



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAYVANSAL GIDALARDAKİ ANTİBİYOTİK KALINTILARININ
İNCELENMESİ

KHADIJA KARAJA

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY
TEMMUZ - 2023



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAYVANSAL GIDALARDAKİ ANTİBİYOTİK KALINTILARININ
İNCELENMESİ**

KHADIJA KARAJA
ORCID:0000-0003-4020-9346

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Şana SUNGUR
ORCID: 0000-0001-7370-8972

HATAY
TEMMUZ - 2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAYVANSAL GIDALARDAKİ ANTİBİYOTİK KALINTILARININ
İNCELENMESİ**

KHADIJA KARAJA

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Şana SUNGUR danışmanlığında hazırlanan bu tez **03/07/2023** tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **OYBİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr.
Başkan

Doç. Dr.
Üye

Doç. Dr.
Üye

Doç. Dr.
Üye

Doç. Dr.
Üye

Kod No:1447

Doç. Dr. Cengiz KARACA
Enstitü Müdürü

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No:

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

03/07/2023

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

KHADIJA KARAJA

ÖZET

HAYVANSAL GIDALARDAKİ ANTİBİYOTİK KALINTILARININ İNCELENMESİ

Gıda sağlığı ve güvenliği, halk sağlığının korunması son yıllarda üzerinde titizlikle durulan konular arasındadır. Bu bağlamda, hayvansal gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının saptanması ile ilgili gerek yurt dışında, gerekse ülkemizde yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, Hatay bölgesinde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Her bölgede kullanılan antibiyotikler kadar hayvan yetiştiricilerinin bilinç düzeyleri de farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, sıkça tüketilen hayvansal gıdaların antibiyotik kalıntısı içerip içermediklerinin belirlenmesi, içerdikleri miktarların izin verilen maksimum limitlerin üzerinde olup olmadığının saptanması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında, Hatay'da markasız olarak satılan et, tavuk, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde 14 çeşit antibiyotik (ampisilin, amoksisilin, demeklosiklin, doksisiklin, enrofloksasin, klortetrasiklin, novobiosin, oksitetrasiklin, penisilin G, streptomisin, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin, tilosin) kalıntısının varlığı HPLC aracılığıyla incelenmiştir. Toplam antibiyotik konsantrasyonları tavuk eti örneklerinde 0.257 ile 0.891 mg kg⁻¹ arasında, koyun eti örneklerinde 0.357 ile 0.971 mg kg⁻¹ arasında, dana eti örneklerinde 0.077 ile 0.218 mg kg⁻¹ arasında, süt örneklerinde 0.591 ile 1.985 mg L⁻¹ arasında ve yumurta örneklerinde 0.006 ile 1.605 mg kg⁻¹ arasında tespit edilmiştir. İncelenen hayvansal gıda örneklerinin hiç birisinde doksisiklin, novobiosin, streptomisin ve tilosine rastlanmamıştır. İncelenen örneklerin tamamında antibiyotik kalıntıları saptanmıştır. Bu da bazı üreticilerin halen bilinçsiz olduğunu göstermektedir. Özellikle markasız ürünleri satan üreticilerin verilecek eğitimlerle antibiyotik kullanımı ve insan sağlığına etkileri konularında bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

2023, 84 sayfa

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, kalıntı, Hayvansal ürünler, Hatay, HPLC.

ABSTRACT

INVESTIGATION of ANTIBIOTIC RESIDUES in ANIMAL FOODS

Food health and safety and the protection of public health are among the issues that have been meticulously focused on in recent years. In this context, there are studies both abroad and in our country on the detection of antibiotic residues in animal foods. However, there are no studies conducted in the Hatay region. The level of awareness of animal breeders may differ as well as the antibiotics used in each region. For this reason, it is of great importance to determine whether frequently consumed animal foods contain antibiotic residues and whether the amounts they contain are above the maximum allowable limits. Within the scope of this study, the presence of 14 types of antibiotic residues (ampicillin, amoxicillin, demeclocycline, doxycycline, enrofloxacin, chlortetracycline, novobiocin, oxytetracycline, penicillin G, streptomycin, sulfadimethoxine, sulfamethazine, tetracycline, tylosin) in animal products such as meat, chicken, milk and eggs sold unbranded in Hatay was investigated by HPLC. Total antibiotic concentrations were between 0.257 and 0.891 mg kg⁻¹ in chicken meat samples, between 0.357 and 0.971 mg kg⁻¹ in sheep meat samples, between 0.077 and 0.218 mg kg⁻¹ in calf meat samples, between 0.591 and 1.985 mg L⁻¹ in milk samples and between 0.006 and 1.605 mg kg⁻¹ in egg samples. Doxycycline, novobiocin, streptomycin and tylosin were not found in any of the examined animal food samples. Antibiotic residues were detected in all of the samples examined. This shows that some manufacturers are still unconscious. In particular, manufacturers selling non-branded products should be made aware of the use of antibiotics and their effects on human health through training.

2023, 84 pages

Keywords: Antibiotic, residue, Animal products, Hatay, HPLC.

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans çalışma sürecinde bana her türlü yol gösterici olan, bilgilerini benimle paylaşan, olumlu tavrıyla beni cesaretlendiren ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli Danışman Hocam Prof. Dr. **Şana SUNGUR**'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında tüm bölüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanlığı'na ve HMKÜ FBE Enstitüsü Müdürlüğü çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tüm hayatım boyunca benim yanımda olan, aldığım kararları her zaman destekleyen, sadece bu çalışma sürecinde değil tüm hayatım boyunca bana güvenen, cesaretlendiren ve bana hep moral veren canım annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Antibiyotikler	1
1.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	1
1.2.1. Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması	2
1.2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması.....	2
1.2.3. Antibiyotiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	3
1.3. Antibiyotiklerin Kullanım Alanları	4
1.3.1. İnsanlarda Antibiyotik Kullanımı.....	4
1.3.2. Hayvanlarda Antibiyotik Kullanımı	5
1.3.3. Su Kültürü Çalışmalarında Antibiyotik Kullanımı.....	5
1.3.4. Bitki Tarımında Antibiyotik Kullanımı	5
1.4. Antibiyotik Kalıntısı ve Sağlık Üzerine Etkileri	6
1.5. Antibiyotik Direnci.....	7
1.6. Mevzuat	9
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	47
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	52
3.1. Materyal.....	52
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	52
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	53
3.2. Yöntem	53
3.1.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Çözeltiler.....	53
3.1.4. Hayvansal Gıda Örneklerinin Temini.....	54
3.1.5. Tavuk ve Et Örneklerinin Analize Hazırlanması	54
3.1.6. Süt Örneklerinin Analize Hazırlanması.....	55
3.1.7. Yumurta Örneklerinin Analize Hazırlanması.....	55
3.1.8. Kalibrasyon Doğrularının Oluşturulması	55
3.1.9. Gözlenebilme Sınırı (LOD), Belirlenebilme Sınırının (LOQ) ve Geri Kazanım Yüzdesinin Belirlenmesi.....	56
3.1.10. HPLC Analizi.....	56
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	58
4.1. İncelenen Antibiyotiklere Ait Kalibrasyon Doğruları	58
4.2. İncelenen Antibiyotiklerin LOD, LOQ Değerleri ve Alıkonma Süreleri.....	65
4.3. Hayvansal Gıda Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları	67
4.4. Elde Edilen Değerlerin Literatürdeki Verilerle Karşılaştırılması.....	76
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	78
KAYNAKLAR	81
ÖZGEÇMİŞ	84

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. İzinli Maddeler	10
Çizelge 3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler	52
Çizelge 3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar	53
Çizelge 3.3. Gradient Elüsyon Programı.....	57
Çizelge 4.1. İncelenen antibiyotiklere ait LOD, LOQ ve alıkonma süreleri	66
Çizelge 4.2. Tavuk Eti Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)	68
Çizelge 4.3. Koyun Eti Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)	69
Çizelge 4.4. Dana Eti Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm) .	70
Çizelge 4.5. Süt Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)	71
Çizelge 4.6. Yumurta Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm) .	72
Çizelge 4.7. İncelenen örneklerde saptanan antibiyotik miktarlarının literatürdeki değerlerle karşılaştırılması	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Ampisiline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	58
Şekil 4.2. Ampisiline ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	58
Şekil 4.3. Amoksisiline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği.....	59
Şekil 4.4. Demeklosikline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği.....	59
Şekil 4.5. Demeklosikline ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği.....	60
Şekil 4.6. Enrofloksasine ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	60
Şekil 4.7. Klortetrasikline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	61
Şekil 4.8. Oksitetrasikline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği.....	61
Şekil 4.9. Oksitetrasikline ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği.....	62
Şekil 4.10. Penisilin G potasyum tuzuna ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	62
Şekil 4.11. Sülfadimetoksine ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği ..	63
Şekil 4.12. Sülfadimetoksine ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	63
Şekil 4.13. Sülfametazine ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	64
Şekil 4.14. Sülfametazine ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	64
Şekil 4.15. Tetrasikline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği	65
Şekil 4.16. Antibiyotiklere ait pikler.....	66
Şekil 4.17. Tavuk Eti Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri	73
Şekil 4.18. Koyun Eti Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri.....	73
Şekil 4.19. Dana Eti Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri	74
Şekil 4.20. Süt Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri.....	74
Şekil 4.21. Yumurta Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri	75

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Derece Celsius
Ha	: Hektar
µg	: mikrogram
mg	: miligram
g	: gram
kg	: kilogram
mL	: mililitre
µm	: mikrometre
min	: Dakika
ppm	: part per million (milyon birimde bir birim)
rpm	: rotation per minute (dakikadaki dönme sayısı)

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FAO	: Food and Agriculture Organization of the United Nations
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ

1.1. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin hikâyesi 1928'de İngiliz Alexander Fleming'in küfü keşfetmesiyle başlamıştır. Zararlı bakterileri öldürme kabiliyetini fark etmiş, yaptığı deneylerle küfün zararlı bakterilerden kurtulmaya yardımcı olan ve insanlara zarar vermeyen bir madde ürettiği sonucuna varmış ve buna, küften çıkarılan madde anlamına gelen penisilin adını vermiştir.

Antibiyotik terimi, Yunanca “anti (karşı)” ve “bios (yaşam)” sözcüklerinden türetilmiştir. Yine sözlüklerdeki tanımlamasıyla ‘bitkilerde, özellikle küf mantarlarında bulunan ya da yapay olarak üretilen, bakteri ve diğer mikroorganizmaların gelişimini durduran ya da onları yok eden maddelerin ortak adıdır’ (Aktuğlu, 1997; Tunçtan ve Buharalıoğlu, 2005; Türkoğlu, 2008).

Antibiyotikler, bakterileri öldürmek veya büyümelerini durdurmak için kullanılan, ancak virüsler üzerinde hiçbir etkisi olmayan ilaçlardır. Sınırlı sayıda bakteri türüyle savaşmak için geliştirilenlere "dar spektrumlu antibiyotikler" ve birçok bakteri türüyle savaşanlara "geniş spektrumlu antibiyotikler" denir. Dar spektrumlu antibiyotikler, yararlı bakterileri yok etmedikleri için, tedavilerde kullanılabilecek en uygun antibiyotiklerdir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin en önemli dezavantajı, hastalığa neden olmayan ve hatta faydalı olan bakterileri de yok etmeleridir.

1.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikler birçok kritere göre gruplandırılabilir. Günümüzde en yaygın bilimsel sınıflandırma aşağıda belirtildiği gibi etki güçlerine, etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırmadır.

- ✓ Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması
- ✓ Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması
- ✓ Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

1.2.1. Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması

Antibiyotikler mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre; bakteriyostatikler ve bakterisidler olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Bakteriyostatikler: Bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini durdurabilirler ve böylelikle vücudun savunma mekanizmaları tarafından bakterilerin kolaylıkla yok edilmesine neden olurlar. Bakteriyostatik etkiye sahip olan antibiyotiklere, tetrasiklinler, makrolidler ve sülfonamidler örnek olarak verilebilir.

Bakterisidler: Bakteri hücrelerinin ölmesine neden olurlar. Bakteriyostatik etkiye sahip olan antibiyotiklere beta laktamlar, polipeptidler, aminoglikozidler ve florokinolonlar örnek olarak verilebilir (Topal ve ark., 2015).

1.2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre; bakteri hücre duvarı sentezini engelleyenler, sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirenler, nükleik asit sentezini önleyenler, ribozomlardaki protein sentezini engelleyenler ve ara metabolizmayı bozanlar olmak üzere beş gruba ayrılırlar.

Bakteri hücre duvarı sentezini engelleyenler: Bakteriler gerçek bir çekirdeğe sahip olmadıkları için, dış ortamdan hücre duvarı aracılığıyla korunurlar. Bu duvar hücre içi basıncına direnç göstererek hücrenin şeklini korur. Hücre duvarı sentezi engellendiğinde bakteri şişmeye başlar ve bir süre sonra iç basınca dayanamayarak yırtılır. Bu tür antibiyotiklere beta laktamlar, ristosetin, basitrasin, siklosein ve teikoplanin örnek olarak verilebilir. İnsanlarda hücre duvarı bulunmadığı için herhangi bir sorun yaşanmaz (Aydın, 2005; Topal ve ark., 2015).

Sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirenler: Sitoplazmik zarın yapısı bozulduğunda yaşamsal elektrolitler dışarı çıkar ve sonuç olarak da hücrenin iç dengesi bozulur. İnsan hücrelerinin sitoplazmik zarları da bakteri ve mantarlarınkine benzemektedir. Bu nedenle sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştiren antibiyotikler uzun süre kullanıldıklarında insanlarda da toksik etkilere neden olurlar. Bu tür antibiyotiklere polimiksinler, nistatin, gramisidin, kandisein ve amfoterisin B örnek olarak verilebilir (Aydın, 2005; Topal ve ark., 2015).

Nükleik asit sentezini önleyenler: DNA dolayısıyla RNA sentezini bozarlar. İnsanların DNA ve RNA sentezinde kullanılan enzimler farklı olduğu için bu tür antibiyotikleri kullanmaları bir sıkıntı oluşturmaz. Florokinolonlar, metronidazol, rifamisinler, nalidiksik asit, bleomisin, mitomisinler, aktinomisetler ve asiklovir bu gruptaki antibiyotiklere örnek olarak verilebilir (Aydın, 2005; Topal ve ark., 2015).

Ribozomlardaki protein sentezini engelleyenler: m-RNA'yı bozarlar. İnsan ribozomlarının yapısı bakterilerinkinden farklı olduğu için bu tür antibiyotikleri kullanmaları bir sıkıntı oluşturmaz. Bu tür antibiyotiklere tetrasiklinler, makrolidler, aminoglikozidler, linkozamidler ve amfenikoller örnek olarak verilebilir (Aydın, 2005; Topal ve ark., 2015).

Ara metabolizmayı bozanlar: Folik asit gibi bakteriler için gerekli olan bazı maddelerin sentezini engellerler. Bu gruptaki antibiyotiklere sülfonamidler, sülfonlar, kinolonlar, trimetoprim, ve izoniazid örnek olarak gösterilebilir (Aydın, 2005; Topal ve ark., 2015).

1.2.3. Antibiyotiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Kimyasal yapılarına göre antibiyotikler; beta laktamlar, tetrasiklinler, aminoglikozidler, sülfonamidler, makrolidler, kinolonlar, linkozamidler ve glikopeptidler olarak sınıflandırılırlar.

Beta laktamlar: Yapılarında beta laktam halkası bulunur. Bakteri hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotiklerdendir. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler bu grubun en önemli üyeleridir.

Tetrasiklinler: Tetrasiklik naftasen karboksamid yapısına sahiptirler. Ribozomlardaki protein sentezini engelleyen antibiyotiklerdendir. Bu gruptaki antibiyotiklere oksitetrasiklin, tetrasiklin, klortetrasiklin, demoklosiklin, metasiklin ve doksisisiklin örnek olarak verilebilir.

Aminoglikozidler: Glikozid bağları ile birbirlerine bağlanmış iki ya da daha fazla sayıda amino şekerlerden oluşmuş bir antibiyotik grubudur. Ribozomlardaki protein sentezini engelleyen antibiyotiklerdendir. Neomisin, tobramisin, gentamisin, sisomisin, netilmisin, arbekasin, izepamisin ve amikasin bu grubun en önemli üyeleridir.

Sülfonamidler: Paraamino-benzen sulfanilamid kimyasal yapısındadırlar. Folik asit sentezini inhibe ederler. Başlıca sülfonamidler sulfadiazine, sulfamethazine, sulfamerazin, sulfosomidine, sulfisoxale, sulfocetomide ve sulfamethoxazoldür.

Makrolidler: Makrosiklik lakton halkası içerirler. Ribozomlardaki protein sentezini engelleyen antibiyotiklerdendir. Eritromisin, karbomisin, lökomisin, spiramisin, tiamulin, tilmikosin ve tylosin başlıca makrolidlerdendir.

Kinolonlar: Piridin-beta karboksilik asitler ve kinolon karboksilik asitler olarak da bilinen tamamen sentetik bir antibiyotik grubudur. Nükleik asit sentezini önleyen antibiyotiklerdendir. Rosoxacin, enoksasin, tosufloksasin, gemifloksasin ve besifloksasin kinolon tipi antibiyotiklere örnek olarak verilebilir.

Linkozamidler: Kimyasal açıdan makrolidlere benzerler. Makrolidler gibi ribozomlardaki protein sentezini engelleyen antibiyotiklerdendir. Linkomisin ve klindamisin grubun en önemli üyeleridir.

Glikopeptidler: Yapılarında N-asetil-D-glikozamin ve D-mannozlu aminoasit zincirleri bulunur. Bakteri hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotiklerdendir. Vankomisin ve teikoplanin örnek olarak verilebilir (Burç, 2020; Yünli, 2020).

1.3. Antibiyotiklerin Kullanım Alanları

1.3.1. İnsanlarda Antibiyotik Kullanımı

Bakteriyel kaynaklı hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Antibiyotikler, insanlarda en çok kullanılan ilaçlar içerisinde üçüncü sırada yer almaktadır. Tüm dünya genelinde son on yılda antibiyotik kullanımında %36'lık bir artış yaşanmıştır. Kullanılan antibiyotiklerin %75'i solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yapılan araştırmalar en fazla yanlış kullanımın da bu alanda gerçekleştiğini göstermektedir. Çünkü grip, soğuk algınlığı, nezle gibi birçok solunum yolu hastalığı viral kaynaklı olup, antibiyotikler bu tür hastalıklara etki edememektedir. Birçok ülkede en çok kullanılan antibiyotikler arasında penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler gibi beta laktam grubu antibiyotikler gelmektedir. Ayrıca, sentetik penisilinler, makrolidler ve tetrasiklinler de yaygın olarak kullanılmaktadır (Topal ve ark., 2015).

1.3.2. Hayvanlarda Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotikler insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da öncelikle bakteriyel kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedaviler, hayvanlarda gelişen hastalıkların insanlara yayılmasını önlemek ve sağlıklı gıda temin edebilmek adına büyük önem taşımaktadır. Çeşitli bölgelerden hayvanlar toplandığında antibiyotikler profilaktik (önleyici tedavi) amaçla da kullanılmaktadır.

