



### Sütte Antibiyotik Kalıntı Durumunun İncelenmesi

Ömer Tolga YILMAZ<sup>1</sup>, Harun HIZLISOY<sup>2</sup>, Nurhan Ertaş ONMAZ<sup>1</sup>, Serhat AL<sup>1</sup>, Yeliz YILDIRIM<sup>1</sup>,  
Zafer GÖNÜLLALAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı,  
Kayseri-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veteriner Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

**Özet:** İnsan sağlığı açısından en büyük sorunlardan biri antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların sayılarının artmasıdır. Antibiyotiklerin kontrolsüz bir şekilde süt veren hayvanlara uygulanması direnç gelişiminin en önemli sebeplerindedir. Bunun sonucunda beşeri hastalıkların tedavisi gecikmekle birlikte insanlarda astım vb. alerjik reaksiyonların artışına, çevrede dirençli mikroorganizma sayısının artmasına ve süt gibi önemli hayvansal ürünlerin kalitesini bozarak ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu çalışmada, önemli hayvansal ürünlerden biri olan sütte antibiyotik kalıntı durumu hakkında literatür bilgisi sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik, kalıntı, süt, tespit metotları

#### The Investigation of Antibiotic Residues in Milk

**Summary:** The increase in antibiotic resistant microorganisms is one of the biggest problems in terms of human health. In this context, the uncontrolled use of antibiotics in milk feeding animals is one of the most important reasons for resistance development. As a result, it causes the delay in the treatment of human diseases, the increase in allergic reactions such as asthma in humans, the increase in the number of resistant microorganisms in the environment, the disruption in the quality of important animal products such as milk and economic losses. In this study, the literature on antibiotic residue status in milk which is one of the important animal products was reviewed.

**Key words:** Antibiotic, detection methods, milk, residues

#### Giriş

Beslenme açısından yeri doldurulamaz öneme sahip olan süt ve süt ürünleri, bazı durumlarda istenmeyen kalıntıları içerebilir. Bu kalıntılar; veteriner ilaçları, pestisitler, mikotoksinler, ağır metaller, dioksin ve kimyasal madde kalıntıları gibi tüketici sağlığını olumsuz etkileyen maddelerdir (18). Bu kimyasal maddeler sanayi ve/veya zirai atıkların sonucu olarak sütte bulunmaktadır (13). İnsan sağlığını kısa, orta ve uzun vadede olumsuz etkileyecek olan bu kimyasalların tamamına yakını dokularda birikerek insan sütüne dahi geçebilmektedir (29). İnsan gıdası olarak sunulan hayvansal ürünlerde kalıntı sorununun bilimsel çalışmalara konu olması, 20. yüzyılın başlarına kadar dayanmaktadır. Beyaz yılan kökü (*Ageratine altissima*) bitkisini tüketen sığırların sütleri ve etleri vasıtasıyla insanlarda zehirlenme belirtileri görülmüştür. Araştırmalar bu bitkide bulunan tremetol toksininin zehirlenmelere sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır (11).

Süt veren hayvanlarda meme enfeksiyonlarının sağaltımında penisilinlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte, duyarlı insanlarda akut sistemik anafilaksi şekillendiği bildirilmiştir. Süt veren hayvanlarda penisilin kullanımının, sütteki starter kültürlerin gelişmesini inhibe etmesi sonucu ekonomik yönden ciddi zararlara yol açtığı anlaşılmıştır (11). Gıdalarda kalıntı sorununa dikkat çeken organizasyonların başında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gelmektedir. Gıda ile ilgili birçok kuruluş bu konuda gerekli önlemlerin alınması hususunda; Veteriner Hekimleri, ilaç üreticilerini, hayvan yetiştiricilerini ve kamuoyunu bilgilendirici yol izlemektedirler (43). Türkiye'de ise, Avrupa Birliği'nin (AB) kabul ettiği önlemler çerçevesinde, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından Ulusal Kalıntı İzleme Planı (UKİP) oluşturulmuştur. Hayvan türlerine göre belirlenen madde ve ürün grupları ile bu maddelerdeki kalıntı tespiti için alınacak önlemler bahsi geçen bakanlık tarafından uygulamaya konulmuştur. Uygulanan bu programlar için, Avrupa Birliği mevzuatı (96/23/EC ve 96/22/EC sayılı Konsey Direktifleri ile 98/179/EC sayılı Konsey Kararı)

ile uyumu sağlanmış Türk Mevzuatı bağlayıcı niteliktedir (14). Sütte antibiyotik kalıntılarının tolere edilebilir maksimum değerleri aşmaması, mümkünse tamamen ortadan kaldırılması, insan sağlığını olumsuz etkilememesi ve ekonomik kayıpların yaşanmaması öncelikli hedeflerdendir. Üretimden tüketime kadar gıda güvenliğinin sağlanması kapsamında yapılan çalışmalar ve etkin denetimler sayesinde, antibiyotik kalıntı riskinin ortadan kaldırılması mümkün olabilecektir (13).

