

TÜKETİME SUNULAN SIĞIR VE KOYUN ETLERİNDE TETRASİKLIN TÜREVİ ANTİBİYOTİKLERİN KALINTILARININ BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF TETRACYCLINE ANTIBIOTICS RESIDUES IN BEEF AND MUTTON PRESENTED FOR CONSUMPTION

A. Turan ERDOĞDU¹ Yasemin KOÇYİĞİT² Güven ÖZDEMİR² Yasemin COŞKUN³

Geliş Tarihi (Received): 15.04.2009 Kabul Tarihi (Accepted): 26.05.2009

ÖZET

Bu çalışmada, özel istek numunesi olarak gelen 250 sığır eti ve 25 koyun eti numunesinden oluşan toplam 275 örnekte tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklin kalıntı analizi gerçekleştirilmiştir. Kalıntı analizlerinde tarama için Charm II tekniği ve miktar tayini analizi için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC-UV) tekniği kullanılmıştır. Sonuçlara göre 13 sığır eti örneği şüpheli pozitif bulunmuş ve miktar tayini analizinde 11 örnekte maksimum kalıntı limiti üstünde ortalama 906.6 µg/kg (275-2540 µg/kg) oksitetrasiklin, 1 örnekte maksimum kalıntı limiti altında (32.4 µg/kg) oksitetrasiklin kalıntısı tespit edilmiştir. Diğer herhangi bir örnekte karar limitleri ve üstünde kalıntıya rastlanmamıştır. Örneklerin tümünde oksitetrasiklin ile kirlenme seviyesi % 4.36 olarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: CHARM II teknik, HPLC-UV teknik, kalıntı, koyun eti, sığır eti, tetrasiklin.

SUMMARY

In this study, tetracycline, oxytetracycline, chlortetracycline and doxycycline residue analyses have been carried out in 275 private samples, 250 of which were beef and 25 were mutton. Residue analyses were carried out as screening tests with CHARM II technique and high performance liquid chromatography (HPLC-UV) technique used in the detection of the amount of residues. As a result, 13 beef samples were found to be false positive and 11 samples were found to contain oxytetracycline at the average level of 906.6 µg/kg (275-2540 µg/kg) and above the maximum residue limit value, one sample did not contain residues at or above the decision limits (32.4 µg/kg). In all of samples, contamination with oxytetracycline was calculated to be at a level of 4.36 %.

Key Words: Beef, CHARM II technique, HPLC-UV technique, mutton, residue, tetracycline.

GİRİŞ

Hızla artan dünya nüfusunun yeterli ve dengeli bir şekilde beslenebilmesi için gerekli hayvansal besin maddelerinin ucuz ve bolca üretilmesi bütün ülkelerin gündeminde olan önemli konulardan biridir (9). Hayvanlarda hastalıkların sağaltım ve önlenmesi, gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanmanın artırılması, parazitler hastalıkların kontrolü ve beslenmenin desteklenmesi amacıyla çok sayıda ilaç, hormon, vitamin ve mineral madde kullanılmaktadır (4). Ülkelere göre az çok ayrı göstermekle beraber, bütün dünyada hayvancılık sektöründe kullanılan her çeşitten ilaç ve yem katkı maddesinin ortalama % 30'unu antibakteriyel ilaçların oluşturduğu ve bunların da en az % 40'ünün

koruyucu ve verim artırıcı amaçla kullanıldığını düşünülmektedir (9).

Besin değeri olan hayvanlarda, yasaklanmış veya tüketimine yasal olarak müsaade edilmiş antibakteriyel ilaçların, bilinçsizce ve suistimal derecesinde kullanılması sonucunda halk sağlığı açısından ciddi sakıncalar oluşturabileceği anlaşılmıştır. Özellikle gıda değeri olan hayvanlarda ilaç kullanımı söz konusu olduğu sürece et, süt, yumurta, bal gibi gıdalarda ilaç kalıntıları bulunmasının önemi güncelliğini koruyacaktır (5).

Türk Gıda Kodeksi'nde tüm hayvansal dokularda oksitetrasiklin, tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklin için maksimum kalıntı limiti 100 µg/kg olarak belirtilmiştir (1).