Önceleri hem hayvanların büyümesini hızlandırmak hem de yemden yararlanma miktarlarını arttırmak amacıyla da antibiyotikler kullanılmaktaydı. Hayvanlar için kullanılan antibiyotiklerin üçte biri bu amaçla kullanılmaya başlamıştı. Gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek amacıyla 2006 yılında Amerika'da, Avrupa Birliği ülkelerinde ve Türkiye'de bu amaçlar için antibiyotik kullanımı yasaklanmıştır (Şahal, 2012).

Hayvanlarda en çok kullanılan antibiyotikler; penisilinler ve sefalosporinler gibi β -laktam türleri, tetrasiklin grubu, sulfonamidler, makrolidler, linkozamidler, kinolonlar ve glikopeptidlerdir (Chafer ve ark., 2010).

1.3.3. Su Kültürü Çalışmalarında Antibiyotik Kullanımı

Her ne kadar su kültürü çalışmaları, balıkları, kabukluları, yumuşakçaları ve sucul bitkileri kapsasa da en fazla antibiyotik balık üretme çiftliklerinde kullanılmaktadır. Diğer hayvanlarda olduğu gibi, balıklarda da antibiyotikler bakteriyel kaynaklı hastalıkların tedavisinde ve profilaktik amaçlı olarak kullanılmaktadır. En çok kullanılan antibiyotikler oksitetrasiklin, premiks, florfenikol, eritromisin, sarafloksasin, sulfonamidler, ormetoprim ve trimetoprimdir (Topal ve ark., 2015).

1.3.4. Bitki Tarımında Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotikler meyve ve sebzeler başta olmak üzere çok çeşitli bitkileri bakteriyel hastalıklardan korumak amacıyla uzun yıllardan beri tarım alanında da kullanılmaktadır. Bu alanda en fazla kullanılan antibiyotikler oksitetrasiklin, streptomisindir, kasugamisin, gentamisin ve oksolinik asittir. En fazla antibiyotik elma ve armut meyvelerinde ateş yanıklığı (yaprakların kahverengi siyaha dönmesi) adı verilen

bakteriyel hastalıkla mücadelede kullanılmaktadır. Narenciyelerde yeşillenme (olgunlaştığı halde yeşil renkte kalma), domates, kırmızıbiber, patates ve karnabaharda beneklenme, lahanada siyahlanma, fasulyelerde hale yanıklığı (sarımsı yeşil haleler ile çevrili kahverengi lekelerin oluşması) hastalıklarını gidermek amacıyla da antibiyotikler sıkça kullanılmaktadır (Haynes ve ark., 2020).

1.4. Antibiyotik Kalıntısı ve Sağlık Üzerine Etkileri

Antibiyotik kalıntıları, antibiyotiklerin uygulanmasından sonra hayvansal ürünlerin yenilebilir herhangi bir kısmında eser miktarlarda bulunan metabolitlerdir (Menkem ve ark., 2019). Sağlık üzerine etkileri basit alerjik reaksiyonlardan başlayarak, zehirlenmelere, doku ve organ hasarlarına hatta ölüme kadar gidebilmektedir. Başta penisilin olmak üzere beta-laktam grubu antibiyotiklerin çok düşük dozları bile duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler alerjik reaksiyonlara, deri döküntülerine, fototoksik dermatite (güneş gören yerlerde gelişen reaksiyon sonucu güneş yanığına benzeyen leke oluşumu) yol açabilmektedir (Bacanlı ve Başaran, 2019). Streptomisin başta olmak üzere aminoglikozidler daha fazla kritik yan etkilere sahip olup, deri döküntüleri ve ateşin yanı sıra iç kulağa etki ederek denge kayıplarına neden olabilmektedir. Sülfonamid grubu antibiyotikler de deri döküntüleri, eklem ağrıları, ateş, konjonktivit (gözde iltihaplanma) ve bronkospazma (solunumu sağlayan hava yollarının daralması) sebep olabilmektedir (Kılıç, 2017).

Tetrasiklin grubu antibiyotiklere kronik maruziyette kan değerlerinde değişiklikler, diş, kemik gibi kalsiyumca zengin yapılarda hasar ve astım atakları görülebilmektedir. Makrolid grubu antibiyotiklere kronik maruziyette üreme bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (Menkem ve ark., 2019). Enrofloksasin ve siprofloksasinin üzerinde yapılan çalışmalar genotoksik etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür. Ancak az sayıda donör üzerinde çalışıldığı için henüz netlik kazanmamıştır (Gorla ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar sonucunda kloramfenikolün potansiyel olarak kanserojen olduğu bulunmuştur. Bu da onu gıda üreten herhangi bir hayvanda kullanım için kabul edilemez bir madde haline getirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupa Birliği ülkelerinde gıda üretiminde kullanımını tamamen yasaklamıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalardan kloramfenikolün insanlar için kanserojen ve genotoksik olduğu tahmin edilmektedir. Kan, böbrek ve karaciğer için

zehirlidir. Kloramfenikole tekrarlanan veya uzun süreli maruz kalma, hedef organ hasarına ve kemik iliği toksisitesine yol açabilmektedir. Kloramfenikolün en ciddi etkisi, idiyosinkratik (nadir, öngörülemeyen ve dozla ilgisi olmayan) ve genellikle ölümcül olan ve kalıntılar tarafından tetiklenebilen aplastik anemi (kemik iliğinin yeterince yeni hücre üretememesi)dir (Payne ve ark., 1999). Ampisiline uzun süre maruz kalma sonucunda tekrarlayan kolestatik hepatit, alerjik reaksiyonlar, astım krizi, eksfoliyatif dermatit (cildin kuruyup pul pul dökülmesi), anemi, trombositopeni (kanda trombosit sayısının düşüklüğü) ve lökopeni (beyaz kan hücrelerinin eksikliği) oluşabilmektedir (Köklü ve ark., 2003).

1.5. Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, herhangi bir antibiyotiğin normal tedavi dozlarında kullanıldığında dirençli bakterileri öldürememesi veya büyümesini engelleyememesi olarak ifade edilmektedir (Scott, 2005). Her yıl 700 bin kişinin antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği, yeni ve etkili antibiyotikler geliştirilip direnç gelişiminin önüne geçilemezse 2050 yılında 10 milyon kişinin antibiyotik direnci nedeniyle öleceği bildirilmektedir (Şahin ve ark., 2017). Antibiyotik direnci günümüzde küresel bir halk sağlığı problemi haline dönüşmüştür. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, antibiyotik direncini "dünyanın en acil sağlık sorunlarından biri" olarak tanımlamıştır. Çünkü antibiyotiklere dirençli bakteri sayısı son on yılda büyük bir artış göstermiştir (Menkem ve ark., 2019).

Dirençli bakterilerin oluşumunda rol oynayan birçok faktör vardır. Antibiyotiklerin gereksiz yerde, yanlış dozda, yanlış zamanda kullanılması ve yanlış seçim yapılması bu faktörlerin en başında gelmektedir (Davey ve ark., 2002). Eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde rastgele antibiyotik kullanımı ve reçetesiz antibiyotik satışı çok yaygındır. Düşük dozlar etkili olmamakla birlikte dirençli mutantların oluşumuna neden olmaktadır (Bamaga ve diğerleri, 2002). Hem hayvanlarda hem de insanlarda çok çeşitli antibiyotikler kullanıldığından, hayvanlardan alınan antibiyotik dirençli bakterilerin gıda yoluyla insanlara geçmesi de muhtemeldir (Hao ve ark., 2016).

Antibiyotikler genellikle suda çözünür olduğundan, kullanımdan sonra metabolize olmayan kısımlar, kanalizasyon sistemleri veya çiftliklerden, mezbahalardan ve düzenli

depolama alanlarından gelen atık sular yoluyla su ortamına girmektedir (Costanzo ve ark., 2005). Antibiyotiklerin kullanımı, insan ve hayvan popülasyonlarında mikrobiyal hastalıklara karşı tedavi ve koruyucu amaçlarla sınırlı değildir. Ayrıca dezenfektan, antiseptik ve hijyen preparatlarının üretiminde de yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca birçok ülkede yasaklara rağmen besi hayvanlarında büyümeyi desteklemek için antibiyotikler kullanılmaktadır (Burman & Olsson-Liljequist, 2001). Su ürünleri yetiştiriciliğinde de benzer bir uygulama söz konusudur. Hastalığı tedavi etmenin yanı sıra, balıklarda büyümeyi teşvik etmek için sıklıkla antibiyotikler kullanılmaktadır (Zou ve diğerleri, 2011). Ancak antibiyotiklerin "her derde deva" olduğu inancıyla tıp, veterinerlik, balık yetiştiriciliği ve temizlik sektörünün her dalında aşırı ve bilinçsiz kullanımı, patojenik ve kommensal mikroorganizmaların antibiyotikli ortamlara uyum sağlamalarına neden olmuştur. Tüm türlere ait bakteri, protozoa ve parazitler, sürekli olarak evrimsel gelişimlerini yenileyerek ve kendilerine özgü birkaç etkili direnç mekanizması geliştirerek, insanların yarattığı bu yeni ortamda yaşamayı ve üremeyi başarmışlardır (Michael ve ark., 2014). Antibiyotiklerin kanalizasyon suyunda uzun süreler, düşük konsantrasyonlarda bile bulunması, antibiyotiklere dirençli bakterilerin oluşumuna yol açmaktadır (Gullberg ve diğerleri, 2011). Bu bakteriler antibiyotiklere maruz kaldıklarında, genetik bir mutasyon yoluyla veya başka bir bakteriden direnç genleri alarak hızla adapte olmakta ve sonuçta hayatta kalmaktadır (Rivera-Jaimes ve ark., 2018).

Organizma ile bakteri hücresi arasındaki reaksiyon üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşebilmektedir. Birincisinde, organizma antibiyotikleri parçalayacak veya etkisiz hale getirecek kodlayıcı enzimler üretmekte, ikincisinde bakteriler antibiyotikleri dışa atım pompaları ile uzaklaştırabilmekte ve üçüncüsünde de bakteriler metabolik yolu ya da enzimin hedef bölgesini değiştirecek genler elde edebilmektedir. Doğa, bakteriler arasında gen transferi için farklı sistemler (konjugasyon, transformasyon, transdüksiyon ve transpozisyon) geliştirmiştir ve bu mekanizmaların dirençli genlerin oluşumunda etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Dirençli bakteriler patojenik olabilmekte ve direnç genlerini patojenik bakterilere aktararak olumsuz sağlık etkilerine neden olabilmektedirler. Dirençli patojenlerin insanlara transferi hayvanlarla doğrudan temas yoluyla veya kontamine yiyecek veya su

tüketimi yoluyla gerçekleşmektedir. Ayrıca son zamanlarda hayvanlarda dirençli bakteri prevalansında bir artış söz konusudur. Bu direnç iki şekilde açıklanabilmektedir:

- **Doğal Direnç:** Bakteriler bazı ilaçlara karşı doğal olarak dirençli olabilirler. Bu durum, bakterilerin ilacın etki mekanizmasına uygun hedef bölgelere sahip olmamasından veya ilacın bakterilere girememesinden kaynaklanmaktadır.

- **Kazanılmış Direnç:** Başlangıçta ilaç bakteriler üzerinde etkiliyken, belli bir süre sonra etki etmemeye başlar. Bu da daha önce antibiyotiklere duyarlı olan bakteri popülasyonlarının dirençli hale geldiklerini gösterir. Bu tür direnç, bakteri genomundaki değişikliklerden kaynaklanır. Bakterilerdeki direnç, bir mutasyonla kazanılabilir veya suşlar ve türler arasında gen değişimi gerçekleşebilir (Menkem ve ark., 2019).

1.6. Mevzuat

Gıda olarak tüketilen hayvanlara uygulanan ilaçları kontrol edebilmek amacıyla çalışmalar yapan çok sayıda uluslararası organizasyon bulunmaktadır. Avrupa Birliği hayvansal ürünlerde tespit edilen antibiyotik kalıntılarının kontrolü amacıyla “Council Directive 96/23/EC” yönetmeliğini, maksimum kalıntı limitleri için de “Commission Regulation (EU) No 37/2010” tüzüğünü kullanmaktadır (Yavuz, 2020).

Ülkemizde ise bu limitler Avrupa Birliği ile uyumlu olarak “Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği” ile kontrol altında tutulmaktadır. İzin verilen miktarlar Çizelge 1.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Amoksisilin	Amoksisilin	Gıda elde edilen tüm türler	50 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz Maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			50µg/kg	Böbrek		
			4 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

			50 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz Maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			50 µg/kg	Böbrek		
			4 µg/kg	Süt		
Ampisilin	Ampisilin	Gıda elde edilen tüm türler				

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Apramisin	-----	Sığır,	1000 µg/kg	Kas	Sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz Maddeler/ Antibiyotikler
			1000 µg/kg	Yağ		
			10.000 µg/kg	Karaciğer		
			20.000 µg/kg	Böbrek		
Domuz,						
Tavşan,						
Koyun,						
Tavuk						
					</	

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Avilamisin	Diklorolsoeverninik Asit	Domuz,	50 µg/kg		Yağ için verilen MKL domuz ve kanatlı hayvanlarda deri ve yağın doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz Maddeler/ Antibiyotikler
		Tavşan ,		Kas		
		Kanatlı	100 µg/kg	Yağ		
		hayvanlar	300 µg/kg	Karaciğer	Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	
			200 µg/kg	Böbrek		
Basitrasin	Basitrasin A,	Sığır	100 µg/kg	Süt	-----	Antienfeksiyöz Maddeler/ Antibiyotikler
	Basitrasin B ve	Tavşan	150 µg/kg	Kas		
	Basitrasin C'nin		150 µg/kg	Yağ		
	toplamı		150 µg/kg	Karaciğer		
			150 µg/kg	Böbrek		
		-----	Sığır	Süt dışındaki hedef dokularda MKL gerekmemektedir.	-----	Sadece laktasyondaki ineklerde meme içi kullanım içindir.

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

			50 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz Maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			50 µg/kg	Böbrek		
			4 µg/kg	Süt		
14	Benzilpenisilin	Benzilpenisilin	Gıda elde edilen tüm türler			

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik	Belirleyici	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Aktif Madde	Kalıntı		Limiti MKL			
Danofloksasin	Danofloksasin	Sığır, koyun, keçi ve kanatlı hayvanlar	200 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100 µg/kg	Yağ		
			400 µg/kg	Karaciğer		
			400 µg/kg	Böbrek		
		Diğer gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	
			50 g/kg	Yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer		
			200 µg/kg	Böbrek		
		Sığır, koyun, keçi	30 µg/kg	Süt		
		Difloksasin	Difloksasin	Sığır, koyun, keçi	400 µg/kg	
100 µg/kg	Yağ					
1400 µg/kg	Karaciğer					

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

	Domuz	800 µg/kg	Böbrek
		400 µg/kg	Kas
		100 µg/kg	Deri ve yağ
		800 µg/kg	Karaciğer
		800 µg/kg	Böbrek
	Kanatlı hayvanlar	300 µg/kg	Kas
		400 µg/kg	Deri ve yağ
		1900 µg/kg	Karaciğer
		600 µg/kg	Böbrek
	Diğer gıda elde edilen tüm türler	300 µg/kg	Kas
		100 µg/kg	Yağ
		800 µg/kg	Karaciğer
		600 µg/kg	Böbrek

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Dihidrostrep-tomisin	Dihidrostreptomisin	Tüm geviş	500 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
		getiren	500 µg/kg	Yağ		
		hayvanlar,	500 µg/kg	Karaciğer		
		domuz,	1000 µg/kg	Böbrek		
		tavşan				
		Tüm geviş	200 µg/kg	Süt		
		getiren				
		hayvanlar				

