kesim öncesi bekletme veya sütün kullanılmama süreleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 1989, 36(2), ss. 390-403
7. Anon. 16 kasım 1997 tarihli Resmi Gazete. ss 142-153
8. Sağlam, Ö.F., Türk Gıda Mevzuatı, Ankara 2000, ss 423-431
9. Lyse, L., Caringan, C. and Stephen, S.; Sulphomethasine residues in Canadian Consumer milk. J Assoc Anal Chem,1990, 73 (3) 365-7

10. Wilson, DJ., Franti, EC., Norman B.B: Antibiotic and sulfonamide agents in bob veal calf muscle, liver, kidney. *Am J Vet Res*, 1987, 52(8): 13893
11. Elliot C.T., Crooks, S.R. and Mc Caughey, W.J; Determination of sulphadimidine in animal feedstuffs by an source. *Food Addit Contamin*, 1990, 7 (2):259-64
12. Kaya, S. Hayvansal üretimde gelişmeyi hızlandırıcı maddeler ve sakıncaları. *A.Ü. Vet Fak. Derg*, 1984, 33(3): 318-335
13. Şanlı, Y ve Kaya, S. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım Seçenekleri. *Medisan Yayınları*, Ankara 1991, s. 596-601
14. Şanlı, Y; Veteriner Klinik Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım Seçenekleri. Özkan Matbaacılık, Ankara 1999, s. 807-820
15. Adams, H.R; *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1995, pp 784-793
16. O'brain, J.J. Campbell M. and Conaghan, T. Antibiotic residues in milk. Cooing and cold storage effects. *Vet. Rec*, 1980, 106:365
17. Şanlı, Y ve Kaya, S.: Veteriner Klinik Toksikoloji. *Medisan Yayınevi* , Ankara 1992, s. 31
18. Kılıçoğlu, Ç. ve Alaçam, E. Veteriner Doğum Bilgisi ve Üreme Organlarının Hastalıkları. *A.Ü. Vet. Fak. Yayınları*, Ankara 1985, s. 306-307
19. Nir, İ., Şenköylü, N.; Sindirimi Destekleyen Yem katkı Maddeleri, Enzimler, Probiyotikler, Antibiyotikler, Adsorbanlar, Organik Asitler. *Trakya Ü. Ziraat Fak, Tekirdağ* 2000, s. 95-96
20. Anon. WHO Food Additives Series ,1985, pp. 34-56
21. Çoyan, K., Tekeli, T; İneklerde Sun'î Tohumlama. *Bahçıvanlar Basım San.*, Konya 1996, s. 93
22. Reinbold, G.W. Reddy, M.S; Sensitivity or resistance (of) dairy starter and associated microorganisms to selected antibiotics. *J. Milk Food Technol*, 1974, 37: pp. 517-521
23. Anon. Ridascreen Tetracycline. Enzyme Immunoassay for the Quantative Analysis of Tetracycline, Darmstat 1995, Atr. No. R3501
24. Anon. Ridascreen Streptomycin. Enzyme Immunoassay for the Quantative Analysis of Streptomycine and Dihidrostreptomycin, Darmstat 1995, Atr. No. R3101
25. Turan, Z.M; Araştırma ve Deneme Metodları. *Uludağ Ü. Ders Notları*. No:62, Bursa 1995, s:52-69
26. Pratt, W.B., Fekaty, R; Bactericidal inhibitors of protein synthesis, the aminoglikozides. In: *The antimicrobial drugs*, Chapter 7 , Oxford University Press, Oxford 1986, pp 153-158
27. Booth, N.H; Drug and chemical residues in the edible tissues of animals. In : *Veteriner Pharmacology and therapeutics*. 6<sup>th</sup> ed. Iowa State Univ. Press. Ames, 1988, pp 1149-1206
28. Epstain, R.L., Randecker, V., Corrao, P. et Al; Influence of heat and cure preservatives on residues on sulfamethazine, chloramphenicol and cyromazine in muscle tissue. *J. Agric. Food Chem*, 1988, 36: 1009-1012



