

BALIKLARDA BAZI ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN DOKU KALINTILARI

TISSUE RESIDUES OF SOME ANTIMICROBIALS IN FISH

Abdullah DİLER*

Kabul Tarihi: 23.10.2000

ÖZET

Bu derlemede balıklarda kullanılan ilaçların kalıntı düzeyleri ele alınmıştır. Elde edilen veriler genel olarak balıklarda çok kullanılan birkaç antibiyotiğe ait ilaç kalıntı süreleri ile ilgilidir. Bu antibiyotikler için balıklardaki eliminasyon süreleri memelilerdekine nazaran uzundur. Eliminasyon oranları sıcaklığa bağlıdır, fakat ilişki kesin olarak doğrusal olmayabilir. Gerekli olduğu zaman, eliminasyon oranları ilgili balık türü için normal aralıktaki en az iki farklı sıcaklıkta ölçülmelidir. Eliminasyon oranlarını etkileyen diğer faktörler; balık türü, olgunluk ve sağlık durumudur. Bazı ilaçlar kasa göre deri, kemikler ve böbrekten daha yavaş elimine olmaktadır. Yasal arınma süreleri dokular için spesifiktir. Çok duyarlı modern belirleme teknikleri ile dokulardaki ilaçların "alt belirlenebilir düzeyleri" nin tespitini gerektiren yasal arınma süreleri, balıklar için spesifikleşmiş çok uzun periyotlara ihtiyaç gösterecektir.

SUMMARY

In this review, residue levels of drugs applied to fish have been reviewed. Data concerned with drug residue times, belong to the several most commonly used antibiotics applied to fish. For these antibiotics, elimination times in fish are longer than in mammals. Elimination rates are temperature dependent but the relationship may not be strickly linear. When required, elimination rates should ideally be measured for at least two different temperatures spanning the normal range for the relevant fish species. Other factors affecting elimination rates include species of fish, maturity and health status. Some drugs are eliminated from skin, bones and kidney more slowly than from muscles. Withdrawal times are spesific to particular tissues. With modern very sensitive detection techniques, withdrawal times requiring "below detectable levels" of drugs in tissues would required to very prolonged periods being specified for fish.

* SDÜ Eğitir Su Ürünleri Fakültesi

GİRİŞ

İntensif olarak yetiştiriciliği yapılan balıklarda bakteri, parazit ve mantarların sebep olduğu infeksiyöz hastalıkların tedavisi için kemoterapötik maddeler kullanılmaktadır. Birçok bakteriyel hastalığın sağaltımında genellikle kullanılan kemoterapötik maddeler oksitetrasiklin (OTC), oksolinik asit (OA), flumequine (FQ), trimetoprim/sülfadiazin (TMP/SDZ) ve eritromisin (EM) dir. Diğer antimikrobiyal bileşikler (yaklaşık 30 kadar) akuakültürde daha az kullanılmaktadırlar (2,3,4).

Dış parazitlerin kemoterapisinde ise protozoonlar için formalin, benzalkonyum klorür, asetarsol, glasiyal asetik asit, potasyum permanganat, dimetridazol ve metronidazol; kopod crustacea için diklorvos, triklorfon, sodyum klorür, ivermektin ve malatyon gibi kimyasallar kullanılmaktadır. Bunların dışında iç parazitlerden yuvarlak kurtlara karşı levamisol, mebendazol, kambendazol ve şeritre karşı da niklosamid ve prazikuantel kullanılmaktadır (6,13).

Malaşit yeşili, Gram (+) bakteriler yanında mantar ve dış parazitlere (*Ichthyophthirius multifiliis*, *Trichodina spp.*, *Chilodonella spp.*, ve *Ichthyobodo necator*) son derece etkin bir maddedir. Fakat teratojen olması sebebiyle, balıkçılıkta kullanımı birçok ülkede yasaklanmıştır (13,16). Yalnız, yine de genellikle tatlı sulardaki salmonidlerde görülen fungal bir hastalık olan Saprolegniasis'in tedavisinde malaşit yeşili kullanılmaktadır (6,13).

