

PIYASADA SATIŞA SUNULAN UHT SÜTLERDE ANTİBİYOTİK KALINTILARININ PREMI® TEST İLE ARAŞTIRILMASI

ANTIBIOTIC IN UHT MILK OFFERED FOR SALE IN THE MARKET INVESTIGATION OF REMAINS USING PREMI® TEST

Meryem AKHAN¹ Burcu ÇAKMAK SANCAR² Muhsin ÖZTÜRK³ Özer ERGÜN⁴

Özet

Amaç: Süt hayvancılığında, mikrobiyal enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için çeşitli antibiyotiklerin yaygın kullanılması sütteki veteriner ilaç kalıntılarının potansiyel bir kaynağıdır. Antibiyotikler talimatlara uygun şekilde kullanılmazsa ve uygun arınma süresi beklenilmezse sütte antibiyotik kalıntıları bulunabilir. Antibiyotik kalıntıları, duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine, potansiyel kanserojen etkilere, çeşitli konjenital anomalilere ve normal bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına neden olmaktadır. Antibiyotik kalıntıları çok düşük konsantrasyonlarda dahi sütte starter kültürleri inhibe ederek peynir ve yoğurt üretimi sırasında fermantasyon sürecini uzatıp veya engelleyerek çok miktarda sütün ziyanına neden olabilmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada piyasada geniş çapta satışa sunulan farklı markalara ait toplam 100 adet Ultra High Temperature (UHT) süt numunesinde antibiyotik kalıntılarının varlığı araştırılmıştır. Kalıntı analizleri **Premi®Test** (R-Biopharm, Almanya, No. R3900) ile yapılmıştır.

Bulgular: Analiz bulgularına göre incelenen numunelerin hiçbirinde herhangi bir antibiyotik kalıntısı tespit edilememiştir.

Sonuç: Ülkemizde kayıt dışı üretilip satılan sütlerin varlığı da unutulmamalıdır. Bu sütlerde antibiyotik kalıntıları tespit edilememekte ve bu durum tüketiciler için önemli bir sağlık riski oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, Kalıntı, Mikrobiyal Enfeksiyon, Süt

1 İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye / ORCID IDs: 0000-0001-8065-8635

2 İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye / ORCID IDs: 0000-0002-0737-7009

3 İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, İstanbul, Türkiye / ORCID IDs: 0000-0002-3076-8251

4 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye / ORCID IDs: 0000-0003-1675-7238

Abstract

Objective: In dairy farming, the widespread use of various antibiotics to prevent and treat microbial infections is a potential source of veterinary drug residues in milk. If antibiotics are not used in accordance with the instructions and the appropriate withdrawal period is not followed, antibiotic residues may be present in the milk. Antibiotic residues cause allergic reactions in susceptible individuals, resistance of microorganisms to antibiotics, potential carcinogenic effects, various congenital anomalies, and disruption of intestinal flora. Antibiotic residues inhibit starter cultures in milk, even at very low concentrations, prolonging or preventing the fermentation process during cheese and yoghurt production, thus causing waste of large amounts of milk.

Material and Methods: In this study, the presence of antibiotic residues in a total of 100 Ultra High Temperature (UHT) milk samples belonging to different brands that are widely available in the market were investigated. Residue analyzes were performed with Premi®Test (R-Biopharm, Germany, No. R3900).

Results: According to the findings, no antibiotic residue was detected in any of the samples examined.

Conclusion: However, the existence of unregistered production and sale of milk in our country should not be ignored. Antibiotic residues cannot be detected in unregistered raw milk, and this poses a significant health risk for consumers.