#### **Sütün tanımı ve kimyasal bileşimi**

Süt, tüm memeli canlıların gebeliği takiben meme bezlerinde oluşturdukları biyolojik bir sıvıdır. Süt, hemen hemen tüm besin maddelerini bünyesinde barındırır. Süt salgısının asıl amacı yeni doğan yavrunun temel besin ihtiyaçlarını karşılamak ve immünojenik olarak yavruyu dış dünyaya adapte etmektir (35). Günümüzde insanların

beslenme kültüründeki farklılıklar ve coğrafi etkiler göz önünde bulundurulduğunda süt; inek, koyun, keçi, manda, deve ve tek tırnaklı hayvanlardan temin edilmektedir. Dünyada sütünden en fazla istifade edilen hayvan inektir. İnek sütünün en fazla üretilen süt olmasının nedenlerinden birkaçı; kaba bitkisel yemlerle beslenebilmesi, uysal olmaları, insanların besinlerine ortak olmamaları ve laktasyon süresinin uzun olmasıdır (35). Çeşitli tür sütlerin ana besin öğelerine ait ortalama veriler Tablo-1 de gösterilmiştir.

Sütte, yağda eriyen A, D, E ve K vitaminler ile suda eriyen C ve B vitaminler yer almaktadır. Bu vitaminlerden yağda eriyenleri (A, D, E ve K) sütteki yağ miktarı ile doğrudan ilgilidir (22). Tablo-2 de inek sütünün içerdiği vitaminler ve günlük ihtiyaç hakkında bilgi verilmiştir.

**Tablo 1.** Çeşitli tür hayvanlara ait sütlerin ana besin öğelerine ait ortalama veriler (4)

Süt Türü	Kuru madde (%)	Süt yağ (%)	Protein (%)	Laktoz (%)	Kül (%)
İnsan	12.4	3.8	1.0	7.0	0.2
İnek	12.6	3.7	3.4	4.7	0.7
Manda	17.2	7.4	3.5	5.4	0.8
Koyun	19.3	7.4	5.5	4.8	1.0
Keçi	13.2	4.5	3.2	4.1	0.8
Kısrak	11.2	1.9	2.5	6.2	0.5
Deve	13.6	4.5	3.6	5.0	0.7
Kedi	17.9	3.3	9.1	4.9	0.6
Domuz	20.5	8.8	7.3	3.3	1.1
Ren Geyiği	33.3	16.9	11.5	2.8	1.4
Balina	37.5	22.0	12.0	1.8	1.7

**Tablo 2.** Yağlı inek sütünün (%3) içerdiği vitaminler, miktarları ve günlük ihtiyaç (22)

Vitaminler	Miktar/L	Günlük İhtiyaç
A (IU)	1300	5000
B1 (mg)	0.4	1,3
B2 (mg)	1.4-1.8	1,7
B3 (mg)	0.87	15
B6 (mg)	0.6-1.5	2
B12 (mg)	2-5	2.4
Biotin (µg)	30 – 40	30
C (mg)	5 – 28	82,5
D (IU)	40	200-600
E (mg)	0.6	9
Folik asit (µg)	50	400
K (mg)	0.32	0,11
Pantotenik asit (mg)	2.8 – 3.6	5

**İnsan gıdası olarak sütün önemi**

Süt, yavrunun doğumundan itibaren adeta yeterli ve dengeli beslenebilmesi için hazırlanmış bir besin maddesidir. Dengeli beslenme, vücudun ihtiyacı olan enerji ve besin öğelerinin yeteri kadar alınmasıdır. Süt, insan tüketimi için tam manasıyla bütün bir besin kaynağıdır (38). Aynı zamanda süttten üretilen; yoğurt, peynir, tereyağı, kefir, süt tozu vb. ürünler de diyetle almamız gereken esansiyel bileşikler için kaynak teşkil etmektedir. Süt ve süt ürünlerinde bulunan ve organizma için elzem besin maddelerinden bazıları; proteinler, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K) ve suda eriyen vitaminler (B kompleks ve C vitamini) olmak üzere sıralanabilir (20). Özellikle çocuklar için sütün besleyici değeri yüksektir. Süt içme alışkanlığını küçük yaşta kazananların immun sistemleri, diğer bireylere göre daha dirençli olduğu bilinmektedir. Küçük yaşlarda edinilen süt içme alışkanlığı sayesinde, ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek osteoporoz (kemik erimesi) riskini de azaltabilmek mümkündür (12). Günümüzde süt tüketimi ile hastalıklar arasındaki ilişki, bazı araştırmacıların ilgisini ziyadesiyle çekmektedir. Süt tüketimi; obezite, hipertansiyon, kanser, iskelet ve kas sistemi bozuklukları gibi hastalıklarla ilişkilendirilip araştırmalara konu olmaktadır. Devamlı ve düzenli süt tüketimi sayesinde, tansiyon dengelenmekte, kilo kontrolü sağlanmakta, immun sistem aktif halde tutulmakta ve dış çürüklerinin önüne geçilebilmekte olduğu ortaya konulmuştur (12,40). Süt, bünyesinde bulundurduğu immunoglobulinler, enzimler, enzim inhibitörleri, büyüme hormonları ve faktörleri, antibakteriyel ajanlar, yağ asitleri, vitamin ve minerallerden oluşan tam anlamıyla organizma için mükemmel bir besindir (39).