¹ Veteriner Hekim, Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, İZMİR

² Kimyager, Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, İZMİR

³ Dr. Veteriner Hekim, Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, İZMİR

Bu al şmada veteriner hekimlikte yayg n olarak kullan lan tetrasiklin grubu antibiyotiklerden tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin ve doksiklinin s ğ r ve koyun etlerindeki kal nt durumu incelenerek, etlerde g da g uvenliği ve toplum sağl ğ y nunden yap lan al şmalara katk sağla mak amalanm řt r.

MATERYAL VE METOT

Materyal

al şmada 2008 y l nda Bornova Veteriner Kontrol ve Araşt rma Enstitüsü'ne özel istek amal olarak gelen 250 s ğ r eti ve 25 koyun eti numunesi materyal olarak kullan lm řt r.

Metot

Kal nt analizlerinde tarama için Charm II tekniği (Charm II Test For Tetracyclines in Tissue, Serum and Urine, Charm Sciences, Inc. Massachusetts / U.S.A.), miktar tayini analizinde Y uks ek Bas nl S v Kromatografi (HPLC-UV) tekniği kullan lm řt r.

Charm II Tetrasiklin Testi

Kas dokuda tetrasiklin grubu antibiyotiklerin, test metodunda belirtildiği gibi haz rlanarak Charm-II cihaz ile tan mlanmas na yarayan h zl bir immunoassay metodudur. Charm II tetrasiklin testinde, uzerinde tetrasiklin grubu ilaçlar n bağla nabildiği spesifik resept r alanlar olan antik orlar kullan l r. Antikor, r neğe ilave edilir. R nek içerisinde bulunan tetrasiklinler resept re bağlan r. Daha sonra $[^3\text{H}]$ ile i şaretlenmi ř antibiyotik eklenir. Antikora bağlanan $[^3\text{H}]$ tetrasiklin miktar r l l r. Y uks ek miktarda $[^3\text{H}]$ tetrasiklin r l lmesi, r nekteki tetrasiklin miktar n n d u şuk olduğunu g rstermektedir.

Tespit Limitleri: Charm II testinin kas dokudaki tespit limiti tetrasiklin için 20 $\mu\text{g/kg}$, oksitetrasiklin, klortetrasiklin ve doksiklin için 100 $\mu\text{g/kg}$ d r.

Test Kitinin içeriği

MSU Multi Antibakteriyel Konsantre Standart: 10 ml saf su ile r z u nd uđ u nde 4000 $\mu\text{g/kg}$ klortetrasiklin içeren bir standart elde edilir. Bu standart r nek y u klemelerinde ve seyreltilmi ř pozitif kontrol elde etmek için kullan l r.

Negatif Kontrol Standart: Antibakteriyel madde içermeyen doku tozu. 10 ml saf su ile r z u lerek kullan l r.

MSU Numune Haz rlama Tamponu

M2 Tampon

Tracer (Ta ř y c): Kit tableti. Uzerinde i şaretle belirtilmi ř olan renkli tablet. Bu tablet $[^3\text{H}]$ ile i şaretlenmi ř olan klortetrasiklin standart içerir.

Optifluor: Radyoaktiviteyi a ğ a  karan s v . Ta ř y c molek u le bağlanm ř olan i şaretlenmi ř antibiyotik r neğindeki $[^3\text{H}]$ molek u llerinden elde edilecek ř malar a ğ a  kartarak radyoaktivitenin r l lmesini sağlar.

Kontrol Noktas n n Olu şturulmas

Kontrol noktas negatif ve ř u pheli pozitif sonuçlar n aras ndaki kesi şme noktas n g rsteren say d r. Test sonuçlar n n kontrol noktas ndan b u y u k olmas r neğin negatif olduğunu, kontrol noktas ndan k u  u k olmas veya e şit olmas ise ř u pheli pozitif olduğunu g rsterir. Her yeni reaktif için yeni bir kontrol noktas olu şturulur ve bu kontrol noktas kitin son kullanma tarihine kadar geçerlidir.

Numunenin Haz rlanmas

Numuneden 50 ml'lik santrif u j t u p u ne 10 g tart ld . Uzerine 30 ml MSU tampon ilave edildi ve r oklu kar řt r c da 10 dakika kar řt r ld . 45 dakika $80 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de s cak su banyosunda bekletildi. Daha sonra buradan al n p buz banyosuna konularak soğutuldu. 4000 rpm'de ve $0-1^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika santrif u j edildi. Santrif u jden al narak hemen u st s v fazdan 10 ml al n p M2 tampon ile pH's 7.5'e ayarland .

