



Gıda Değeri Olan Hayvanlarda Antibiyotik Kullanımı ve Muhtemel

Kalıntı Riski

Artun YIBAR^{1✉}, Ece SOYUTEMİZ¹

1. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Bursa.

Özet: Antibiyotikler enfeksiyöz hastalıkların sağaltımında ve gıda değeri olan çiftlik hayvanlarının büyümelerini ve verimlerini teşvik edici olarak geniş çapta kullanılmaktadırlar. β -laktam, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolidler, spektinomisin, linkozamid, sulfonamid, nitrofuran, nitroimidazol, trimetoprim, polimiksin, kinolon ve makrosiklik grubu ilaçlar belirtilen amaçlar için sahada en fazla kullanılan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların sahada uygun olmayan şekillerde ve yasal olmayan kullanımları sonucu et, süt, yumurta, bal ve hayvanların yenilebilir diğer dokularında kalıntılar oluşmaktadır. Antibiyotik kalıntı varlığı insanlarda alerjik reaksiyonlara yol açabildiği gibi tehlikeli sağlık problemlerine yol açabilecek olan patojenik bakterilerde antibiyotik direncinin artması gibi ciddi durumlara da sebep olur. Bunlara ek olarak kalıntılar fermente gıdaların kalitelerinde düşüklüğe yol açabilir. Tüm bu tehlikeli ve ciddi problemlerden dolayı da, gıda maddelerinde ilaç kalıntılarının tespiti tüketiciler için önemli bir konudur. Günümüzde antibiyotik kalıntılarının farklı gıda maddelerinde tespiti için birçok gelişmiş ve kantitatif ölçüm yeteneğine sahip analitik metotlar kullanılmaktadır. ELISA, Charm II, GC, HPLC ve LC-MS/MS kullanılan metotlar arasındadır. Etkin bir gıda güvenliğinin sağlanması için sahada bilinçsiz antibiyotik kullanımından kaçınılması ve gıdalardaki olası antibiyotik kalıntılarının sorumlu yasal otorite tarafından sıklıkla izlenmesi de gereklidir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, Gıda, İnsan, Kalıntı, Sağlık.

Antibiotics Use in Food-Producing Animals and Possible Residual Risk

Abstract: Antibiotics have been widely used for treating infectious diseases and for promoting food-producing animals growth and yields too. β -lactam, tetracyclines, chloramphenicol, the macrolides, spectinomycin, lincosamides, sulfonamide, nitrofurans, nitroimidazole, trimetoprim, polymyxine, quinolones and macrocyclics groups are the most commonly used drugs for these purposes. However, their improper and illegal use may produce residues in meat, milk, eggs, honey and the other edible tissues of animals. The presence of antibiotic residues induces allergic reactions in humans and give rise to an increase in the antibiotic resistance of pathogenic bacteria that may result in hazardous health problems. In addition, these residues may also result in worsening in the quality of fermented foods. Due to all these hazardous and severe problems, detection of drug residues in food matrices is an important issue for consumers. Various sophisticated and quantitative analytical methods are currently used to determine antibiotic residues in different food matrices. ELISA, Charm II, GC, HPLC and LC-MS/MS are among these methods. To avoid using antibiotics unconsciously and monitoring possible antibiotic residues frequently in food by the legal authority is also necessary to ensure efficient food safety.

Key words: Antibiotics, Food, Health, Human, Residue.

GİRİŞ

Tükettiğimiz gıdaların güvenli olması tüketici sağlık anlayışının ana konusudur. Bu alanda en yüksek seviyedeki güvenliğin devamının sağlanması sadece halk sağlığı açısından hayati önem taşımaz, bunun yanında tüketicilerin gıda alanında markalara ve yasal denetimlere olan inançlarının korunmasında da rol oynar.