**Antibiyotikler ve etki şekilleri**

Antibiyotikler çeşitli mikroorganizmalar tarafından sentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişimini engelleyen veya onları öldüren çeşitli kimyasal maddelerdir (9). Günümüzde birçok antibiyotik sentetik ve yarı sentetik olarak üretilmektedir. Çeşitli hastalıkların antibiyotikler yolu ile tedavi edilmesine 17. yüzyılda başlamış olup, bilimsel temele oturtulması ise 19. yüzyılda Paul Ehrlich'in "seçici toksik etki" kavramını ortaya atması sonucu oluşmuştur. Antimikrobiyel sağaltım 1935 yılında Domagk'un sülfonamidleri kullanması ile gelişme sürecine girmiştir. Alexander Fleming'in 1929 yılında bulduğu ve 1940 yılında Chain ve Flarey'in çalışmaları sonucu, *Penicillium notatum*'dan elde ettiği bir maddenin biyosit etkili olduğunun anlaşılması üzerine penisilinler ile tedavi devri başlamıştır. Bu olay 1945 yılında Alexander Fleming, Chain ve Flarey'e Nobel Ödülünü kazandırmıştır (28). Antibiyotikler mikroorganizmayı öldüren (bakterisidal) ve mikroorganizmaların gelişimini durduran (bakteriyostatik) olarak etkinlik gösterirler. Bakterisidal antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) bakteri üremesini durdurduğu en düşük yoğunluk (EKEY) ve minimum bakterisit konsantrasyon (MBK) bakteriyi öldürdüğü en düşük yoğunluk (EKÖY) değerleri ile bakteriyostatik antibiyotiklerin öngörülen tedavi dozunda MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri vardır. Bir antibiyotiğin MBK değeri MİK değerinden daha yüksektir. Bu değerlerin birbirine yakınlığı antibiyotiğin etkinliğinin çok iyi olduğunu gösterir. Bakteriyostatik etki mikroorganizmaların çoğalmasını ve gelişimini yavaşlatır ve/veya durdurur. Bu mikroorganizmalar vücudun immun sistemi tarafından bertaraf edilir (37).

**Tablo 3.** Antibiyotiklerin etki derecelerine göre sınıflandırılması (1, 2)

<b>Bakteriyostatikler</b>	<b>Bakterisidler</b>
Tetrasiklinler	Beta-Laktamlar (Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler)
Makrolidler	Beta-Laktamaz İnhibitörleri (Sulbaktam, Tazobaktam, Klavulanik Asid)
Sülfonamidler	Polipeptidler
Amfenikoller	Florokinolonlar
Linkozamidler	Vankomisin
Metronidazol	Rifamisin
Mikonazol	Teikoplanin
	Aminoglikozidler
	Nitromidazoller
	İmipenem

**Antibiyotiklerin sınıflandırılması**

Antibiyotikler vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılır. Tablo-3'te antibiyotiklerin etki derecelerine göre sınıflandırılması gösterilmiştir.

**Veteriner sahada antibiyotiklerin kullanım amaçları**

Antibiyotikler ilk olarak 1940'dan itibaren süt sığırlarında sağaltım amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda gelişimi hızlandırdığı ve yemden yararlanmayı artırdığı tespit edilmiş ve antibiyotikler bu alanda da kullanılmaya başlanmıştır. Antibiyotikler, profilaktik ve gelişmeyi artırıcı olarak, subterapötik seviyelerde hayvanların yemlerine ve sularına katılmak suretiyle oral olarak kullanılmıştır. Bu kullanım başta mikrobiyel direnç olmak üzere pek çok konuda sorunların ortaya çıkmasına sebebiyet vermiştir. Bu yüzden profilaktik ve subterapötik kullanım yasaklanmıştır (21). Veteriner sahada en çok kullanılan antibiyotikler olarak; betalaktam grubu, tetrasiklinler, makrolidler, sülfonamidler, spektinomisin, linkozamid, kloramfenikol ve florokinolonlar bildirilmiştir (5). Hayvansal gıdalarda ilaç kalıntı sorununun; antibiyotiklerin arınma sürelerine dikkat edilmemesi, kullanılacak olan hayvan türünde güvenilirliğinin test edilmemiş olması, araştırmaların henüz tamamlanmamış olması ve prospektüs dışı (belirtilen dozdan daha fazla veya daha uzun süre) kullanım ile meydana geldiği bildirilmiştir (2). Antibiyotikler, organizmada tam manasıyla metabolize edilemedikleri için doku ve organlarda birikim şekillenmektedir. Hayvanlarda antibiyotiklerin yanlış ve bilinçsiz kullanılması sonucu zararlı etkiler meydana gelebilmektedir. Bu zararlı etkiler; doku ve organ hasarı, immun sistemin basılanması/uyarılması, antibiyotiğe dirençli suşların gelişimi ve gıdalarda kalıntı sorunu olarak karşımıza çıkabilmektedir (45).

**Antibiyotiklerin sütte bulunma nedenleri**

Antibiyotikler hayvanlara; kas içi, damar içi, meme içi, uterus içi, yem ile beraber, oral veya kombine bir şekilde olmak üzere uygulanabilmektedir. En yaygın ve etkili uygulama yolları damar içi, kas içi ve meme içi uygulamalardır. Özellikle meme enfeksiyonlarının tedavilerinde genellikle meme içi ve damar içi infüzyon tercih edilmektedir (15).

Sütte antibiyotik kalıntısının en önemli sebebinin meme enfeksiyonunun tedavisinde uygun olmayan şekilde kullanılan meme içi infüzyonlar ol-

duğu, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından belirtilmiştir. Meme içi antibiyotik uygulamasının ilaç prospektüsünün dışına çıkılarak yapılması ve arınma sürelerine dikkat edilmemesi sonucu, süte yoğun miktarlarda antibiyotik geçişi meydana gelmektedir (32). Genel başlıklar altında sütte antibiyotik kalıntısı bulunma sebepleri olarak aşağıdakileri sıralayabiliriz.