Keywords: Antibiotic, Microbial Infection, Residue, Milk

1. GİRİŞ

Sağlığın iyileştirilmesi ve korunması için yeterli ve dengeli beslenmede süt ve süt ürünleri tüketimi önemli role sahiptir (Pereira, 2014; Küçük ve Yıbar 2019). Süt proteinleri, eksojen aminoasitleri içermesi nedeniyle yüksek biyolojik değerdedir ve biyolojik değeri düşük olan bitkisel proteinlerin yanında tamamlayıcı unsur olarak görev almaktadır (İnal ve Ergün 1996; Tekinşen ve Tekinşen 2005; Akhan vd. 2019). Hayvansal kaynaklı proteinlerin beslenmede önemli görev alması nedeniyle, hayvansal gıdaların üretimini hızlandırmak için çeşitli yöntemlere başvurulmaktadır (Yıldız, 2014; Aydemir ve ark. 2019).

Veteriner hekimlikte, hastalıkların tanısının konulmasında, hastalıkların önlenmesinde, tedavi edilmesinde ve verim arttırmak amacıyla farmakolojik etkiye sahip maddeler kullanılmaktadır (Erol, 2007; Kümmerer, 2008). Bu maddelerin önemli bir grubunu da antimikrobiyal ilaçlar teşkil etmektedir (Yıldız, 2014; Aydemir ve ark. 2019). Antimikrobiyaller, 1950'li yıllardan itibaren hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan veteriner ilaçların temel sınıfını oluşturmaktadır. Bu ilaçların gıda üreten hayvanlarda kullanılmasının ardından ana bileşenleri ve bunların metabolitleri hayvansal ürünlerde birikebilmektedir. Normal veteriner ilaç kullanımı, yeterli diyet incelemesi ve risk analizi ile kabul edilebilir bir düzeyde yönetilebilir ancak bilimsel bilgi eksikliği, veteriner ilaçların gereksiz kullanılmasını ve ekonomik kazanç hedefiyle hareket eden hayvancılık çalışanlarının hayvansal gıdalarda yüksek ilaç kalıntılarının birikmesine yol açabilmektedir (Li et al. 2020). Dünya çapında yapılan incelemeler sonucunda, süt ve süt ürünlerinin kontaminasyonu ile ilgili olarak özellikle çiğ sütte *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Escherichia coli* (*E. coli*) gibi patojen bakterilerin ana sorumluları olduğu tespit edilmiştir (Krishnamoorthy et al. 2021). İlaçlara dirençli enfeksiyonların oluşmasına birçok ekolojik ve evrimsel faktör katkıda bulunmaktadır (Acar and Röstel 2001). Antibiyotik direnci, gıda üreten hayvanlarla ilişkilendirildiğinde daha tehlikeli hale gelmektedir (Founou, Founou, and Essack 2016). Özellikle sığır ve manda gibi büyük geviş getiren hayvanlar, antibiyotik direncinin rezervuarı olarak önemli bir rol oynamaktadır (Sharma et al. 2018). Bu hayvanlarla ilişkilendirilen hastalıkların ana nedenleri arasında *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* gibi, genellikle mastitis olarak adlandırılan hastalıkla ilişkilendirilen bakteriler ve tedavi sonrası süttteki antibiyotik kalıntıları yer almaktadır (Boireau et al. 2018; Hassani et al. 2022).