Tükettiğimiz gıdalarda yarattığı kalıntı riski gerek antibakteriyel ilaçlara karşı dirençli bakteri suşlarının gelişimi gerekse oluşan bu direncin patojen bakterilere aktarılması riski de tüketiciler için kaygı verici bir durumdur. Veteriner ilaçlarının, kontrolsüz ve bilinçsiz kullanımı sonucu, idrar, kan, atık sular ile diğer su kaynaklarına ve toprağa, dolayısıyla tüm yaşadığımız çevreye bulaşması da kaçınılmaz bir gerçektir (Liguoro ve ark., 2003; Yang ve Carlson, 2004).

Antibiyotik Kalıntılarının Oluşumu ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Başta antibiyotikler olmak üzere veteriner ilaçları, ülkemiz ve dünya entansif hayvansal gıda üretiminin en gerekli ve etkili unsurlarındandır. Nitekim, halen gıda üretiminde kullanılan hayvanların yaklaşık % 80'ine, yaşamlarının belli bir kısmında veya birçok zamanında ilaçla tedavi uygulanmaktadır (Pavlov ve ark., 2008).

2004 yılında Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde; 4.6 ton hormon, 194 ton antiparaziter, 221 ton metabolizma düzenleyici ve 5.393 ton antibiyotik ile toplamda 6.051 tonluk veteriner ilacı aktif maddesi kullanılmıştır (Kools ve ark., 2008). Türkiye'de 2006 verilerine göre, veteriner hekimliğinde ana ilaç grupları bakımından toplam tüketimin % 77'sini, bakteriyel (% 33) ve paraziter hastalıklarla mücadelede kullanılan ilaçlar (% 28) ile hayvansal verimin arttırılmasını destekleyici ürünler (% 16) oluşturmaktadır (Visad, 2006). Bu sayılara bakıldığında veteriner hekimlik alanında ilaç kullanımlarının hangi boyutlarda olduğunu görebilmekteyiz.

Antibiyotikler, diğer veteriner ilaçları ile beraber hastalıkları önlemek ve kontrol altına almak için ilk olarak 1950'lerde yem katkısı olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Çevresel değişimlerin, aşılamanın ve diğer yönetim uygulamalarının yol açtığı stres etkilerini ortadan kaldırmak ve büyümeyi arttırmak için hayvanların yemlerine ve içme sularına katılmaktadır (Choi ve Ryu, 1987; Dafwang ve ark., 1987; Johnston, 2000; Corcia ve Nazzari, 2002; Kabir ve ark., 2004; Blasco ve ark., 2007; Kaya ve ark., 2007; Şanlı, 2007; Filazi, 2009). Günümüze kadar gelen bu süreçte 40.000'in üzerinde antibiyotik keşfi yapılmış, bunlardan da 80 kadarı veteriner-tarım ve balıkçılık alanında kullanılmaktadır (Kreuzig ve ark., 1996).

Ülkemiz üreticilerinin de yüksek verim elde etmek ve büyütme faktörü olarak kullandıkları hormon, ilaç ve antibiyotikler için belirlenen yasal zorunluluklara uyup uymadıkları da tam olarak denetlenememektedir. Bu bağlamda, entansif üretim içinde kullanılan teknikler çoğu zaman hayvan haklarını ve sağlığını, dolayısıyla da insan sağlığını ikinci plana atmaktadır (Duru, 2004).

Veteriner hekimlik alanında en sık kullanılan antibiyotikler; β -laktam (penisillinler ve sefalosporinler), tetrasiklin grubu, kloramfenikol, makrolidler, spektinomisin, linkozamid, sulfonamid, nitrofuran, nitroimidazol, trimethoprim, polimiksin, kinolon ve makrosiklik (Ansamisin, glikopeptidler ve aminoglikozidler) gruplarıdır (Chafer ve ark., 2010). Genel anlamda büyütme faktörü olarak kullanılan antibiyotik ve benzeri maddelerin bu etkileri tam olarak açıklanamasa da, bu duruma ilişkin ortaya atılan bazı hipotezlerden bahsetmek gerekir ki, üretim içinde kullanılan bu ilaçların;

1) Besin maddelerinin emilimini engelleyen toksik metabolitlerin üretimini inhibe ederek,

2) Gastrointestinal sistemdeki patojen mikroorganizmaların gelişimini engelleyerek,

3) Subklinik infeksiyonları azaltarak veya önleyerek gıda değeri olan hayvanlarda büyüme ve verim artışlarına etkili oldukları düşünülmektedir (Şanlı, 2007).