- Prospektüs bilgilerine uyulmaksızın antibiyotik uygulaması
- Tedavi edilen hayvanın kayıtlarının tutulmaması
- İlaç klirensinin uzaması
- Süt sağım ekipmanlarının antibiyotiklerle kontaminasyonu
- Kontamine sütün, sağlıklı sütlerin bulunduğu tanklara ilavesi
- Sadece antibiyotik uygulanan meme lobunda ilaç kalıntı sürelerine uyulması ve diğer loblardan sağılan sütlerin tüketime sunulması
- Kuru dönemde tedavi uygulanan hayvanın erken doğum yapması ve ilaç arınma süresi dolmadan laktasyonun başlaması
- İlaç verildiği bilinmeyen laktasyondaki hayvanların satın alınıp sağılması
- Birden fazla antibiyotiğin kombine kullanılması (10).

**Antibiyotiklerin süte geçiş mekanizması ve bunlara etkileyen faktörler**

Meme dokusunda bulunan kan-süt bariyeri hastalık durumunda permabilitesini değiştirerek antibiyotiklerin süte geçişine izin verir. Antibiyotiklerin süt salgısına; pasif difüzyon, ortak taşıyıcı, intersellüler difüzyon ve pH farklılık teorisi ile geçtiği bildirilmiştir (30). Bir araştırmada mastitisli ve sağlam memeye, meme içi antibiyotik uygulaması yapılmış, sağlam memeden sağılan sütle mastitisli memeden sağılan süt örnekleri karşılaştırılmış ve mastitisli memeden sağılan sütte daha fazla miktarda antibiyotik kalıntısı tespit edilmiştir (17). Sütlerde kalıntı sorununun %90'ı mastitis tedavisinde meme içi antibiyotiklerin kullanılması ve sütlerin antibiyotiklerden arınma sürelerine uyulmadan tüketime sunulmasından kaynaklanmaktadır (41). Antibiyotiklerin süte geçişini etkileyen birtakım faktörler vardır. Bunlar; hayvanın antibiyotiğe maruz kalma süresi, antibiyotiğin türü, dozu ve formülasyonu, antibiyotiğin verilme yolu, hayvanın ırkı, memenin sağlık durumu, sağım sayısı ve mevsimlere bağlı olarak değişebilmektedir (17).

**Maksimum kalıntı limitleri (MKL)**

Günümüzde bilinçsiz ve yersiz ilaç kullanımını takiben birçok sorun meydana gelmektedir. Bu sorunların en önemlisi ve en başta geleni, toplum sağlığının olumsuz etkilenmesidir. Bunların önlenmesi amacı ile çeşitli otoriteler tarafından kalıntı standartlarının belirlenmesi gündeme gelmiştir. Maksimum kalıntı limitleri hem insan tüketimine, hem de hayvan tüketimine sunulacak gıdalar için izin verilebilir veteriner ilacı veya metabolitlerin miktarlarını belirlemektedir (44). Bazı farmakolojik ajanların ise gıda değeri taşıyan ve sağılan hayvanlarda kullanımları tamamen yasaklanmıştır (33). Kalıntı sorununun yattığı ve yaratacağı etkilerin ortadan kaldırılması ya da en az seviyelere çekilebilmesi için, Dünya Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) bünyesindeki Codex Alimentarius komisyonu tarafından yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda, veteriner ilaçları için çeşitli organ ve dokulardaki Maksimum Kalıntı Limitleri (MKL) belirlenmektedir (2). Codex Alimentarius Komisyonu 1985 yılından bu yana gıdalarda bulunabilecek çeşitli farmakolojik etkili ajanlar için kalıntı standartları belirlemekte ve bu standartları bilimsel veriler ışığında güncellemektedir (11). Bu limitlerin belirlenmesindeki en temel amaç, çeşitli kimyasallardan arınmış ya da kimyasallar yönünden belirli miktarları içeren sağlıklı gıdalara toplumların ulaşabilmesini sağlamaktır. Eğer bu limitler sürekli olarak aşılsa ve kalıntı izleme programlarına yeterince önem verilmez ise, gelecekte toplum sağlığı yönünden büyük tehlikeler bizleri beklemektedir (2). Tablo-4 da bazı antibiyotikler için MKL gösterilmiştir (34).

**Antibiyotik kalıntısının tespitinde kullanılan yöntemler**

Gıdalarda antibiyotik kalıntılarının saptanması amacı ile kalitatif ve kantitatif yöntemler mevcuttur. Bunlar dört ana kategoride; mikrobiyolojik

inhibisyon analizleri, immunolojik yöntemler, biyosensörler ve kromatografik yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır (16). Yapılan bir araştırmaya göre gıdalarda antibiyotiklerin belirlenmesinde kullanılan analitik yöntemlerin tercih edilme oranları; %38 Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS), %18 Liquid Chromatography/Ultraviolet (LC/UV), %18 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), %8 Biyosensörler, %6 Elektroferezis ve %12 si ise diğer analiz metotları vasıtası ile gerçekleştirilmektedir. Yine başka bir araştırmada ise gıdalarda bulunan antibiyotik çeşitleri Tablo-5 de görüldüğü üzere bir dağılım göstermektedir (5).