İnsan nüfusu arttıkça insanların güvenli, besleyici ve sağlıklı gıdalara erişimi giderek zorlaşmaktadır. Bunun nedenlerinden biri, gıda üreten hayvanlarda antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmasıdır. Bu durum et, yumurta ve süt gibi ürünlerde izlenebilir miktarda antibiyotik kalıntılarının bulunmasına neden olmaktadır (Mitchell et al. 2020). Antibiyotiğe karşı direnç geliştirmiş bakterilerin insanlara geçişi, bir dizi sağlık sorununa yol açabilmektedir. Bu sorunlar arasında immün sistem reaksiyonları, alerjik tepkiler, genetik değişiklikler, böbrek ve karaciğer sorunları, kemik iliği toksisitesi ve hatta kansere yol açabilen bazı antibiyotiklerin zararlı etkileri bulunmaktadır (Bacanlı and Başaran 2019). Veteriner ilaç kalıntıları, ilaç uygulanmış hayvanlardan elde edilen et, süt ve yumurta gibi gıdalarda bulunan farmakolojik etkiye sahip etkin madde, taşıyıcı madde veya parçalanma ürünleri ve bunların metabolizma ürünleri olarak tanımlanmaktadır (Erol, 2007). Antibiyotiklerin çiftlik hayvanlarında bilinçli kullanımı, çiftlik hayvanlarının hastalanma ve ölüm oranlarının azalmasına ve gıda zinciri yoluyla insanlara bulaşabilecek zoonozların kontrolüne yardımcı olmaktadır (Baynes vd., 2016; Aydemir vd. 2019). Süt sığırcılığında yaygın olarak kullanılan sülfonamidler, kinolonlar ve lincomycin gibi antibiyotiklerin sütteki maksimum kalıntı limitleri, bu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılmasından kaynaklı sürekli olarak düşürülmektedir (Burke and Adley 2021). Bu sebeple antibiyotik kalıntılarının daha hassas bir şekilde tespit edilebilmesi için acil bir ihtiyaç bulunmaktadır. Bu alanda mikrobiyolojik analizler ve sıvı kromatografi ile birleştirilmiş tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) dahil olmak üzere farklı yöntemler geliştirilmiş ve uygulanmıştır (Koesukwiat, Jayanta, and Leepipatpiboon 2007; Virolainen et al. 2008). Bu teknolojilerle ilgili olarak yerinde analizin uygulanmasını sınırlayan sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunlar arasında uzun süre gereksinimi, yüksek maliyetli ekipmanın varlığı ve karmaşık numune hazırlık işlemleri yer almaktadır. Bu nedenle yerinde kullanım için uygun hassasiyet, hız ve kullanım kolaylığına sahip kapsamlı bir antibiyotik kalıntısı tespit yöntemine büyük bir talep bulunmaktadır.

Süt hayvancılığında, mastitis gibi mikrobiyal enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için sülfonamidler, tetrasiklinler, beta-laktamlar, makrolidler, aminoglikozidler vb. antibiyotiklerin yaygın kullanımı, sütteki veteriner ilaç kalıntılarının potansiyel bir kaynağıdır (Samanidou ve Nisyriou 2008; Rossi vd. 2018). Veteriner ilaç kalıntılarının oluşmasında antibiyotiklerin aşırı, sık kullanımı, yanlış antibiyotik profilaksisi ve zooteknik nedenlerle antibiyotik kullanımı gibi birçok faktör rol oynamaktadır (Sarmah vd. 2006; Spera vd. 2019). Antibiyotikler talimatlara uygun şekilde kullanılmazsa (Weaver, 1992), uygun arınma süresi beklenilmezse sütte antibiyotik kalıntıları bulunabilir (Kebede vd. 2014). Hastalıklı hayvanlarda antibiyotiklerin normal metabolik süreci engellenir, bu durum antibiyotiklerin daha uzun süre depolanmasına ve dokularda daha yüksek miktarda kalmasına neden olarak daha yüksek kalıntı riski oluşturur (Beyene, 2016). Çiftçilerin, sütteki antibiyotik kalıntılarının insan sağlığına etkileri hakkındaki bilgi eksikliği ve yanlış eğitilmeleri de önemli bir olumsuzluktur. (Beyene, 2016). Sütteki antibiyotik kalıntılara maruz kalmada, gelişmekte olan ülkeler, gelişmiş ülkelere göre daha fazla risk altındadır. Yetersiz tespit testleri ve gıdalarda antibiyotik kalıntılarının maksimum kalıntı limitleri dikkate alınarak izlemek için uygun sistemlerin bulunmaması, süt kaynaklı antibiyotik kalıntıları için önemli nedenler olarak sayılabilir (Kebede vd. 2014; Sachi vd. 2019). Antibiyotik kalıntıları, aşırı duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine, DNA ve RNA gibi hücresel elementlerle etkileşime girerek potansiyel kanserojen etkilere, yeni doğan çocuğun gebelik döneminde uzun süreli etkilenmesine bağlı olarak çeşitli konjenital anomalilere ve normal bağırsak florasının bozulmasının potansiyel nedeni olduğu için insan sağlığı açısından risk oluşturmaktadır (Samanidou ve Nisyriou 2008; Beyene, 2016). Mutajenik etki antibiyotik kalıntılarının başka bir tehlikeli etkisidir ve DNA molekülünde mutasyona veya kromozomlarda hasara neden olabilir (Conzuelo vd. 2014). Sütte çok düşük konsantrasyonda dahi antibiyotik kalıntısı bulunması süt endüstrisinde kullanılan starter kültürleri inhibe ederek peynir ve yoğurt üretimi sırasında fermantasyon sürecini uzatır veya engelleyebilir (Beyene, 2016; Kaya, 2018). Bu nedenlerle sütte antibiyotik kalıntılarının analizi gıda güvenliğinin sağlanmasında kilit rol oynamaktadır (Samanidou ve Nisyriou 2008).