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Dikloksasilin	Dikloksasilin	Gıda elde edilen tüm türler	300 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300 µg/kg	Yağ	Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen	
			300 µg/kg	Karaciğer	MKL balıkta uygulanmaz.	
			300 µg/kg	Böbrek	Yağ için verilen MKL, domuz ve kanatlı	
			30 µg/kg	Süt	hayvanlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	
Doksisiklin	Doksisiklin	Gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300 µg/kg	Yağ	Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen	
			300 µg/kg	Karaciğer	MKL balıkta uygulanmaz.	
			600 µg/kg	Böbrek	Yağ için verilen MKL, domuz ve kanatlı hayvanlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası veya sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Enrofloksasin	Enrofloksasin ve siprofloksasin toplamı	Sığır, koyun, keçi	100 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100 µg/kg	Yağ		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			200 µg/kg	Böbrek		
		100 µg/kg	Süt	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.		
		Domuz, tavşan	100 µg/kg		Kas	
			100 µg/kg		Yağ	
			200 µg/kg		Karaciğer	
			300 µg/kg	Böbrek		
		Kanatlı hayvanlar	100 µg/kg	Kas	Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	
			100 µg/kg	Deri ve yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		
		Diğer gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Kas		
			100 µg/kg	Yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer		
			200 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Eritromisin	Eritromisin A	Gıda elde edilen tüm türler	200 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			200 µg/kg	Yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer	Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz.	
			200 µg/kg	Böbrek		
			150 µg/kg	Yumurta	Yağ için verilen MKL domuz ve kanatlı hayvanlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	
			40 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Fenoksimetil penisilin	Fenoksimetil penisilin	Domuz	25 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			25 µg/kg	Karaciğer		
			25 µg/kg	Böbrek		
		Kanatlı hayvanlar	25 µg/kg	Kas		
			25 µg/kg	Deri ve yağ		
			25 µg/kg	Karaciğer		
			25 µg/kg	Böbrek		
			25 µg/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Florfenikol	Florfenikol ve florfenikol amin olarak ölçülen metabolitleri toplamı	Sığır, koyun, keçi	200 µg/kg	Kas	Sütü ve yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			3000µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		
		Domuz	300 µg/kg	Kas		
			500 µg/kg	Deri ve yağ		
			2000 µg/kg	Karaciğer		
			500 µg/kg	Böbrek		
			Kanatlı hayvanlar	100 µg/kg		
		200 µg/kg		Deri ve yağ		
		2500 µg/kg		Karaciğer		
		750 µg/kg		Böbrek		
		Balık	Kas ve derinin doğal oranlarında			
			1000 µg/kg			
			100 µg/kg	Kas		
			200 µg/kg	Yağ		
			2000 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Flumequin	Flumequin	Sığır, koyun, keçi, domuz	200 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300 µg/kg	Yağ		
			500 µg/kg	Karaciğer		
			1500 µg/kg	Böbrek		
		Sığır, koyun, keçi	50 µg/kg	Süt		
			400 µg/kg	Kas		
		Kanatlı hayvanlar	250 µg/kg	Deri ve yağ		
			800 µg/kg	Karaciğer		
			1000 µg/kg	Böbrek		
		Balık	600 µg/kg	Kas ve derinin doğal oranlarında		
		Diğer gıda elde edilen tüm türler	200 µg/kg	Kas		
			250 µg/kg	Yağ		
			500 µg/kg	Karaciğer		
			1000 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Gamitromisin	Gamitromisin	Sığır	50 µg/kg	Kas	Sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
		dışındaki	50 µg/kg	Yağ		
		geviş getiren	300 µg/kg	Karaciğer		
		hayvanlar	200 µg/kg	Böbrek		
		Sığır	20 µg/kg	Yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer		
			100 µg/kg	Böbrek		
		Domuz	100 µg/kg	Yağ ve derinin doğal oranları için		
			100 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Gentamisin	Gentamisin C1,	Gıda elde	50 µg/kg	Kas	Böbrek için verilen MKL , böbrek ve derinin doğal olanları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/
	Gentamisin C1a,	edilen tüm	50µg/kg	Yağ		
	Gentamisin C2	memeli	200 µg/kg	Karaciğer	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antibiyotikler
	ve Gentamisin	hayvan	750 µg/kg	Böbrek		
	C2a toplamı	türleri , balık	100µg/kg	Süt		
Kanamisin	Kanamisin A	Balık hariç, gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuz ve kanatlı hayvanlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100µg/kg	Yağ		
			600 µg/kg	Karaciğer		
			2500 µg/kg	Böbrek		
			150µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Klavulanik asit	Klavulanik asit	Sığır, domuz	100 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100µg/kg	Yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer		
			400 µg/kg	Böbrek		
		Sığır	200µg/kg	Süt		
Kloksasilin	Kloksasilin	Gıda elde edilen tüm türler	300 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300µg/kg	Yağ		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		
			30µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Klortetrasiklin	Ana madde ve 4-epimerlerinin toplamı	Gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300µg/kg	Karaciğer		
			600 µg/kg	Böbrek		
			100 µg/kg	Süt		
			200 µg/kg	Yumurta		
Kolistin	Kolistin	Gıda elde edilen tüm türler	150 µg/kg	Yağ	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			150µg/kg	Kas		
			150 µg/kg	Karaciğer		
			200 µg/kg	Böbrek		
			50 µg/kg	Süt		
			300 µg/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Lasalosid	Lasalosid A	Kanatlı hayvan	60 µg/kg	Kas	Sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300 µg/kg	Deri ve yağ		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			150 µg/kg	Böbrek		
			150 µg/kg	Yumurta		
		Sığır	10 µg/kg	Kas		
			20 µg/kg	yağ		
			100 µg/kg	Karaciğer		
			20 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Linkomisin	Linkomisin	Gıda elde edilen tüm türler	50 µg/kg	Yağ	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100 µg/kg	Kas		
			500µg/kg	Karaciğer		
			1500 µg/kg	Böbrek		
			150 µg/kg	Süt		
			50 µg/kg	Yumurta		
Marbofloksasin	Marbofloksasin	Sığır, domuz	150 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			50µg/kg	Yağ		
			150 µg/kg	Karaciğer		
			150 µg/kg	Böbrek		
		Sığır	75 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Monensin	Monensin A	Sığır	2 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			10µg/kg	Yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			2 µg/kg	Böbrek		
			2 µg/kg	Süt		
Nafsillin	Nafsillin	Tüm geviş getiren hayvanlar	300 µg/kg	Kas	Sadece meme içi kullanım içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300µg/kg	Yağ		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		
			30 µg/kg	Süt		
Neomisin (Framisetin dahil)	Neomisin B	Gıda elde edilen tüm türler	500 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			500 µg/kg	Yağ		
			5500µg/kg	Karaciğer		
			9000 µg/kg	Böbrek		
			1500 µg/kg	Süt		
			500 µg/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Novobiyosin	Novobiyosin	Sığır	50 µg/kg	Süt	Sadece meme içi kullanım içindir	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			Süt dışındaki hedef Antibiyotikler dokularda			
	-----	Sığır	MKL gerekmemektedir			
Oksasilin	Oksasilin	Gıda elde edilen tüm türler	300 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300µg/kg	Yağ		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		
			30 µg/kg	Süt		
Oksitetrasiklin	Ana madde ve 4 - epimerleri toplamı	Gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300µg/kg	Karaciğer		
			600 µg/kg	Böbrek		
			300 µg/kg	Süt		
			200 µg/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Oksolinik asit	Oksolinik asit	Gıda elde edilen tüm türler	100µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Sütü ve yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			150 µg/kg	Karaciğer		
			150 µg/kg	Böbrek		
			150 µg/kg	Karaciğer		
			150 µg/kg	Böbrek		
Paromomisin	Paromomisin	Gıda elde edilen tüm hayvan türleri	500 µg/kg	kas	Kas için verilen MKL balıklarda Kas ve derinin doğal olanları içindir. karaciğer ve Böbrek için verilen MKL Balıkta uygulanmaz. sütü veya yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			1500 µg/kg	karaciğer		
			1500 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Penetamat	Benzilpenisilin	Gıda elde edilen tüm memeli hayvan türleri	50 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			50 µg/kg	Böbrek		
			4 µg/kg	Süt		
Pirlimisin	Pirlimisin	Sığır	100 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100 µg/kg	Yağ		
			1000 µg/kg	Karaciğer		
			400 µg/kg	Böbrek		
			100 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Rifaksimin	Rifaksimin	Sığır	60 µg/kg	Süt	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
	-----	Sığır	Süt dışındaki hedef dokularda MKL gerekmemektedir	-----	Sadece meme içi ve uterus içi kullanım içindir. Meme içi uygulamada meme dokusu gıda maddesi olarak kullanılamaz	
			Gıda elde edilen tüm memeli hayvan türleri	MKL gerekmemektedir.	Sadece topikal kullanım içindir	
			Tavuk	10 µg/kg	Deri ve Yağ	
Sarafloksasin	Sarafloksasin	Salmanidae	100 µg/kg	Karaciğer	Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			30 µg/kg	Kas ve derinin doğal oranlarında		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Sefaleksın	Sefaleksın	Sığır	200 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			200 µg/kg	Yağ		
			200 µg/kg	Karaciğer		
			1000 µg/kg	Böbrek		
			100 µg/kg	Süt		
Sefalonium		Sığır	20 µg/kg	Süt	Sadece göz tedavisi ve meme içi kullanım içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
Sefalonium	-----	Sığır	Süt dışındaki hedef dokular için MKL gerekmemektedir			
Sefapirin	Sefapirin ve desasetilsefapirin toplamı	Sığır	50 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			100 µg/kg	Böbrek		
			60 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
	Sefasetril	Sığır	125 µg/kg	Süt		
Sefasetril	-----	Sığır	Süt dışındaki hedef dokular için MKL gerekmemektedir.	-----	Sadece meme içi kullanım içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
	Sefazolin	Sığır, koyun, keçi	50 µg/kg	Süt	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
Sefazolin	-----	Sığır, koyun, keçi	Süt dışındaki hedef dokular için MKL gerekmemektedir.		Meme dokusu gıda olarak insan tüketiminde kullanılmıyorsa, meme içi kullanım içindir.	

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Seftiofur	Desfuroilseftiofur olarak ifade edilen betalaktam yapısındaki kalıntıların toplamı	Gıda elde edilen tüm memeli hayvan türleri	1000 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			2000 µg/kg	Yağ		
			2000 µg/kg	Karaciğer		
			6000 µg/kg	Böbrek		
			100 µg/kg	Süt		
Spektinomisin	Spektinomisin	Koyun	300 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			500 µg/kg	Yağ		
			2000 µg/kg	Karaciğer		
			5000 µg/kg	Böbrek		
			200 µg/kg	Süt		
		Gıda elde edilen diğer türler	300 µg/kg	Kas		
			500 µg/kg	Yağ		
			1000 µg/kg	Karaciğer		
			5000 µg/kg	Böbrek		
			200 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Spiramisin	Spiramisin ve Neospiramisin toplamı	Sığır	200 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			300 µg/kg	Yağ		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			300 µg/kg	Böbrek		
			200 µg/kg	Süt		
	Tavuk	200 µg/kg	200 µg/kg	Kas	Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	
			300 µg/kg	Deri ve yağ		
			400 µg/kg	Karaciğer		
	Spiramisin 1	Domuz	250 µg/kg	Kas	-----	
			2000 µg/kg	Karaciğer		
			1000 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Streptomisin	Streptomisin	Tüm geviş	500 µg/kg	Kas	Yağ için verilen MKL, domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
		getiren	500 µg/kg	Yağ		
		hayvanlar,	500 µg/kg	Karaciğer		
		domuz,	1000 µg/kg	Böbrek		
		tavşan				
Tetrasiklin	Ana madde ve 4-epimerleri toplamı	Tüm geviş	200 µg/kg	Süt	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
		getiren				
		hayvanlar				
			100 µg/kg	Kas		
			300 µg/kg	Karaciğer		
			600 µg/kg	Böbrek		
		Gıda elde edilen tüm türler	100 µg/kg	Süt		
			200 µg/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Tiamfenikol	Tiamfenikol	Gıda elde edilen tüm türler	50 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			50 µg/kg	Böbrek		
			50 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Tiamulin	8- α -hidroksimutiline hidrolize olabilen tüm metabolitlerin toplamı	Domuz,	100 μ g/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
		tavşan	500 μ g/kg	Karaciğer		
		Tavuk	100 μ g/kg	Kas		
			100 μ g/kg	Deri ve yağ		
			1000 μ g/kg	Karaciğer		
		Hindi	100 μ g/kg	Kas		
			100 μ g/kg	Deri ve yağ		
			300 μ g/kg	Karaciğer		
	Tiamulin	Tavuk	1000 μ g/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Tildipirozin	Tildipirozin	Sığır, keçi	400 µg/kg	Kas	Sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			200 µg/kg	Yağ		
			2000 µg/kg	Karaciğer		
			3000 µg/kg	Böbrek		
		Domuz	1200 µg/kg	Kas		
			800 µg/kg	Deri ver yağ		
			5000 µg/kg	Karaciğer		
			10000 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Tilmikosin	Tilmikosin	Kanatlı hayvanlar	75 µg/kg	Kas	Kas için verilen MKL, balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL, kanatlı hayvan ve domuzlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir. Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			75 µg/kg	Deri ve yağ		
			1000 µg/kg	Karaciğer		
			250 µg/kg	Böbrek		
		Gıda elde edilen diğer türler	50 µg/kg	Kas		
			50 µg/kg	Yağ		
			1000 µg/kg	Karaciğer		
			1000 µg/kg	Böbrek		
			50 µg/kg	Süt		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti MKL	Hedef Doku	Diğer Koşullar	Terapötik Sınıfı
Tilozin	Tilozin A	Gıda elde edilen diğer türler	100 µg/kg	Kas	MKL balıklarda kas ve derinin doğal oranları içindir. Yağ, karaciğer ve böbrek için verilen MKL balıkta uygulanmaz. Yağ için verilen MKL domuz ve kanatlı hayvanlarda yağ ve derinin doğal oranları içindir.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			100 µg/kg	Yağ		
			100 µg/kg	Karaciğer		
			1000 µg/kg	Böbrek		
			50 µg/kg	Süt		
			200 µg/kg	Yumurta		
Tilvalosin	Tilvalosin ve 3 - O - asetiltilozinin toplamı	Domuz	50 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			50 µg/kg	Deri ve yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
			50 µg/kg	Böbrek		
		Kanatlı hayvanlar	50 µg/kg	Deri ve yağ		
			50 µg/kg	Karaciğer		
	Tilvalosin	Kanatlı hayvanlar	200 µg/kg	Yumurta		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Tulatromisin	Tulatromisin eşdeğeri olarak ifade edilen, (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2- etil-3,4,10,13-tetrahidrosi3,5,8,10,12,14-hekzametil-11-[[3,4,6-trideoksi-3-(dimetilamino)-β-D-ksiloheksopiranosil]oksi]-1- okza-6-azasiklopentdekan-15-one	Koyun , keçi	450 µg/kg	Kas	Sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz.	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			250 µg/kg	Yağ		
			5400 µg/kg	Karaciğer		
			1800 µg/kg	Böbrek		
		Sığır	300 µg/kg	Kas		
			200 µg/kg	Yağ		
			4500 µg/kg	Karaciğer		
			3000 µg/kg	Böbrek		
		Domuz	800 µg/kg	Kas		
			300 µg/kg	Deri ve yağ		
			4000 µg/kg	Karaciğer		
			8000 µg/kg	Böbrek		

Çizelge 1.1. (Devamı) İzinli Maddeler

Valnemulin	Valnemulin	Domuz, tavşan	50 µg/kg	Kas	-----	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			500 µg/kg	Karaciğer		
			100 µg/kg	Böbrek		
Virginiamycin	Virginiamycin etken madde S1	Kanatlı hayvanlar	10 µg/kg	Kas	Yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmaz	Antienfeksiyöz maddeler/ Antibiyotikler
			30 µg/kg	Deri ve yağ		
			10 µg/kg	Karaciğer		
			60 µg/kg	Böbrek		

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Geçer (2006), Ankara’da satışa sunulan 100 adet pastörize ve 100 adet ultra yüksek sıcaklıkta işlenmiş (UHT) süt örneğinde oksitetrasiklin, tetrasiklin, klortetrasiklin ve penisilin kalıntılarının bulunup bulunmadığını kalitatif olarak Charm Rosa Sistem test kitleri aracılığıyla araştırmıştır. İncelediği pastörize süt örneklerinin %26’sında, UHT süt örneklerinin ise %10’unda antibiyotik kalıntısı tespit etmiştir. Numunelerde 116.26 ile 225.40 ppb arasında tetrasiklin, 111.37 ppb ile 430.97 ppb arasında oksitetrasiklin, 4.21 ppb ile 36.21 ppb arasında penisilin saptanmış olup bulunduğu değerlerin Türk Gıda Kodeksi tarafından belirtilen maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) üzerinde olduğunu belirtmiştir. Örneklerde saptanan klortetrasiklin düzeylerinin ise MRL seviyesine ulaşmadığını ifade etmiştir.

Özdemir (2010), Ankara ve İzmir’de üretim yapan alabalık çiftliklerinden toplam 120 adet gökkuşağı alabalığı olarak oksitetrasiklin kalıntısının varlığını Charm II Test kiti ile, enrofloksasin kalıntısının varlığını ise Ridascreen Elisa Test kiti ile kalitatif olarak incelemiştir. Analizler sonucunda oksitetrasiklin kalıntısına rastlamamıştır. Enrofloksasin kalıntısını ise sadece 2 örnekte tespit etmiştir. Bu iki örnekte saptanan enrofloksasin kalıntısını hem teyit etmek hem de miktarlarını saptamak için HPLC analizi gerçekleştirmiştir. Saptanan miktarların maksimum kalıntı limitlerinin altında bulunduğunu belirtmiştir.

Tekgül (2012), Aydın ilinde satışa sunulan toplam 80 adet tavuk etinde tetrasiklin ve florfenikol antibiyotik kalıntılarının varlığını araştırmıştır. Bu amaçla ELISA test kiti kullanmış ve pozitif çıkan örneklerdeki kalıntı miktarlarını LC-MS/MS cihazı ile tayin etmiştir. ELISA test sonuçlarına göre incelenen örneklerin 24 tanesinde tetrasiklin pozitif bulunurken örneklerin hiçbirinde florfenikole rastlanmamıştır. LC-MS/MS ile gerçekleştirilen tetrasiklin analizlerinde ise incelenen 24 örneğin tamamında saptanan miktarlar MRL değeri olan 100 ng g⁻¹’in altında bulunmuştur.

Olatoye ve Kayode (2012), Nijerya’da satılan tavuk yumurtalarında oksitetrasiklin kalıntısı bulunup bulunmadığını incelemişlerdir. Bu amaçla 5 farklı marketten yumurta örnekleri olarak HPLC aracılığıyla analizleri gerçekleştirmişlerdir. Örneklerde ortalama oksitetrasiklin miktarlarını 421, 460, 468, 568 ve 476 µg kg⁻¹ olarak tespit etmişlerdir. Bu değerlerin maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde olduğunu, yumurtanın sık

tüketilen bir gıda olduğunu ve üreticilerin antibiyotik kullanımı konusunda daha dikkatli davranmaları gerektiğini belirtmişlerdir.

Adesokan ve arkadaşları (2013), Güneybatı Nijerya'da kesilen sığırlardan toplam 90 adet doku örneği alarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi aracılığıyla oksitetrasiklin ve penisilin-G kalıntıları açısından değerlendirmişlerdir. Ortalama oksitetrasiklin değerlerini böbrekte $9.47 \pm 3.24 \mu\text{g kg}^{-1}$, karaciğerde $12.73 \pm 4.39 \mu\text{g kg}^{-1}$, kaslarda $16.17 \pm 5.52 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak, ortalama penisilin-G değerlerini ise böbrekte $6.27 \pm 2.46 \mu\text{g kg}^{-1}$, karaciğerde $8.50 \pm 2.80 \mu\text{g kg}^{-1}$, kaslarda $11.67 \pm 2.94 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak belirlemişlerdir. Bununla birlikte doku örneklerinde saptadıkları bazı değerlerin günlük alınabilir değerlerin üzerinde olduğunu, bu sonuçların da hayvanlara kesim öncesinde yakın zamanda antibiyotik verildiğini gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Morshdy ve arkadaşları (2013), Mısır'da tüketilmek üzere kesilen 600 adet sığırdan böbrek, ciğer ve kas örnekleri alarak oksitetrasiklin kalıntısı açısından incelemişlerdir. Örneklerin sadece %2'sinde antibiyotik kalıntısı tespit etmişlerdir. Böbrek örneklerinde 10925.07 ile 11516.17 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında, ciğer örneklerinde 45.76 ile 31516.24 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında ve kas örneklerinde 164.60 ile 9405.96 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında oksitetrasikline rastlamışlardır. İncelenen örneklerin %1.33'ünde saptanan oksitetrasiklin miktarları izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde bulunmuştur.

Yıldız (2014), tavuk etlerinde antibiyotik kalıntılarının bulunup bulunmadığını araştırmıştır. Bu amaçla 9 adet tavuk örneğinde HPLC aracılığıyla tetrasiklin, oksitetrasiklin ve penisilin G varlığını incelemiştir. 4 örnekte 4.1 ile 56.6 μg arasında tetrasiklin, 5 örnekte 0.8 ile 116.4 μg arasında oksitetrasiklin ve 4 örnekte de 1.74 ile 38.0 μg arasında penisilin G saptamıştır. Örneklerin sadece bir tanesinde oksitetrasiklin miktarını maksimum limit değerinin üzerinde tespit etmiştir. İki örnekte de tetrasiklin ve penisilin G miktarlarını izin verilen limit değerlere yakın bulmuştur. Antibiyotik tedavisi gören tavukların en az 10 gün beklendikten sonra kesilmesi gerektiğini ve tavukların kaslı görünmesi için fazla antibiyotik uygulanmaması gerektiğini de vurgulamıştır.

