

2. Kinolon Grubu Bazı Antibakteriyellerin İncelenmesi

Research of some antibacterials group of quinolone

ÖZET

Bu araştırmada farklı pişirme işlemlerinin (ızgara, tuzlu ve tuzsuz haşlama) ve derin dondurucuda farklı sürelerde bekletmenin (-18°C'de 20 ve 30 gün), etlik piliç dokularındaki siprofloksasin, norfloksasin ve flumekuın kalıntıları üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Siprofloksasin (5 mg/kg c.a) uygulamasından 24 saat ve norfloksasin (20 mg/kg c.a) ile flumekuın (12 mg/kg c.a) uygulanmasından ise 8 saat sonra göğüs, but ve karaciğer dokularında ilaç kalıntıları yönünden yapılan analizlerde, ppm olarak siprofloksasin sırasıyla 0.34±0.02, 0.32±0.02, 0.52±0.03 olarak; norfloksasin sırasıyla 1.34±0.08, 1.28±0.09, 2.07±0.11 olarak ve flumekuın sırasıyla 1.23±0.03, 0.80±0.03, 1.44±0.03 olarak bulunmuştur.

Siprofloksasin, norfloksasin ve flumekuın kalıntısı kapsayan göğüs, but ve karaciğer dokusuna uygulanan farklı pişirme işlemleri sonucunda kalıntı düzeylerinde belirgin bir azalmanın olmadığı, ancak, derin dondurucuda (-18°C) farklı sürelerde bekletmenin bu ilaç kalıntılarında belirgin bir azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Pişirme, saklama, siprofloksasin, norfloksasin, flumekuın

SUMMARY

In this study, the effects of different cooking methods (grilling, boiling with and without salt) and different storage times at cold temperature (at -18°C for 20 and 30 days), on the ciprofloxacin, norfloxacin and flumequin residues in broiler tissues were investigated.

After twenty four hours waiting period and analysed ciprofloxacin (5 mg/kg b.w.) residues in chest, thigh and liver tissues were measured (as ppm) 0.34±0.02, 0.32±0.02, 0.52±0.03 respectively. After eight hours waiting period and analysed norfloxacin (20 mg/kg b.w.) and flumequin (12 mg/kg b.w.) residues in chest, thigh and liver tissues were measured (as ppm) 1.34±0.08, 1.28±0.09, 2.07±0.11 respectively for norfloxacin; 1.23±0.03, 0.80±0.03, 1.44±0.03 respectively for flumequin.

The tissues have been processed by frying and boiling in water with salt and without salt (both tissue and its gravy). After cooking processed ciprofloxacin, norfloxacin and flumequin levels in tissue were measured (as ppm). The results of analysis indicated that the ciprofloxacin, norfloxacin and flumequin residues of in the poultry tissues didn't decrease after the different cooking procedures. But ciprofloxacin, norfloxacin and flumequin residues of in the poultry tissues significantly decreased different storage time at -18°C.

Keywords: cooking, storage, ciprofloxacin, norfloxacin, flumequin

GİRİŞ

Evcil hayvanlarda hastalıkların önlenmesi ve tedavisinin yanı sıra gelişmeyi hızlandırıcı olarak pek çok ilaç kullanılmaktadır (1, 3, 6, 9, 11, 13). Günümüze kadar yapılan araştırmalar bu ilaçların hayvanların eti, sütü, yumurtası gibi insan tüketimine sunulan ürünlere kalıntı şeklinde yansıdığını göstermiştir (10, 11, 12). İnsanlara besin zinciri yoluyla geçen bu ilaç kalıntılarının hafif bir alerjiden kanserojen ve teratojenik etkilere yol açabildiği ve hatta bakterilerde dirençliliğin gelişmesi gibi istenmeyen etkilere sebep olduğu da bilinmektedir (11, 19). FAO, WHO gibi uluslararası kuruluşlar bu sağlık sakıncalarını en aza indirebilmek için ilaç kullanımından sonra her ilaca özgü olan bekletme sürelerine uyulmasını zorunlu kılmaktadır (13). Ancak ilacın vücuttan tamamen atılması için gereken bekletme sürelerinin çoğu ilaç için uzun olması ve bu süre boyunca süt, yumurta gibi ürünlerin başka bir değerlendirme alternatifi bulunmadığı için atılma zorunluluğu ekonomik yönden külfet oluşturmakta ve bekletme sürelerine uyulma olasılığını da zayıflatmaktadır.

Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalarda hayvansal ürünlere uygulanan haşlama, kızartma, konserveleme gibi pişirme işlemleriyle, farklı derecelerde soğukta saklamanın (+4, -20, -76) ilaç kalıntılarında azalmaya sebep olacağı görülmektedir; gelişmeyi hızlandırıcı bir madde olarak kullanılan karbadoks ve metabolitlerinin etteki kalıntılarının 100°C'de 15 dk kaynatma, 100°C'de 20 dk fırınlama ve 120°C'de 8 dk kızartma ile tamamen kaybolduğu, benzer şekilde

böbreklerde bulunan olakuindoks kalıntılarının 100°C'de 15 dk kaynatma, 110°C'de 40 dk fırınlama, 160°C'de 8 dk kızartılmasıyla tamamen yıkımlandığı (9), levamizol ve klenbuterol'un 100°C'de kaynatmaya dayanıklılık gösterdikleri, ancak, 260°C'de yağda yaklaşık 5 dk kızartma ile yarı yarıya kayba uğradıkları, buna karşın diğer pişirme işlemlerinde belirgin bir kayba uğramadıkları bildirilmiştir (15, 16).

Bu bölümde, Türkiye'de tavuklarda yaygın olarak kullanılan ve konuya ilişkin çalışmaların yeterince bulunmadığı florokinolon grubu bazı antibakteriyellerin kanatlı doku ve organlarında bulunan kalıntılara çeşitli pişirme (ızgara, tuzlu ve tuzsuz haşlama) ve soğukta(-18°C) farklı sürelerde saklamanın etkisi incelenmiştir. Bu işlemlerin ilaç kalıntılarının azalmasına olabilecek etkileri değerlendirilmiş ve kalıntı kapsayan ürünlerin koşullu tüketilmesi için alternatif yöntemler önerilmeye çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Materyal

Hayvan materyali: 30 adet, 45-50 günlük, yaklaşık 2200 g ağırlığında Ross-PM3 ırkı et tipi piliçler kullanıldı. İlaç uygulamasından 15 gün öncesine kadar tavuklara herhangi bir antibakteriyel madde içermeyen yem ve su serbestçe verildi.

İlaçlar: İlaç olarak siprofloksasin HCL (İbrahim Etem, %99.24), norfloksasin nikotinat (Topkim, %99.9) ve flumequin (Sanofi-DİF, %100.35) teknik standartları kullanıldı.

Metot

Piliçler her grupta 10 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı; 1. gruba siprofloks-

sasin HCl, 2. gruba norfloksasin nikotinat ve 3. gruba da flumekuın sırasıyla 5, 20 ve 12 mg/kg canlı ağırlık hesabıyla bir miktar suya karıştırılarak ve ince bir plastik sonda ile bağlantılı enjektör aracılığıyla doğrudan kursağa verildi. Doğrudan kursağa verilen ilaçların yeterince emilip sistemik dolaşıma geçip geçmediğinin ortaya konulması için de değişik zamanlarda tavukların kanları alındı.

İlaç vermeyi takiben siprofloksasin verilen tavuklar 24'üncü saatte, norfloksasin ve flumekuın verilen tavuklar ise 8'inci saatte kesilerek sağ büt, sağ göğüs ve karaciğer dokusu alındı. Izgara, tuzlu ve tuzsuz haşlama işlemleri için 2'şer g doku alındı. Geri kalan dokular yine 2'şer g'lık parçalar halinde alüminyum folyolara sarılarak soğukta saklamanın ilaç kalıntıları üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla 20 ve 30'uncu günlerde analiz yapılacak şekilde parçalara ayrıldı ve -18°C'lik bir derin dondurucuda analiz gününe kadar tutuldu.

Izgara işlemi bek üzerine konulmuş 1 mm'lik bakır bir sac yardımıyla 5 dk süreyle, haşlama işlemi ise bir balon jöje içinde dokunun üzerine 25 ml su ilave edilerek 20 dk kaynatmakla (Elektrikli ısıtıcıda No.3 konumunda, yaklaşık 100°C'lik ısıya tekabül etmektedir) yapıldı. Ayrıca tuzlu haşlamaya, su kaynamaya başlamadan önce 100 mg tuz (50 mg tuz/g doku) katıldı. Pişirme işleminden sonra dokular ekstraksiyona tabi tutuldu. Arta kalan haşlama suyu ise ekstraksiyon yapılmadan doğrudan analiz edilmek üzere ayrıldı.

İlaçların dokudan ekstraksiyonu işlemi Scheer (17) tarafından bildirilen yöntemine göre yapıldı. Buna göre dokular bire bir (1:1) oranında fosfat buffer çözeltisiyle

(pH=7.2) homojenize edilip +4 oC' de 2 saat maserasyona bırakıldı, daha sonra santrifüj edilerek üstteki sıvı alındı ve bekletilmeksizin analiz edildi.