Bu çalışmada, piyasada geniş çapta satışa sunulan farklı marka UHT sütlerdeki antibiyotik kalıntılarının varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada piyasada geniş çapta satışa sunulan farklı markalara ait toplam 100 adet Ultra High Temperature (UHT) sütte antibiyotik kalıntısı varlığı araştırılmıştır.

Orijinal ambalajlı numunelerin antibiyotik kalıntıları yönünden analizleri AOAC (Association of Official Analytical Chemists, Lisans no: 060601) ve AFNOR (French Association for Normalisation, No: DSM28/1-06-06) onaylı Premi®Test (R-Biopharm, Almanya, No. R3900) ile Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan onaylı ve akredite bir gıda analiz laboratuvarında yapılmıştır.

2.1. Premi®Test'in çalışma prensibi: Premi®Test çeşitli hayvansal gıda maddelerinde antibiyotik kalıntılarının tespiti için kullanılmaktadır. Premi®Test'in çalışma prensibi, birçok antibiyotik ve sülfür bileşiklerine karşı duyarlı, sporlu, termofilik bir bakteri olan *Bacillus stearothermophilus*'un üremesinin engellenmesine dayanmaktadır. Standart sayıda *Bacillus stearothermophilus* sporu ve ihtiyacı olan besinler Premi®Test'in ampül agarlarında bulunmaktadır. Test ampülleri 64°C'ye kadar ısıtıldığında *Bacillus stearothermophilus* sporları filizlenir. Filizlenmiş sporlar, ortamda inhibitör madde bulunmadığında gelişir ve asit üretirler. Bakteriyal gelişim nedeniyle test ampulündeki mor renkli agarın rengi sarıya dönüşür. Ortamda antimikrobiyal bileşikler (β -laktamlar, Sefalosporinler, Makrolidler, Tetrasiklinler, Sülfonamidler, Aminoglikozitler, Kinolonlar, Amfenikoller) yeterli miktarda (tespit limitinin üzerinde) bulunduğunda sporlar filizlenemediği için mor renkli agarda herhangi bir renk değişimi oluşmaz. Premi®Test, maksimum kalıntı limitine eşdeğer bir tespit sınırına sahiptir.

2.2. Premi®Test analiz yöntemi: Süt numunesinden pipetle 100 µl alınarak, yavaş yavaş Premi® Test (R-Biopharm Almanya) ampul agar üzerine, agar deforme edilmeden aktarılır. Ampul agarlar ön difüzyon için oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra iki kez demineralize suyla yıkanarak süt testten dikkatlice uzaklaştırılır. Test ampulünün üzeri folyo ile kapatılır. Test ampülü 64.0 °C'ye ayarlanıp önceden ısıtılan blok ısıtıcıda 3 saat süreyle inkübe edilir. Renk değişimi olup olmasına göre sonuçlar değerlendirilir.

3. BULGULAR

Farklı markalara ait 100 adet UHT süt örneğinin 100 adedinde de (%100) analiz sonuçları negatiftir, antibiyotik kalıntısı tespit edilmemiştir. Tablo 1'de bilinen ve yerel firmalara (diğer olarak belirtilen) ait UHT süt örneklerindeki negatif numune sayıları belirtilmiştir.