Kara (2014), Elazığ'da sonbahar ve yaz aylarında satılan sütlerden 4 farklı bölgeye ait toplam 48 adet çiğ süt örneği toplayarak oksitetrasiklin, klortetrasiklin, tetrasiklin ve penisilin G kalıntılarının varlığını araştırmıştır. Ayrıca, toplam mezofilik

bakteri sayısı ve besin içeriklerini de incelemiştir. Antibiyotik kalıntıları Beta-star (Peyma-Hansen) hızlı test kiti kullanarak kalitatif olarak belirlemiş ve süt örneklerinde MRL seviyesinin üzerinde antibiyotik kalıntısına rastlamamıştır. Süt örneklerindeki toplam mezofilik bakteri sayısını 1.106 ile 1.55.107 koloni/ml arasında bulmuştur. Aynı süt numunelerini, vitamin ve yağ asidi profillerini belirlemek için HPLC aracılığıyla analiz etmiştir. Bu analizler sonucunda belirlediği vitamin ve yağ asidi miktarlarının benzer çalışmalara kıyasla yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Kimera ve arkadaşları (2015), Kasım 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında Tanzania'nın Kilosa ilçesinde yürütülen kesitsel bir çalışmada yerli sığırlardan alınan dokulardaki oksitetrasiklin kalıntılarını belirlenmişlerdir. Mezbahalardan ve kasaplardan kas, karaciğer ve böbrek de dâhil olmak üzere toplam 60 doku örneği toplayarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi aracılığıyla oksitetrasiklin analizi yapmışlardır. Örneklerin %71.1'inde oksitetrasiklin kalıntısı bulmuşlar ve bunların %68.3'ünün kabul edilebilir seviyelerin üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Dokulardaki ortalama oksitetrasiklin konsantrasyonunu $3401.1 \pm 879,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak, kas, karaciğer ve böbrekteki konsantrasyonları ise sırasıyla $2604.1 \pm 703.7 \mu\text{g kg}^{-1}$, $3434.4 \pm 606.4 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve $3533.1 \pm 803.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak belirlemişlerdir. Yerli sığırlardan elde edilen etlerdeki yüksek oksitetrasiklin kalıntılarının Kilosa'daki tüketiciler için sağlık tehdidi oluşturabileceğini vurgulamışlardır.

Sajid ve arkadaşları (2016), kanatlı etinde bulunabilecek antibiyotik kalıntılarını araştırmışlardır. İncelemiş oldukları 80 adet örnekten sadece 4 tanesinde antibiyotik kalıntısına rastlamışlardır. Tespit ettikleri antibiyotikleri yüzde olarak değerlendirmişler ve %8 tetrasiklin, ardından sülfonamidler, neomisin ve gentamisin gibi diğer antibiyotiklere kıyasla ampisin (%4), streptomisin (%2) ve aminoglikozitler (%1) idi.

Kutlu ve arkadaşları (2017), Bitlis ilinin Hizan ilçesinde üretilen ballarda tetrasiklin grubu (oksitetrasiklin, klorotetrasiklin, tetrasiklin, 4-epitetrasiklin, 4-epiklortetrasiklin, doksisisiklin) ve sülfanamid grubu (sulfadiazin, sulfatiazol, sulfadoksin, sulfameter, sulfabenzamid, sulfamethazin, sulfaklorpridazin, sulfisoksazol, sulfamethoksazol, sulfadimethoksin) antibiyotiklerin varlığını LC/ MS/MS sistemi aracılığıyla incelemişlerdir. Yapılan testler sonucunda incelenen hiçbir bal türünde antibiyotik kalıntısı saptamadıklarını belirtmişlerdir.

Arslanbaş ve arkadaşları (2018), beş farklı markaya ait toplam 300 adet tavuk eti örneğinde enrofloksasin, doksisisiklin ve tilosin kalıntılarının varlığını HPLC aracılığıyla incelemişlerdir. 11 örnekte Türk Gıda Kodeksi tarafından belirlenen maksimum limitlerin ($100 \mu\text{g kg}^{-1}$) üzerinde antibiyotik kalıntısı tespit etmişlerdir. 111.9 ile $144.1 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında enrofloksasin, 121.4 ile $137.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında doksisisiklin ve 105.4 ile $109.2 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında tilosin bulmuşlardır. Diğer örneklerde saptanan kalıntı miktarları ise maksimum limit değerinin altında kalmıştır. İnceledikleri örneklerin çoğunda tespit ettikleri antibiyotik kalıntısı miktarlarının izin verilen limit değerlerin altında kalmasının insan sağlığı açısından olumlu bir sonuç olduğunu, ancak hayvan sağlığı için kullanılan ilaçların kalıntı bırakma riskinin her zaman bulunduğunu, bunun için de arınma sürelerine gereken dikkatin gösterilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Baazize-Ammi ve arkadaşları (2019), Cezayir’de satışa sunulan tavuk eti (71 adet), inek sütü (117 adet) ve keçi sütü (33 adet) örneklerinde antibiyotik kalıntısı bulunup bulunmadığını tespit etmek için HPLC aracılığıyla incelemeler yapmışlardır. İnceledikleri tavuk etlerinin %32.39’unda antibiyotik kalıntıları (aminoglikozid, sülfonamid, β -laktam, tetrasiklin, makrolid) tespit etmişlerdir. Belirlenen amoksisilin, penisilin G, eritromisin ve sülfizoksazol konsantrasyonlarının Avrupa yönetmeliklerinde belirtilen maksimum kalıntı sınırlarını aştığını ifade etmişlerdir. İnceledikleri inek sütü ve keçi sütü örneklerinin ise sırasıyla %26.32’sinde ve %15.79’unda betalaktam ve tetrasiklin saptamışlardır.

Santos ve arkadaşları (2019), Portekiz’deki balık çiftliklerinde yetiştirilen levreklerde 47 çeşit antibiyotik kalıntısının bulunup bulunmadığını UHPLC –MS/MS aracılığıyla araştırmışlardır. İnceledikleri 30 adet örneğin 6 tanesinde 0.1 ile $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında enrofloksasin ve oksitetrasiklin tespit etmişlerdir. Tespit ettikleri miktarların izin verilen maksimum kalıntı limiti değerlerini ($100 \mu\text{g kg}^{-1}$) aşmadığını belirtmişlerdir.

Huong-Anh ve arkadaşları (2020), Vietnam’ın Tay Ninh ilinde bulunan kanatlı hayvan çiftliklerinden aldıkları 29 tavuk eti örneğinde antibiyotik kalıntısı bulunup bulunmadığını incelemişlerdir. Yapmış oldukları analizler sonucunda inceledikleri örneklerin %27.4’ünde florokinolonlar, sülfonamidler, tetrasiklin ve makrolidler gruplarına ait 11 çeşit antibiyotik tespit etmişlerdir. $26.7 - 125.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında norfloksasin, $32.7 - 125.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında siprofloksasin, $7.2 - 155.0 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında enrofloksasin, $24.2 - 4814.1 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında sülfakinoksalin, $1.9 - 3.9 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında

sülfadimidin, 1.4 – 47.3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında sülfadimetoksin, 2.4 – 1307.2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında doksisiklin, 1.8 – 27.2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında tetrasiklin, 2.7 – 158.0 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında oksitetrasiklin, 8.1 – 100.7 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında eritromisin, 280.2 – 380.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında tilmikosin saptamışlardır.

Brown ve arkadaşları (2020), Kenya'nın Nairobi şehrinde tüketilen sütlerde antibiyotik kalıntılarının varlığını incelemişlerdir. Bu amaçla 74 pastörize ve 21 pastörize edilmemiş süt örneği toplayarak antibiyotik kalıntılarını tespit etmek için analizler gerçekleştirmişlerdir. İnceledikleri örneklerin %7.4'ünde β -laktam, %3.2'sinde ise tetrasiklin kalıntısına rastlamışlardır. Hem pastörize sütlerin hem de pastörize edilmemiş sütlerin 5'er tanesinde antibiyotik kalıntısı saptamışlardır. Ancak incelenen örnek sayıları karşılaştırıldığında pastörize edilmemiş örneklerde daha fazla oranda (5/21) antibiyotik kalıntısı bulduklarını ifade etmişlerdir.

Doğan ve arkadaşları (2020), Afyonkarahisar'daki 14 farklı su ürünleri çiftliğinden aldıkları 82 adet çipura ve levrek balıklarında kloramfenikol ve sülfonamid kalıntılarının varlığını ELİSA kitleri aracılığıyla incelemişlerdir. Bu örneklerin %18.3'ünde kloramfenikol kalıntısına rastlamışlardır. Tespit edilen miktarların 0.54 ile 10.6 ng kg^{-1} arasında olduğunu belirtmişlerdir. İnceledikleri örneklerin hiç birinde sülfonamid kalıntısına rastlamamışlardır.

Bağcı ve arkadaşları (2021), Muğla yöresinde üretilen ve tüketilen ballarda insan sağlığı açısından olumsuz etkilere neden olan tetrasiklin ve sülfametazin kalıntılarının varlığını araştırmışlardır. Muğla'nın 12 ilçesinden toplam 84 adet bal numunesi toplayarak ELISA test kiti aracılığıyla analiz gerçekleştirmişlerdir. İnceledikleri numunelerin %58.3'ünde tetrasiklin, tamamında ise sülfametazin tespit etmişlerdir. ELISA testleri yalnızca kalıntıları taradığından, saptadıkları sonuçları kontrol etmek için daha gelişmiş tekniklerin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Elde ettikleri sonuçları benzer çalışmalarla karşılaştırdıklarını ve sonuçların yasa dışı olmalarına rağmen hala bilinçsizce arı hastalıklarıyla mücadelede antibiyotiklerin kullanıldığını gösterdiğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak bal üreticilerine eğitimler verilerek antibiyotik kullanımı ve toplum sağlığına tesirleri ile alakalı bilinç oluşturulması gerektiğini vurgulamışlardır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Deneyisel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneyisel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasal Madde Adı	Üretici Firma	Katalog No
Asetonitril	Merck	100030
Diklorometan	Merck	106050
EDTA	Merck	108418
Hekzan	Merck	104374
Hidroklorik asit	Sigma - Aldrich	30721
Magnezyum sülfat	Merck	105886
Metanol	Merck	106008
Sodyum sülfat	Merck	106649
Ampisilin	Sigma – Aldrich	59349
Amoksisilin	Sigma – Aldrich	1031503
Demeklosiklin	Sigma – Aldrich	1170000
Doksisiklin	Sigma – Aldrich	1225984
Enrofloksasin	Sigma – Aldrich	1235900
Klortetrasiklin	Sigma – Aldrich	17776
Novobiosin	Sigma – Aldrich	1475008
Oksitetrasiklin	Sigma – Aldrich	1491004
Penisilin G potasyum tuzu	Sigma – Aldrich	46609
Streptomisin	Sigma - Aldrich	85886
Sülfadimetoksin	Sigma - Aldrich	46794
Sülfametazin	Sigma - Aldrich	46802
Tetrasiklin	Sigma – Aldrich	87128
Tilosin	Sigma – Aldrich	1703805

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar

Cihaz	Marka	Model
Saf su cihazı	New Human Power	New Human Power I
Hassas terazi	Radwag	AS 220/C/2
Santrifüj	Hettich Zentrifügen	EBA 20
Su banyosu	MIPRO	B L.2.7
HPLC cihazı	Shimadzu Prominence	CBM 20A

3.2. Yöntem

3.1.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Çözeltiler

Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan çözeltiler aşağıda verilmiştir.

- **5 ppm’lik ampisilin çözeltisi:** 100 mg’lık sertifikalı referans materyal ampisilinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm’lik amoksisilin çözeltisi:** 200 mg’lık sertifikalı referans materyal amoksisilinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm’lik demeklosiklin çözeltisi:** 200 mg’lık sertifikalı referans materyal demeklosiklinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm’lik doksisisiklin çözeltisi:** 100 mg’lık sertifikalı referans materyal doksisisiklinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm’lik enrofloksasin çözeltisi:** 200 mg’lık sertifikalı referans materyal enrofloksasinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm’lik klortetrasiklin çözeltisi:** 50 mg’lık sertifikalı referans materyal klortetrasiklinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm’lik novobiosin çözeltisi:** 200 mg’lık sertifikalı referans materyal novobiosinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik oksitetrasiklin çözeltisi:** 200 mg'lık sertifikalı referans materyal oksitetrasiklinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik penisilin G potasyum tuzu çözeltisi:** 250 mg'lık sertifikalı referans materyal penisilin G potasyum tuzundan 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik streptomisin çözeltisi:** 1 mg ml⁻¹'lik sertifikalı referans materyal streptomisinden 0.5 ml alınıp, 100 ml'ye asetonitril ile tamamlanarak hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik sülfadimetoksin çözeltisi:** 250 mg'lık sertifikalı referans materyal sülfadimetoksinde 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik sülfametazin çözeltisi:** 250 mg'lık sertifikalı referans materyal sülfametazinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik tetrasiklin çözeltisi:** 25 g'lık sertifikalı referans materyal tetrasiklinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **5 ppm'lik tilosin çözeltisi:** 250 mg'lık sertifikalı referans materyal tilosinden 0.5 mg alınıp, 100 ml asetonitrilde çözülerek hazırlanmıştır.

- **0.1 M EDTA çözeltisi:** 2.92 g EDTA saf suda çözüldükten sonra 100 ml'ye tamamlanmıştır.

- **0.15 M EDTA çözeltisi:** 4.4 g EDTA saf suda çözüldükten sonra 100 ml'ye tamamlanmıştır.

- **1 M HCl çözeltisi:** %37'lik (d: 1.2 g ml⁻¹) HCl'den 8.2 ml alınarak saf su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

- **200 mM amonyum asetat çözeltisi:** 1.54 g C₂H₇NO₂ saf suda çözüldükten sonra 100 ml'ye tamamlanmıştır.

3.1.4. Hayvansal Gıda Örneklerinin Temini

Çalışmada kullanılan tüm hayvansal gıda örnekleri yerel çiftliklerden temin edilmiş olup, hepsi markasız ürünlerdir.

3.1.5. Tavuk ve Et Örneklerinin Analize Hazırlanması

3 g örneğin üzerine 200 µl 0.1 M EDTA ve 10 ml metanol: ultra saf su (70:30, v/v) karışımı eklenmiştir. Karışım 15 dakika karıştırıldıktan sonra 5 dakika süreyle

santrifüjlenmiştir. Süzöntü 0.45 µm'lik filtreden geçirilerek HPLC cihazına verilmiştir (Arslanbaş ve ark., 2018).

3.1.6. Süt Örneklerinin Analize Hazırlanması

5 ml süt örneğinin üzerine 1 ml 1M HCl eklendikten sonra karıştırıcıya alınarak üzerine yavaş yavaş 24 ml asetonitril ilave edilip 30 saniye beklenmiştir. Süzöntüden 15 ml kadar alınarak ayırma hunisine aktarılmış ve üzerine 15 ml diklorometan ve 30 ml n-hekzan konulduktan sonra 15 dakika boyunca sürekli karıştırılmıştır. Bu süre sonunda ayırma hunisi beklemeye alınmış ve bekleme sonunda alttaki kısım ayrı bir kaba aktarılarak 0.45 µm çaplı filtreden geçirilmiş ve HPLC cihazına verilmiştir (White ve ark. 1993)

3.1.7. Yumurta Örneklerinin Analize Hazırlanması

1.5 gram homojenize edilmiş yumurta tartıldıktan sonra üzerine 900 µL 0.15 M EDTA eklenip 2.4 ml asetonitril ile ekstrakte edilmiştir. Çalkalama ve santrifüjlemeden sonra 3 ml asetonitril ile ikinci bir ekstraksiyon gerçekleştirilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar buharlaştırıldıktan sonra 1.5 ml 200 mM amonyum asetat içinde çözülmüştür. Santrifüjlemeden sonra numune HPLC cihazına enjekte edilmiştir (Saluti ve ark., 2021).

3.1.8. Kalibrasyon Doğrularının Oluşturulması

Her bir antibiyotığın (ampisilin, amoksisilin, demeklosiklin, doksisisiklin, enrofloksasin, klortetrasiklin, novobiosin, oksitetrasiklin, penisilin G potasyum tuzu, streptomisin, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin, tilosin) asetonirildeki 0.001 – 1.5 mg L⁻¹ konsantrasyonları arasında standart çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden yararlanılarak kalibrasyon doğruları oluşturulmuştur.

3.1.9. Gözlenebilme Sınırı (LOD), Belirlenebilme Sınırının (LOQ) ve Geri Kazanım Yüzdesinin Belirlenmesi

Her bir antibiyotik için 20'şer adet şahit numunelerine ait ölçümlerin standart sapmaları hesaplanarak LOD ve LOQ değerleri aşağıdaki formüller aracılığıyla belirlenmiştir.

$$LOD = \frac{3s}{m} \quad (3.1)$$

$$LOQ = \frac{10s}{m} \quad (3.2)$$

s = Şahit numuneye ait ölçümlerin standart sapması

m = Doğrunun eğimi

Geri kazanım yüzdesi ise, bilinen derişimdeki standardın gerçek örneğe eklenmesi yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır (Kenan, 2019).

$$\%R = \frac{C_{gözlenen} - C_{örnek}}{C_{eklenen}} \quad (3.3)$$

3.1.10. HPLC Analizi

Öncelikle, incelenen tüm antibiyotiklerin standart çözeltileri belirlenmiş olan çalışma şartlarında HPLC cihazına verilerek her bir antibiyotik için geliş süresi saptanmıştır. HPLC analizi Shimadzu Prominence CBM 20A cihazında gerçekleştirilmiştir. C-18 ters faz kolonu (5 µm, 250 x 4.6 mm) kullanılmıştır. Hareketli faz olarak %1'lik (v/v) formik asidin asetonitrildeki çözeltisi (A) ve asetonitril (B) karışımı kullanılmıştır. Kolon sıcaklığı 25 °C ve akış hızı 0.3 ml dak⁻¹ olacak şekilde ayarlanmıştır. Diyot dizi dedektörü (DAD) kullanılmıştır. Tüm analizler üçer kez tekrarlanmıştır. Gradient elüsyonu uygulanmış olup, program aşağıda verilmiştir.