Testin Yap l ř

Bo ř test t u p u ne beyaz tablet konuldu. Uzerine 0.3 ± 0.1 ml saf su ilave edildi. Tablet parçalanana kadar yakla ř k 10 saniye kar řt r ld . Test t u p u n u n içine 4.0 ± 0.25 ml r nek ya da standart eklendi. Turuncu tablet test t u p u ne ilave edildi. Test t u p u mikserde 15 saniye alt u st edilerek kar řt r ld . $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de 5 dakika bekletildi. 3300 rpm'de 5 dakika santrif u j edildi. U stteki s v d r k u ld u . Test t u p u n u n kenarlar emici bir kağ t havlu ile silindi. Yağ tabakas olu şmu ř ise ucu pamuklu r ubuk yard m yla uzakla ř t r ld . Bu i şlem yap l rken r okeltinin dağ lmamas na dikkat edildi. 0.3 ± 0.1 ml saf su eklendi. Tablet parçalanana kadar yakla ř k 10 saniye kar řt r ld . 3.0 ± 0.5 ml optifluor eklendi, kapağ kapat ld , bulutumsu g r u nt u uniform bir ř kilde dağ l ncaya kadar kar řt r ld . Analiz r u r u n içinde 60 saniye sayd r ld . $[^3\text{H}]$ kanal ndaki CPM (dakika sayac n n k saltmas d r) değeri okundu.

Pozitif ya da negatif belirlemeye göre kontrol noktas ile karşılaştırıldı.

Charm II testi yapıldıktan sonra sonucu şüpheli pozitif olan numunelerin miktar tayini HPLC-UV tekniği ile yapıldı.

HPLC-UV Tekniği

Çalışmada oksitetrasiklin hidroklorür (Riedel De Haen, 46598, % 96.2 saflıkta), tetrasiklin hidroklorür (Riedel De Haen, 46935, % 97.3 saflıkta), klortetrasiklin hidroklorür (Riedel De Haen, 46133, % 85.7 saflıkta) ve doksisisiklin hiklat (Fluka, 44577, % 98 saflıkta) sertifikal standartlar kullanıldı. Kat faz ekstraksiyonu (SPE) amacıyla Strata X, 3 ml/60 mg kartuşu kullanıldı. Analizde kullanılan HPLC, HP Agilent 1100 serisi, HPLC kapiller kolonu ise Agilent Hypersil BDS C18 (4.0 X 250 mm) ve dedektör tipi UV'dir.

S ğ r ve koyun etlerinde bulunan antibiyotik kal nt lar n n HPLC-UV tekniği ile tespit ve miktar n n tayini için numunelerin hazırlanmasında Samanidou ve ark. (8)'n n kullandığı metod, bazı değişiklikler yapılarak kullanılmıştır.

Standartların Hazırlanması

Standart Stok Çözeltiler

Oksitetrasiklin Hidroklorür Ana Stok Standard : Oksitetrasiklin hidroklorür standardından 10 ml hacimli balon jöjeye 11.22 ± 0.01 mg tartım yapıldı, çizgisine kadar metanol ile tamamlandı ve 1000 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı.

Tetrasiklin Hidroklorür Ana Stok Standard : Tetrasiklin hidroklorür standardından 10 ml hacimli balon jöjeye 11.12 ± 0.01 mg tartım yapıldı, çizgisine kadar metanol ile tamamlandı ve 1000 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı.

Klortetrasiklin Hidroklorür Ana Stok Standard : Klortetrasiklin hidroklorür standardından 10 ml hacimli balon jöjeye 12.56 ± 0.01 mg tartım yapıldı, çizgisine kadar metanol ile tamamlandı ve 1000 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı.

Doksisisiklin Hiklat Ana Stok Standard : Doksisisiklin hiklat standardından 10 ml hacimli balon jöjeye 11.79 ± 0.01 mg tartım yapıldı, çizgisine kadar metanol ile tamamlandı ve 1000 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı.

Tetrasiklin Karş m Ara Stok Standard : Vida kapaklı cam tüpe 600 µl metanol alındı ve tetrasiklin ana stok solüsyonlarının her birinden

100'er µl ilave edilerek 1 ml'ye tamamlandı. Böylece 100 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı.