Tablo 1. UHT sütlerde firmalara göre antibiyotik kalıntısı bulguları

Numune çeşidi	Firma	Numune Sayısı	Negatif Numune		Pozitif Numune	
			sayısı	oranı(%)	sayısı	oranı(%)
UHT Süt	A	15	15	%15	-	-
	B	22	22	%22	-	-
	C	20	20	%20	-	-
	D	15	15	%15	-	-
	E	19	19	%19	-	-
	Diğer	9	9	%9	-	-
	Toplam	100	100	%100	-	-

4. TARTIŞMA

Birçok amaçla kullanılan antibakteriyal ilaçlar hayvansal gıdalarda kalıntılara neden olmakta, hem insan sağlığını olumsuz yönde etkilemekte hem ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Özdemir ve Traş 2018). Bu nedenle farklı gıdalarda bulunan antibiyotik kalıntıları ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Birden çok araştırma, çiğ süt ve çiğ süttten üretilen süt ürünleri gibi gıda maddelerinin gıda güvenliği açısından endişe verici antibiyotiklere dirençli patojenlerin ana kaynakları olabileceğini göstermektedir (Tadesse et al. 2018). Gelişmekte olan ülkelerde zayıf gıda işleme uygulamaları, eksik gıda güvenliği düzenlemeleri, düşük hijyen standartları, yetersiz finansal kaynaklar gıda güvenliği alanına yatırım yapma konusunda düşük düzeyde düzenleme sistemleri ve gıda işleyicilerinin yetersiz eğitimi gibi sorunlar nedeniyle yaygın bir şekilde sorunlar yaşanmaktadır (Obaidat and Stringer 2019).

Sütteki antibiyotik kalıntısı ilk olarak 60'lı yıllarda tespit edilmiştir (Siddique vd. 1965). 2000 yılından 2009'a kadar yayınlanan literatür sayısı 81 (% 36,16), devam eden on yılda yapılan araştırma çalışmalarından %47.77'sinin (sayı olarak 107) sütteki antibiyotik kalıntıları ile ilgili olması, artan endişeyi ve tespit ile ilgili artan eğilimleri açıkça göstermektedir (Sachi vd. 2019). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 120 çiğ süt ve 120 pastörize süttten oluşan toplam 240 adet örnekte ampisilin, amoksisilin, danofloksasin, enrofloksasin, eritromisin, florfenikol ve kloksasilin kalıntı analizi yapılmış, 1 pastörize süt örneğinde 300 ug/L miktarında ampisilin kalıntısına rastlanmıştır (Karaçal, 2004). Zheng ve ark. (2013) yaptığı çalışmada 199 çiğ süt numunesi beta-laktamlar, tetrasiklinler, sülfonamidler ve kinolonların varlığını tespit için analiz yapılmış, bu sütler Çin'in 10 ilindeki süt toplama tanklarından temin edilmiştir. Örneklerin analiz sonuçlarına göre % 0,5, %47,2 ve % 20,1'i sırasıyla beta-laktamlar, kinolonlar ve sülfonamidler için pozitif tespit edilmiştir. Örneklerin hiçbirinde tetrasiklinler tespit edilememiştir. Beta-laktamlar için bir (% 0,5) numune, maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde bulunmuştur. Seğmenoğlu'nun (2014) yaptığı çalışmada 289 adet süt örneğinde makrolit grubu antibiyotiklere rastlanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada Afyonkarahisar bölgesinden toplanan 80 çiğ süt örneğinde beta-laktam antibiyotik kalıntı varlığı araştırılmış, yapılan analizler sonucunda 38 örneğin beta-laktam grubu antibiyotik kalıntısı içermediği, 35 örneğin değişen konsantrasyonlarda ve bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı limitleri içerisinde ve 7 numunenin ise maksimum kalıntı limitinin üzerinde beta-laktam antibiyotik kalıntısı içerdiği tespit edilmiştir (Aycan, 2016). Olatoye ve ark. (2016) yaptığı çalışmada, Nijerya'nın Oyo Eyaletindeki Fulani sığır sürülerinden alınan süt ve süt ürünlerindeki antibiyotik kalıntısı kontaminasyonu ve Penisilin-G düzeyi araştırılmıştır. 328 taze süt, 180 yerel peynir (wara) ve 90 fermente süt (nono) numunesinde antibiyotik kalıntılarının varlığı Premi®Test kiti (R-Biopharm AG, Almanya) kullanılarak belirlenmiştir. Penisilin-G kalıntısı yüksek performanslı sıvı kromatografi analizi ile tespit edilmiştir. Antibiyotik kalıntıları sırasıyla taze sütte % 40.8, yerel peynirde % 24.4 ve fermente sütte % 62.3 oranlarında tespit edilmiştir. Penisilin-G kalıntısı ise taze sütte % 41,1 yerel peynirde % 40,2 ve fermente sütte % 24,4 konsantrasyonlarında saptanmıştır. Oyo eyaletindeki numunelerin büyük kısmında maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde antibiyotik kalıntısı tespit edilmiştir. Bu durum, süt sığırlarına bilinçsiz antibiyotik verilmesinden kaynaklandığı için antibiyotik üretimini, dağıtımını ve antibiyotik yönetimini kontrol eden düzenlemelerin güçlendirilmesini gerektirmektedir (Manyi-Loh ve ark. 2018). Friedman ve ark. (2007) Güney Carolina'da yaptığı anket çalışmasında çoğu çiftçinin (% 86), hayvanlarda aşırı antibiyotik kullanımının çiftlik çalışanları arasında antibiyotik direncine neden olabileceğinden endişe duymadığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle mandıra çiftçilerinin süt sığırlarında antibiyotiklerin uygun kullanımı konusunda veteriner hekimler ve halk sağlığı uzmanları tarafından eğitilmesi gerekmektedir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada incelenen farklı markalara ait 100 adet UHT süt örneğinde antibiyotik kalıntısı tespit edilmemiştir. Bu durum tüketici sağlığı ve gıda güvenliği açısından memnuniyet vericidir. Bu konuda alınan tedbirlerle bir taraftan insan sağlığı korunurken, bir taraftan da mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi riski azaltılmakta veya ortadan kaldırılmaktadır.