Bu makalenin amacı balıklarda kullanılan ilaçların kalıntı düzeyleri konusunda bu güne kadar yapılmış çalışmalarını ilgililere yanıttır. Bu konuda günümüze kadar elde edilen veriler oldukça sınırlı olup çeşitli araştırmacılar arasında da bazı uyumsuzluklar söz konusudur.

Balık dokularından ilaçların elimine edilmesinde; sıcaklık, doku farklılığı, balık türü ve kalıntı belirleme yöntemleri önemli faktörlerdir (4,6).

Sıcaklık balık dokularından ilaçların elimine edilmesinde önemli bir faktördür.

Bununla birlikte bu ilişkiye dair genelleştirme yaparken eliminasyon oranları üzerine etkili olan balık türü ve ilacın çeşidi gibi faktörleri de dikkate almak gerekmektedir. Balıklarda arınma süreleriyle ilgili olarak "derece gün" kullanılmaktadır. Bu durum balık dokularındaki ilaçların eliminasyonunun tespiti yönündeki çalışmaları sınırlandırmaktadır. İlaçlar değişik dokulardan farklı oranlarda temizlenmektedir. Kastan elimine olması nispeten hızlı olabilmekte fakat bazı ilaçlar özellikle kemik, pul ve böbrek gibi dokularda birikim sağlayabilmektedirler. Balık türü, erişkinlik ve sağlık durumu da eliminasyon oranlarını etkilemektedir. Arınma sürelerinin belirlenmesinde kullanılan metodun sıfır (0) kalıntı düzeyine duyarlı olması gerekmektedir. Bu da elbette kullanılan yöntemin duyarlılığına bağlıdır (6).

Balıkların tedavisinde kullanılan önemli antimikrobiyaller için kalıntı sürelerine ilişkin veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Verilere ilişkin olarak her kemoterapötik için değerlendirmeler ayrı ayrı yapılmıştır.

OKSİTETRASİKLİN

Oksitetrasiklinin (OTC) kastaki kalıntı süresi sıcaklıkla orantılı olarak 0.05 $\mu\text{g/g}$ konsantrasyona yaklaşık olarak 400 günde ulaşmaktadır (6).

OTC açısından önemli bir husus da pul ve kemiklerde uzun süreler kalabilmesidir. OTC gökkuşuğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) 50 $\mu\text{g/g}$ canlı ağırlık olmak üzere 12°C de 8 gün süreyle kullanıldıktan 22 gün sonra kasta 0.05 $\mu\text{g/g}$ ve deride 0.7 $\mu\text{g/g}$ konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir. Hatta 70 gün sonra bile yoğunluğunun 0.05 $\mu\text{g/g}$ seviyesine düşmediği tespit edilmiştir (11). OTC'nin sazanlarda ise pronefroz böbrek, kemik ve pullarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (8). Bu sebepten dolayı kasta birlikte derinin de yenebileceği dikkate alınarak bağırsakları çıkarılmış bütün haldeki karkasların analiz edilmesi gerekmektedir (11).

Özetle OTC'nin kastaki düzeylerinin 0.05 $\mu\text{g/g}$ 'in (11) altına inebilmesi ve düzeyin belirlenemediği noktaya ulaşmak için tavsiye