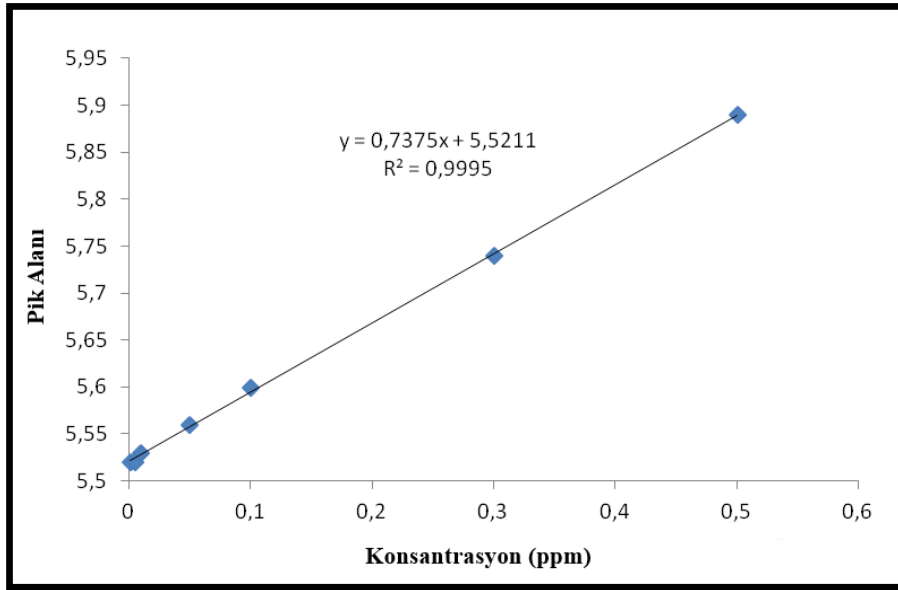
Çizelge 3.3. Gradient Elüsyon Programı

Süre (dak)	A (%)	B (%)
0	90	10
10	70	30
12	60	40
18	35	65
25	5	95
30	90	10

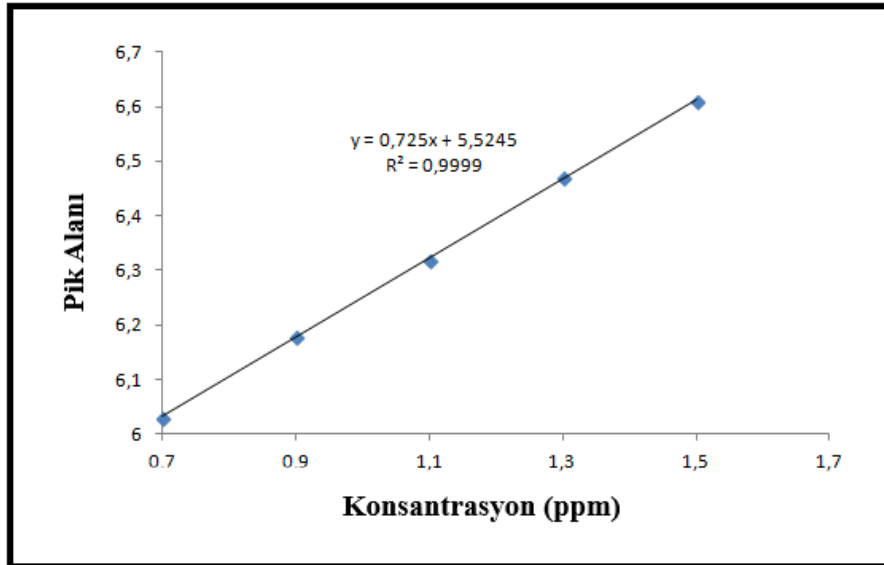
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. İncelenen Antibiyotiklere Ait Kalibrasyon Doğruları

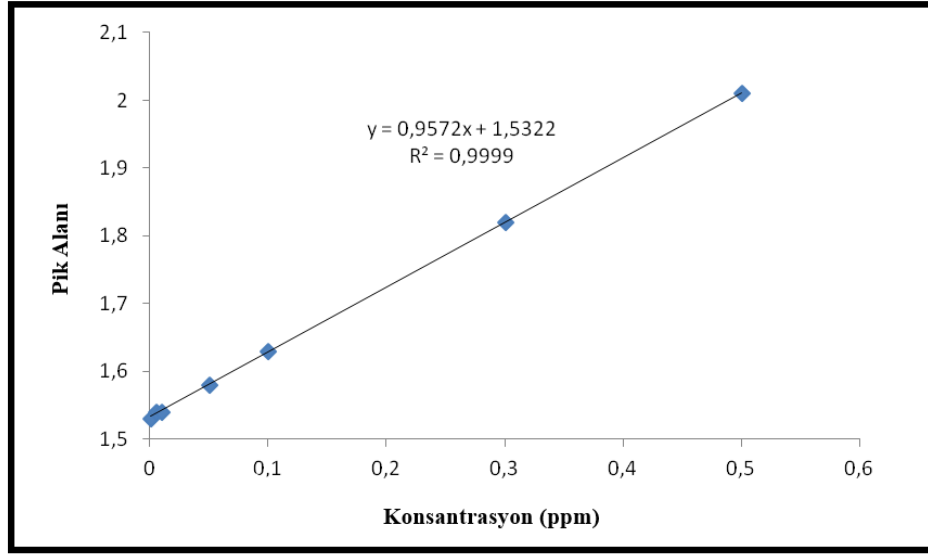
İncelenen antibiyotiklerin 0.001 – 0.5 mg L⁻¹ ve 0.7 – 1.5 mg L⁻¹ konsantrasyonları arasında oluşturulan kalibrasyon doğruları Şekil 4.1 – 4.15’de gösterilmiştir.



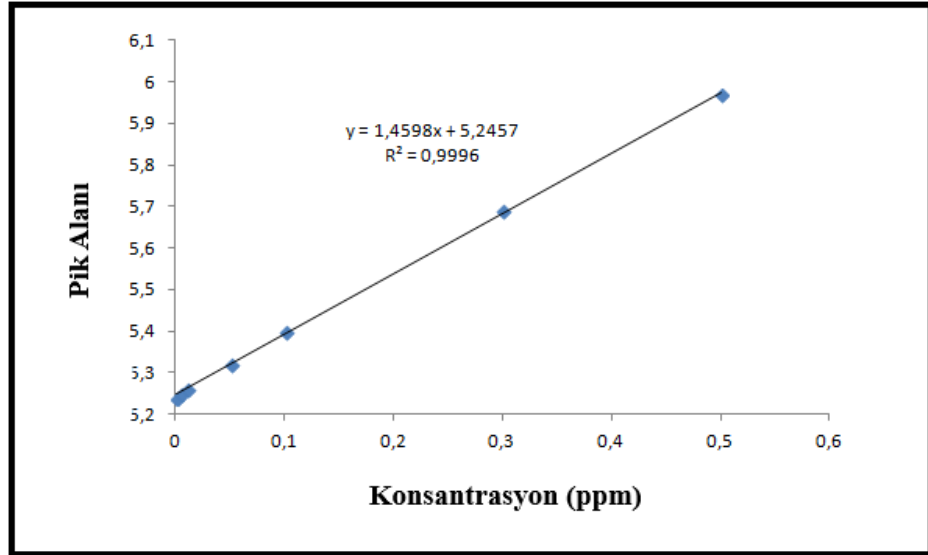
Şekil 4.1. Ampisiline ait 0.001 – 0.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği



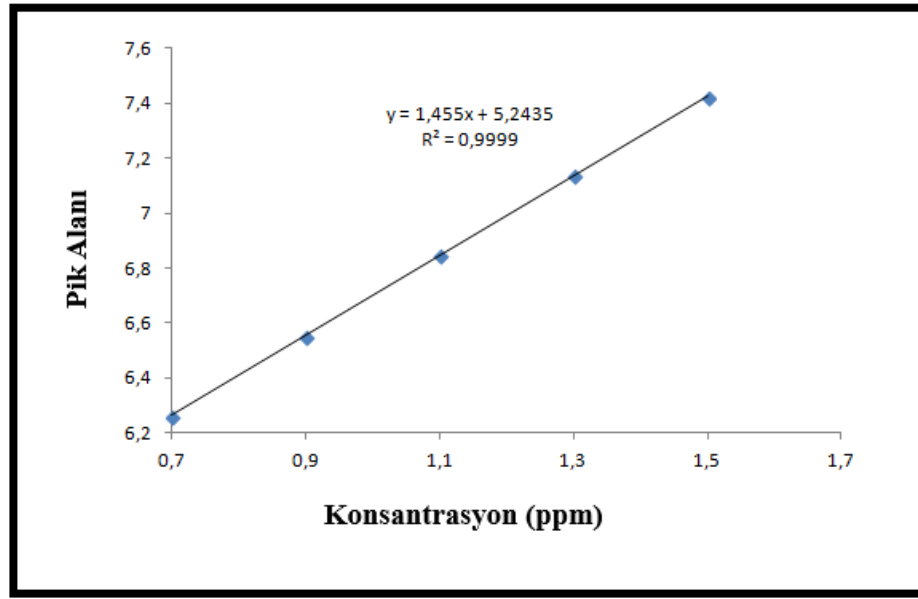
Şekil 4.2. Ampisiline ait 0.7 – 1.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği



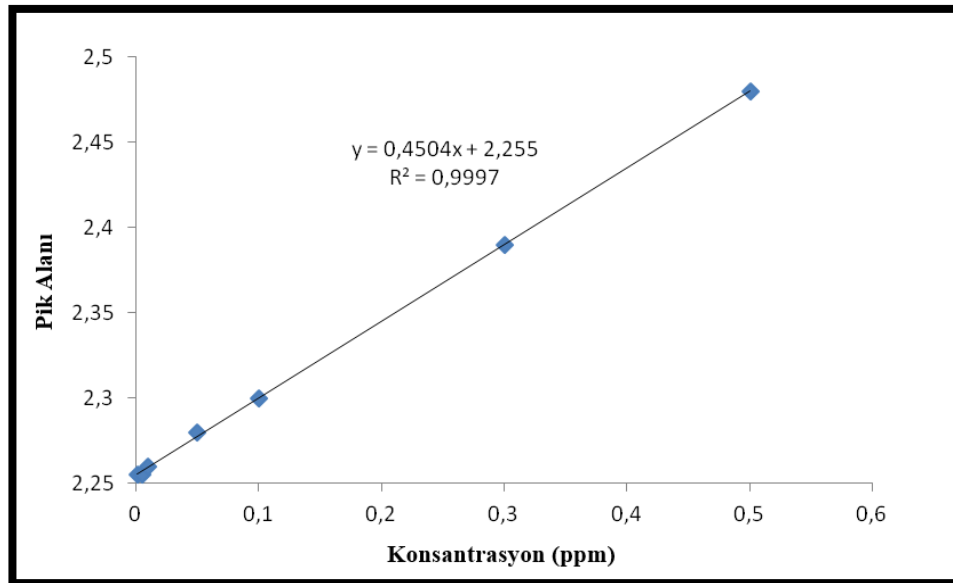
Şekil 4.3. Amoksisiline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



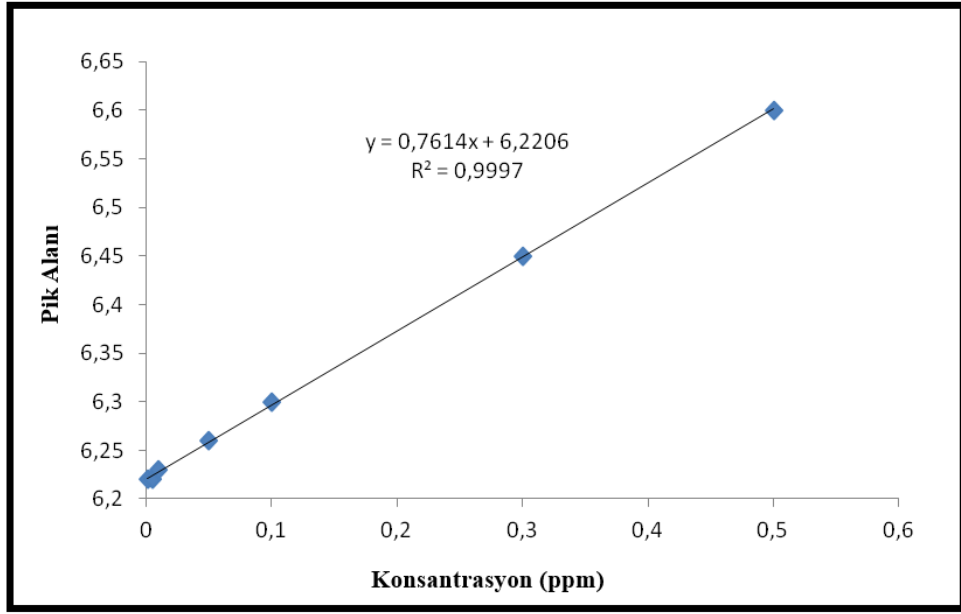
Şekil 4.4. Demeklosikline ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



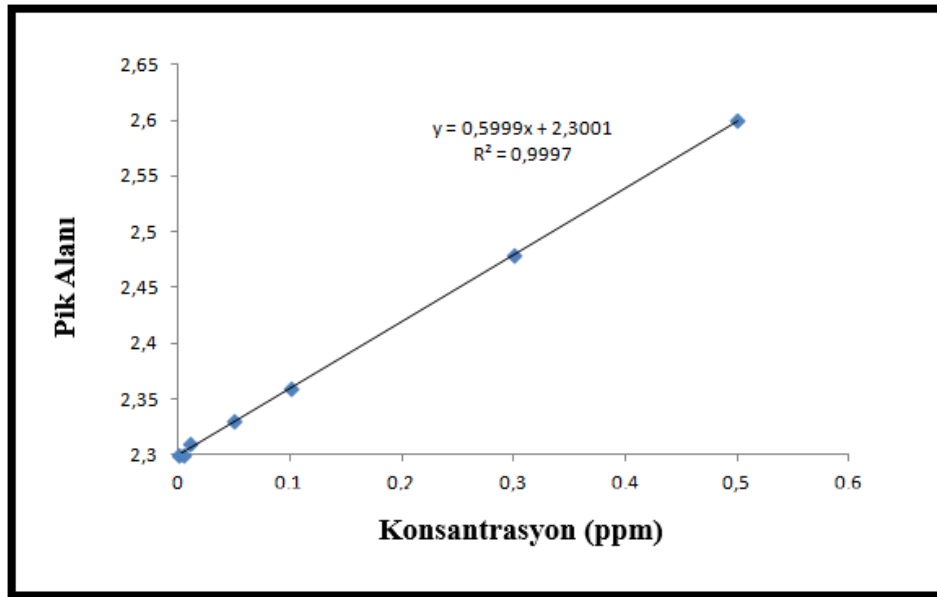
Şekil 4.5. Demeklosikline ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



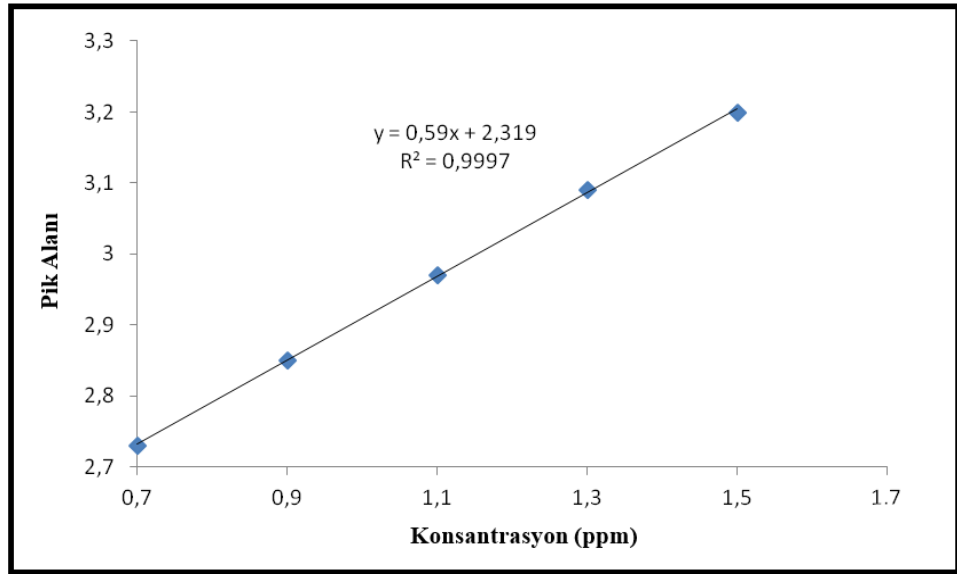
Şekil 4.6. Enrofloksasine ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



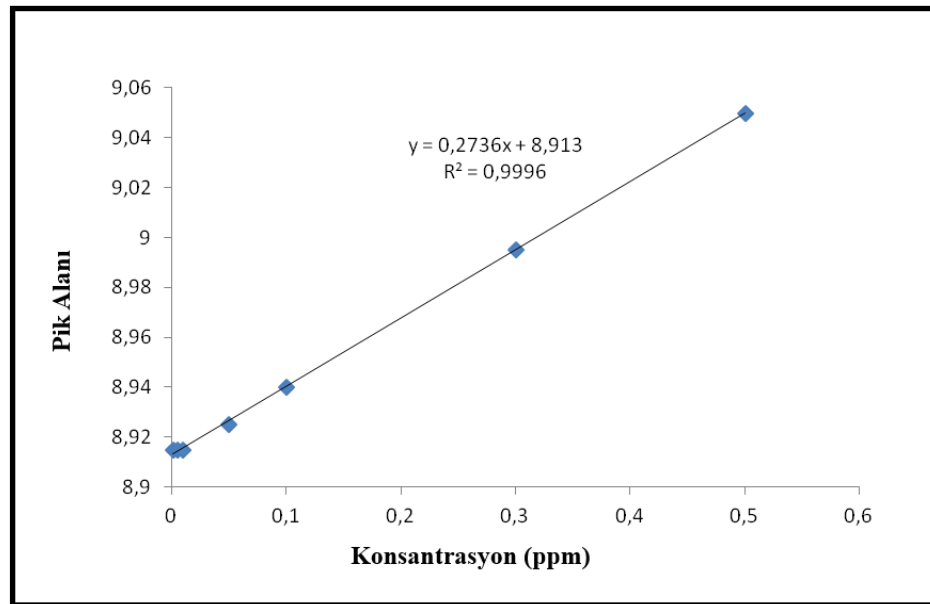
Şekil 4.7. Klortetrasikline ait 0.001 – 0.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği



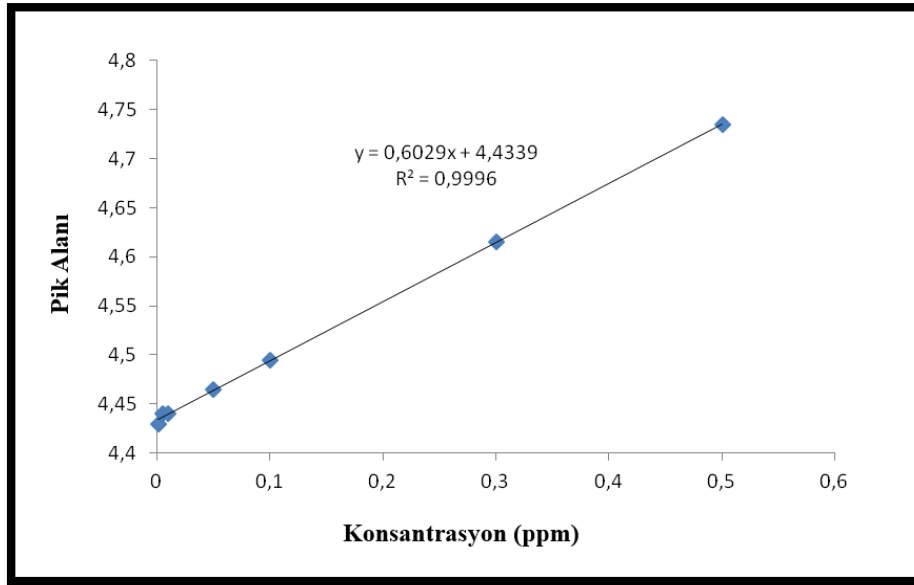
Şekil 4.8. Oksitetrasikline ait 0.001 – 0.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği



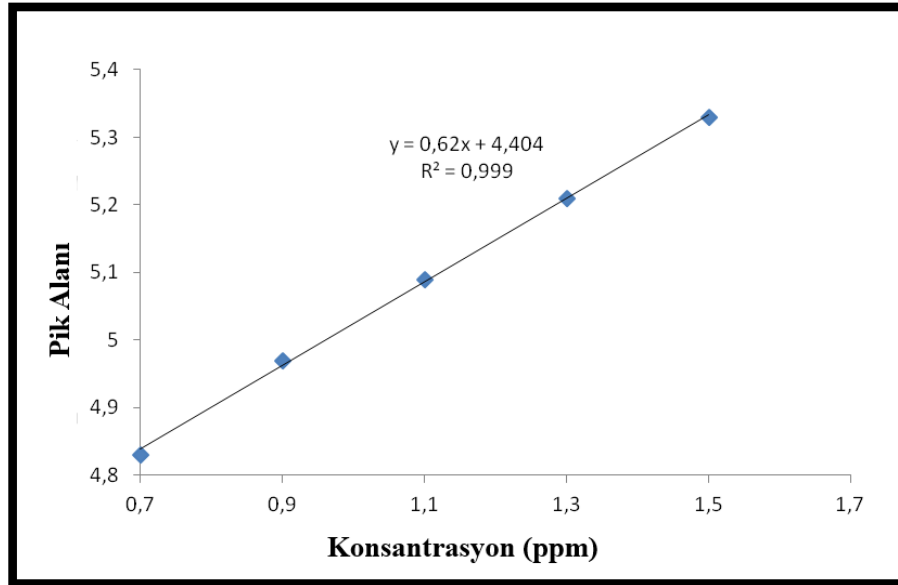
Şekil 4.9. Oksitetrasikline ait 0.7 – 1.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği



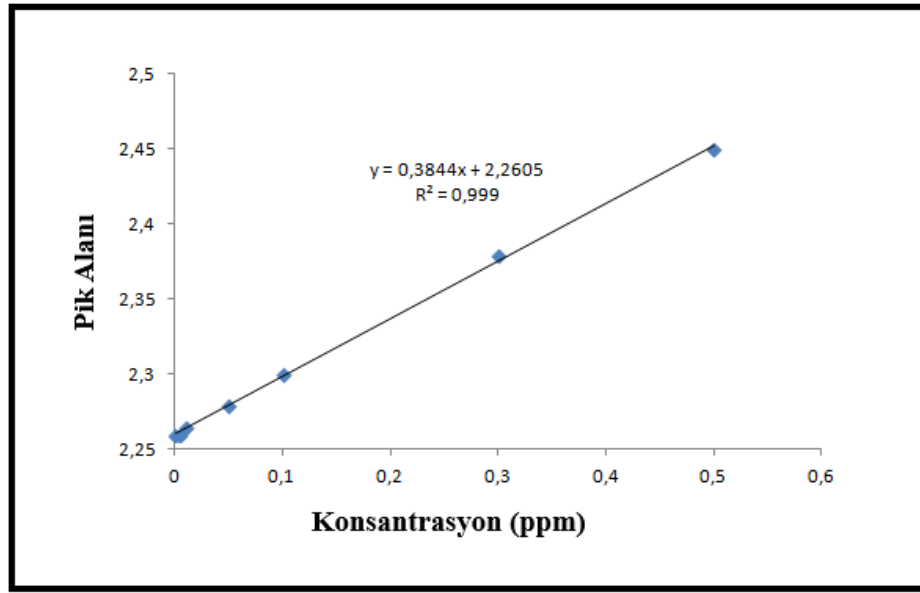
Şekil 4.10. Penisilin G potasyum tuzuna ait 0.001 – 0.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği



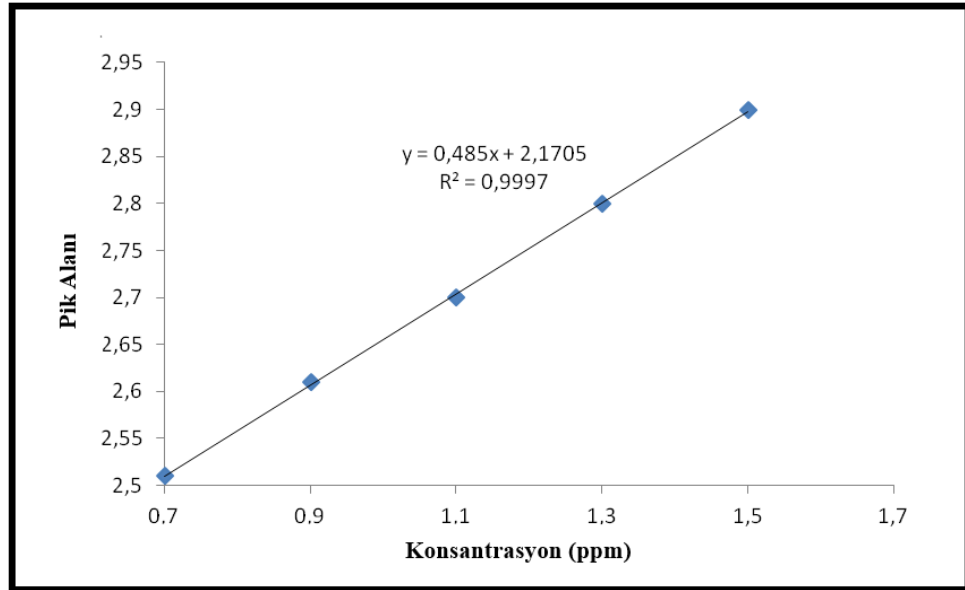
Şekil 4.11. Sülfadimetoksine ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



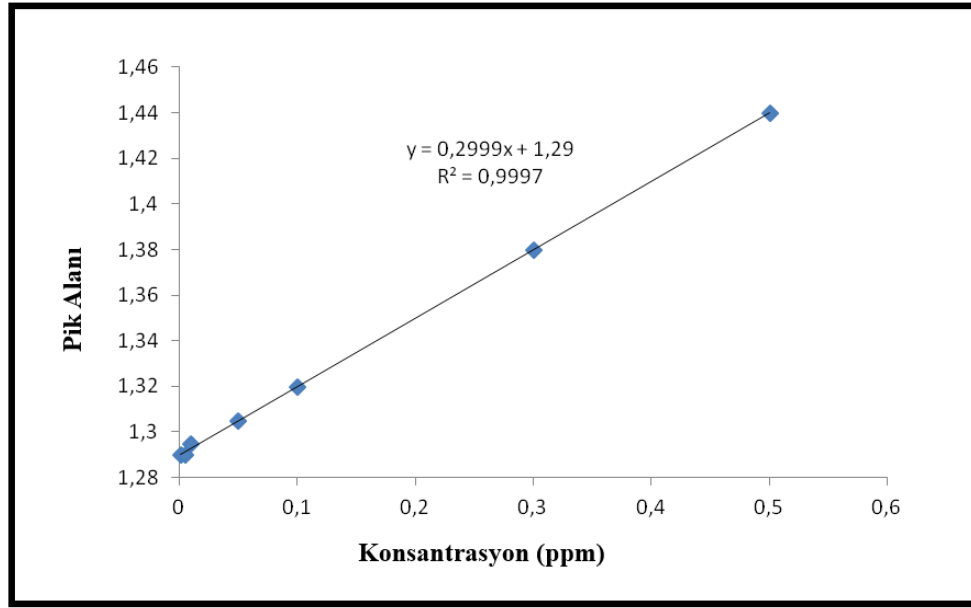
Şekil 4.12. Sülfadimetoksine ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



Şekil 4.13. Sülfametazine ait 0.001 – 0.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



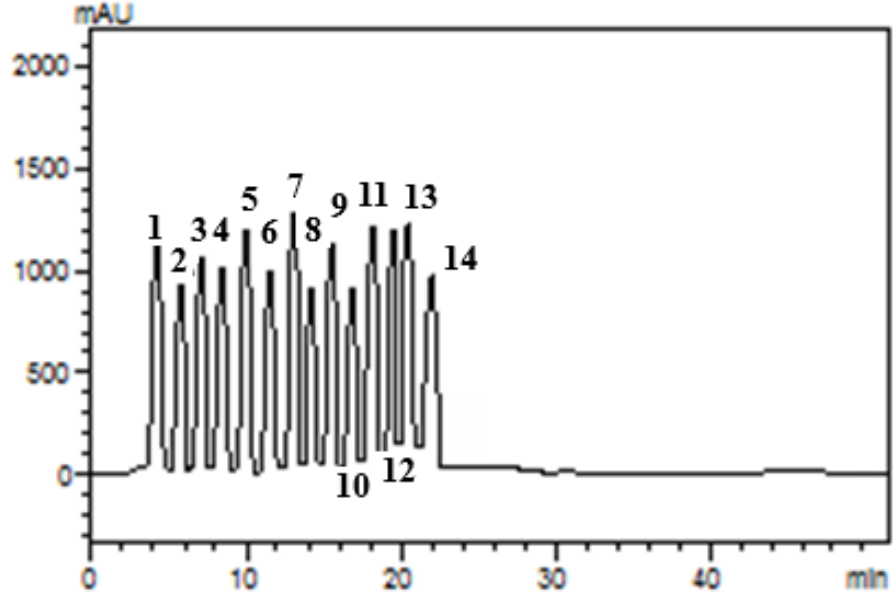
Şekil 4.14. Sülfametazine ait 0.7 – 1.5 mg L-1 aralığındaki kalibrasyon grafiği



Şekil 4.15. Tetrasikline ait 0.001 – 0.5 mg L⁻¹ aralığındaki kalibrasyon grafiği

4.2. İncelenen Antibiyotiklerin LOD, LOQ Değerleri ve Alıkonma Süreleri

İncelenen antibiyotiklere ait LOD, LOQ değerleri ve alıkonma süreleri Çizelge 4.1’de verilmiştir. Materyal ve yöntem kısmında tanımlanan HPLC analiz koşullarında, hazırlanan standart antibiyotik çözeltileri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada tilosinin 3.98 dakikada, novobiosinin 5.85 dakikada, streptomisinin 7.05 dakikada, sülfametazinin 8.20 dakikada, ampisilinin 9.96 dakikada, amoksisilinin 11.78 dakikada, tetrasiklinin 12.32 dakikada, oksitetrasiklinin 14.00 dakikada, sülfadimetoksinin 15.80 dakikada, demeklosiklinin 16.82 dakikada, Penisilin G’nin 18.02 dakikada, doksisisiklinin 19.28 dakikada, klortetrasiklinin 20.12 dakikada ve enrofloksasinin 21.98 dakikada geldiği belirlenmiştir. Antibiyotiklere ait pıklar Şekil 4.16’da gösterilmiştir.



Şekil 4.16. Antibiyotiklere ait pikler

Çizelge 4.1. İncelenen antibiyotiklere ait LOD, LOQ ve alıkonma süreleri

Numara	Antibiyotik	Alıkonma Süresi (dak)	LOD ($\mu\text{g L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)
1	Tilosin	3.98	2.21	7.29
2	Novobiosin	5.85	1.91	6.30
3	Streptomisin	7.05	1.21	3.99
4	Sülfametazin	8.20	2.60	8.58
5	Ampisilin	9.96	2.11	6.96
6	Amoksisilin	11.78	2.23	7.36
7	Tetrasiklin	12.32	1.50	4.95
8	Oksitetrasiklin	14.00	0.82	2.71
9	Sülfadimetoksin	15.80	3.21	10.59
10	Demeklosiklin	16.82	3.25	10.72
11	Penisilin G	18.02	2.23	7.36
12	Doksisiklin	19.28	3.81	12.57
13	Klortetrasiklin	20.12	1.01	3.33
14	Enrofloksasin	21.98	1.56	5.15

4.3. Hayvansal Gıda Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları

Tavuk eti örneklerinde tespit edilen antibiyotikler ve miktarları Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. İncelenen tavuk eti örneklerinin hiç birinde tilosin, novobiosin, streptomisin, oksitetrasiklin, doksisisiklin, enrofloksasin tespit edilmemiştir. Tetrasiklin ve demeklosikline sadece birer örnekte rastlanmıştır. Ortalama sülfametazin konsantrasyonları $0.203 - 0.833 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama ampisilin konsantrasyonları $0.014 - 0.318 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama amoksisilin konsantrasyonları $0.015 - 0.038 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama sülfadimetoksin konsantrasyonları $0.010 - 0.350 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama penisilin G konsantrasyonları $0.001 - 0.025 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama klortetrasiklin konsantrasyonları $0.003 - 0.059 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında bulunmuştur. Örneklerde tespit edilen toplam antibiyotik konsantrasyonlarının ise 0.257 ile 0.891 mg kg^{-1} arasında olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.2. Tavuk Eti Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)

Antibiyotik	Numune 1	Numune 2	Numune 3	Numune 4	Numune 5
Tilosin	---	---	---	---	---
Novobiosin	---	---	---	---	---
Streptomisin	---	---	---	---	---
Sülfametazin	0.833 ± 8.10 ⁻³	---	0.203 ± 5.10 ⁻³	0.798 ± 8.10 ⁻³	0.290 ± 5.10 ⁻³
Ampisilin	---	0.318 ± 5.10 ⁻³	---	0.014 ± 10 ⁻⁴	---
Amoksisilin	---	0.015 ± 10 ⁻⁴	0.038 ± 10 ⁻³	0.034 ± 10 ⁻³	0.017 ± 10 ⁻⁴
Tetrasiklin	0.004 ± 10 ⁻⁴	---	---	---	---
Oksitetrasiklin	---	---	---	---	---
Sülfadimetoksin	0.010 ± 10 ⁻⁴	0.350 ± 5.10 ⁻³	0.013 ± 10 ⁻⁴	---	0.025 ± 10 ⁻⁴
Demeklosiklin	---	0.124 ± 2.10 ⁻³	---	---	---
Penisilin G	---	0.025 ± 10 ⁻⁴	0.003 ± 10 ⁻⁴	0.001 ± 10 ⁻⁴	0.001 ± 10 ⁻⁴
Doksisiklin	---	---	---	---	---
Klortetrasiklin	---	0.059 ± 10 ⁻³	---	---	0.003 ± 10 ⁻⁴
Enrofloksasin	---	---	---	---	---
Toplam	0.847 ± 8.10⁻³	0.891 ± 7.10⁻³	0.257 ± 5.10⁻³	0.847 ± 8.10⁻³	0.336 ± 5.10⁻³

Koyun eti örneklerinde tespit edilen antibiyotikler ve miktarları Çizelge 4.3’de gösterilmiştir. İncelenen koyun eti örneklerinin hiç birinde tilosin, novobiosin, streptomisin, tetrasiklin, doksisiklin tespit edilmemiştir. Oksitetrasiklin, demeklosiklin ve enrofloksasin sadece birer örnekte saptanmıştır. İncelenen örneklerde ortalama sülfametazin konsantrasyonları 0.145 – 0.695 mg kg⁻¹ arasında, ortalama ampisilin konsantrasyonları 0.034 – 0.044 mg kg⁻¹ arasında, ortalama amoksisilin konsantrasyonları 0.008 – 0.030 mg kg⁻¹ arasında, ortalama sülfadimetoksin konsantrasyonları 0.036 – 0.457 mg kg⁻¹ arasında, ortalama penisilin G konsantrasyonları 0.001 – 0.016 mg kg⁻¹ arasında, ortalama klortetrasiklin

konsantrasyonları 0.001 – 0.022 mg kg⁻¹ arasında bulunmuştur. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.357 ile 0.971 mg kg⁻¹ arasında belirlenmiştir.

Çizelge 4.3. Koyun Eti Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)

Antibiyotik	Numune 1	Numune 2	Numune 3	Numune 4	Numune 5
Tilosin	---	---	---	---	---
Novobiosin	---	---	---	---	---
Streptomisin	---	---	---	---	---
Sülfametazin	0.145 ± 2.10 ⁻³	0.153 ± 2.10 ⁻³	0.266 ± 5.10 ⁻³	0.250 ± 5.10 ⁻³	0.695 ± 7.10 ⁻³
Ampisilin	---	---	---	0.034 ± 10 ⁻³	0.044 ± 10 ⁻³
Amoksisilin	0.008 ± 10 ⁻⁴	0.012 ± 10 ⁻⁴	0.025 ± 10 ⁻⁴	0.015 ± 10 ⁻⁴	0.030 ± 10 ⁻³
Tetrasiklin	---	---	---	---	---
Oksitetrasiklin	---	0.455 ± 5.10 ⁻³	---	---	---
Sülfadimetoksin	0.457 ± 5.10 ⁻³	0.036 ± 10 ⁻³	0.061 ± 10 ⁻³	0.189 ± 2.10 ⁻³	0.065 ± 10 ⁻³
Demeklosiklin	0.008 ± 10 ⁻⁴	---	---	---	---
Penisilin G	---	0.016 ± 10 ⁻⁴	0.001 ± 10 ⁻⁴	0.006 ± 10 ⁻⁴	---
Doksisiklin	---	---	---	---	---
Klortetrasiklin	0.022 ± 10 ⁻⁴	---	0.004 ± 10 ⁻⁴	0.001 ± 10 ⁻⁴	0.002 ± 10 ⁻⁴
Enrofloksasin	---	0.299 ± 5.10 ⁻³	---	---	---
Toplam	0.640 ± 5.10⁻³	0.971 ± 7.10⁻³	0.357 ± 5.10⁻³	0.495 ± 5.10⁻³	0.836 ± 7.10⁻³

Dana eti örneklerinde belirlenen antibiyotikler ve miktarları Çizelge 4.4’de gösterilmiştir. İncelenen dana eti örneklerinin hiç birinde tilosin, novobiosin, streptomisin, oksitetrasiklin, demeklosiklin, doksisiklin ve enrofloksasin tespit edilmemiştir. Ampisilin ve tetrasikline sadece birer örnekte rastlanmıştır. İncelenen örneklerde ortalama sülfametazin konsantrasyonları 0.019 – 0.146 mg kg⁻¹ arasında, ortalama amoksisilin konsantrasyonları 0.010 – 0.068 mg kg⁻¹ arasında, ortalama

sülfadimetoksin konsantrasyonları 0.003 – 0.086 mg kg⁻¹ arasında, ortalama penisilin G konsantrasyonları 0.001 – 0.002 mg kg⁻¹ arasında, ortalama klortetrasiklin konsantrasyonları 0.010 – 0.035 mg kg⁻¹ arasında bulunmuştur. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.077 ile 0.218 mg kg⁻¹ arasında belirlenmiştir.