Antibiyotikler, hayvanlarda özellikle böbrek ve karaciğer gibi yenilebilen iç organlar ile diğer organ ve kaslarda birikim yapmakta (Takatsuki ve ark., 1987; Cordle, 1988), süt, yumurta ve bal gibi hayvansal ürünlere de geçebilmektedir (Cordle, 1988; Parks, 1989; Gustavson ve ark., 2002; Bertini ve ark., 2003; Sunay, 2006).

Hayvanlara yüksek dozda ilaç verilmesi, aynı zamanda yem ve suyla ilaç kullanılması ve geri çekme sürelerine uyulmaması ile gıda maddelerinde kalıntılar oluşmaktadır. Yanlış ilaç (yöntem, süre, ruhsat durumu vb.) uygulanan hayvanların ilaç verilmesinin bitiminden sonra belli bir süre bekletilmeden kasaplık olarak kesilmesi ya da bu kontrolsüz uygulamalara maruz kalan hayvanlardan elde edilen süt, yumurta ve bal gibi besinlerin tüketilmesi ile halk sağlığı olumsuz etkilenmektedir (Demir, 2004; Tajick ve Shohreh, 2006; Pavlov, 2008; Tayar, 2010).

Antibiyotik kalıntılarının insanlar üzerinde yaptığı olumsuz etkilere birkaç örnek verilecek olursa; enrofloksasinin üyesi olduğu kinolon grubu antibiyotiklerin gıda patojenlerinde antibiyotik dirençliliğini arttırması, penisilinlerin kızarıklık, ürtiker ve ileri düzeyde bir anafaktik şok oluşturması, kloramfenikolün geri dönüşümsüz kan anomalilerine yol açması ve nitrofuranın da özellikle teratojenik etkileri, aminoglikozidlerin nefrotoksisite özelliği ve sülfametazinin tiroid hiperplazisi şekillendirmesi gibi etkileri sayılabilmektedir (Erol, 2007). Biz tüketiciler dışında, çevredeki toprak ve su kaynaklarına ulaşan bir kısım antibakteriyel ilaçlar da toprak omurgasızları, algler, balıklar ve bitkiler üzerinde değişik toksik etkiler de oluşturabilmektedir (Miller, 1993; Chander ve ark., 2005; Thielle-Bruhn ve Beck, 2005).

Dirençli bakterilerin hayvanlardan insanlara bulaşması başta olmak üzere, diğer tüm sayılan

zararlı etkilerin önüne geçilmesi hiç şüphesiz ki hayvanlarda kontrolsüz antibiyotik kullanımının azaltılmasıyla başarılabilir (Van den Bogaard ve Stobberingh 2000; Sunay, 2006). Bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı muhtemel yan etkilerin önüne geçmek için en önemli iki yol, veteriner hekimlerin hastalıkların kontrolünde aşıları kullanmaları ve koruyucu hekimlik faaliyetlerine daha fazla önem vermeleridir. Sahada çalışan klinisyen veteriner hekimler, sağlık planları içinde bu durumu hastalıklar oluşmadan çok önce, bölge hastalıklarını veya riskleri tanımlayarak değerlendirmeli ve gerekli uygulamaları yürütmelilerdir (Johnston, 2000). Ticaret ahlakı ve toplumsal değerler yönünden hayvan yetiştiricileri ve gıda maddesi üreticileri ve/veya hazırlayıcıları, insan sağlığı üzerinde tehlikeli olmayacak besin maddelerini üretmek zorunda olduklarının bilincinde olmalıdırlar (Kaya ve ark., 2007).

Avrupa Birliği'nde yetiştiricilikte uygulanan ilaçların ve hayvansal ürünlere antibiyotik kalıntılarının kontrolüne dair olarak Council Directive 96/23/EC yönetmeliği çıkarılmıştır. Ülkemizde de konu ile ilgili yönetmelikler çıkarılmış ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından uygulanmaya başlanmıştır (European Commission, 1996; Türk Gıda Kodeksi, 2002; Türk Gıda Kodeksi, 2011).