**Tablo 5.** Gıdalarda tespit edilen antibiyotik türleri (5)

No	Antibiyotikler	Dağılım (%)
1	Sülfonamidler	20
2	Kinolonlar	19
3	Aminoglikozitler	15
4	Fenikoller	15
5	B-Laktamlar	15
6	Diğerleri	16

**1. Mikrobiyolojik inhibisyon analizleri:** Mikrobiyolojik inhibisyon analizleri, genellikle numunedeki mikroorganizma ve antibiyotik etkileşimi sonucu şekillenen kalitatif ve yarı kantitatif metotlardır. Bu analizlerin avantajları; düşük maliyetli, güvenilir ve kolay uygulanabilir olmalarıdır. Mikrobiyolojik inhibisyon testleri çok geniş bir spekturumda antibiyotik testleri için kullanılan ve ortalama üç saat gibi bir sürede sonuç veren yöntemlerdir (16). Mikrobiyolojik inhibisyon analizinde, katı veya sıvı ortamda test mikroorganizmalarının standart kültürü kullanılır. Bu kültürlerle örnek olarak; *Geobacillus stearothermophilus* var. *calidolactis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Bacillus*

**Tablo 4.** Bazı antibiyotikler için maksimum kalıntı limitleri (34)

Antibiyotik	Maksimum Kalıntı Limiti
Ampisilin	4 mg/kg
Benzilpenisilin	4 mg/kg
Eritromisin	40 mg/kg
Gentamisin	100 mg/kg
Kanamisin	150 mg/kg
Klavulanik asit	200 mg/kg
Seftiofur	100 mg/kg
Streptomisin	200 mg/kg
Tetrasiklin	100 mg/kg
Trimetoprim	50 mg/kg

*cereus* ve *Streptococcus thermophilus* bakterileri gösterilebilir (5). Analiz edilmek için alınan süt numunesi agar yüzeye uygulanır ve ortam içerisindeki numunenin yayılması için plaklar inkübasyona bırakılır. Eğer numune antibiyotik içeriyor ise test edilen mikroorganizmaların gelişimlerinin baskılandığı gözlemlenir (24).

**2. Biyosensörler:** Biyolojik sistemle kombine edilen sensör sistemleridir. Biyosensör, biyolojik moleküllerin veya sistemlerin seçicilik özellikleri ile modern elektronik tekniklerin işlem yeteneğinin birleştirilmesi sonucu geliştirilen biyoanalitik cihazlardır. Bir biyosensör, temel olarak bir biyoalgılama materyali ve bir transdüser içerir. Biyosensörler, biyolojik ve kimyasal etken maddelerinin tespitinde kullanılmaktadırlar (6). Ayrıca, tarımsal üretim, gıda işleme, çevresel izleme faaliyetlerinde, hayvanlarda ve gıdalarda, pestisitler, antibiyotikler, patojenler, toksinler ve daha fazlasını hızlı, spesifik, hassas ve düşük maliyetli bir biçimde tespit edebilirler (43). Gıda alanında, biyosensörler, gıda bileşenlerinin kalite kontrolleri ve gıda güvenliği için mikrobiyal ve kimyasal içeriklerin tespiti gibi birçok uygulama alanı bulmuşlardır (19).

**3. İmmunolojik yöntemler:** İmmunolojik yöntemler; hassas, seçici ve basit olmaları yanında uygulama maliyetleri açısından hesaplı, kantitatif ve yarı-kantitatif yöntemlerdir. Bu analizler gıda kalıntıları hakkında geniş bilgi verirler. Bu özelliklerinden dolayı geniş kullanım alanı bulmaktadırlar (16). İmmunolojik yöntem, antikor ve antijen arasındaki spesifik reaksiyon sonucuna dayanmaktadır. Enzyme-Immuno Assay (EIA) veya ELISA gibi immunolojik yöntemler, fiziksel ve kimyasal yöntemlere göre hızlı, kolay ve çok örnekle çalışılan yöntemlerdir. Bu yöntemler, hedef moleküle özel olarak geliştirilmiş antikorların kullanılması nedeni ile yüksek hassasiyete sahiptir (24), yüksek güvenilirlikte sonuç verir ve numune hazırlanması bakımından kolay yöntemlerdir. Birden fazla antibiyotik kalıntısının aynı anda ve hızlı bir şekilde tespitine olanak sağlar (42).

**4. Kromatografik yöntemler:** Kromatografi, bir karışımda bulunan maddelerin, biri sabit, diğeri hareketli faz olmak üzere birbirleriyle karışmayan iki fazlı bir sistemde ayrılması ve saflaştırılması yöntemidir. Yöntem; karışımın gözenekli bir ortamda ve hareketli bir çözücü etkisiyle, karışım bileşenlerinin farklı hareketleri sonucu birbirinden ayrılması olgusuna dayanır. Hareket eden faza hareketli faz, bahsedilen gözenekli

ortama ise adsorban veya sabit faz denir (36). Sütte kalıntı tespitinde kantitatif olarak; Liquid Chromatography (LC), Gas Chromatography (GC), Thin Layer Chromatography (TLC) ve High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) sık kullanılan kromatografik yöntemlerdendir (27).