Ülkemizde kayıt dışı üretilip tüketiciye ulaştırılan süt, yumurta gibi hayvansal ürünler de bulunmaktadır. Bu ürünlerin antibiyotik kalıntıları tespit edilememekte ve bu durum tüketici sağlığı açısından risk oluşturmaktadır. Kayıt dışı ürünlerin kayıt altına alınması ve bu konuda toplumsal tüketici bilincinin oluşturulması çok önem taşımaktadır.

Sonuç olarak gerek sütlerde ve gerekse diğer çeşitli gıda maddelerinde antibiyotik kalıntılarının neden olabileceği sorunların engellenebilmesi için ilgili resmi ve özel kurumların yanında ilgili meslek gruplarının ve tüketicilerin topyekûn kesintisiz sorumluluk bilinci içerisinde beraberce çalışmaları gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Acar, J., and B. Röstel. 2001. "Antimicrobial Resistance: An Overview." *Revue scientifique et technique* (International Office of Epizootics) 20(3): 797–810.

Akhan M, Turgay S.İ., Ergün Ö. (2019). Süt ve süt ürünlerinde sık rastlanan hileler. Atasever M, editör. Süt ve Süt Ürünleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. s.201-4.

Aycan, E. (2016). Afyonkarahisar Bölgesinden Toplanan Çiğ Sütlerde Beta-Laktam Grubu Antibiyotik Kalıntı Varlığının Araştırılması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar, Türkiye, 19 s.

Aydemir, M.E., Altun, S.K., Durmaz, H. (2019). Şanlıurfa İlinde Satışa Sunulan Kıymalarda Premi®Test ile Antibiyotik İlaç Kalıntılarının Tespiti. Harran Üniv. Vet. Fak Derg, 8 (2): 128-131

Bacanlı, Merve, and Nurşen Başaran. 2019. "Importance of Antibiotic Residues in Animal Food." *Food and Chemical Toxicology* 125: 462–66.