Yukarıda belirtilen ilgili yasal mevzuatlarda antibiyotikler ve diğer veteriner ilaçları kalıntıları için Maksimum Kalıntı Limiti (MRL) değerleri belirtilmektedir. Maksimum kalıntı limiti (MRL), insan ve hayvan yiyeceği olarak kullanılan ürünler üzerinde bulunmasına izin verilen kalıntı miktarıdır. Gıdalarla birlikte alınabilecek ilaç kalıntıları ve onların metabolitlerinin sağlık açısından herhangi bir riske neden olup olmadığının izlenmesi için kullanılmaktadır (Sezer, 2012). Eğer bir veteriner ilacı için belirlenmiş bir MRL yok ise bu durumda bu ilacın kalıntısının söz konusu gıda maddesinde bulunmaması gerekmektedir (Sunay, 2006). Kloramfenikol ve nitrofuran MRL seviyesi olmayan

yani gıdalardaki varlıkları yasal olmayan kullanımları gösteren ilaçlardır.

Dünya’da ve ülkemizde çeşitli gıdalarda antibiyotik kalıntıları ile ilgili yapılan birçok araştırma vardır. 2004 yılında 15 farklı Avrupa ülkesini kapsayan geniş çaptaki bir taramanın sonuçlarına göre, toplanan 1500 adet domuz eti numunesinden 12’sinde (% 0.8) nitrofuran metabolitlerine rastlandığı rapor edilmiştir (O’ Keeffe ve ark., 2004). Tittleimar ve ark. (2007)’nin Kanada’da 1993-2004 yılları arasında su ürünlerinde LC-MS/MS ile 39 farklı veteriner ilacı varlığını araştırdıkları bir çalışmada, 1 adet balıkta 0.4 µg/kg oranında kloramfenikol, 4 adet karideste nitrofuran AOZ 0.5-2 µg/kg seviyelerinde, 3 adet karideste 0.3-0.73 µg/kg seviyelerinde enrofloksasin kalıntısına rastlandığını bildirmişlerdir.

Lee ve ark. (2007), çeşitli hayvansal ürünlerde tetrasiklin, makrolid, penisillin, aminoglikozid ve kloramfenikol türlerini içeren 13 antibiyotığı mikrobiyal testler ile taradıkları çalışmada, 459 adet taranan örnekten 34’ünün muhtemel pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Chung ve ark. (2009), yaptıkları sulfonamid ve kinolon grubuna ait bir çalışmada inceledikleri inek sütü ve keçi sütüne ait 269 örneğin mikrobiyal testler sonucu 21’ini, HPLC analizi sonucunda da 4’ünü pozitif olarak değerlendirmişlerdir.

Sunay (2006) tarafından ballarda yapılan bir çalışmada sulfa grubu antibiyotiklerden 2006 yılının ilk yarısında analiz edilen 1714 adet numunenin sonucuna göre arıcıların % 75’inin sulfadimidin içerikli antibiyotik kullanmadıkları anlaşılmıştır. Aynı çalışmada, tetrasiklin grubu için 1425 adet numunede, % 75 oranında üreticinin bu antibiyotığı kullanmadığı tespit edilmiştir. Strepto grubu antibiyotikler için de, 91 numunenin % 75’inde streptomisin kalıntısına rastlamamıştır.

Oruç ve ark. (2006)’nin ELISA ile yaptıkları yaptıkları bir çalışmada, 2005 ve 2006 yılları arasında toplanan 60 adet sığır etinin 4’ünde 25.2 µg/kg ile 31.4 µg/kg seviyeleri arasında streptomisin, 60

numunenin birinde 12 µg/kg düzeyinde sulfamethazin kalıntısı tespit etmişlerdir. Yibar ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, ELISA analizi ile 180 tavuk eti örneğinin 15’inde (%8.3) kloramfenikol kalıntısına rastlanmış, daha sonra ELISA pozitif tüm örneklerin ve negatif 60 örneğin LC-MS/MS ile doğrulama analizi sonucunda pozitif örneklerden 2’sinin ve negatif örneklerden 1’inin sözü konusu antibiyotığı içerdiği tespit edilmiştir.