### **Sütte antibiyotik kalıntılarının neden olabileceği sorunlar**

Sütte antibiyotik kalıntısı belli başlı sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlar; ilaç alerjileri, farmakolojik etki, karsinojenik etki, gıda endüstrisine etkisi, dirençli suşların ortaya çıkması, cinsiyet özelliklerinin değişmesi ve gastrointestinal sistem mikrobiyotasındaki değişiklikler olarak belirtilmiştir (46).

**1. Sağlıkla ilgili sorunlar:** İlaçların büyük bir kısmı, bağışıklık sistemini uyararak farklı tiplerde alerjik tepkimelere yol açmaktadır. Aynı şekilde bu ilaçları içeren sütleri tüketen bireylerde de bu tip alerjik reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Penisilinlerin çok küçük dozları anafilaksi sonucu ölümlere yol açabilmektedirler (25). Kloramfenikoller uzun süre ve düşük dozlarda alan bireylerde, ölümcül olabilecek derecede kemik iliğinin baskı altına alınması sonucu aplastik anemi şekillenebilmektedir (3).

Bakterilerde protein sentezini engelleyen oksitetrasiklin ve kloramfenikol gibi antibakteriyel ilaçlar, memeli lenfositlerinde de protein sentezini engelleyerek bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda uzun süreli antibiyotik kalıntısı içeren gıdaları tüketen kişilerde enfeksiyon tehlikesi gözlenebilmektedir (31).

Fransa'da 1990 yılında klenbuterol tedavisi gören danaların karaciğerini tüketen 22 kişide, klenbuterol'ün farmakolojik etkisine rastlanmıştır (26). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucu karsinojenik etkiye sahip ilaçların, gıda değeri taşıyan hayvanlara uygulanmasına izin verilmemektedir. Karsinojenik etkiye sahip ilaç kalıntısı içeren gıdaların tüketilmesi sonucu, tüketen bireylerde de aynı etki meydana gelebilmektedir. Karsinojenik etkiye sahip ilaçlar; kloramfenikol, nitrofuranlar, imidazoller, bazı sülfonamidler ve kolşisin olarak sıralanabilirler. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler sindirime yardımcı olmanın yanı sıra denge unsuru olarak patojen bakterilerin dominant hale geçmelerinin önünde çok güçlü bir engel teşkil etmektedirler. Bağırsak mikrobiyotasında 400'den fazla bakteri türü mevcuttur. Antibiyotik kalıntısı

içeren gıdaları tüketen bireylerde özellikle; *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Ruminococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. ve *Peptococcus* spp. arasındaki ekolojik denge bozulmakta ve patojen mikroorganizmaların çoğalıp hastalık oluşturmasına zemin hazırlanmaktadır (46).

**2. Dirençli suşların gelişimi:** Mikrobiyel direnç, bakterinin antimikrobiyel ilaçlara karşı gösterdiği bakterisidal veya bakteriyostatik etkisini ortadan kaldırmasıdır. Antimikrobiyal direnç gelişimi ve yayılımı, amacına uygun olmayan biçimlerde kullanılan antibiyotikler neticesinde hız kazanmıştır (2).

Sütte antibiyotik kalıntısının en önemli sorunlarından birisi de dirençli suşların gelişmesi ve hastalık durumunda antimikrobiyal tedavinin sonuç vermemesidir. Antibiyotik kalıntısı içeren sütleri sürekli olarak tüketen bireylerde patojen mikroorganizmaların direnç kazanmaları kaçınılmazdır (7). Sürekli antibiyotik uygulanan ve bu hayvanlardan elde edilen gıdalar tüketime sunulduğunda, zehirlenmelere sık rastlanılmaktadır. Bunun sebebi dirençli mikroorganizmaların gıdadaki mevcudiyeti ve immun sistemin bu dirençli mikroorganizmaları bertaraf edememesidir (46). Mikroorganizmalarda direnç; doğal ve kazanılmış olarak meydana gelmektedir. Doğal direnç; kalıtsal özellikte olmayan, mikroorganizmanın yapısından kaynaklı direnç şeklidir. Antimikrobiyel maddenin bakteride bağlanacağı hedef molekül olmadığından bakteri doğal olarak dirençlidir. Örneğin birçok Gram negatif bakteri vankomisine ve metisiline, enterokoklar da sefalosporine duvar yapılarından dolayı doğal direnç gösterirler. Kazanılmış direnç ise sonradan kazanılan direnç tipidir. Kazanılmış dirençte bakteriler, antimikrobiyal madde ile ilk temasında etkilenmektedirler. Bu durum süreklilik arz ederse antimikrobiyel direnç şekillenir. Antimikrobiyelle direncin esas kaynağını kazanılmış direnç şekillendirmektedir. Genetik direnç, kromozom, plazmid ve transpozon kontrolünde olmakla beraber, mikroorganizmalar bunların birini ya da birkaçını kullanarak dirençli hale gelebilmektedir (23).

**3. Ekonomik sorunlar:** Artan dünya nüfusunun besin gereksinimlerini karşılamak için gıda üretimini artırmaya yönelik yöntemler geliştirilmektedir. Entansif hayvan yetiştiriciliği bu yöntemlerden birisidir. Mevcut kaynakların sınırlı, insan ihtiyaçlarının sınırsız olması ve bu kaynakların kötü üretim sonucu kullanılamaması ekonomik

kayıplara yol açmaktadır. Bu durum süt üretimi yapan çiftliklerde de benzerlik göstermektedir. Üretilen sütlerin antibiyotik kalıntısı içermesi ve endüstriyel olarak sütün, süt ürünlerine dönüştürülebilmesi büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotik kalıntısı içeren sütlerde bakteri kültürleri baskılanmakta ve sütlerden fermente süt ürünleri elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Özellikle peynirde birçok kusurun meydana gelmesine sebep olmaktadır. Bunların kötü tat oluşumu, istenmeyen tekstür oluşumu, arzu edilmeyen şekilde gözenek oluşumu ve istenmeyen bütirik asit fermantasyonlarının meydana gelmesi şeklinde olduğu bildirilmektedir (46).