Analiz Yöntemi: Ekstraksiyon işleminden hemen sonra doku ve sulardaki siprofloksasin, norfloksasin ve flumekuın yoğunluğu mikrobiyolojik agar jel difüzyon metoduyla belirlendi (2, 8). Bunun için bir gece önceden Mueller-Hilton buyyonda üretilen E.coli ATCC 25922 suşu test mikroorganizması olarak kullanıldı. Belli hacimdeki doku ekstraktı örneklerinin özel bir besi yerinde homojen bir yoğunluk (ml' de 104) halinde bulunan test mikroorganizmasına yönelik inhibitör etkinliği ilaç yoğunluğunun saptanmasında ölçüt olarak kullanıldı. Böylece bireysel olarak her bir doku ekstraktı için ölçülen inhibisyon alan çapları, aynı koşullarda antibakteriyel ilaç standardı kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrilerine uygulanmak suretiyle doku ilaç yoğunluğu yarı nicel olarak belirlendi.

İstatistik: Dokulardaki ilaç derişimlerinin gruplar arası değerlendirmelerinde tek yönlü varyans analizi uygulandı. Serumda zamana göre ilaç miktarının incelenmesi ve hesaplanması 2- bölmeli dışarıya açık modele göre ve trapezoidal kurala göre belirlendi (18).

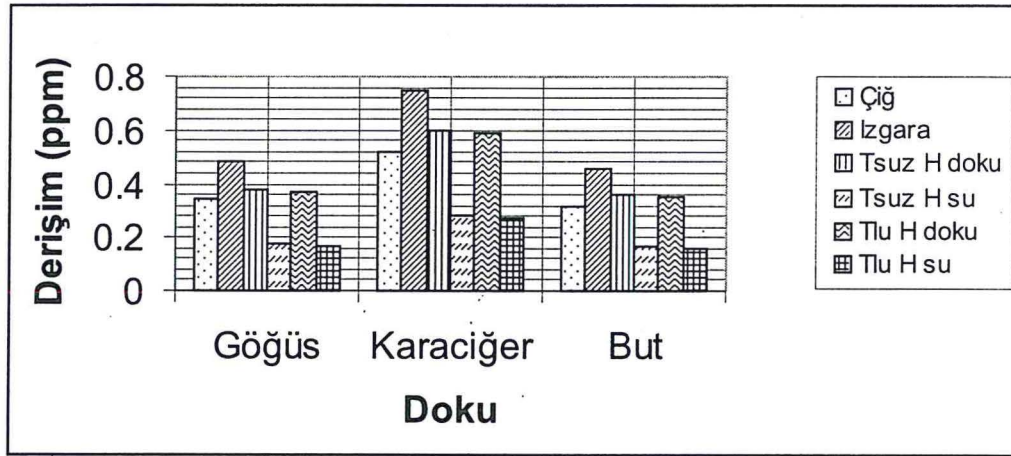
BULGULAR

Siprofloksasin verilen tavuklardan alınan dokulara uygulanan çeşitli pişirme işlemlerinin ve soğukta saklamanın kalıntılara yönelik etkileri tablo 1 ve 2'de, buna ilişkin olarak yapılan grafiksel değerlendirme ise şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Farklı pişirme işlemlerinin siprofloksasin kalıntısı üzerine etkisi (ppm).

Doku	Çiğ	Izgara	Tuzsuz haşlama		Tuzlu haşlama	
			Haşlanmış Doku	Haşlama Suyu	Haşlanmış Doku	Haşlama Suyu
Göğüs	0,34±0,02a (0,21-0,41)	0,48±0,03b (0,31-0,59)	0,38±0,02a (0,24-0,49)	0,18±0,01c (0,11-0,23)	0,37±0,02 a (0,23-0,48)	0,17±0,01 c (0,11-0,22)
Karaciğer	0,52±0,03a (0,34-0,62)	0,75±0,04b (0,49-0,90)	0,60±0,03 a (0,39-0,73)	0,28±0,01 c (0,19-0,35)	0,59±0,03 a (0,37-0,71)	0,27±0,01 c (0,17-0,33)
But	0,32±0,02a (0,20-0,41)	0,46±0,03b (0,30-0,59)	0,36±0,02 a (0,23-0,47)	0,17±0,01 c (0,11-0,22)	0,35±0,02 a (0,22-0,44)	0,16±0,01 c (0,10-0,21)