Farklı Antibiyotik Kalıntılarının Tespitinde Kullanılan Metotlar

Hayvansal ürünlerde bulunan antibiyotik kalıntılarının, insan sağlığı üzerindeki istenmeyen etkilerinden dolayı, hayvansal dokularda analizlerinin yapılması giderek önem kazanmaktadır (Temamoğulları ve Kaya, 2010). Hayvansal besinlerin antibiyotik kalıntılarında arındırılabilmesi için uygulanması gereken “yasal bekletme süresi”, ilaçla tedavinin durdurulması ve besinlerde bulunmasına izin verilen kalıntı miktarı sınırlarının belirlenmesi amacıyla yapılan analizler, gıda güvenliği ve toplum sağlığı yönünden yapılan çalışmalara önemli katkı sağlamaktadır (Booth ve Harding, 1986). Kalıntı analizlerinde kullanılan çeşitli metotlar aşağıda verilmiştir.

Gıdalarda antibiyotik kalıntılarının aranmasında özellikle tetrasiklin, makrolid, penisilin, aminoglikozid ve kloramfenikol türleri için (Lee ve ark., 2007) sulfamonomethoksin, sulfadimethoksin, sulfamethazin, sulfamerazin, sulfakinoksalin, enrofloksasin, ve siprofloksasin (Chung ve ark., 2009) için mikrobiyal testler (Weiss ve ark., 2007) ve high performance liquid chromatography (HPLC) kullanılan metotlar arasındadır. Birkaç çalışmada görüldüğü üzere antibiyotiklerin tespitinde LC-UV tekniği (Benito ve ark., 2009) de kullanılmakta olup, kapillar elektroforez (CE) (García ve ark., 2009) temelinde olan diğer tespit metotları da literatürde tanımlanmaktadır.

Nitrofuran AOZ’un çeşitli gıda maddelerinde analizi için HPLC-UV (Horne ve ark., 1996), LC-MS

(McCracken ve Kennedy, 1997) ve LC-MS/MS (Leitner ve ark., 2001; Khong ve ark., 2004; Verdon ve ark., 2007, Yibar ve ark., 2012) gibi birkaç metot da kullanılmaktadır. Yibar ve ark. (2011), yaptıkları bir araştırmada tavuk etlerinde kloramfenikol analizini ELISA ve LC-MS-MS tekniklerini kullanarak gerçekleştirmişlerdir.

Charm II testi sulfonamidler, tetrasiklinler, β -laktam, makrolidler, amfenikol, streptomisin ve amino-glikozidlerin taranmasında kullanılabilir (Bogdanov, 2003; Morlot ve Beaune, 2003). Tetrasensor (unisensor) metodu ile ballarda bulunan tetrasiklin kalıntıları hızlı bir şekilde tespit edilebilmektedir (Reybroeck ve ark., 2007).

Wang ve ark. (2009), aminoglikozid grubunda olan neomisin domuz eti, tavuk eti, yumurta, balık ve böbrekte bıraktığı kalıntıları izlemede ELISA analizinden, doğrulamada HPLC'den faydalanmışlardır. Chang ve ark. (2008), nitrofuran AOZ'un yasal olmayan uygulamaları sonucu bıraktığı kalıntıları araştırmak için ELISA testinden yararlanmışlardır.

SONUÇ

Gıdalardaki kalıntı riskinin minimize edilmesi için yapılması gerekli ilk şey hayvancılık uygulamalarında "hayvan sağlığını koruma maksadı ile antibiyotik kullanımı"na son vermek olmalıdır (Sunay, 2006). Hayvansal üretimde antimikrobiyal ajanların bilinçsizce ve kontrolsüz bir şekilde kullanımının ilgili kurum ve kuruluşlarca denetiminin sağlanması, yine satış öncesi et ve iç organların olası ilaç kalıntıları yönünden etkin immunolojik ve kromatografik tekniklerle araştırılmasının sağlanması ve sürdürülmesi gerekliliği de açıktır.