Çizelge 4.4. Dana Eti Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)

Antibiyotik	Numune 1	Numune 2	Numune 3	Numune 4	Numune 5
Tilosin	---	---	---	---	---
Novobiosin	---	---	---	---	---
Streptomisin	---	---	---	---	---
Sülfametazin	0.052 ± 10 ⁻³	0.146 ± 2.10 ⁻³	0.019 ± 10 ⁻⁴	---	0.060 ± 10 ⁻³
Ampisilin	---	---	---	0.084 ± 10 ⁻³	---
Amoksisilin	0.068 ± 10 ⁻³	---	0.019 ± 10 ⁻⁴	0.010 ± 10 ⁻⁴	0.042 ± 10 ⁻³
Tetrasiklin	---	---	0.005 ± 10 ⁻⁴	---	---
Oksitetrasiklin	---	---	---	---	---
Sülfadimetoksin	0.086 ± 10 ⁻³	0.013 ± 10 ⁻⁴	0.015 ± 10 ⁻⁴	0.003 ± 10 ⁻⁴	0.008 ± 10 ⁻⁴
Demeklosiklin	---	---	---	---	---
Penisilin G	0.002 ± 10 ⁻⁴	0.001 ± 10 ⁻⁴	---	0.001 ± 10 ⁻⁴	0.001 ± 10 ⁻⁴
Doksisiklin	---	---	---	---	---
Klortetrasiklin	0.010 ± 10 ⁻⁴	0.032 ± 10 ⁻³	0.019 ± 10 ⁻⁴	0.035 ± 10 ⁻³	0.023 ± 10 ⁻⁴
Enrofloksasin	---	---	---	---	---
Toplam	0.218 ± 2.10⁻³	0.192 ± 2.10⁻³	0.077 ± 2.10⁻⁴	0.133 ± 10⁻³	0.134 ± 10⁻³

Süt örneklerinde belirlenen antibiyotikler ve miktarları Çizelge 4.5’de gösterilmiştir. İncelenen süt örneklerinin hiç birinde tilosin, novobiosin, streptomisin, demeklosiklin, doksisiklin ve enrofloksasin tespit edilmemiştir. İncelenen örneklerde ortalama sülfametazin konsantrasyonları 0.189 - 0.971 mg L⁻¹ arasında, ortalama ampisilin konsantrasyonları 0.332 - 0.758 mg L⁻¹ arasında, ortalama amoksisilin konsantrasyonları 0.038 - 0.123 mg L⁻¹ arasında, ortalama tetrasiklin konsantrasyonları 0.002 - 0.051 mg L⁻¹ arasında, ortalama oksitetrasiklin konsantrasyonları 0.038 - 0.723

mg L⁻¹ arasında, ortalama sülfadimetoksin konsantrasyonları 0.030 – 0.245 mg L⁻¹ arasında, ortalama penisilin G konsantrasyonları 0.017 - 0.030 mg L⁻¹ arasında, ortalama klortetrasiklin konsantrasyonları 0.002 - 0.123 mg L⁻¹ arasında bulunmuştur. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.591 ile 1.985 mg L⁻¹ arasında belirlenmiştir.

Çizelge 4.5. Süt Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)

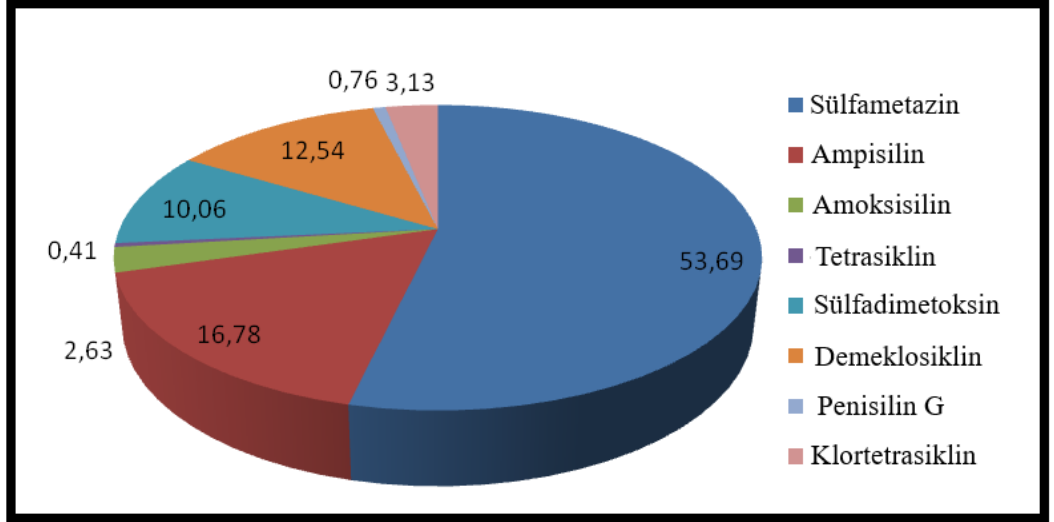
Antibiyoti	Numu	Numu	Numu	Numu	Numu
k	ne 1	ne 2	ne 3	ne 4	ne 5
Tilosin	---	---	---	---	---
Novobiosin	---	---	---	---	---
Streptomisin	---	---	---	---	---
Sülfametazin	0.971 ± 8.10 ⁻³	0.447 ± 5.10 ⁻³	0.358 ± 5.10 ⁻³	0.189 ± 2.10 ⁻³	0.233 ± 5.10 ⁻³
Ampisilin	0.332 ± 5.10 ⁻³	0.758 ± 7.10 ⁻³	0.340 ± 5.10 ⁻³	0.536 ± 5.10 ⁻³	---
Amoksisilin	0.038 ± 10 ⁻³	0.075 ± 10 ⁻³	0.050 ± 10 ⁻³	0.123 ± 2.10 ⁻³	0.123 ± 2.10 ⁻³
Tetrasiklin	---	0.002 ± 10 ⁻⁴	0.051 ± 10 ⁻³	0.019 ± 10 ⁻⁴	0.017 ± 10 ⁻⁴
Oksitetrasiklin	0.038 ± 10 ⁻³	---	0.219 ± 5.10 ⁻³	0.723 ± 7.10 ⁻³	---
Sülfadimetoksin	0.030 ± 10 ⁻³	0.192 ± 2.10 ⁻³	0.035 ± 10 ⁻³	0.245 ± 5.10 ⁻³	0.170 ± 2.10 ⁻³
Demeklosiklin	---	---	---	---	---
Penisilin G	---	0.030 ± 10 ⁻³	---	0.027 ± 10 ⁻⁴	0.017 ± 10 ⁻⁴
Doksisiklin	---	---	---	---	---
Klortetrasiklin	0.002 ± 10 ⁻⁴	0.015 ± 10 ⁻⁴	0.010 ± 10 ⁻⁴	0.123 ± 2.10 ⁻³	0.031 ± 10 ⁻³
Enrofloksasin	---	---	---	---	---
Toplam	1.411 ± 9.10 ⁻³	1.519 ± 9.10 ⁻³	1.063 ± 9.10 ⁻³	1.985 ± 10 ⁻²	0.591 ± 6.10 ⁻³

Yumurta örneklerinde belirlenen antibiyotikler ve miktarları Çizelge 4.6’da gösterilmiştir. İncelenen yumurta örneklerinin hiç birinde tilosin, novobiosin, streptomisin, oksitetrasiklin ve doksisisiklin tespit edilmemiştir. Demeklosiklin, penisilin G ve enrofloksasine sadece birer örnekte rastlanmıştır. İncelenen örneklerde ortalama sülfametazin konsantrasyonları $0.026 - 0.180 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama ampisilin konsantrasyonları $0.004 - 0.089 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama amoksisilin konsantrasyonları $0.003 - 0.022 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama sülfadimetoksin konsantrasyonları $0.006 - 0.738 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında, ortalama klortetrasiklin konsantrasyonları $0.004 - 0.020 \text{ mg kg}^{-1}$ arasında bulunmuştur. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.006 ile 1.605 mg kg^{-1} arasında belirlenmiştir.

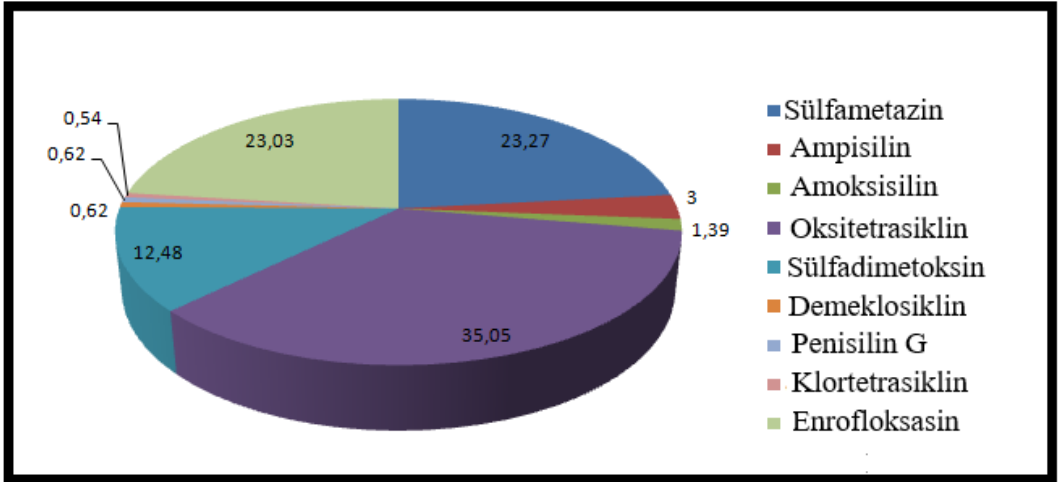
Çizelge 4.6. Yumurta Örneklerinde Tespit Edilen Antibiyotikler ve Miktarları (ppm)

Antibiyotik	Numune 1	Numune 2	Numune 3	Numune 4	Numune 5
Tilosin	---	---	---	---	---
Novobiosin	---	---	---	---	---
Streptomisin	---	---	---	---	---
Sülfametazin	---	0.180 ± 2.10^{-3}	0.125 ± 2.10^{-3}	0.026 ± 10^{-4}	0.090 ± 10^{-3}
Ampisilin	---	0.004 ± 10^{-4}	0.014 ± 10^{-4}	0.047 ± 10^{-3}	0.089 ± 10^{-3}
Amoksisilin	---	0.008 ± 10^{-4}	0.022 ± 10^{-4}	0.003 ± 10^{-4}	0.005 ± 10^{-4}
Tetrasiklin	---	---	---	0.011 ± 10^{-4}	0.011 ± 10^{-4}
Oksitetrasiklin	---	---	---	---	---
Sülfadimetoksin	0.006 ± 10^{-4}	0.205 ± 5.10^{-3}	0.735 ± 7.10^{-3}	0.010 ± 10^{-4}	0.738 ± 7.10^{-3}
Demeklosiklin	---	---	---	---	0.646 ± 5.10^{-3}
Penisilin G	---	0.010 ± 10^{-4}	---	---	---
Doksisisiklin	---	---	---	---	---
Klortetrasiklin	---	0.004 ± 10^{-4}	0.014 ± 10^{-4}	0.005 ± 10^{-4}	0.020 ± 10^{-4}
Enrofloksasin	---	---	---	---	0.006 ± 10^{-4}
Toplam	0.006 ± 10^{-4}	0.411 ± 5.10^{-3}	0.910 ± 7.10^{-3}	0.102 ± 10^{-3}	1.605 ± 9.10^{-3}

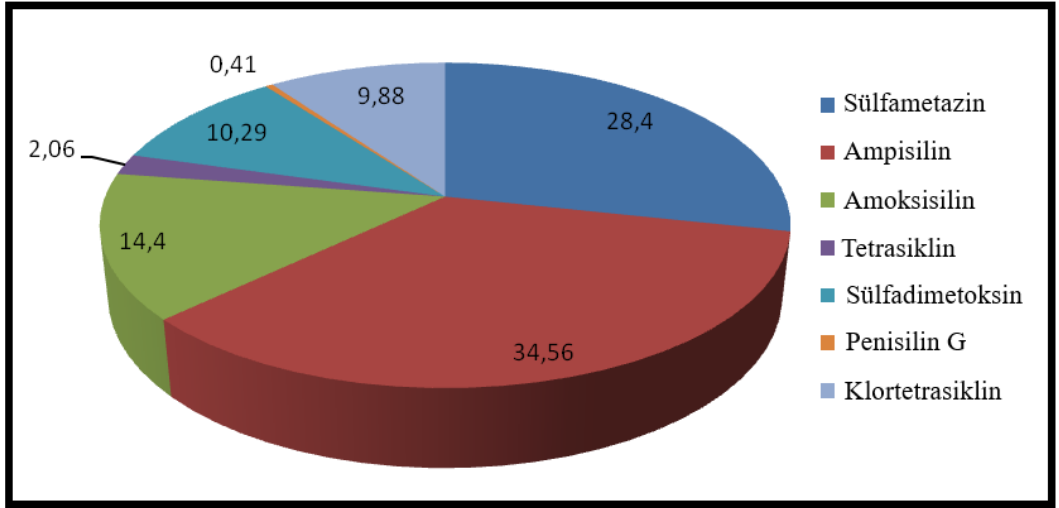
İncelenen hayvansal gıda örneklerinde tespit edilen antibiyotikler ve yüzdeleri, daha net bir şekilde görülmesi açısından pasta dilimi grafikleri ile gösterilmiştir (Şekil 4.17 – 4.21).



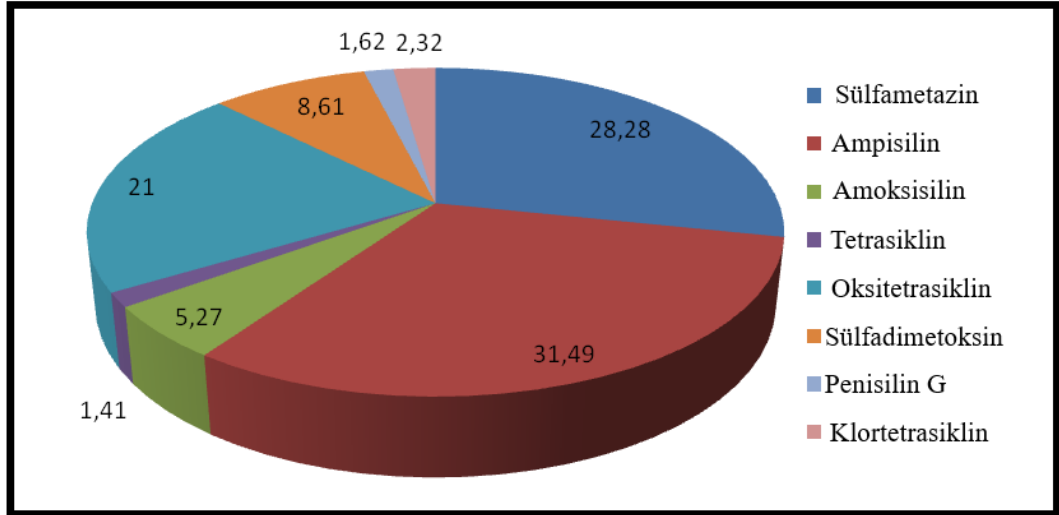
Şekil 4.17. Tavuk Eti Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri



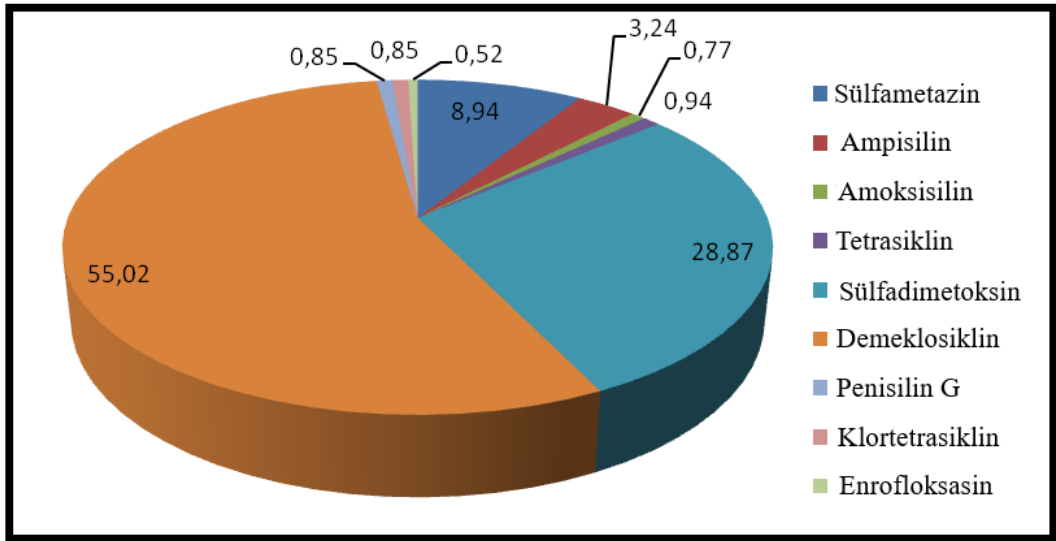
Şekil 4.18. Koyun Eti Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri



Şekil 4.19. Dana Eti Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri



Şekil 4.20. Süt Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri



Şekil 4.21. Yumurta Örneklerindeki Antibiyotikler ve Ortalama Yüzdeleri

Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliğinde etlerde bulunmasına izin verilen değerler yer almamaktadır. Yönetmelikte sadece hayvanların kas, yağ, karaciğer ve böbrek gibi hedef dokularında bulunabilecek maksimum kalıntı limitlerine yer verilmiştir. Bu nedenle tavuk, koyun ve dana etlerinde tespit edilen antibiyotik miktarları ile ilgili bir kıyaslama yapılamamıştır. Süt örneklerinde saptanan antibiyotiklerle ilgili izin verilen yasal değerler ampisilin ve amoksisilin için $4 \mu\text{g kg}^{-1}$; enrofloksasin, tetrasiklin ve klortetrasiklin için $100 \mu\text{g kg}^{-1}$; oksitetrasiklin için ise $300 \mu\text{g kg}^{-1}$ şeklindedir. Süt örneklerinde belirlemiş olduğumuz miktarlar bu değerlerle karşılaştırıldığında, ampisilin ve amoksisilin miktarlarının izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin oldukça üzerinde olduğu, oksitetrasiklin miktarının sadece bir örnekte maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde olduğu, tetrasiklin ve klortetrasiklin miktarlarının ise maksimum kalıntı limitlerinin altında olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, süt örneklerinde tespit edilen sülfametazin, sülfadimetoksin ve penisilin G gibi antibiyotiklerle ilgili yönetmelikte herhangi bir değer bulunmamaktadır. Yumurta örneklerinde saptanan antibiyotiklerle ilgili izin verilen yasal değerler tetrasiklin, oksitetrasiklin ve klortetrasiklin için $200 \mu\text{g kg}^{-1}$ şeklindedir. İncelemiş olduğumuz yumurta örneklerinde saptanan antibiyotik miktarları bu değerler ile karşılaştırıldığında tüm değerlerin izin verilen maksimum kalıntı limitlerinden çok daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak yumurta örneklerinde belirlenen ampisilin, amoksisilin,

sülfametazin, sülfadimetoksin, penisilin G, demeklosiklin ve enrofloksasin ile ilgili yönetmelikte herhangi bir değer bulunmamaktadır.