Tablo1. Balıklarda kullanılan bazı antimikrobiyalların rezidü süreleri

Tür	Doz mg/kg balık x gün	Doku	Sıcaklık °C	İlaç kons. µg/g	Zaman (gün)	°gün	Kaynak	Analiz metodu
Oksitetrasiklin								
Gökkuşığı alası	50x8	Bağırsaksız tüm vücut	6	0.05	52	312	Jacobsen, 1989	HPLC (limit 0.05mg)
Gökkuşığı alası	50x8	Bağırsaksız tüm vücut	6	0.01	80	480	Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8	Kas	12	0.05	22	264	Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8	Kas	12	0.01	42	504	Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8	Bağırsaksız tüm vücut	18	0.05	32	576	Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8		18	0.01	50	900	Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8	Deri	12	0.1	52		Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8	Deri	12	0.05	70	840	Jacobsen, 1989	HPLC
Gökkuşığı alası	50x8	Deri	12	0.01	95	1140	Jacobsen, 1989	HPLC
			6	0.1	90	T	Jacobsen, 1989	
Gökkuşığı alası	50x8	Bağırsaksız karkas	6-12	0.01	70	T	Jacobsen, 1989	
			12	0.01	60	T	Jacobsen, 1989	
Erişkin olmayan Salmon	20 mg/kg balık enj.	Serum	8.5	0.1(ext)	35	297	Bruno,1989	Bakteriyolojik
Sazan	60 mg/kg enj.	Kas	20	0.1	21	420	Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik (limit 0.05µg)
Sazan	60 mg/kg enj.	Plazma	20	0.1(ext)	25	500	Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik
Sazan	60 mg/kg enj.	Deri	20	0.6	21		Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik
Sazan	60 mg/kg enj.	Pul	20	6.7	21		Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik
Sazan	60 mg/kg enj.	Kemik	20	6.2	21		Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik
Sazan	60 mg/kg enj.	Pronefroz	20	3.2	21		Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik
Sazan	60 mg/kg enj.	Karaciğer	20	0.4	21		Grondel ve ark. 1987	Bakteriyolojik
Trimethoprim								
Gökkuşığı alası	5x5	Bağırsaksız tüm vücut	6	0.04	36	216	Jacobsen,1989	HPLC(limit 0.01µg)
Gökkuşığı alası	5x5	Bağırsaksız tüm vücut	6	0.01(ext)	45	270	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	5x5	Bağırsaksız tüm vücut	18	0.05	15	270	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	5x5	Bağırsaksız tüm vücut	18	0.01	22	396	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	5x5	Kas	12	0.01	8	96	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	5x5	Deri	12	0.03	57	684	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	5x5	Deri	12	0.01(ext)	80	960	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	5x5	Bağırsaksız tüm vücut	8		60	T	Jacobsen,1989	HPLC
			8		40	T		HPLC
Oksolinik asit								
Gökkuşığı alası	10x10	Bağırsaksız tüm vücut	6	0.01	22	120	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	10x10	Bağırsaksız tüm vücut	18	0.01	22	396	Jacobsen,1989	HPLC
Gökkuşığı alası	10x10	Kas	12	0.01	8	96	Jacobsen,1989	HPLC

T= Tavsiye edilmiştir. (ext)= Toplanan verilere göre tahmin edilmiştir.

Ellis'den kısaltılarak alınmıştır

edilen arınma süreleri 10 °C nin altında 60 gün, ve 6-7°C nin altında 90-100 gündür. Bu arınma periyotlarının uzun olması frunkulozis gibi hastalıkların sağaltımlarında güçlüklerle sebep olmaktadır (6).

Japonya'da yapılan çalışmalarda sarıkuyruk balıkları (*Seriola quinqueradiata*)'nın vibriosis sağaltımında oral yolla (50 mg/kg) kullanıldığında arınma süresi 20 gün, Japon yılan balıkları (*Anguilla japonica*)'nın edwardsiellozis sağaltımında kullanıldığında ise 30 gün olarak belirtilmiştir (2). Yapılan başka bir çalışmada alabalık yemine 2.5 g/kg katıldığında arınma süresi yüksek basınçlı likit kromatografi ile 30 gün olarak bildirilmiştir (9). Norveç'te salmonlarda genel bakteriyel enfeksiyonlar için 8-10 günlük tedavide 800-1000 mg/kg kullanıldığında arınma süresi 12°C'nin üstündeki sıcaklıklarda 60 gün, 8-12 °C'de 60-180 gün ve 8 °C'nin altındaki su sıcaklığında ise 180 günden fazla olarak belirtilmiş ve kesim ağırlığındaki balıklarda kullanılmaması tavsiye edilmiştir (10). Amerika'da kanal yayın balıklarında *Aeromonas hydrophila* enfeksiyonlarına karşı 10 gün süreyle 55-82 mg/kg balık dozunda kullanıldığında kesim öncesi arınma süresi 21 gün olarak belirlenmiştir (12).

OTC'nin yeni oluşan kemik ve pullarda bulunabilmesi nedeniyle etin yenilen kısımlarında kemik ve derinin bulunması halinde et içine filtre olmasının mümkün olduğu görülmektedir. Ayrıca balık unu olarak işlenmesi için hastalıklı karkasların silaj yapılmasında bir risk bulunmakta dolayısıyla böyle işlemler sırasında antibiyotiklerin akibeti ise henüz bilinmemektedir (6).