a,b,c : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p < 0.05). n:10

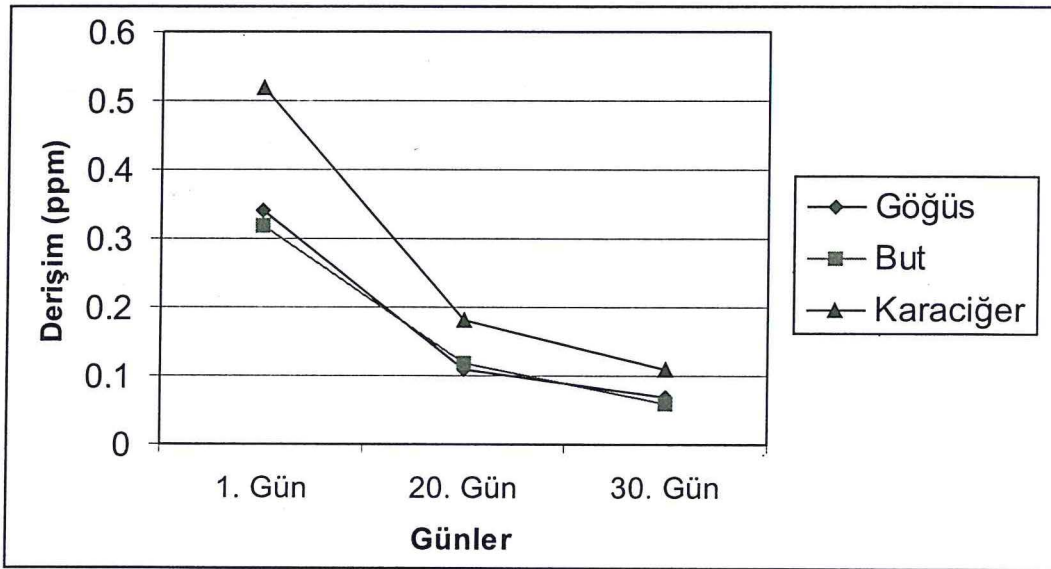


Grafik 1. Farklı pişirme işlemlerinin siprofloksasin kalıntısı üzerine olan etkisinin grafiksel karşılaştırması

Tablo 2. Farklı sürelerde soğukta (-18 C°) bekletmenin siprofloksasin kalıntısı üzerine etkisi (ppm)

Doku	1. gün	20. gün	30. gün
Göğüs	0,34±0,02 ^a (0,21-0,41)	0,11±0,008 ^b (0,07-0,14)	0,07±0,006 ^c (0,03-0,09)
But	0,52±0,03 ^a (0,34-0,62)	0,18±0,01 ^b (0,12-0,22)	0,11±0,007 ^c (0,07-0,14)
Karaciğer	0,32±0,02 ^a (0,20-0,41)	0,11±0,008 ^b (0,08-0,15)	0,06±0,008 ^c (0,02-0,09)

a,b,c : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p < 0.05). n:10



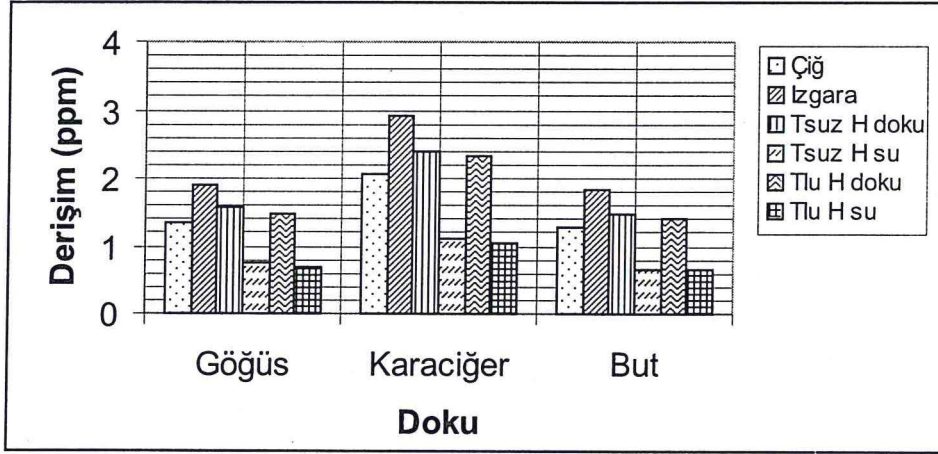
Grafik 2. Farklı sürelerde soğukta bekletmenin siprofloksasin kalıntısı üzerine olan etkisinin grafiksel karşılaştırması

Norfloksasin verilen tavuklardan alınan dokulara uygulanan çeşitli pişirme işlemlerinin ve soğukta saklamanın kalıntılara yönelik etkileri tablo 3 ve 4'te, buna ilişkin olarak yapılan grafiksel değerlendirme ise şekil 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Farklı pişirme işlemlerinin norfloksasin kalıntısı üzerine etkisi (ppm)