Beyene T. (2016). Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *J. Vet. Sci. Technol.* 7(1):1–7.

Boireau, Clémence et al. 2018. "Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated from Mastitis in Dairy Cattle in France, 2006–2016." *Journal of Dairy Science* 101(10): 9451–62. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2018-14835>.

Burke, Niamh, and Catherine C. Adley. 2021. "Prevalence of Intramammary Antibiotic Usage in Dairy Farming." *Journal of Dairy Research* 88(2): 176–78.

Conzuelo, F., Ruiz-Valdepeñas Montiel, V., Campuzano, S., Gamella, M., Torrente-Rodríguez, R.M, Reviejo A.J, et al. (2014). Rapid screening of multiple antibiotic residues in milk using disposable amperometric magnetosensors. *Analytica Chimica Acta*, 820:32–8. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.03.005>

Erol, İ., 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Pozitif Matbaacılık Ltd.Şti. Ankara. 299p.

Founou, Luria Leslie, Raspail Carrel Founou, and Sabiha Yusuf Essack. 2016. "Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective." *Frontiers in Microbiology* 7(NOV): 1–19.

Friedman D.B., Kanwat, C.P., Headrick, M.L., Patterson, N.J., Neely, J.C., Smith, L.U. (2007). Importance of prudent antibiotic use on dairy farms in South Carolina: a pilot project on farmers' knowledge, attitudes and practices. *Zoonoses Public Health*, 54 (9-10): 366-75. doi: 10.1111/j.1863-2378.2007.01077.x.

Hassani, Sima et al. 2022. "High Prevalence of Antibiotic Resistance in Pathogenic Foodborne Bacteria Isolated from Bovine Milk." *Scientific Reports* 12(1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07845-6>.

İnal T, Ergün Ö. 1996. Sütün Besin Maddesi Olarak Önemi. *Süt ve Süt Ürünleri Teknolojisi*. 1. Baskı. İstanbul. p.2, 40.

Karaçal, F. (2004). Ankara piyasasında satılan sütlerde bazı antibiyotik kalıntıları. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi*, Ankara, Türkiye, 36,44 s.

Kaya, S. (2018). Hayvansal Gıdalarda İlaç Kalıntıları ve Tüketici Sağlığı. *International Journal of Scientific and Technological Research*, 4(8): 28-37.

Kebede, G., Zenebe, T., Disassa, H., Tolosa, T. (2014). Review on detection of antimicrobial residues in raw bulk milk in dairy farms. *Afr. J. Basic Appl. Sci.*, 6(4):87–97.

Koesukwiwat, Urairat, Siripastry Jayanta, and Natchanun Leepipatpiboon. 2007. "Validation of a Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Multi-Residue Method for the Simultaneous Determination of Sulfonamides, Tetracyclines, and Pyrimethamine in Milk." *Journal of Chromatography A* 1140: 147–56.

Küçük, S.C., Yıbar, A. (2019). Çiğ süt ve pastörize süt tüketiminin halk sağlığı üzerine etkileri. *Food and Health*, 5(3), 197-204.

Krishnamoorthy, Paramanandham et al. 2021. "An Understanding of the Global Status of Major Bacterial Pathogens of Milk Concerning Bovine Mastitis: A Systematic Review and Meta-Analysis (Scientometrics)." *Pathogens* 10(5): 545. <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/5/545/htm> (October 14, 2023).

Kümmerer, K. (2008). *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. 3rd Edn. 75p. doi: 10.1007/978-3-540-74664-5.

Li, Shuling et al. 2020. "Determination of Veterinary Drug Residues in Food of Animal Origin: Sample Preparation Methods and Analytical Techniques." *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 43(17–18): 701–24.

Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., Okoh, A. (2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*, 23 (4): 795. doi: 10.3390 / molecules23040795.

Mitchell, Marisa E.V. et al. 2020. "The Challenges of Investigating Antimicrobial Resistance in Vietnam - What Benefits Does a One Health Approach Offer the Animal and Human Health Sectors?" *BMC Public Health* 20(1): 1–12.

