

HAYVANSAL GIDALARDA KALINTI SORUNU

Prof.Dr. Ender YARSAN

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Başkanı

Şubat 2012

Veteriner Hekimliğinde kullanılan ilaçlar hayvanlarda hastalıkların önlenmesi ve sağaltımı, davranışların değiştirilmesi, gelişmenin hızlandırılması, yemden yararlanmanın ve verimin artırılması amaçlarıyla uygulama alanı bulurlar. Veteriner ilaçları içerisinde kullanım boyutu açısından ilk sırayı kemoterapötik ilaçlar alır; bununla birlikte hormon, vitamin, mineral vb maddeler de yaygın şekilde kullanım alanına sahiptirler. Özellikle antibiyotiklerin kullanılması ile geçmişte hayvanlarda önemli kayıplara yol açmış birçok hastalık bugün daha ortaya çıkmadan engellenebilmektedir.

Gerek hayvanlar gerekse bitkiler veya tarım ürünleri ile bunların çevresinde kullanılan ilaç ve kimyasal maddelerin birçoğu uygulandıkları yerlerde ve canlıların vücudunda kısmen parçalanarak etkisiz veya zararsız hale getirilirken, bazıları (organik klorlu bileşikler, dioksinler, dibenzofuranlar, PCB'ler, PBB'ler, metaller, bazı mantar ilaçları gibi) da son derece yavaş ayrışmaları dolayısıyla, giderek artan miktarlarda birikirler; gıda zincirine giren bu maddeler, nihai tüketici durumundaki insanlara kadar ulaşırlar.

Hayvansal kökenli gıdalardaki ilaç kalıntıları; insan sağlığı; ülke ekonomisi ve uluslar arası boyutu yönüyle önemlidir. Özellikle gıda değeri olanlarda olmak üzere, hayvanlarda ilaç kullanımı söz konusu olduğu sürece, et, süt, yumurta, bal gibi gıdalarda ilaç kalıntılarının bulunması güncelliğini koruyacaktır. Bu durumda, veteriner hekimliği ilaçlarının hayvanlarda bilinçli ve kontrollü kullanımı ile hayvansal gıda maddelerinin ilaç kalıntılarıyla kirlenme tehlikesi ve boyutu en aza indirilebilir. Unutulmaması gereken durum tolerans düzeyinin üzerindeki kalıntıların tüketici sağlığı yönüyle büyük risk teşkil etmesidir.

Gıdalardaki ilaç kalıntılara karşı tüketici sağlığının etkin biçimde korunabilmesi için her çeşit hayvansal gıdada bulunacak ilaç kalıntısı çeşitlerinin ve kirlenme düzeylerinin sınırlandırılması son derece önem taşır.

Hayvansal Gıdalarda Kalıntı Oluşumuna Neden Olan Faktörler

1. Vücudun kalıntıdan (ilaçtan) arınma süresine dikkat edilmemesi

a. Kesim öncesi bekleme süresi: Gıda değeri olan doku ve organlarda, istenmeyen veya zehirleyici etkileri bakımından önem taşıyan ilaç veya kimyasal madde kalıntılarının, tüketiciler için güvenli bir düzey veya yoğunluğa inene kadar ilaç uygulanan hayvanların kesilmemesi gereken süreyi ifade eder. Hayvanlarda sağaltımın durdurulması ile kasaplık olarak kesilmeleri arasında geçmesi gereken süre anlamına da gelir. Belirtilen süre sonunda hayvanın yenilebilir doku ya da organlarındaki ilaç veya kimyasal madde veya metabolit kalıntılarının tüketici sağlığı bakımından tehlike oluşturmayacak miktara veya düzeye indiği kabul edilir. Kesim öncesi bekleme süresi hayvanda kullanılması onanmış ilacın önerilen doz, hedef hayvan türü, uygulama yolu, doz aralığında kullanılması durumunda geçerlidir. Kesim öncesi bekleme süresi sağlıklı-hedef hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarla belirlenir; bu süre ilaç çeşidi, üretici firma, formülasyon ve formülasyon şekli (suda çözünebilir veya dağılılabılır toz, uzun-kısa etkili enjeksiyonluk çözelti gibi), ilacın vücuttaki hareketi, uygulama yolu, hayvanın türü gibi çeşitli faktörlere göre genellikle birkaç günle-birkaç hafta arasında değişir; buna göre de, bir etkin madde için birden çok kesim öncesi bekleme süresi bulunabilir. Aynı durum süt ve yumurta için de söz konusudur. İlaç hasta hayvanda kullanıldığı için, vücuttaki hareketi değişebileceğinden, bunlarda ilaç için kesim öncesi bekleme süresi sağlıklı hayvanlarda önceden belirlenmiş olan süreye uymayabilir; bu durumda hekim tarafından kalıntı-kinetik ilişkisi değerlendirilmelidir. İlaçla ilgili herhangi bir kayıt yoksa kanatlı ve memeliler için kesim öncesi bekleme süresi geçici olarak 28 gün olarak belirlenir.

b. Yumurta ve sütün kullanılmama süresi: Süt hayvanları ve yumurta tavuklarında ilaç kullanımı devam ettiği sürece ve uygulamanın kesilmesini takiben belli bir süre ilaç veya metabolit kalıntıları süt ve yumurtaya da yansır; dolayısıyla, bunlardaki ilaç kalıntıları tüketici sağlığını olumsuz yönde etkilemeyecek düzeye inene kadar bu tür gıdaların tüketilmemesi gerekir. Genel bir kural olarak organik bazik ilaçlar süte kolay geçer ve uzun süreyle atılırlar. İlaçla ilgili herhangi bir kayıt yoksa geçici olarak sağaltım süresince ve sağaltımı izleyen yedi gün boyunca elde edilen yumurtalar ve sütlerin insan tüketiminde kullanılmaması kuralı uygulanır.