Doku	Çiğ	Izgara	Tuzsuz haşlama		Tuzlu haşlama	
			Haşlanmış Doku	Haşlama Suyu	Haşlanmış Doku	Haşlama Suyu
Göğüs	1,34±0,08 ^a (0,86-1,62)	1,91±0,12 ^b (1,29-2,36)	1,56±0,10 ^a (0,96-1,97)	0,74±0,04 ^c (0,49-0,92)	1,49±0,33 ^a (0,92-1,88)	0,70±0,05 ^c (0,43-0,89)
Karaciğer	2,07±0,11 ^a (1,34-2,48)	2,92±0,16 ^b (1,96-3,59)	2,40±0,13 ^{ac} (1,57-2,92)	1,11±0,06 ^c (0,77-1,38)	2,32±0,15 ^a (1,40-2,83)	1,06±0,06 ^c (0,68-1,30)
But	1,28±0,09 ^a (0,83-1,64)	1,85±0,12 ^b (1,22-2,36)	1,47±0,11 ^a (0,92-1,89)	0,67±0,05 ^c (0,40-0,87)	1,41±0,09 ^a (0,87-1,73)	0,65±0,04 ^b (0,40-0,84)

a,b,c : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p < 0.05). n:10

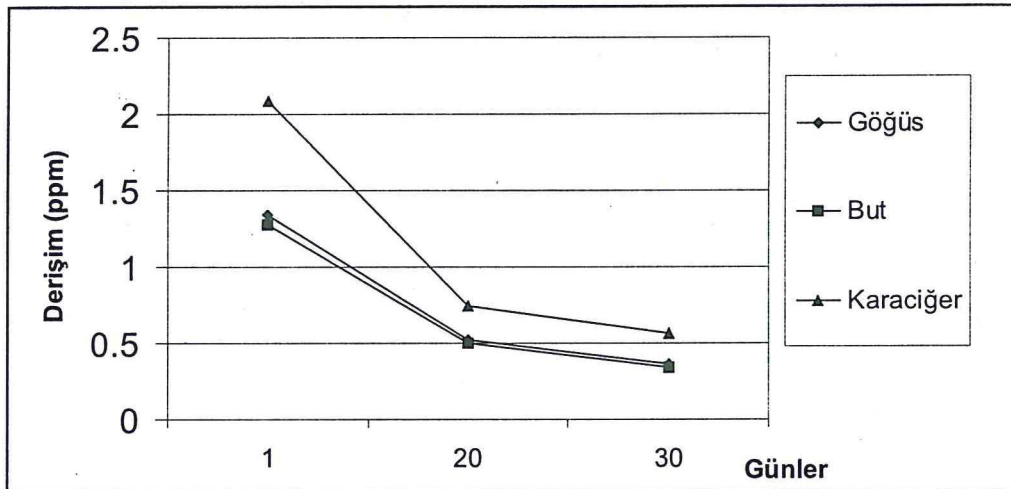


Grafik 3. Farklı pişirme işlemlerinin norfloksasin kalıntısı üzerine olan etkisinin grafiksel karşılaştırması

Tablo 4. Farklı sürelerde soğukta (-18 C°) bekletmenin norfloksasin kalıntısı üzerine etkisi (ppm)

Doku	1. gün	20. gün	30. gün
Göğüs	1,34±0,08 ^a (0,86-1,62)	0,51±0,03 ^b (0,34-0,60)	0,36±0,03 ^b (0,15-0,46)
Karaciğer	2,07±0,11 ^a (1,34-2,48)	0,74±0,04 ^b (0,49-0,90)	0,55±0,03 ^b (0,37-0,66)
But	1,28±0,09 ^a (0,83-1,64)	0,50±0,03 ^b (0,36-0,61)	0,33±0,03 ^b (0,14-0,49)

a,b : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p < 0.05). n:10

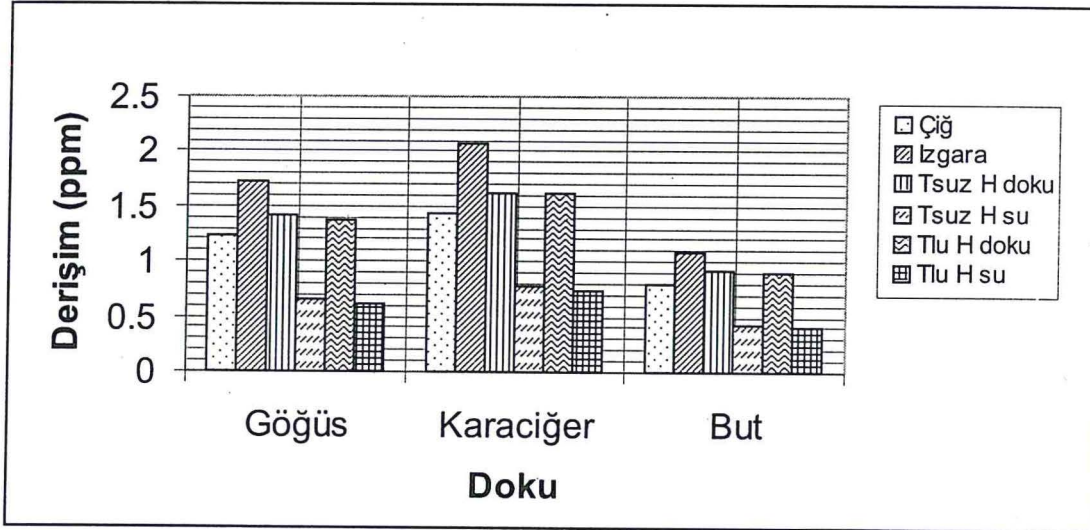


Grafik 4. Farklı sürelerde soğukta bekletmenin norfloksasin kalıntısı üzerine olan etkisinin grafiksel karşılaştırması