Eliminasyon oranlarını etkileyen diğer faktörler erişkinlik ve sağlık durumudur. Mesela aç olan atlantik salmon anaçlarındaki OTC'nin eliminasyonu, normal olarak beslenenlere nazaran yavaş olmaktadır. Ayrıca, geçmişte bir frunkulozis patlaması sonucunda hepatik lezyonlu olan balıklarda da eliminasyon süresi uzamaktadır (5).

TRİMETOPRİM

Trimetoprim (TMP) için elde edilen veriler OTC ile benzer olmakla birlikte eliminasyon

oranları biraz daha hızlıdır. 10°C nin üzerindeki sıcaklıklarda arınma süreleri için 40-45 gün tavsiye edilmektedir (Tablo 1). Aynı şekilde 6°C de tatlı suda tutulan gökkuşuğu alabalığı için TMP'in arınma süresi 45 gün olup, OTC gibi kasa göre deride daha uzun süre kalmaktadır (11).

OKSOLİNİK ASİT

Oksolinik asit (OA) için uygun veriler bu ilacın gökkuşuğu alabalığının bağırsaksız karkas ve kaslarından hızlı bir şekilde elimine edildiğini göstermektedir (11). Düşük sıcaklıklarda hızlı bir eliminasyon eğilimi olmakla birlikte eliminasyon oranı yine de sıcaklık tarafından etkilenmemiştir. Tavsiye edilen arınma süresi 20 gündür (11).

Japonya'da sarıkuyruk balığının pseudo-tüberkülozis tedavisinde oral yolla 10-30 mg/kg düzeyinde kullanıldığında arınma süresi 16 gün, japon yılan balıklarının edwardsiellozis tedavisinde 20 mg/kg, kırmızı yüzgeç hastalığının tedavisinde 5-20 mg/kg olarak kullanıldığında da bu süre 20 gün, aynı balıklarda vibriosis'e karşı 5-20 mg/kg dozunda kullanıldığında ise 14 gün olarak belirtilmiştir (4). Norveç'te genel bakteriyel enfeksiyonlar için tatlı suda 5-8 günlük tedavide 100 mg/kg, deniz suyunda aynı sürede 200-350 mg/kg kullanıldığında ise arınma süresi 12 °C'nin üstünde 40 gün, 8-12 °C'de 40-60 gün ve 8°C'nin altındaki su sıcaklığında ise 60 günden fazla olarak bildirilmiştir (10). İngiltere'de salmon balıklarına karşı yaygın olarak kullanılmakta ve 10 mg/kg balık dozunda 10 gün süreyle kullanıldığında arınma süresi 500 gün-derece olarak bildirilmektedir (17).

SULFADİAZİNE

Genellikle kombine olarak kullanılan Sulfadiazin (SDZ)'e ilişkin veriler TMP'e göre biraz daha yavaş bir oranda elimine edildiğini göstermektedir. 10 °C nin üzerindeki sıcaklıklarda TMP/SDZ için arınma süresi 60 gün tavsiye edilmekte ve bu sıcaklığın altında bu ilaçların tüketime sunulacak balıklar için kullanılması uygun görülmektedir. Bu ilaç kombinasyonu yalnızca yaz ayları içerisinde

tüketilecek balıklarda kullanılmalıdır. Tüketime sunulmayacak balıklarda ise yılın herhangi bir zamanında uygulanabilir (6).

Sülfadimidin ile ilgili yapılan çalışmalarda alabalık için 16 °C' de yeme 3 g/kg eklendiğinde arınma süresi yüksek basınçlı likit kromatografi ile 30 gün olarak belirlenmişken, sazan için 23,5 °C'de 1g/kg yeme katıldığında bu süre 30 gün olarak belirlenmiştir (9). Sülfadimidine (SDM) ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise sazan için 20 °C'de ilacın yarılanma ömrü 17,5 saat olarak tespit edilmiştir (7).