29. Livingstone, R.C; Antibiotic residues in food.: regulatory aspects. In : agricultural uses of antibiotics (Moats, W.A. Ed.) ACS symposium series 320. American chemical society, Washington DC 1986, pp 129-135
30. Mills, K.W. and Kelly, B.L; Antibiotic susceptibilities of swine salmonella isolats from 1979 to 1983. Am. J. Vet. Res, 1986, 47: 2349-2350
31. Shahani, K.M., Whalen, P.J; Significance of antibiotics in foods and feeds. In : agricultural uses of antibiotics (Moats, W.A. Ed.) ACS symposium series 320. American chemical society, Washington DC 1976, Pp 88-97
32. Soogard, H; The incidence of antibiotic resistance among coliform bacteria isolated from food. Acta. Vet. Scan, 1976, 17: 271-278
33. Bowen, J.M; Antibiotic resistance. Clinical Pharmacology note, 1979, 31 (1) 10
34. Bryan, L.E; General mechanism of resistance to antibiotics. J. Antimicrobial Chemotherapy, 22 suppl. A, 1988. 1-15
35. Dawson, K.A., Langlois, B.E., Stahly, T.S; Some characteristics and antibiotic resistance of anaerobic bacteria from the ceca and colons of pigs fed chlortetracycline-containing and unmedicated diets. Appl. Environ. Microbiol., 1984, 47: 210-212
36. Mussman, H.C; Drug and chemical residues in domestic animals. Fed. Proc., 1986, 34: 197-201
37. Neidert, E., Saschenberker, P.W. and Tittinger, F. Thin layer chromatographic/ bioautographic method for identification of antibiotic residues in animal tissues. J. Assoc. of anal. Chem., 1987, 70: 197-200
38. Anon. Tarım ve Orman Bakanlığının 13.05.1980 gün, 20517 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan tebliği.
39. Jukes, T.H; Effects of low levels of antibiotic in livestock feeds. In : agricultural uses of antibiotics (Moats, W.A. Ed.). ACS symposium series 320. American chemical society, Washington DC 1986, pp 112-120
40. Anon. A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalındaki veteriner ilaç müstahzarları kayıtları. Ankara 1991
41. Dawson, K.A., Bruce, E.L.; Stahly, T.S. and Cromwell, G.L. Multiple antibiotic resistance in fecal, cecal and clonic coliforms of pigs fed therapeutic and subtherapeutic concentrations of chlortetracycline. J. Anim. Sci., 1983, 57: 1225-1234
42. Langlois, B.E., Dawson, K.A., Stahly, T.S; Antibiotic resistance of fecal coliforms after long-term withdrawal of therapeutic and subtherapeutic antibiotic use in swine herd. Appl. Environ. Microbiol., 1986, 46. 1433-1434
43. Langlois, B.E., Dawson, K.A., Stahly, T.S; Antibiotic resistance of fecal coliforms from swine fed subtherapeutic and therapeutic levels of chlortetracycline. J. Anim. Sci., 1984, 58: 646-647.
44. Molitoris, E., Krichevesky, M.I., Fagerberg, D.J. and Quarles, C.L. Effect of chlortetracycline on the antimicrobial resistance of broiler fecal streptococceae. J. Appl. Bacteriol., 1986, 60: 185-193.



45. Nouws, J.F.M. and Ziv, G; Preslaughtered withdrawal times for drugs in dairy cows. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1978, 1: 47-56
46. Penumarthy, L; Sulfa drug residues in uncooced edible tissues of cattle, calves, swine and poultry feedstuffs, 1985, 47: 19-20, 26
47. Demir, C; Veteriner Hekim İlaç Rehberi, Ankara 1990 , s. 19-261
48. Şanlı, Y., Kaya, S; Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı. Medisan Yayınevi , Ankara 1993, Bölüm 5. s 55-388
49. Shahani, K.M., Whalen, P.J; Significance of antibiotics in foods and feeds. In : *agricultural uses of antibiotics* (Moats, W.A. Ed.) ACS symposium series 320. American chemical society, Washington DC 1976, pp 88-97
50. Sudershan, R.V., Bhat R.V; A survey on veterinary drug use and residues in milk in Hyderabad. *Food Addit Contam.*, 1995, 12(5):645-50
51. Cinquina, A.L., Longo, F., Anastasi, G; Validation of a high-performance liquid chromatography method for the determination of oxytetracycline, tetracycline, chlortetracycline and doxycycline in bovine milk and muscle. *Journal of Chromotography A*, 2002, Basımda
52. Tınaz, H.S; Türkiye’de veteriner ilaçları üretimi ve yasal denetimi. Seminer notları. A.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı , Ankara 1992, 32
53. Şanlı, Y; Besinlerimizdeki antibiyotik artıkları. *Bilim ve Teknik*. Cilt 17, sayı 195, 1984. 29-31
54. Anon. Veterinary professional topics. Guide to veterinary antibiotics. *Swine professional topics*, 1984, 10: 1-9
55. Katla, A.K., Kruse, H., Johnsen, G; Antimicrobial susceptibility of starter culture bacteria used in Norwegian dairy products. *International Journal of Food Microbiology*. 67(2001)147-152
56. Nouws, J.F.M; Tolerances and detection of antimicrobial residues in milk. *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 1981, 32: 97-140
57. Hays, T.H; Benefit and risks of antibiotic use in agriculture. In : *agricultural uses of antibiotics* (Moats, W.A. Ed.) ACS symposium series 320. American chemical society, Washington DC 1986, pp 74-89
58. Nouws, J.F.M., Ziv, G; The effects of storage at 4 °C on antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. *Tidjschr., Diergeesk* 1976, 101: 1145-1153