Flumekuini verilen tavuklardan alınan dokulara uygulanan çeşitli pişirme işlemlerinin ve soğukta saklamanın kalıntılara yönelik etkileri tablo 5 ve 6'da, buna ilişkin olarak yapılan grafiksel değerlendirme ise şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Doku	Çiğ	Izgara	Tuzsuz haşlama		Tuzlu haşlama	
			Haşlanmış Doku	Haşlama Suyu	Haşlanmış Doku	Haşlama Suyu
Göğüs	1.23±0.03 ^a (1.06-1.40)	1.73±0.06 ^b (1.32-2.00)	1.42±0.03 ^c (1.23-1.61)	0.65±0.01 ^d (0.57-0.76)	1.37±0.03 ^c (1.19-1.57)	0.62±0.01 ^d (0.55-0.71)
Karaciğer	1.44±0.03 ^a (1.28-1.63)	2.07±0.05 ^b (1.84-2.35)	1.61±0.07 ^c (1.05-1.87)	0.78±0.01 ^d (0.69-0.88)	1.61±0.03 ^c (1.43-1.82)	0.73±0.01 ^d (0.65-0.85)
But	0.80±0.03 ^a (0.62-1.02)	1.08±0.05 ^c (0.84-1.39)	0.93±0.04 ^b (0.72-1.18)	0.43±0.02 ^d (0.33-0.55)	0.90±0.04 ^a (0.69-1.14)	0.41±0.01 ^d (0.32-0.52)

Tablo 5. Farklı pişirme işlemlerinin flumekuini kalıntısı üzerine etkisi (ppm)



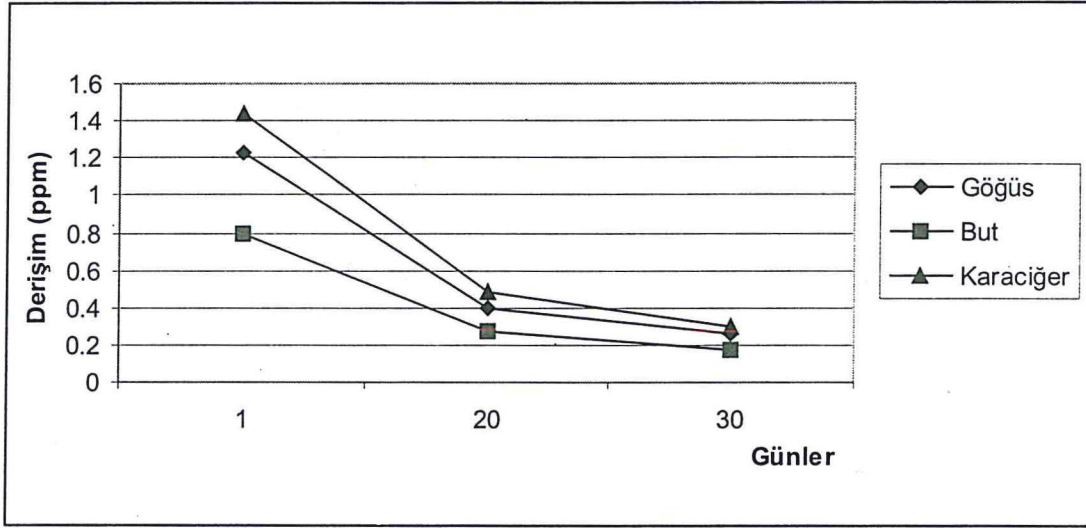
a,b,c,d : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p < 0.05). n:10

Grafik 5. Farklı pişirme işlemlerinin flumekuini kalıntısı üzerine olan etkisinin grafiksel karşılaştırması

Tablo 6. Farklı sürelerde soğukta bekletmenin flumekuın kalıntısı üzerine etkisi(-18 C°)