FLUMEKUİNE

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan kemoterapötik maddeler balıklara oral yolla verildiği zaman yavaş absorbe olurlar ve uzun eliminasyon sürelerine sahiptirler. Çünkü balıklar kesim öncesi antibiyotik kalıntılarında temizlenmiş olmak zorundadır. Özellikle düşük sıcaklıklarda ilaçların daha çabuk absorbe ve elimine olmaları önemlidir (15).

Flumekuine'in eliminasyon süresi oral grupta intraarteriyel gruba göre daha uzun olmuştur. Eliminasyon süresi her iki grupta da uzun olmuş ve intraarteriyel grupta 12 gün, oral grupta 25 gün sonra bile 0.3 µg/ml'den daha fazla oranda tespit edilmiştir. Bu değerler arasındaki fark genellikle oral gruptaki balıklarda ilacın barsak emiliminin çok yavaş olmasından ve deneysel periyod boyunca son derece düşük sıcaklığın (6.8 °C'den 1.8 °C'ye düşmüştür) etkisinden dolayı olmuştur (15).

Japonya'da sarıkuyruk balıklarının pseudotüberkulozis sağaltımında oral yolla (20 mg/kg) kullanıldığında arınma süresi 8 gün olarak belirtilmiştir (4). Norveç'te salmonlarda genel bakteriyel enfeksiyonlara karşı tatlı suda 5-8 günlük tedavi için 100mg/kg kullanıldığında arınma süresi 12°C'nin üstünde 40 gün, fry ve smoltlarda dışsal ve genel bakteriyel enfeksiyonların sağaltımında deniz suyunda 5-8 günlük sürede 125-200 mg/kg kullanıldığında 8-12 °C'de 40-60 gün arınma süresi veya her 10 litre suda 5 g çözünebilir tozun %10'u (=0,5 g flumekuin) 3 saat süreyle kullanıldığında 8 °C'nin altında arınma süresi 60 günden fazla olmaktadır (10).

MALAŞİT YEŞİLİ

Malaşit yeşili bir trifenilmetan boyasıdır ve 50 yıldan fazla bir süredir balık ve yumurtalarında ektoparazitisit ve fungusit olarak yerel banyo şeklinde tek başına veya formalinle sinerjetik olarak kullanılmaktadır. Özellikle paraziter böbrek hastalığı (PKD) nın etkeni olan protozoan PKX'e karşı antiprotozoal olarak kullanılabilir. Çünkü malaşit yeşilinin uzun süre böbreklerde kalıntısının bulunması bu hastalığa karşı sağaltım gücünün etkin olmasına yol açmaktadır (1).

Malaşit yeşili uygulamalarında su sıcaklığının artmasıyla dokularda kalıntı düzeylerinin ve oranlarının arttığı dolayısıyla bunun sıcaklığa bağlı olduğu bildirilmektedir. Özellikle böbreklerde birikimi fazla olmakta ve uzun süre kalıntısı bulunmaktadır. Yaklaşık 50 g'lık gökkuşuğu alabalıklarına 1.6 mg/l dozda 40 dk süreyle malaşit yeşili uygulaması yapıldığı zaman kaslarda kalıntı düzeyleri aşırı olmamakta ve 16 °C de 615 gün derecede 0.1 ppb düzeyine düşerken, 8 °C de 400 gün dereceden daha az bir sürede bu düzeye düşmektedir. Genelde saha şartlarında balıklar yüksek su sıcaklıklarında (16 °C ve üstü) malaşit yeşili ile sağaltılmaktadır. Bu sebepten dolayı balıklar tüketime sunulmadan önce elde edilen verilere göre tavsiye edilen en küçük arınma süresi 600 gün derece olmaktadır (1).

SONUÇLAR

1. İlaç Eliminasyon Oranları Üzerine Sıcaklığın Etkisi

Elde edilen verilere göre balıklardan ilaçların elimine olmasında sıcaklığın önemli bir etkiye sahip olduğu açıkça görülmektedir. Bununla beraber sıcaklığın etkisi lineer değildir ve yasal arınma sürelerini "gün derece" ye göre tespit etmek önem taşımaktadır. Bazı ilaçlar için farklı sıcaklıklarda eliminasyon oranlarının ölçümleri "gün derece" ye göre yapılmamıştır (11). Fakat spesifik sıcaklık aralıkları için yasal arınma sürelerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Eliminasyon oranları açısından balık türleri arasındaki farklılık da "gün derece" yi etkileyen bir başka faktördür. Mesela OTC rezi-

düleri 7 °C de tutulan gökkuşağı alabalığı plazmasından eliminasyon yarılanma ömrü 11,6 gün (14) ve 20 °C de tutulan sazan balığı için plazmadan eliminasyon yarılanma ömrü 5,8 gün olarak belirlenmiştir (8). Böylece eğer "gün derece" kullanılmışsa her balık türü için spesifik olarak tespit edilmelidir.