Antibiyotiklerin kullanımı konusunda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta bakanlık, veteriner ilaç ve yem katkıları imalatçıları ile ithalatçıları, ecza depoları, eczaneler, veteriner hekimler, mesleki kuruluşlar, üniversiteler, ilgili sektörel sivil toplum kuruluşları ile işletme, çiftlik ve entegrasyon sahiplerine önemli görevler

düşmektedir. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı gıdalardaki kalıntılar ile ilgili sağlıklı ve kolay kontrol mekanizmaları geliştirmeli, ciddi yaptırımlar uygulayarak mevcut mekanizmanın daha iyi işlenmesini sağlamalı ve tüketicinin kalıntı içeren gıdalar tüketmesini önlemelidir.

KAYNAKLAR

- Benito E., Urraca JL., Moreno MC., 2009. Quantitative determination of penicillin V and amoxicillin in feed samples by pressurised liquid extraction and liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Pharm. Biomed.*, 49, 289-294.
- Bertini S., Fierrero S., Berny P., 2003. A new improved high performance thin layer chromatography (HPTLC) method for detection of ionophore antibiotics in feed and animal tissues. *J. Liq. Chrom. Relat. Tech.*, 26, 147-156.
- Blasco C., Torres C., Pico Y., 2007. Progress in analysis of residual antibacterials in food. *Trends Anal. Chem.*, 26, 895-913.
- Bogdanov S., 2003. Current status of analytical methods for the detection of residues in bee products. *Apiacta*, 38, 190-197.
- Booth JM., Harding F., 1986. Testing for antibiotic residues in milk. *Vet. Res.*, 119, 565-569.
- Chafer-Perica C., Maquieira A., Puchades R., 2010. Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *Trends Anal. Chem.*, 29, 1038-1049.
- Chander Y., Kumar K., Goyal SM., Gupta SC., 2005. Antibacterial activity of soil-bound antibiotics. *J. Environ. Qual.*, 34, 1952-1957.
- Chang C., Peng DP., Wu JE., Wang YL., Yuan ZH., 2008. Development of an indirect competitive ELISA for the detection of furazolidone marker residue in animal edible tissues. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 1525-1531.

- Choi JH., Ryu KS., 1987. Responses of broilers to dietary zinc bacitracin at two different planes of nutrition. *Brit. Poult. Sci.*, 28, 113-118.
- Chung HH., Lee JB., Chung YH., Lee KG., 2009. Analysis of sulfonamide and quinolone antibiotic residues in Korean milk using microbial assays and high performance liquid chromatography. *Food Chem.*, 113, 297-301.
- Corcia AD., Nazzari M., 2002. Liquid chromatographic-mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents in animal food products. *J. Chromatogr. A*, 974, 53-89.
- Cordle MK., 1988. USDA regulation of residues in meat and poultry products. *J. Anim. Sci.*, 66, 413-433.
- Dafwang II., Cook ME., Sunde ML., 1987. Interaction of dietary antibiotic supplementation and stocking density on broiler chick performance and immune response. *Brit. Poult. Sci.*, 28, 47-55.
- Demir C., 2004. Hayvansal gıdalardaki antibiyotik ve hormon kalıntılarının insan sağlığı üzerine olası etkileri ve yasal dzenlemeler. *Dünya Gıda Derg.*, 5, 52.
- Duru M., Şahin A., 2004. Türkiye’de sağlıklı ve güvenli hayvansal üretimin gerekliliği. *Hayv. Üret.*, 45, 36-41.
- Erol İ., 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Özel Basım, Ankara, 300.
- European Commission, 1996. Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decision 89/187/EEC and 91/664/EEC, *Off. J. Eur. Uni.*, L125, 10.
- Filazi A., 2009. Kanatlılarda akılcı antibakteriyel ilaç kullanımı. *Vet. Tav. Dern. Mekt. Ankara*, 7, 3-8.
- García AM., Gamiz L., Lara FJ., Iruela MD., Cruces C., 2009. Applications of capillary electrophoresis to the determination of antibiotics in food and environmental samples. *Anal. Bioanal. Chem.*, 395, 967-986.
- Gustavson E., Bjurling P., Deglean J., Strrensjö A., 2002. Analysis of lactam antibiotics using a microbial receptor protein based biosensor assay. *Food Agr. Immunol.*, 14, 121-131.
- Horne E., Cadogan A., O’Keeffe M., Hoogenboom LA., 1996. Analysis of protein-bound metabolites of furazolidone and furaltadone in pig liver by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry. *Analyst.*, 121, 1463-1468.
- Johnston AM., 2000. HACCP and farm production. Ed., Brown M., HACCP in the meat industry. Woodhead publishing limited, Cambridge, 37-43.
- Kabir J., Umoh V., Audu-Okoh E., Umoh J., Kwaga J., 2004. Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, Nigeria. *Food Cont.*, 15, 99-105.
- Kaya S., Piriñçi İ., Ünsal A., Karaer Z., Traş B., Bilgili A., Akar F. 2007. Veteriner Farmakoloji., Ankara, cilt:2; baskı: 4, Medisan Yayınevi, 737-768.
- Khong SP., Gremaud E., Richoz J., Delatour T., Guy PA., Stadler RH., Mottier P., 2004. Analysis of matrix-bound nitrofurans in worldwide-originated honeys by isotope dilution high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Agr. Food Chem.*, 52, 5309-5315.
- Kools SAE., Moltmann JF., Knacker T., 2008. Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regul. Toxicol. and Pharm.*, 50: 59-65.