Doku	1. gün	20. gün	30. gün
Göğüs	1,23±0,03 ^a (1,06-1,40)	0,40±0,01 ^b (0,35-0,46)	0,25±0,007 ^c (0,22-0,29)
But	1,44±0,03 ^a (1,28-1,63)	0,47±0,01 ^b (0,42-0,54)	0,30±0,007 ^c (0,27-0,34)
Karaciğer	0,80±0,03 ^a (0,62-1,02)	0,26±0,01 ^b (0,20-0,34)	0,16±0,007 ^c (0,13-0,21)

a,b,c : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p < 0.05). n:10



Grafik 6. Farklı sürelerde soğukta bekletmenin flumekuın kalıntısı üzerine olan etkisinin grafiksel karşılaştırması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırma bulgularına göre etlik piliçlerin pişmemiş dokularında bulunan antibiyotik kalıntılarının ızgara işlemiyle önemli bir şekilde arttığı ($p<0.05$) ortaya konulmuştur. Izgara işlemine tabii tutulan dokularda ölçülebilir kalıntı miktarındaki artışın oranı, bütün dokularda ortalama olarak flumekuinde %39.7, norfloksasinde %42.6, siprofloksasinde ise %42.9 olmuştur. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ya ızgara işlemi sırasında dokularda oluşan yanma ürünlerinin, analiz yönteminde kullanılan test mikroorganizması üzerine olan olumsuz etkisi ya pişirme işlemiyle daha fazla bağlı kalıntının serbest hale geçmesi ya da her iki olayın ortaklaşa etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna ilişkin olarak yapılan benzeri araştırmalarda yine etlik piliçlerin dokularında bulunan enrofloksasin (4) ve danofloksasin (5) kalıntılarının ızgara işlemine tabii tutulduktan sonra sırasıyla %42 ve %38 oranlarında arttığı bildirilmiştir. Diğer bir araştırmada ise elektrikli bir ısıtıcıda kızartma işlemine tabii tutulan dana etlerindeki ampisilin ve kloramfenikol kalıntılarının sırasıyla %60 ve %30 oranlarında kayba uğradığı, oksitetrasiklin'in çok az, sülfadimidin'in ise hiç kayba uğramadığı bildirilmiştir (14).

İlaç kalıntısı içeren dokuların suyla haşlama işlemine tabii tutulmasında ise yine ızgara işlemine görülene benzer bir biçimde haşlanmış doku ve haşlama suyundaki kalıntıların toplam ölçülebilir miktarında belirgin bir artış ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. Ancak doku ve haşlama sularındaki kalıntılar ayrı ayrı ele alındığında haşlanmış dokulardaki kalıntıların mik-

tarında düşük de olsa bir artış olmasına rağmen bunun önemli olmadığı, haşlama sularına geçen kalıntıların ise oldukça düşük olduğu ortaya konulmuştur. Haşlama sırasında dokulara tuz konulmasının ise gerek dokularda ve gerekse haşlama sularındaki kalıntılara yönelik bir etkisi olmadığı görülmüştür. Benzeri sonuçların enrofloksasin (4) ve danofloksasinle (5) ilgili olarak yapılan araştırmalarda da bildirilmesi florokinolon grubu antibakteriyel ilaçların böyle bir özelliğe sahip olduğunu düşündürmektedir. Pişirme işlemine tabii tutulan dokulardaki ilaç kalıntılarının bazılarının yıkınlanması, bazılarının etkilenmemesi veya ölçülebilir miktarda artış olması ilaçlar arasındaki farklılık kadar pişirme işlemlerinin arasındaki farklılıktan da kaynaklanabileceğini göstermektedir.

İlaç kalıntısı içeren tavuk dokularının derin dondurucuda (-18°C) 20 ve 30 gün süreyle bekletilmesiyle ölçülebilir kalıntı miktarında önemli bir azalmaya ($p<0.05$) yol açıldığı görülmüştür. Norfloksasin, siprofloksasin ve flumekuin kalıntıları -18°C 'de ortalama olarak sırasıyla 20'nci günde %62.3, %66.2 ve %67.4, 30'uncu günde ise %73.5, %79.8 ve %79.6 oranında kayba uğramışlardır. Benzer sonuçlar enrofloksasin (4) ve danofloksasinle (5) ilgili çalışmalarda da ortaya konmuş ve 20. ve 30. günlerdeki azalmanın sırasıyla enrofloksasinde %55.3 ve %80.2, danofloksasinde ise %52.9 ve %81.5 olduğu ortaya konmuştur. Diğer bir araştırmada ise ampisilin, kloramfenikol, oksitetrasiklin ve sülfadimidin içeren dana etlerinin -20°C 'de çeşitli sürelerde bekletmekle kalıntı içeriklerinde herhangi bir

düşmeye yol açılmadığı bildirilmiştir. Buna göre ampisilin kalıntılarının 33 hafta, klo-ramfenikol kalıntılarının 11 hafta, oksite-trasiklin kalıntılarının 21 hafta ve sül-fadimidin kalıntılarının 7 hafta boyunca antibakteriyel etkinliklerini korudukları belirtilmiştir (14). Yine penisilin G içeren dana dokularının -20 °C'de 10 gün tutulmasıyla böbrek ve karaciğerde %20'nin üzerinde kayba uğradığı, gluteal kaslardaki azalmanın yaklaşık %50 düzeyinde olduğu kaydedilmiş, -76 °C'de saklanan dokulardaki kalıntıların ise 27 hafta (189 gün) sonra bile değişmediği bildirilmiştir (7). İlaç kalıntılarının yıkımlanmasında dokulardaki enzimatik etkinlik önemli bir faktördür. Dolayısıyla bu etkinliğin durdurulması ilacın yıkımlanmasını da önleyeceğinden düşük derecelerdeki dondurmanın (-76 °C) ilaç kalıntılarının yıkımlanmasını engellediği, ancak yüksek derecelerdeki dondurmanın (yaklaşık -18°C) ilaç kalıntılarının yıkımlanmasını engellemediği sonucuna varılmıştır.