**Ek-1. Veteriner Hekimlikte kullanılan ilaçlar için kabul edilen tolerans düzeyleri (7, 8)**

İlaçlar	Belirleyici kalıntılar	Türler	Tolerans düzeyleri ppm(=mg/kg)				UYARILAR	ADI mcg/kg ppb
			Et	Süt	Yumurta	Böbrek		
<b>ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR</b>								
<b>BETA LACTAM ANTİBİYOTİKLER</b>								
PENİSİLİNLER		Sığır Koyun Keçi Hindi	0,05 0,05 0,05 0,01	0,04 - - -	- - - 0	0,05 0,05 0,05 0,01	0,05 0,05 0,05 0,01	Yumurta elde edilen hindilerde kullanılmaz
Benzatin penisilin		Sığır	0,05	0,04	-	0,05	0,05	Et hayvanlarında kullanılır
Prokain penisilin		Gevişenler		0,004	-			
Benzyl penisilin	Benzyl penisilin	Sığır Domuz	0,05	0,004	-	0,05	0,05	30 mcg/kg
Benzyl penisilin		EFTT	0,05	0,004	-	0,05	0,05	
Penethamate	Benzyl penisilin	Sığır	0,05	0,004	-	0,05	0,05	Yağ:0,05 ppm
Ampicillin	Parent drug	EFTT	0,05	0,004	-	0,05	0,05	
Amoxicillin	Parent drug	Tüm türler Gevişenler	0,05	0,004	-	0,05	0,05	
Dicloxacillin	Parent drug	Tüm türler	0,3	0,03		0,3	0,3	
Cloxacillin	Parent drug	Tüm türler	0,3	0,03		0,3	0,3	
Oxacillin	Parent drug	Tüm türler	0,3	0,03		0,3	0,3	
Cefquinome	Cefquinome	Sığır	0,05	0,02		0,1	0,2	
Ceftiofur	Desturoyl-ceftiofore	Sığır Domuz	0,2	0,1*	-	2	4	Sığır-domuz yağı:0,6 ppm * sığırda

<b>AMINOLİKOZİDLER</b>												
Gentamisin	Gentamisin	Sığır	0,1	0,1	-	0,2	1	4				
		Domuz	0,1	-	0,2	1						
		Tavuk	0	-	0	0						
Neomycin-framycetin	Neomycin	Tüm türler	0,5	0,5*	0,5**	0,5	0,5	60				* Sığırda ** Tavukta
Aminosidine	Minosidine	Sığır Tavuk	0,5			1,5	1,5					Değerler tavşan ve domu için de geçerlidir
Spectinomycine	Spectinomycine	Sığır	0,3	0,2	-	0,2	1	40				
		Domuz	0,3	0,2	-	0,2	1					
		Tavuk	0,1	-	0	-	0					
Streptomycin	Streptomycin ve dihidrosterptom ycin	Gevişenler* Tavuk	0,5	0,2**		0,5	1	30				
		Sığır	0	-	0	0	0					
Dihidrostreptomisin	DHS ve ST toplamı	Gevişenler Kanatlı Domuz	0,5	0,2	-	0,5	1	30				*Sığır hariç **Sığır sütü-yumurta ede edilenlerde kullanılmaz
<b>MAKROLİDLER</b>												
Erytromycin	Erytromycin	Tavuk	0,125	-	0,0025	0,125	0,125	0,125				
		Sığır	0,4	0,04*	0,2**	0,4	0,4					
		Koyun	0,4	0,04*		0,4	0,4					
		Kanatlı										
		Domuz										
Sığır	0											
Carbomycin		Tavuk	0	-	0							Yumurta tavuklarında kullanılmaz