Sütte antibiyotik kalıntılarının aynı zamanda starter olmayan laktik asit bakterilerini de inhibe ettiği ve çiğ süttten üretilen peynirlerde daha az tat ve aroma oluşumuna sebep olduğu bildirilmektedir (11). Özellikle penisilin grubu antibiyotikler süt endüstrisinde starter kültürlerin aktiviteleri üzerine olumsuz etkilidirler. Sütte bulunan 0.01 IU/mL penisilin değerinin asit üretimini geciktirdiği ve starter kültürlerin üremesinin büyük ölçüde engellendiği saptanmıştır. Sütün penisilin kalıntıları yönünden güvenilir ve tüketilebilir olması için ise bu değer 0.005 IU'den fazla olmaması gerektiği bildirilmiştir (8).

#### **Sonuç ve Öneriler**

Gıdalarda antibiyotik kalıntı probleminin çözümü için birtakım önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu önlemler ana başlıklar şeklinde;

- Üreticilerin bilgilendirilmesi ve kayıt tutmalarının sağlanması,
  - İlaç takip sisteminin oluşturulması, reçetesiz ilaç satışının önüne geçilmesi
  - Yetiştiricilerin antibiyotiklere kolay ulaşabilmesinin engellenmesi
  - Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından kalıntı izleme programının etkinliğinin artırılması
  - Hekimlerin duyarlı olması, gereksiz antibiyotik uygulamalarından kaçınması
  - Süt toplama merkezlerinin standardizasyonu
  - Hızlı sonuç veren test kitlerinin kullanımının yaygınlaştırılması,
- olarak sıralanabilir.

**Kaynaklar**

1. Akkan G. Antibiyotiklerin sınıflandırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu. Mayıs, 2-3, 1997; İstanbul-Türkiye.
2. Bayar İ. Hayvansal gıda örneklerinde penisilin grubu bazı antibiyotik kalıntılarının belirlenmesine yönelik kitosan bazlı sorbentlerin hazırlanması, Yüksek Lisans tezi, Dokuz Eylül Üniv Fen Bilimleri Enstitüsü İzmir, 2014; pp.1-21.
3. Bilandžić N, Kolanović BS, Varenina I, Scortichini G, Annunziata L, Brstilo M, Rudan N. Veterinary drug residues determination in raw milk in Croatia. Food Control 2011; 22(12): 1941-8.
4. Büyükkılıç D, Arpacıoğlu H. Süt ve Ürünleri Sanayinde Verimlilik ve Firmalar Arası Karşılaştırma. Ankara: Milli Prodüktivite Merkezi Yayınları, 1990; p. 9-10.
5. Cháfer-Pericás C, Maquieira A, Puchades R. Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. Trends Analyt Chem 2010; 29(9): 1038-49.
6. Coulet PR. What is a biosensor? Blum LJC, Coulet PR. eds. In: Biosensor Principles and Applications. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker Inc 1991; pp. 1-6
7. Elizabeta DS, Zehra HM, Biljana SD, Pavle S, Risto U. Screening of veterinary drug residues in milk from individual farms in Macedonia. Mac Vet Rev 2011; 34(1): 5-13.
8. EMEA. Committee for Veterinary Medicinal Products. Penicillins. Summary. Report, 2000.
9. Evaggelopoulou NE, Samanidou VF. Development and validation of an HPLC method for the determination of six penicillin and three amphenicol antibiotics in gilthead seabream (*Sparus aurata*) tissue according to the European Union Decision 2002/657/EC. Food Chem 2013; 136: 3-4.
10. Filazi, A. Yurdakök, B. Antibiyotik tedavisi sonrası sütte kalıntı sorunu ve bu sorunun belirlenmesinde kullanılan testler. Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2010; 1(1): 34-43.
11. Geçer B. Pastörize ve UHT sütlerde antibiyotik kalıntılarının HPLC yöntemi ile belirlenmesi, Yüksek Lisans tezi, Ankara Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2006; p.1.
12. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. Public Health Nutr 2001; 4(2b): 547-59.
13. Girma K. Review on milk safety with emphasis on its public health. World J Dairy Food Sci 2014;9(2): 166-83.
14. Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü. Ulusal Kalıntı İzleme Planı. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Ankara: 2015.
15. Honkanen-Buzalski T, Reybroeck W. Antimicrobials, monograph on residues and contaminants in milk and milk products. Brussels: IDF, 1997; pp.26-33.
16. Kantiani L, Farré M, Barcelo D. Analytical methodologies for the detection of B-lactam antibiotics in milk and feed samples. Trends Analyt Chem 2009; 28(6): 729-42.
17. Karaçal F. Ankara piyasasında satılan sütlerde bazı antibiyotik kalıntıları. Doktora tezi, Ankara Ü. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara 2004; pp.1-12.
18. Khaniki, GR. Chemical contaminants in milk and public health concerns: A review. Int J Dairy Sci 2007; 2(2): 104-15.
19. Li Y. Section 2.3 Biosensors Chapter 2 Hardware, Axel Munack eds. In: CIGR Handbook of Agricultural Engineering Volume VI Information Technology. Edited by CIGR-The International The International Commission of Agricultural Engineering St. Joseph, Michigan, USA: 2006; pp. 52-93.
20. Majjala K. Cow milk and human development and well-being. Livest Prod Sci 2000; 65: 1-18.
21. Mitchell JM, Griffiths MW, McEwen SA, McNab WB, Yee AJ. Antimicrobial drug residues in milk and meat: Causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. J Food Protect 1998; 61(6): 742-56.
22. Özkan B. Pastörize sütün A ve D vitamin kayıplarının incelenmesi ve A-D vitaminlerince zenginleştirilmesi. Yüksek Lisans tezi, İstanbul Teknik Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2002; pp. 27-9.
23. Öztürk R. Antimikrobik ilaçlara karşı