Böylece araştırma kapsamında kullanılan pişirme yöntemleriyle kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, norfloksasin ve flumequin kalıntılarında bir azalmanın kaydedilemediği, ancak, 20 ve özellikle de 30 gün derin dondurucuda bekletme ile etlik piliç dokularındaki kalıntıların önemli oranda azalma gösterdiği ve florokinolon kalıntısı bulunduran ürünlerin alternatif olarak kabul edilebilir limitlere inene kadar bu koşullarda saklanabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Ascalone V** (1980): *Assay of trimethoprim, sulfamethoxazole and its N4-acetyl metabolite in biological fluids by high-pressure liquid chromatography*. High Resolution Chromatogr Commun, 3:261-264.
2. **Barry AL and Fuchs PC** (1993): *Selection of a fluoroquinolone-class disc for susceptibility tests*. Am J Med, 94 (Suppl 3A): 175-225.
3. **Baydan E** (1996): *Türkiye'de veteriner ilaçlarının dünü ve bugünü*. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi. 8: 4-5.
4. **Baydan E, Filazi A, Kum C ve Sekkin S** (2000a): *Etlik piliçlerde pişirme ve dondurma işlemlerinin ilaç kalıntıları üzerine etkileri: 1. Enrofloksasin üzerine pişirme ve farklı sürelerde soğukta depolamanın etkisi*. Vet Hek Der Derg, 71: 19-22.
5. **Baydan E, Filazi A, Kum C ve Sekkin S** (2000b): *Etlik piliçlerde pişirme ve dondurma işlemlerinin ilaç kalıntıları üzerine etkileri: 2. Danofloksasin üzerine pişirme ve farklı sürelerde soğukta depolamanın etkisi*. Vet Hek Der Derg, 71: 33-36.
6. **Bevill RF** (1984): *Factors influencing the occurrence of drug residues in animal tissues after the use of antimicrobial agents in animal feeds*. JAVMA. 185:1124-1126.
7. **Boison JO et al** (1992): *Effect of cold-temperature storage on stability of benzylpenicillin residues in plasma and tissues of food-producing animals*. Journal of AOAC International. 75: 974-978.
8. **Ellerbroek L** (1991): *Zum mikrobiologischen Nachweis der chinolon carbonsaeure-derivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin*. Fleischwirtsch, 71:187-189.
9. **Hassett T et al** (1990): *The effect of cooking on drug residues in meat and offal*.

EuroResidue Conference on Residues of Veterinary Drugs in Food. pp.211-215.

10. **Inglis JM and Katz SE** (1978): *Determination of streptomycin residues in eggs and stability of residues after cooking.* J Assoc Off Anal Chem, 61:1098-1102.
11. **Kaya S** (2000): *Kemoterapötikler. İçinde: Veteriner Uygulamalı Farmakoloji* (Eds.Ş. Kaya, İ. Pirinçci, A. Bilgili) Cilt2, Baskı2. Medisan Yayınevi. Seri 42, Ankara.
12. **Kaya S ve ark** (1992): *Mezbahadan sağlanan sığır et, karaciğer ve böbrek örneklerinde antibiyotik kalıntıları.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, 39:13-29.
13. **Nouws JFM** (1981): *Tolerances and detection of antimicrobial residues in slaughtered animals.* Archives Lebensmittelhygi, 32: 92-140.
14. **O'brien JJ et al** (1980). *Antibiotic residues in meat: cooking and cold storage effects.* Vet Rec, 106: 365
15. **Rose MD et al** (1995a). *The effect of cooking on veterinary drug residues in food : Clenbuterol.* Food Add Contamin, 12: 67-76
16. **Rose MD et al** (1995b). *The effect of cooking on veterinary drug residues in food : Levamisole.* Food Add Contamin, 12: 185-194.
17. **Scheer M** (1987). *Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril.* Vet Med Rev, 59:104-118.
18. **Wagner IG** (1975). *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics.* 1st Ed. Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illionis.
19. **Woodward KN** (1991). *Hypersensitivity in humans and exposure to veterinary drugs.* Vet Hum Toxicol, 33: 168-172.