2. Farklı Doku Kalıntıları

Farklı dokular için belli başlı ilaçların eliminasyon oranlarının farklı olduğu bilinmektedir. Direkt olarak insanlar tarafından tüketilen kas (balığın eti) olduğu için kalıntıya ilişkin veriler kasa ait olmaktadır. Bununla birlikte, belli ilaçlar deri, kemik ve böbrek gibi diğer dokularda daha uzun süre kalıntı sürelerine sahiptir (8). Bu tür dokular balık unu, balık silajı üretimi için kullanıldığı zaman bu kalıntıların gıda zincirine girmesi mümkündür. OTC'nin bariz olarak kemik (pullar ve iskelet) dokusuna büyük bir ilgisi vardır, fakat eğer biyolojik aktiviteye sahip değilse işleme sırasında ilacın kemiğin dışına sızıp sızmadığı konusunda yeterli veriler yoktur (6,8).

3. Akuakültürde Sıfır-kalıntı Düzenlemeleri

Şu anda farklı ülkelerde balık karkaslarındaki ilaç kalıntı düzenlemeleri için farklı uygulamalar vardır. Danimarka'da yapılan genel uygulama insan tüketimi için karar verilen gökkuşağı alabalığında belirlenebilir kalıntı olmamalıdır (11); yani, kabul edilebilir limit, kullanılan yöntemin kalıntı belirleme limiti olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yöntemlerin duyarlılığı (geleneksel olarak antibakteriyel uygulamalar yapılmaktadır) HPLC nin kullanımı ile artmıştır. Jacobsen (11), yasal arınma sürelerinin en düşük belirlenebilir rezidü konsantrasyonlarının 1/5' inin temelleri üzerine kurulmasını ve HPLC yöntemi kullanıldığında OTC için 0,01 µg/g olarak kabul edilmesini önermektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda OTC için geliştirilmiş olan HPLC uygulaması ile kastaki belirleme sınırı 0,0005 µg/g'a indirilmiştir (4).

Jacobsen (11)' e göre maksimum kalıntı düzeyi için 0,001 µg/g'a kadar müsaade edilebilmektedir. OTC için İngiltere'de Medicine Act (MAAF-1984)'in tespit ettiği tolerans limiti 0,1 µg/g'dır. Perakende satışa sunulan gökkuşağı alabalığı karkaslarındaki OTC rezidüleri ile ilgili olarak farklı çiftliklerden orijin alan toplam 54 karkas örneklenmiş ve 7 karkas örneğinde 0,008-0,0037 µg/g kalıntı tespit edilmiştir. Böylece, bu rezidüer Medicine Act'in ve bazı HPLC belirleme limitlerinden daha az olmasına rağmen modern tekniklerle iz miktardaki kalıntılar bile belirlenebilmektedir (6). Jacobsen (11), 6-12 °C'deki gökkuşağı alabalığında 0,01 µg/g konsantrasyondaki OTC için yasal arınma süresini 70 gün olarak tavsiye etmiştir. Bu zaman periyodu, eğer kalıntılar 0,001 µg/g sınırına çekilirse, önemli ölçüde uzatılabilmektedir. Böylece, akuakültürde sıfır-kalıntı belirleme kuralı uygulamasıyla, insan tüketimi için kullanılacak balıkların mez-baha (kesim) öncesi çoğu aylar için pekçok antibiyotiğin kullanımına etkin bir şekilde engel teşkil edecektir (6).