4.4. Elde Edilen Değerlerin Literatürdeki Verilerle Karşılaştırılması

İncelenen örneklerde saptanan antibiyotik miktarlarını literatürdeki değerlerle karşılaştırmak amacıyla Çizelge 4.7 oluşturulmuştur. Bu çalışmada 14 çeşit antibiyotik kalıntısının varlığı incelenmiş ve hayvansal gıdalarda çeşitli antibiyotik kalıntıları tespit edilmiştir. Ancak karşılaştırma yapmak amacıyla çizelgede sadece literatürdeki antibiyotiklere yer verilmiştir. Süt örneklerinde saptanmış olduğumuz kalıntı miktarları Geçer'in çalışması ile karşılaştırıldığında ortalama oksitetrasiklin ve penisilin G değerlerinin benzer olduğu, tetrasiklin değerlerimizin ise daha düşük olduğu görülmektedir. Çizelge 4.7 incelendiğinde tavuk örneklerinde tespit edilen antibiyotik kalıntısı miktarlarının da literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Aslında literatürde hayvansal gıdalarda bulunabilecek antibiyotik kalıntılarının saptanmasına dayanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte veterinerlikte kullanılan çok fazla sayıda antibiyotik bulunması nedeniyle, önceki çalışmalarla karşılaştırılma yapıldığında farklı antibiyotiklerin incelendiği görülmüştür. Ayrıca birçok çalışmada da test kitleri kullanılmış olup antibiyotik kalıntıları tespit edilmiş fakat miktarları belirlenmemiştir. Bu yüzden az sayıdaki çalışma ile karşılaştırma yapılabilmektedir.

Çizelge 4.7. İncelenen örneklerde saptanan antibiyotik miktarlarının literatürdeki değerlerle karşılaştırılması

Örnek	Tetrasiklin	Oksitetrasiklin	Penisilin G	Sülfadimetoksin	Kaynak
Süt	116.26 - 225.40 ppb	111.37 – 430.97 ppb	4.21 – 36.21 ppb	---	Geçer, 2006
Süt	0.002; 0.051; 0.019; 0.017 mg kg ⁻¹	0.038; 0.219; 0.723 mg kg ⁻¹	0.030; 0.027; 0.017 mg kg ⁻¹	---	Bu çalışma
Tavuk	< 100 ng g ⁻¹	---	---	---	Tekgül, 2012
Tavuk	4.1 – 56.6 µg kg ⁻¹	0.8 – 116.4 µg kg ⁻¹	1.74 – 38 µg kg ⁻¹	---	Yıldız, 2014
Tavuk	1.8 – 27.2 µg kg ⁻¹	2.7 – 158 µg kg ⁻¹	---	1.4 – 47.3 µg kg ⁻¹	Huong-Anh ve arkadaşları, 2020
Tavuk	0.004 mg kg ⁻¹	---	0.025; 0.003; 0.001; 0.001 mg kg ⁻¹	0,010; 0.350; 0.013; 0.025 mg kg ⁻¹	Bu çalışma

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Antibiyotikler hem insanlarda hem de hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde kullanılan son derece önemli bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Bu amaçla kullanılan kayıtlı 250'den fazla antibiyotik bulunmaktadır. Bununla birlikte, gerek insanlarda gerekse de hayvanlarda gereksiz, yanlış ve bilinçsizce antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin oluşumuna yol açmıştır. Böylece antibiyotik direnci günümüzde küresel bir sorun haline gelmiştir. Antibiyotiklerin aşırı ve uygun olmayan kullanımları ile bu maddelere karşı dirençli bakterilerin gelişmesi sonucu Avrupa Birliği tarafından antibiyotik kökenli büyütme faktörlerinin hayvan yetiştiriciliğinde kullanılması yasaklanmıştır. Bununla birlikte, tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklerin öngörülen dozlardan fazla verilmesi ve ilaç uygulanan hayvanların ilacın yasal bekletme süresine uyulmadan kesilmesi büyük sorunlara yol açmaktadır. Bu durumda, antibiyotikler tamamen metabolize olamamakta ve vücuttan tamamen atılamayarak hayvanların doku ve organlarında kalmaktadır. Bunlardan elde edilen hayvansal gıdalar da antibiyotik kalıntısı içermekte ve insanlarda çeşitli rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bu nedenle, hayvansal gıdalarda antibiyotik kalıntılarının incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma kapsamında, markalı olmayan et, tavuk, süt, yumurta gibi hayvansal gıdalar Hatay Bölgesindeki çiftliklerden temin edilmiş ve antibiyotik kalıntısı içerip içermedikleri incelenmiştir. Bu amaçla 14 farklı antibiyotik kalıntısının (ampisilin, amoksisilin, demeklosiklin, doksisisiklin, enrofloksasin, klortetrasiklin, novobiosin, oksitetrasiklin, penisilin G, streptomisin, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin, tilosin) varlığı araştırılmıştır. Tavuk eti örneklerinde incelenen antibiyotiklerden 8 tanesine (ampisilin, amoksisilin, demeklosiklin, klortetrasiklin, penisilin G, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin) rastlanmıştır. En yüksek yüzdelerle sahip olan antibiyotikler sülfametazin (%53.69), ampisilin (%16.78), demeklosiklin (%12.54) ve sülfadimetoksin (%10.06) olarak belirlenmiştir. Örneklerde toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.257 ile 0.891 mg kg⁻¹ arasında tespit edilmiştir. Koyun eti örneklerinde araştırılan antibiyotiklerden 9 tanesine (ampisilin, amoksisilin, demeklosiklin, enrofloksasin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin, penisilin G, sülfadimetoksin, sülfametazin) rastlanmış olup, oksitetrasiklin (%35.05), sülfametazin (%23.27), enrofloksasin (%23.03) en yüksek yüzdelerde tespit edilmiştir. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.357 ile 0.971 mg kg⁻¹ arasında belirlenmiştir. Dana

eti örneklerinde 7 çeşit antibiyotik (ampisilin, amoksisilin, klortetrasiklin, penisilin G, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin) kalıntısına rastlanmıştır. En yüksek yüzdelerle sahip olan antibiyotikler ampisilin (%34.56), sülfametazin (%28.4) ve amoksisilin (%14.4) olarak bulunmuştur. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.077 ile 0.218 mg kg⁻¹ arasında belirlenmiştir. Süt örneklerinde 8 tane antibiyotik (ampisilin, amoksisilin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin, penisilin G, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin) tespit edilmiş olup, en yüksek yüzdelerde ampisilin (%31.49), sülfametazin (%28.28) ve oksitetrasiklin (%21) bulunmuştur. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.591 ile 1.985 mg L⁻¹ arasında belirlenmiştir. Yumurta örneklerinde araştırılan antibiyotiklerden 9 tanesine (ampisilin, amoksisilin, demeklosiklin, enrofloksasin, klortetrasiklin, penisilin G, sülfadimetoksin, sülfametazin, tetrasiklin) rastlanmış olup, demeklosiklin (%55.02) ve sülfametazin (%28.87) en yüksek yüzdelerde tespit edilmiştir. Toplam antibiyotik konsantrasyonları ise 0.006 ile 1.605 mg kg⁻¹ arasında belirlenmiştir. İncelenen hayvansal gıda örneklerinin hiç birisinde doksisiklin, novobiosin, streptomisin ve tilosin tespit edilmemiştir.

Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliğinde etlerde bulunmasına izin verilen değerler yer almamaktadır. Süt ve yumurta örnekleri için de az sayıda antibiyotiğe ait değerler bulunmaktadır. Bu bağlamda değerlendirildiğinde, süt örneklerinde tespit edilen ampisilin ve amoksisilin miktarlarının izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin oldukça üzerinde olduğu, oksitetrasiklin miktarının sadece bir örnekte maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde olduğu, tetrasiklin ve klortetrasiklin miktarlarının ise maksimum kalıntı limitlerinin altında olduğu görülmüştür. Yumurta örneklerinde saptanan tetrasiklin ve klortetrasiklin değerlerinin ise izin verilen maksimum kalıntı limitlerinden çok daha düşük olduğu saptanmıştır.

Elde edilen değerler literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında uyumlu oldukları görülmüştür. Gerek yurt dışında gerekse yurt içinde hayvansal gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının incelendiği çok sayıda çalışma olmasına rağmen, kullanılan antibiyotik çeşitliliğinin çok fazla olması nedeniyle çalışmalarda farklı farklı antibiyotikler incelenmiştir. Bu durum karşılaştırma yapmayı kısıtlamıştır.

Yukarıda da belirtildiği gibi, literatürde hayvansal gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının tespitine dayanan çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, Hatay

bölgesinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hayvan yetiştiricilerinin antibiyotik kalıntıları ile ilgili bilgi sahibi olması büyük önem taşıdığından, öncelikle her bölgede kullanılan antibiyotiklerin, miktarlarının, kalıntıya neden olup olmadıklarının belirlenmesi son derece önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında, özellikle markalı olmayan Hatay Bölgesinde satışa sunulan et, tavuk, süt, yumurta gibi hayvansal gıdaların antibiyotik kalıntısı içerikleri saptanmıştır. İncelenen örneklerin tamamında çeşitli antibiyotik kalıntılarına rastlanmıştır. Bu da üreticilerin çok bilinçli olmadıklarını, antibiyotik uygulandıktan sonra hayvanları belli bir süre beklemeden kestiklerini ve antibiyotik uygulanan hayvanların süt, yumurta gibi ürünlerini sattıklarını göstermektedir.

Sonuç olarak, günümüzde her ne kadar hayvanlarda antibiyotik kullanımı ile ilgili bir bilinç oluşturulmuş, çıkarılan yönetmeliklerle bir takım kısıtlamalar getirilmiş ve markalı ürünler bazında denetlemeler gerçekleştiriliyorsa da, ülkemizin her bölgesinde markasız yerel ürünler de sıkça kullanılmakta hatta bazen daha da fazla tercih edilmektedir. Bu yüzden, üreticilerin bilinçlendirilmesi, gerekli eğitimlerin verilmesi ve markasız ürünlerin de denetlenmesi insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Adesokan, H. K., Agada, C. A., & Adetunji, V. O., 2013. Oxytetracycline and penicillin-G residues in cattle slaughtered in south-western Nigeria: Implications for livestock disease management and public health. **Journal of the South African Veterinary Association**, 84(1), 1-5.
- Aktuğlu, Y., 1997. Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. Pratikte Antibiyotik Kullanımı. s;11–53. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1.
- Arsalanbaş, E., 2018. Determination of some antibiotic residues by hplc method in chicken meats prepared for consumption. **Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, 15(3), 247-252.
- Aydın, Ç., 2005. Bisiklik Beta-laktam Sentezleri. **İstanbul Teknik Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Baazize-Amami, D.; Dechicha, A.S.; Tassist, A.; Gharbi, I.; Hezil, N.; Kebbal, S.; Morsli, W.; Beldjoudi, S.; Saadaoui, M.R.; Guetarni, D., 2019. Screening and quantification of antibiotic residues in broiler chicken meat and milk in the central region of Algeria. *Rev. Sci. Tech.*, 38, 863–877.
- Bacanlı, M., & Başaran, N., 2019. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 462-466.
- Bağci, H., 2019. Muğla bölgesinde üretilen ballarda antibiyotik kalıntılarının araştırılması. **Afyon Kocatepe Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Bamaga, M., Wright, D. J. M., & Zhang, H., 2002. Selection of in vitro mutants of pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis. **International journal of antimicrobial agents**, 20, 275-281.
- Baynes, R.E.; Lyman, R.; Anderson, K.L.; Brownie, C.F. A., 1999. Preliminary Survey of Antibiotic Residues and Viable Bacteria in Milk from Three **Caribbean Basin Countries**. **J. Food Prot.**, 62, 177–180.
- Brady, M. S., White, N., & Katz, S. E., 1993. Resistance development potential of antibiotic/antimicrobial residue levels designated as “safe levels”. **Journal of food protection**, 56(3), 229-233.
- Brown, K., Mugoh, M., Call, D. R., & Omulo, S., 2020. Antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria detected in milk marketed for human consumption in Kibera, **Nairobi**. **Plos one**, 15(5), e0233413.
- Burç, M., 2020. Siprofloksasin ve gentamisin antibiyotikleri için seçici elektrotların geliştirilmesi. **İnönü Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Burman, L. G., & Olsson-Liljequist, B., 2001. A global perspective on bacterial infections, antibiotic usage, and the antibiotic resistance problem. **Antibiotic development and resistance**. London: Taylor & Francis, 1-22.
- Chafer-Perica, C., Maquieira, A., Puchades, R., 2010. **Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples**. **Trends Anal. Chem.**, 29, 1038-1049.
- Costanzo, S. D., Murby, J., & Bates, J., 2005. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. **Marine pollution bulletin**, 51(1-4), 218-223.
- Davey, P., Pagliari, C., & Hayes, A., 2002. The patient's role in the spread and control of bacterial resistance to antibiotics. **Clinical Microbiology and Infection**, 8, 43-68.
- Doğan, Y. N., Pamuk, Ş., & Gürler, Z., 2020. Chloramphenicol and sulfonamide residues in sea bream (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) fish from

- aquaculture farm. **Environmental Science and Pollution Research**, 27(33), 41248-41252.
- Geçer, B. Y., 2006. Pastörize ve UHT sütlerde antibiyotik kalıntılarının HPLC yöntemi ile belirlenmesi. **Ankara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Gorla, N., Ovando, H. G., & Larripa, I., 1999. Chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed in vitro to enrofloxacin and ciprofloxacin. **Toxicology Letters**, 104(1-2), 43-48.
- Gullberg, E., Cao, S., Berg, O. G., Ilbäck, C., Sandegren, L., Hughes, D., & Andersson, D. I., 2011. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. **PLoS pathogens**, 7(7), e1002158.
- Hao, H., Sander, P., Iqbal, Z., Wang, Y., Cheng, G., & Yuan, Z., 2016. The risk of some veterinary antimicrobial agents on public health associated with antimicrobial resistance and their molecular basis. **Frontiers in microbiology**, 7, 1 -11.
- Haynes, E., Ramwell, C., Griffiths, T., Walker, D., & Smith, J., 2020. Review of antibiotic use in crops, associated risk of antimicrobial resistance and research gaps. **Fera Science Ltd**, 83.
- Huong-Anh, N.T.; Van Chinh, D.; Tuyet-Hanh, T.T. Antibiotic Residues in Chickens and Farmers' Knowledge of Their Use in Tay Ninh Province, Vietnam, in 2017. **Asia Pac. J. Public Health** 2020, 32, 126–132.
- Kara, N., 2014. Elazığ yöresinde piyasada satışa sunulan sütlerde antibiyotik kalıntılarının HPLC yöntemiyle belirlenmesi. **Fırat Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Kılıç, A. S., 2017. Bursada Satışa Sunulan Dana ve Piliç Etlerinde Farklı Grup Anabolizan ve Antimikrobiyal Kalıntılarının Araştırılması. **Uludağ Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Kimera, Z. I., Mdegela, R. H., Mhaiki, C. J., Karimuribo, E. D., Mabiki, F., Nonga, H. E., Mwesongo, J., 2015. Determination of oxytetracycline residues in cattle meat marketed in the Kilosa district, **Tanzania. Onderstepoort J. Vet. Res.**, 82, 5.
- Kocabaş, E. Ö., & Çelik, T. H., 2008. Gökkuşluğu Alabalıklarında (Oncorhynchus Mykiss–Walbaum 1792) Bazı Antibiyotik Kalıntılarının Saptanması. **Akademik Et ve Süt Kurumu Dergisi**, (3), 5-17.
- Köklü, S., Yüksel, O., Filik, L., Uskudar, O., Altundag, K., Altiparmak, E., 2003. Recurrent cholestasis due to ampicillin. **Ann Pharmacother**, 37, 395–397.
- Kutlu, M. A., Abdurrahman, G. Ü. L., Özdemir, F. A., & Kılıç, Ö., 2017. Bitlis ili Hizan ilçesinde üretilen ballarda antibiyotik kalıntılarının belirlenmesi. **Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi**, 4(4), 523-527.
- Menkem, Z. E., Ngangom, B. L., Tamunjoh, S. S. A., & Boyom, F. F., 2019. Antibiotic Residues in Food Animals: **Public Health Concern. Acta Ecol. Sin.**, 39, 411–415.
- Michael, C. A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M., 2014. **The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management**. *Frontiers in public health*, 2, 145.
- Morshdy, A. E. M. A., El-Atabany, A.I., Hussein, M. A. M., Darwish, W. S., 2013. Oxytetracycline residues in bovine carcasses slaughtered at Mansoura Abattoir, **Egypt. Jpn. J. Vet. Res.**, 61, 44–47.
- Olatoye, O., & Kayode, S. T., 2012. Oxytetracycline residues in retail chicken eggs in Ibadan, Nigeria. **Food Additives and Contaminants: Part B**, 5(4), 255-259.

- Rivera-Jaimes, J. A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R. M., Aceña, J., Barceló, D., & de Alda, M. L., 2018. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, 613, 1263-1274.
- Sajid, A., Kashif, N., Kifayat, N., Ahmad, S., 2016. Detection of antibiotic residues in poultry meat. **Pak. J. Pharm. Sci.**, 29, 1691–1694.
- Saluti, G., Colagrande, M. N., Castellani, F., Ricci, M., Diletti, G., & Scortichini, G., 2021. Survey on antibiotic residues in egg samples in Italy. **Separations**, 8(9), 148.
- Santos, L., Rosa, J., Freitas, A., Leston, S., Barbosa, J., & Ramos, F., 2019. Detection and quantification of 47 antibiotic residues in farmed European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) using a multi-class and multi-residue UHPLC-MS/MS method. **Food Additives & Contaminants: Part A**, 36(4), 561-570.
- Scott, G., 2005. Antibiotic resistance. **Medicine**, 33(3), 47-51.
- Şahal, M., 2012 . Süt ve besi hayvancılığında antibiyotik kullanımı. **Bilinçli Antibiyotik Kullanımı ve Antimikrobial Direnç Sempozyumu. Ankara**, 55-80.
- Şahin, K., 2017. TÜBA-İnsan ve Hayvan Sağlığında Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotik Dirençlilik Raporu. TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu. **Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları**.
- Tekgöl, Y., 2013. Aydın ilinde satışa sunulan broiler etlerinde bazı antibiyotik kalıntılarının varlığının araştırılması. **Adnan Menderes Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi**.
- Topal, M., Şenel, G. U., Topal, E. I. A., & Erdal, Ö. B. E. K., 2015. Antibiyotikler ve kullanım alanları. **Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi**, 31(3), 121-127.
- Tunçtan, B., Buharalıoğlu, K., 2005. Farmakoloji Terimleri Sözlüğü, **Sendrom III Tıp Terimleri Sözlüğü**, 3, 3-44.
- Türkoğlu, F. K., 2008. Pediatri Kliniğine Başvuran Annelerin Çocuklarında Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bilgi ve Tutumların Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Yavuz, A., İsmail, A. Z. A. R., Özcan, A., & Çetin, V., 2020. Hayvansal gıdalarda antibiyotik kalıntıları. **Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi**, (24), 8-15.
- Yıldız, T., 2014. Tavuk etinde antibiyotik kalıntılarının HPLC yöntemiyle belirlenmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Yünli, F., 2020. Seftriakson etken maddesini içeren pediyatrik reçetelerdeki ilaç etkileşimleri. İstanbul Medipol Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Zou, S., Xu, W., Zhang, R., Tang, J., Chen, Y., & Zhang, G., 2011. Occurrence and distribution of antibiotics in coastal water of the Bohai Bay, China: impacts of river discharge and aquaculture activities. **Environmental Pollution**, 159(10), 2913-2920.

ÖZGEÇMİŞ

Yazar, ilkokul, ortaokul, lise 3'e kadar Suriye Halep'te okudu. Liseyi Hatay Antakya'da tamamladı. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümü'nü 2015 yılında kazandı. Üniversiteden 2020 yılında mezun oldu. Eylül 2020 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