- Kreuzig F., Sherma J., Fried B., 1996. Antibiotics in hand book of TLC New York: Marcel Decker, 445.
- Lee JB., Chung HH., Chung YH., Lee KG., 2007. Development of an analytical protocol for detecting antibiotic residues in various foods. *Food Chem.*, 105, 1726-1731.
- Leitner A., Zollner P., Lindner W., 2001. Determination of the metabolites of nitrofuran antibiotics in animal tissue by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 939, 49-58.
- Liguoro MD., Cibir V., Capolongo F., Sorensen BH., Montesissa C., 2003. Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*, 52, 203-212.
- McCracken RJ., Kennedy DG., 1997. Determination of the furazolidone metabolite, 3-amino-2-oxazolidinone, in porcine tissues using liquid chromatography-thermospray mass spectrometry and the occurrence of residues in pigs produced in Northern Ireland. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 691, 87-94.
- Miller D.J.S., 1993. Present state and trends in the use of veterinary drugs. Ed., N. Haagsma, A. Ruiter, P.B.C. Eysenberg. Euro Residue II, Conference on residues of veterinary drugs in food, Veldhoven, The Netherlands, 65-74.
- Morlot M., Beaune P., 2003. An experience with Charm II system. *Apiacta*, 38, 226-234.
- O' Keeffe M., Conneely A., Cooper KM., Kennedy DG., Kovacsics L., Fodor A., Mulder PPJ., Van Rhijn JA., Trigueros G., 2004. Nitrofuran antibiotic residues in pork.
- Oru HH., Cengiz M., Bağdaş D., Uzunoęlu İ., 2006. Sığır etlerinde streptomisin ve sulfametazin (sulfadimidin) kalıntıları. *Uludağ Univ. Vet. Fak. Derg.*, 26, 17-20.
- Parks OW., 1989. Liquid chromatographic electrochemical detection screening procedure for six nitro-containing drugs in chicken tissues at low ppm level. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 63, 4-7.
- Pavlov A., Lashev L., Vachin I., Rusev V., 2008. Residues of antimicrobial drugs in chicken meat and offals. *Trakia J. Sci.*, 6, 23-25.
- Reybroeck W., Ooghe S., Brabander H. de, Daseleire E., 2007. Validation of the tetrasensor honey test kit for the screening of tetracyclines in honey. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 8359-8366.
- Sezer K., 2012. Tarımsal ürünlerde pestisit kalıntısının üretim sahasından satışa kadarki süreçte izlenmesi. Zirai Mücadele Merkez Araştırma Enstitüsü. <http://abdgm.tarim.gov.tr/YDS/2012/Mart/SUNUMLAR/3.pdf>, Eriřim tarihi: 22.08.2012.
- Sunay AE., 2006. Balda antibiyotik kalıntısı sorunu. *Uludağ Arı. Derg.*, 143-148.
- şanlı Y., 2007. Hayvansal retimde yem ve ilaç kullanımından kaynaklanan olumsuz etmenler. In "Yemlerde Kalite Kontrolü ve Olumsuzlukları", Ed., H.T.C. Bülbül, Tarım ve Köyiřleri Bakanlığı Konya İl Kontrol Laboratuvar Müdürlüęü, Konya, 83-148.
- Tajick M., Shohreh B., 2006. Detection of antibiotics residue in chicken meat using TLC. *Int. J. Poult. Sci.*, 5, 611-612.
- Takatsuki, K., Ushizawa I. and Shoji T., 1987. Gas chromatographic -mass spectrometric determination of macrolide antibiotics in beet and park using singlelon monitoring. *J Chromatogr.*, 391, 207-217.
- Tayar M., 2010. Gıda güvenliği. Ed., M. Yılmaz. Ekosan Matbaacılık, İstanbul.
- Temamoğulları F., Kaya S., 2010. Ankara piyasasında satılan sütlerde bazı antibiyotik kalıntılarının