4. Veteriner İlaç Kalıntılarının Güven Değerlendirmesi

Yasal arınma sürelerini tanımlamak için iki durumun bilinmesi gereklidir:

- ilaç kalıntılarının kinetikleri üzerine bilgi
- "güven düzeyleri" üzerine bilgi

Bu derleme yalnız balıklardaki antibiyotik kalıntılarının kinetikleri ile ilgilidir. Gıdadaki antibiyotik kalıntılarının "güven düzeyleri"nin tanımlanması çok kompleks bir konudur ve algılanan risklere ilişkin mikrobiyolojik veriler üzerine oturtulmalıdır. Bu veriler herhangi bir hayvansal gıdanın üretimine uygulanıp FAO/WHO Konsültasyon Birliği tarafından gözden geçirilmektedir. Karkaslardaki antibiyotik kalıntılarının "güven sınırları"nın tanımlamada veteriner hekimlikte kullanılan kriter eşdeğer olarak akuakültüre de uygulanmaktadır (6).

KAYNAKLAR

1. **Alderman DJ, Clifton-Hadley RS** (1993). *Malachite green: a pharmacokinetics study in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum)*. J. Fish Diseases, 16: 297-311.
2. **Aoki T** (1992). *Chemotherapy and drug resistance in fish farm in Japan*. 519-528 In: M. Shariff, R.P. Subashinge and J.R. Arthur eds. Diseases in Asian Aquaculture I. Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philipines.
3. **Austin B** (1985). *Chemotherapy of bacterial fish diseases*. 19-26 In: A.E. Ellis ed. Fish and Shellfish Pathology, Academic Press, London.
4. **Bernoeth EM** (1991). *Possible hazards due to fish drugs*. Bull EAFP 11(1),29:17-21.
5. **Bruno DW** (1989). *An investigation into oxytetracycline residues in Atlantic salmon, *Salmo salar* L.* J Fish Diseases, 12: 77-86.
6. **Ellis AE** (1991). *Tissue residues of chemotherapeutants in fish*. Bull Eur Ass Fish Pathol 11 (1), 29: 22-30.
7. **Grondel JL, Nouws JFM, Haenen OLM** (1986). *Fish and Antibiotics: Pharmacokinetics of sulphadimidine in carp (*Cyprinus carpio*)*. Vet Immunol Immunopathol, 12:281-286.
8. **Grondel JC, Nouws JFM, De Jong M, Schutte AR, Driessens F** (1987). *Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp (*Cyprinus carpio* L.) following different routes of administration*. J Fish Diseases, 10: 153-163.
9. **Hartmann S, Friedrich A, Baum F, Goetze L** (1990). *Arzneimittelrückstände im Lebensmittel Fisch*. Dtsch. Tierarztl. Wschr. 97, 293-296.
10. **Hoy T, Horsberg TE** (1990). *Therapeutic agents used in Norwegian salmon farming*. Fiskehelse 354-356.
11. **Jacobsen MD** (1989). *Withdrawal times of fresh water rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson, after treatment with oxolinic acid, oxytetracycline and trimethoprim*. J. Fish Diseases, 12: 29-36.
12. **Johnson M** (1993). *The Veterinary Approach to Channel Catfish*. 249-270 In: L. Brown ed. aquaculture for veterinarians: fish husbandry and medicine. Pergamon Press, UK.
13. **Kaya S, Baydan E, Özdemir M** (1997). *Balık hastalıklarının sağıtımında ilaç kullanımı*. T Vet Hek Derg, 9(1):34-42.
14. **Rogstad A, Hormazabal V, Ellingsen OF, Rasmussen KE** (1991). *Pharmacokinetic study of oxytetracycline in fish. I. Absorption, distribution and accumulation in rainbow trout in freshwater*. Aquaculture, 96:219-226.
15. **Sohlberg S, Czerwinska K, Rasmussen K, Soli NE** (1990). *Plasma concentrations of flumequine after intra-arterial and oral administration to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) exposed to low water temperatures*. Aquaculture, 84:355-361.
16. **Subashinge RP**. *The use of chemotherapeutic agents in aquaculture in Sri Lanka*. 547-553 In: M. Shariff, R.P. Subashinge and J.R. Arthur eds. Diseases in Aquaculture I. Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philipines.
17. **Wall T** (1993). *The Veterinary Approach to Salmon Farming in Scotland*. 193-221 In: L. Brown ed. aquaculture for veterinarians: fish husbandry and medicine. Pergamon Press, UK.