Obaidat, Mohammad M., and Andrew P. Stringer. 2019. "Prevalence, Molecular Characterization, and Antimicrobial Resistance Profiles of *Listeria Monocytogenes*, *Salmonella Enterica*, and *Escherichia Coli* O157:H7 on Dairy Cattle Farms in Jordan." *Journal of Dairy Science* 102(10): 8710–20.

Olatoye, I.O., Daniel, O.F., Ishola, S.A. (2016). Screening of antibiotics and chemical analysis of penicillin residue in fresh milk and traditional dairy products in Oyo state, Nigeria. *Vet. World*, 9(9):948-954. doi: 10.14202/vetworld.2016.948-954.

- Özdemir, Z., Traş, B. (2018). Sütte Antibiyotik Kalıntılarının Belirlenmesinde Kullanılan Hızlı Test Kitleri ve Güvenilirlikleri. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 11(1):48-54.
- Pereira, P.C. (2014). Milk Nutritional Composition and its role in human health. Nutrition, 30: 619-627.
- Rossi, R., Saluti, G., Moretti, S., Diamanti, I., Giusepponi, D., Galarini, R. (2018). Multiclass methods for the analysis of antibiotic residues in milk by liquid chromatography coupled to mass spectrometry: a review. Food additives and contaminants. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 35(2):242–57. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1393107>.
- Sachi, S., Ferdous, J., Sikder, M.H., Hussani, S.M.A.K. (2019). Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, 6(3): 315–332. doi: 10.5455/javar.2019.f350
- Samanidou, V., Nisyriou, S. (2008). Multi-residue methods for confirmatory determination of antibiotics in milk. J Sep Sci, 31(11):2068-90. doi: 10.1002/jssc.200700647.
- Sarmah, A.K., Meyer M.T., Boxall A.B. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. Chemosphere, 65(5):725–59. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.03.026.
- Seğmenoğlu, M.S. (2014). Makrolit Grubu Bazı Antibiyotiklerin Sütte Varlığının Belirlenmesi. AVKAE Derg., 4: 9-13
- Siddique, I.H., Loken, K.I., Hoyt, H.H. (1965). Antibiotic residues in milk transferred from treated to untreated quarters in dairy cattle. J Am Vet Med Assoc. 146:589–93.
- Sharma, Chetan et al. 2018. “Antimicrobial Resistance: Its Surveillance, Impact, and Alternative Management Strategies in Dairy Animals.” Frontiers in Veterinary Science 4(JAN): 1–27.
- Spera, A.M, Esposito, S., Pagliano, P. (2019). Emerging antibiotic resistance: carbapenemase-producing enterobacteria. Bad new bugs, still no new drugs. Infez Med., 27(4):357-364.
- Tadesse, Haftay Abraha et al. 2018. “Antimicrobial Resistance Profile of E. Coli Isolated from Raw Cow Milk and Fresh Fruit Juice in Mekelle, Tigray, Ethiopia.” Veterinary Medicine International 2018.
- Tekinşen O.C., Tekinşen K.K. 2005. Sütün Bileşimi. Süt ve Süt Ürünleri. 1. Baskı. Konya. p.10.
- Weaver L. (1992). Antibiotic residues in milk and meat: perceptions and realities. Vet. Med., 12:1222–8.
- Virolainen, Nina E., Mariël G. Pikkemaat, J. W.Alexander Elferink, and Matti T. Karp. 2008. “Rapid Detection of Tetracyclines and Their 4-Epimer Derivatives from Poultry Meat with Bioluminescent Biosensor Bacteria.” Journal of Agricultural and Food Chemistry 56(23): 11065–70.
- Yıldız, T. 2014. Tavuk Etinde Antibiyotik Kalıntılarının Hplc Yöntemiyle Belirlenmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, Türkiye.
- Zheng, N., Wang, J., Han, R., Xu, X., Zhen, Y., Qu, X., Sun, P., Li, S., Yu, Z. (2013). Occurrence of several main antibiotic residues in raw milk in 10 provinces of China. Food Addit Contam Part B Surveill, 6(2):84-9. doi: 10.1080/19393210.2012.727189