- direnç gelişme mekanizmaları ve günümüzde direnç durumu. Tabak F, Öztürk R, Aktuğlu Y. eds. In: Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2002; 31: pp. 83-100.
24. Padol AR, Malapure CD, DompleVD, Kamdi BP. Occurrence, public health implications and detection of antibacterial drug residues in cow milk. *Environment Int J Sci Tech* 2015; (10): 7-28.
  25. Pennacchio A, Varriale A, Esposito MG, Scala A, Marzullo VM, Staiano M, D'Auria S. A rapid and sensitive assay for the detection of benzylpenicillin (PenG) in milk. *PloS one* 2015; 10(7): e0132396.
  26. Pulce C, Lamaison D, Keck G, Bostvironnois C, Nicolas J, Descotes J. Collective human food poisonings by clenbuterol residues in veal liver. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33(5): 480-1.
  27. Ramírez A, Gutiérrez R, Díaz G, González C, PérezN, Vega S, Noa M. High-performance thin-layer chromatography–bioautography for multiple antibiotic residues in cow's milk. *J Chromatograp* 2003; 784(2): 315-22.
  28. Saraç Y. İstanbul'da satışa sunulan içme sütlerinde antibiyotik kalıntı düzeylerinin araştırılması. Yüksek Lisans tezi, İstanbul Aydın Üniv Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2015; p. 1-16.
  29. Sonawane BR. Chemical contaminants in human milk: An overview. *Environ Health Perspect* 1995; 103(6): 197-205.
  30. Sökücü S. Laktasyonda ilaç kullanımı ve bebekteki etkileri. *Ankem Derg* 1987;1(3): 330-5
  31. Şanlı Y. Hayvan yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaç kullanımı ve çok yönlü sakıncaları. Türkiye'de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu, Ekim, 13-14, 1994; Ankara-Türkiye.
  32. Şen F. İnek sütlerinde bazı penisilin kalıntılarının HPLC yöntemiyle belirlenmesi. Doktora tezi, Ankara Üniv Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2013; pp.1-15.
  33. T.C. Resmî Gazete. *Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasak Olan Maddeler Hakkında Tebliğ*.19.12.2002 (24968).
  34. T.C. Resmî Gazete.Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği. 04.05.2012 tarih (28282).
  35. Tekinşen, OC, Tekinşen KK. Süt ve Süt Ürünleri Temel Bilgiler, Teknoloji, Kalite Kontrolü. Konya: Selçuk Üniversitesi Basımevi 2005; pp.1-3.
  36. Tiryaki O. Method validation for the analysis of pesticide residues in grain by thin-layer chromatography. *Accred Qual Assur* 2006; 11(10): 506-13.
  37. Traş B, Yazar E, Elmas M. Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımında Pratik ve Akılcı Yaklaşım. Konya: Selçuk Üniversitesi Basımevi 2007; pp. 29-36.
  38. Tripaldi C, Martillotti F, Terramoccia S. Content of taurine and other free amino acids in milk of goats bred in Italy. *Small Ruminant Res* 1998; 30 (2): 127-36.
  39. Ünal RN, Besler HT. Beslenmede Sütün Önemi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2008; pp. 7-18.
  40. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem* 2003;14(9): 492-506.
  41. Wang J, Leung D, Lenz SP. Determination of five macrolide antibiotic residues in raw milk using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agricult Food Chem*, 2006; 54(8): 2873-80.
  42. Wang J, MacNeil JD, Kay JF. Chemical analysis of antibiotic residues in food. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell, 2011; p. 38.
  43. WHO and FAO. Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food. Consultation Annapolis, Maryland, USA: Report of a Joint World Health Organization (WHO)/Food and Agriculture Organization (FAO), 2005; p. 88.
  44. WHO. Guidelines On Situation Analysis For Public Health Pesticide Management. 2005; pp.22.

45. Yarsan E, Tayar M. Veteriner Halk Sağlığı. Bursa: Dora Basım Yayım Dağıtım, 2014; p. 131-2.
46. Yarsan E. Hayvansal Gıdalarda Kalıntı Sorunu. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni 2012; 6: 1-8.

**Sorumlu Yazar:**

Dr. Öğr. Üyesi Harun HIZLISOY  
Erciyes Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Veteriner Halk Sağlığı ABD.  
Kayseri, Türkiye  
Tel: 0505 918 49 44  
E-posta: harunhizlsoy@hotmail.com