Tetrasiklin Karş m Ara Stok Standard : Vida kapaklı cam tüpe 900 µl metanol alındı ve 100 µg/ml'lik tetrasiklin ara stok solüsyonundan 100 µl ilave edilerek 1 ml'ye tamamlandı. Böylece 10 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı.

Tetrasiklin Karş m Çalışma Standard : Vida kapaklı cam tüpe % 75 su, % 20 asetonitril ve % 5 metanol ile hazırlanan karış m dan 900 µl alındı ve 10 µg/ml'lik tetrasiklin ara stok solüsyonundan 100 µl ilave edilerek 1 ml'ye tamamlandı. Böylece 1 µg/ml'lik standart solüsyon hazırlandı. Hazırlanan 1 µg/ml'lik standart solüsyondan 400, 200, 100 ve 50 ng/ml'lik karış m çalışma standart solüsyonları hazırlandı.

Geri Kazanım Çalışmaları

İçerisinde tetrasiklin grubu antibiyotik olmadığı bilinen kas doku örneklerinden 50 ml'lik santrifüj tüplerine 1 ± 0.01 g tartım yapıldı. Üzerine 1 µg/ml'lik tetrasiklin karış m çalışma standart solüsyonundan 100 µl ilave edildi. Numune hazırlama işlemleri aynı sıra ile tekrar edildi.

Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Çalışmada oksitetrasiklin, tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklinin 50, 100, 200 ve 400 µg/kg derişim aralığında standart çözeltileri hazırlandı ve HPLC-UV ile analiz edildi. Analizler sonucunda bu standartların her bir derişimine karş gelen alanlar grafik edilerek doğrusal bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

Kal nt Miktar n n Hesaplanması

Kal nt miktar belirlenecek kas doku numunelerinden elde edilen özütler, HPLC-UV ile analiz edilerek, bu numunelere ait kromatogramların pik alan değerleri, kalibrasyon eğrisi için daha önceden belirlenen standart çalışma solüsyonlarına ait kromatogramların pik alan değerleri ile karşılaştırıldı ve µg/kg düzeyinde sonuçlar alındı.

Daha önceden analizi yapılmış ve içerisinde tetrasiklin türevi antibiyotik bulunmayan s ğ r veya koyun kas doku numunesi, kontrol kas doku numunesi olarak kullanıldı. Elde edilen özüt, HPLC-UV ile analiz edilerek kromatogram alındı. Daha sonra kontrol kas doku numunesi üzerine her bir tetrasiklin standardından 100 µg/kg ilave edilerek kromatogramları alındı. Standart ilave edilen kromatogramlara göre hesaplanan tetrasiklin miktarından, kontrol kas doku numunesinde bulunan tetrasiklin

miktar  kart ld . Bulunan değer kontrol kas doku numunesine ilave edilen tetrasiklin derişim miktar na bölünüp, 100 ile çarp larak % geri kazan m oran hesapland .

HPLC-UV'de hesaplanabilir en alt düzeyleri (LOQ) oksitetrasiklin ve tetrasiklin için 15 µg/kg, klortetrasiklin ve doksisisiklin için 30 µg/kg olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 250 s ğ r eti ve 25 koyun eti, tetrasiklin türevi antibiyotikler yönünden analiz edilmiştir. Çalışma sonunda toplam 13 örnek şüpheli pozitif bulunmuş ve HPLC-UV ile miktar tayini ve doğrulama analizi yapılmıştır. Sonuçta, 11 örnekte maksimum kal nt limiti üstünde ortalama 906.6 µg/kg (275-2540 µg/kg) oksitetrasiklin, 1 örnekte maksimum kal nt limiti altında (32.4 µg/kg) oksitetrasiklin bulunmuş ve 1 örnekte de karar limitleri üzerinde kal nt ya rastlanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Besinlerdeki ilaç kal nt lar na karşı tüketici sağ l ğ n n etkin biçimde korunabilmesi için her çeşit hayvansal besinde bulunacak ilaç kal nt s çeşitleriyle kirlenme düzeylerinin s n rland r lmas son derece önem taş r (4). Bu nedenle, hayvansal dokularda ve biyolojik s v larda antibiyotik analizlerinin yapılmas giderek önem kazanmıştır (9). Hayvansal besinlerin antibiyotik kal nt lar ndan ar nd r labilmesi için uygulanmas gereken yasal bekletme süresi, ilaçla tedavinin durdurulmas ve besinlerde bulunmas na izin verilen kal nt miktarlar n n s n rlar n n belirlenmesi amacıyla yapılan analizler, g da güvenliği ve toplum sağ l ğ yönünden yapılan çalışmalara katkı sağlar (2).