- ince tabaka kromatografisi ve biyootografik yöntemle saptanması. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg., 16, 187-191.
- Tittlemier SA., Riet JVD., Burns G., Potter R., Murphy C., Rourke W., Pearce H., Dufresne G., 2007. Analysis of veterinary drug residues in fish and shrimp composites collected during the Canadian total diet study, 1993-2004. Food Addit. Cont., 24, 14-20.
- Thielle-Bruhn S., Beck IC., 2005. Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. Chemosphere, 59, 457-465.
- Türk Gıda Kodeksi, 2002/30., 2002. Hayvansal kökenli gıdalarda veteriner ilaçları maksimum kalıntı limitleri tebliği, Res. Gaz., 24739, Ankara.
- Türk Gıda Kodeksi, 2011/7., 2011. Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi için Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik, Res. Gaz., 28145, Ankara.
- Van den Bogaard A., Stobberingh E., 2000. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. Int. J. Antimicrob. Agents, 14, 327-335.
- Verdon E., Pierrick C., Pascal S., 2007. Multi-residue monitoring for the simultaneous determination of five nitrofurans (furazolidone, furaltadone, nitrofurazone, nitrofurantoin, nifursol) in poultry muscle tissue through the detection of their five major metabolites (AOZ, AMOZ, SEM, AHD, DNSAH) by liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry—In-house validation in line with Commission Decision 657/2002/EC. Anal. Chim. Acta, 586, 336-347.
- Visad, 2006. IX. Kalkınma planı ilaç sanayii özel ihtisas komisyonu. Veteriner ilaç sanayi alt çalışma grubu (VİSAD) raporu.
- Wang S., Xu B., Zhang Y., He JX., 2009. Development of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of neomycin residues in pig muscle, chicken muscle, egg, fish, milk and kidney. Meat Sci., 82, 53-58.
- Weiss C., Conte A., Milandri C., Scortichini G., Semprini P., Usberti R., Migliorati G., 2007. Veterinary drugs residue monitoring in Italian poultry: Current strategies and possible developments. Food Cont., 18, 1068-1076.
- Yang S., Carlson K., 2004. Routine monitoring of antibiotics in water and wastewater with a radioimmunoassay technique. Wat. Res., 38, 3155-3166.
- Yibar A., Çetinkaya F., Soyutemiz G.E., 2011. ELISA screening and liquid chromatography-tandem mass spectrometry confirmation of chloramphenicol residues in chicken muscle, and the validation of a confirmatory method by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Poult. Sci., 90, 2619-2626.
- Yibar A., Çetinkaya F., Soyutemiz G.E., 2012. Nitrofuran metabolite 3-amino-2-oxazolidinone residues in chicken liver. Asian J. Anim. Vet. Adv., 7, 346-350.