Tilmicosin	Tilmicosin	Sığır Koyun Domuz	0,1 0,1 0,1	0,05 0,05 -	- - -	1 1 1,5	0,3 0,3 1	Sütü elde edilen hayvanlarda kullanılmaz	40
Tylosin	Tylosin	Sığır Tavuk Hindi	0,2 0,2 0,2	0,05 - -	- 0 0,2	0,2 0,2 0,2	0,2 0,2 0,2	Sütü elde edilenler ve yumurta elde edilenlerde kullanılmaz	50
Spyramicin		Sığır Tavuk Domuz	0,1 0,2 0,2	0,1 - -	- - -	0,3 0,4 0,2	0,2 0,8 0,4	Yağda 0,3 ppm Yağda 0,3 ppm	50
Josamycin	Josamycin	Tavuk	0,2	-	0,2	0,2	0,4	Yağda 0,2 ppm	
<b>LİNKOZAMİNLER</b>									
Lincomycin		Sığır Tavuk	0,1 0,1	0,15				Yumurta elde edilen tavuklarda kullanılmaz	
<b>TETRASİKLIN GRUBU</b>									
Tetracycline, oxy-tetracycline ve chlortetracycline	OTC, CHTC VE TC'nin tek tek veya kombinasyonları	Sığır Koyun Kanatlı Domuz	0,1 0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 - -	- - 0,2* -	0,3 0,3 0,3 0,3	0,6 0,6 0,6 0,6	Tüm türler için yağda 0,1 ppm Balık eti için 0,1 ppm	
<b>FENİKOLLER</b>									
Thiamphenicol	Thiamphenicol	Sığır Kanatlı	0,04			0,04	0,04		6
Florphenicol		Sığır	0,2			3	0,3		
Chloramphenicol	Parent drug	Tüm türler	0,01			0,01	0,01		

KİNOLONLAR										
Danofloksasin	Danofloksasin	Sığır Tavuk	0,3 0,3	- -	0,5 1,2	- -	- -	- -	- -	- -
Enrofloksasin		EFTT	0,03		0,03					0,6
Marbofloksasin	Marbofloksasin	Sığır Domuz	0,15 0,15	0,075 -	0,15 0,15	- -	- -	- -	- -	Domuzda yağ ve deri için 0,05 ppm Yağda 0,01 ppm
Sarafloksasin	Sarafloksasin	Tavuk		-						
POLİPEPTİD ANTİBİYOTİKLER										
Polymyxine B (bacitracin)		Sığır Kanath	0,05	0,05	0,05*	0,05*				Tavuk ve hindilerde
Polymyxine E (Colistin)	Colistin	Tüm türler	0,15	0,05*	0,3**	0,2	0,15			*Sığır ve koyunda *Tavukta yağda 0,15 ppm
NİTROFURANLAR										
Furozalidone		EFTT	0,005		0,005	0,005	0,005			5-Nitro yapısındaki tüm bileşikler
SULFONAMİDLER										
Sulfamide grubu	Sulfamid grubuna girenler	Tüm türler	0,1	0,1*	-	0,1	0,1			Yağ 0,1 ppm *Gevişenlerde total rezidü 0,1 ppm'i geçemez
Sulfabrometazine		Sığır Tavuk	0,1 0,1	0,01 -	- -					
Sulfadiazine		Sığır	0,1							
Sulfadimetoxine		Sığır	0,1	0,01						
Sulfadimidine- sulfamethazin	Sulfodimidin	EFTT Gevişenler Hindi	0,1	0,025	- -	0,1	0,1 0,1 0,1			Sütü elde edilen hayvanlarda kullanılmaz 50
				-		0,1				



## **ÖZGEÇMİŞ**

1970 yılında Kayseri ili, Kocasinan ilçesine bağlı Yuvalı köyünde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri ilinde tamamladı. 1988 yılında Atatürk Üniversitesi , Veteriner Fakültesine girdi. 1993 yılında Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesinden mezun oldu. Askerlik hizmetini Burhaniye Garnizonunda yedek subay olarak 1995 yılında tamamladı. 6 yıl süreyle Nevşehir ve Kayseri'de serbest veteriner hekim olarak çalıştı. 2001 yılında Erciyes Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksek Okulunda öğretim görevlisi kadrosu ile çalışmaya başladı. Halen evli ve üç çocuk babasıdır.