Çalışma sonucunda 11 s ğ r eti örneğinde Türk G da Kodeksi'nde belirtilen 100 µg/kg maksimum kal nt limiti üzerinde ortalama 906.6 µg/kg (275–2540 µg/kg), 1 s ğ r eti örneğinde de maksimum kal nt limiti altında (32.4 µg/kg) oksitetrasiklin kal nt s na rastlanmıştır. Tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklin kal nt s na rastlanmamıştır. 25 koyun eti numunesinde ise herhangi bir kal nt ya rastlanmamıştır.

Benzer şekilde Et Bal k Kurumu Ankara kombinasyonunda kesilen 85 s ğ ra ait kas dokusunun ince tabaka kromatografik/biyo-otografik yöntemle oksitetrasiklin, klortetrasiklin ve tetrasiklin yönünden yapılan analizleri sonucunda da 6 hayvana ait kas doku örneğinde ortalama 1.56 µg/kg (0.05-6.0

µg/kg) düzeyinde oksitetrasiklin kal nt s bulunduğu belirlenmiştir. Tetrasiklin ve klortetrasiklin kal nt s na rastlanmamıştır (3).

Nairobi'de bulunan 5 kesimhaneden toplanan 250 s ğ r eti örneği HPLC yöntemi ile analiz edilmiş; bu örneklerden 110 s ğ r eti örneğinde oksitetrasiklin, 4 s ğ r eti örneğinde klortetrasiklin 200 µg/kg olan maksimum kal nt limiti üzerinde bulunmuştur. Yapılan bu çalışma (6), 250 s ğ r kas dokusu örneğinin % 44'ünün oksitetrasiklin ve % 1.6'sının klortetrasiklin ile kirlendiğini ortaya koymuştur. Bu durum, Kenya'da tüketime sunulan etlerin yaklaşık yarısının tetrasiklinler yönünden kirliliğini, bunun da toplum sağ l ğ n önemli ölçüde tehdit ettiğini göstermektedir.

Hayvanlara gereğinden fazla ya da yem ve suyla birlikte aynı anda ilaç verilmesi, kesim öncesi yasal bekletme süresine uyulmaksızın hayvanların kesilmesi, hatalı ilaç, müstahzar veya formülasyonların seçilmesi veya ilaçlı yemlerin iyi karıştırılmaması, hayvansal kaynaklı besinlerdeki ilaç kal nt larının en önemli sebepleri arasındadır. Bunlar içinde hayvansal besinlerde ilaç kal nt larına sebep olması yönünden en önemlisi, kesim öncesi bekletme süresine uyulmamasıdır. ABD'de Besin ve İlaç Dairesi tarafından etlerde kal nt ların boyutu ve sebeplerine yönelik yapılan incelemelerin değerlendirilmesi sonucunda; olayların % 76'sının kesim öncesi bekletme süresine uyulmaması, % 12'sinin yem fabrikalarında beyan esas yemlerdeki karıştırma ve ambalajlama hataları, % 6'sının farklı yemlerin konulduğu depoların iyi temizlenmemesi ve % 6'sının da ilaçların hatalı kullanılması ileri geldiği ortaya konulmuştur (3).

Kal nt ya yol açma tehlikesi bakımından kas içi veya deri altı verilen uzun etkili-yavaş salıverilen oksitetrasiklinin uzun etkili müstahzarların kullanılması halinde; ilacın plazma, doku ve organlardaki seviyesi, bulunması izin verilen düzeyin altında indiğinde bile kas içi uygulama yerinde uzun süreli kal nt bulunma tehlikesi vardır (5). Petzer ve ark. (7), uzun etkili bir oksitetrasiklin müstahzarının boyun ve kalçadan kas içi uygulanması takiben uygulama yerinde sırasıyla 5 ve 7 hafta süreyle maksimum kal nt limiti üzerinde ilaç kal nt s bulunduğu, ilacı üreten firma tarafından önerilen 28 günlük kesim öncesi bekletme süresinin yetersiz kaldığı ve bu durumun et hijyeni ve toplum sağ l ğ bakımından önemli sakıncalar oluşturabileceği sonucuna varmışlardır.

Hayvansal dokulardaki tetrasiklin türevi ilaç kalıntıları'nın tüketici yönünden herhangi bir sakınca taşımayacak düzeye inmesi için gerekli olan kesim öncesi bekletme süresi, sığırlarda parenteral yolla verilme durumunda tetrasiklinler için genel olarak 15 gün, oksitetrasiklin için 22 gün, uzun etkili oksitetrasiklin için 28-35 gün; ağızdan verilme durumunda klortetrasiklin için 10 gün, oksitetrasiklin için 18 gün, tetrasiklin toz için 5 gün, tetrasiklin tablet için 12 gündür. Koyunlar için kesim öncesi bekletme süresi parenteral yolla verilme durumunda tetrasiklinler için genel olarak 15 gün, oksitetrasiklin için 22 gün; ağızdan verilme durumunda klortetrasiklin için 2 gün, tetrasiklin için 15 gün olarak belirlenmiştir (4).

Çalışmada elde edilen sonuçların değerlendirilmesi neticesinde; 25 koyuna ait örneklerde tetrasiklin türevi bileşiklerin kalıntıları'nın bulunmadığı, koyun etlerinin tetrasiklin türevi antibiyotikler yönünden toplum sağlığı açısından hiçbir sakınca olmadığı görülmüştür. 250 sığra ait örneklerde ise oksitetrasiklin kalıntıları'nın yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, kasaplık hayvanlarda oksitetrasiklin kullanımı'nın yaygın olduğunu, hayvanların kesim öncesi bekletme süresine uyulmamasının kesildiklerini ve dolayısıyla tüketicilerin ilaç kalıntıları içeren besinler vasıtasıyla birçok tehlikeyle karşı karşıya olduklarını göstermektedir.

Bu çalışma, sığırlar etlerinin tetrasiklinler ve diğer antibiyotik kalıntıları yönünden ulusal kalıntı izleme plan çerçevesinde düzenli olarak denetlenmesinin halk sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemli olduğunu ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. **Anon.** *Türk Gıda Kodeksi. Hayvansal Kökenli Gıdalarda Veteriner İlaçlar Maksimum Kalıntı Limitleri Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (2008/9 sayı 1).* 05.03.2008 tarih ve 26807 sayı 1 RG.
2. **Booth, J.M., Harding, F.** (1986) *Testing for antibiotics residues in milk.* Vet. Rec. Dec., 119 (23): 565-569.
3. **Kaya, S., Yavuz, H., Akar, F., Liman, B.C., Filazi, A.** (1992) *Mezbahadan sağlanan sığır et, karaciğer ve böbrek örneklerinde antibiyotik kalıntıları.* Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 39 (1-2): 13-29.
4. **Kaya, S.** (1994) *Besinlerdeki veteriner ilaç kalıntıları, bilimsel ve yasal denetim.* Türkiye'de Veteriner İlaçlar Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu, 13-14 Ekim, Ankara, Türkiye.
5. **Kaya, S.** (2005) *Gıdalarda veteriner hekimliği ile ilgili kalıntı sorunu.* Birinci Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi, 22-24 Eylül, Ankara, Türkiye.
6. **Muriuki, F.K., Ogara, W.O., Njeruh, F.M., Mitema, E.S.** (2001) *Tetracycline residue levels in cattle meat from Nairobi slaughter house in Kenya.* J. Vet. Sci., 2 (2): 97-101.
7. **Petzer, I.M., Staelen, J.J., Giesecke, W.H.** (1984) *Tissue reaction and residues in slaughter cattle after administration of long-acting oxytetracycline formulation.* J. South Afr. Vet. Ass., 55: 105-111.
8. **Samanidou, V.F., Nikolaidou, K.I., Papadoyannis, I.N.** (2005) *Development and validation of an HPLC confirmatory method for the determination of tetracycline antibiotics residues in bovine muscle according to the European Union regulation 2002/657/EC.* J. Sep. Sci., 28: 2247-2258.
9. **Şanlı, Y.** (1994) *Hayvan yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaç kullanımı ve çok yönlü sorunlar.* Türkiye'de Veteriner İlaçlar Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu, 13-14 Ekim, Ankara, Türkiye.

Yazışma Adresi:

Dr. Yasemin COŞKUN

Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü,

Toksikoloji Bölümü.

35010 Bornova / İZMİR

e-mail: yasemincoskun71@gmail.com