c. Balıkların avlanılmama süresi: Balıkların fizyolojisi suyun sıcaklığına göre değişir; beslenmeleri, metabolizmaları ve ilaçların farmakokinetiği de suyun sıcaklığına sıkı sıkıya bağlıdır. Birçok ilaç için kullanımı takiben avlanmama süresinin belirlenmesi son derece zordur. Onun için, çoğu kez, genel bir ilkedden hareketle ilaçla ilgili bekletme süresi belirlenir. Buna göre, 500 derece *gün* birimi dikkate alınır; bu rakam suyun sıcaklığına bölünüp, o madde için bekletme veya balığın avlanmama süresi belirlenir.

2. Farmasötik şekil: Kalıntıya yol açma tehlikesi bakımından ilaç formülasyonu da son derece önemlidir. Özellikle enjeksiyonluk müstahzarlar olmak üzere, tabletler, büyütme faktörleri ve meme-içi preparatlar diğerlerine göre daha fazla önem taşırlar. Enjeksiyonluk preparatlar içinde de Kİ veya DA yolla verilen uzun etkili-yavaş salıveren formülasyonlar (penisilin, amoksisilin, oksitetrasiklin gibi ilaçların uzun etkili şekilleri) özellikle önemlidir.

3. Uygulama yolu: İlaçların uygulama yolu da farmasötik şekillerinde belirtilen sırayı izler. Enjeksiyon, ağızdan tablet ve yeme katılarak verilme, meme-içi uygulama kalıntılara yol açma bakımından diğer yollara göre daha önemlidir. Özellikle uzun etkili müstahzarların kullanılması halinde, ilacın plazma, doku ve organlardaki seviyesi bulunmasına izin verilen düzeyinin altına indiğinde bile Kİ uygulama yerinde uzun süreli kalıntı bulunma tehlikesi vardır.

4. İlaç çeşidi: Kalıntıya yol açan ilaçlar içinde başlıca streptomisin, penisilin, oksitetrasiklin, gentamisin, neomisin, sülfonamidler, ivermektinler gibi antibiyotikler bulunmaktadır. Penisilin, oksitetrasiklin gibi ilaçlarda esas sebebi uzun etkili tuzları veya müstahzarlarının kullanılması oluşturur. Streptomisin, neomisin, gentamisin gibi ilaçlarda ise böbreğe özel ilgiyle bağlanmaları oluşturur.

5. Etiket dışı-ilaç kullanımı: Terim, kullanılması onaylanmamış ilaç veya formülasyonun gıda hayvanında kullanılması veya onaylı ilaç veya formülasyonun hayvanda onanmamış bir şekilde (dozun artırılması, uygulama yolunun değiştirilmesi, doz aralığının kısaltılması gibi) kullanılmasını ifade eder. Genel bir kural olarak, herhangi bir ilaç prospektüsüyle uygun olmayan bir biçimde gıda değeri taşıyan veya gıda elde edilen hayvanlarda kullanılmamalıdır. Hekim bazen gıda değeri olan hayvanlarda etiket-dışı ilaç kullanmak zorunda kalabilir. Bunun başlıca gerekçeleri mevcut hastalığın sağaltımında kullanılabilecek ruhsatlı ilacın mevcut olmaması, ruhsatlı ilacın önerilen dozda etkisiz kalması ve böylece istenilen etkiyi oluşturabilmek için daha yüksek dozlarda kullanılması gereğidir.

6. Beşeri ilaçların kullanılması: Veteriner hekimlikte ruhsatlı müstahzarları olmadığından, beşeri hekimlik için ruhsatlı ilaçlardan bazıları (kalp glikozidleri, ağrı kesiciler, anestezikler, insülin, antidotlar gibi) bazen zorunlu olarak kullanılır. Bunlar için kalıntılarla ilgili herhangi bir düzenleme bulunmadığından, gıda değeri olan hayvanlarda kullanılırlarsa, gıdalarda kirlenme tehlikesi taşırlar. Bu ilaçlar zorunlu olmadıkça kullanılmamalı; kullanıldıklarında da hekim tarafından kalıntı tehlikesi sebebiyle hayvanlar izlenmelidir.

İlaç Kalıntılarının Neden Olabileceği Olumsuzluklar

1. İlaç alerjisi: İlaçlardan çoğu bağışıklık sistemini uyarak, çeşitli tiplerde alerjik tepkimeye yol açarlar. Bu türden ilaçların kalıntısını içeren gıdaların da benzeri etkileri söz konusu olabilir. Penisilinler çok küçük miktarlarda (5 ünite veya 3 µg) alerjik tepkime sonucu ölüme yol açabilirler. Kloramfenikol alerjik tepkime ile ölüme götürecek ölçüde kemik iliğini baskı altına alabilir. Kloramfenikolün yol açabileceği etkilerden kaçınmak için, ülkemiz de dahil, birçok ülkede gıda için yetiştirilen hayvanlarda kullanılması yasaklanmıştır.

2. Farmakolojik etki: Gıdalardaki ilaç kalıntıları genellikle farmakolojik etkiye yol açabilecek miktarlarda bulunmazlar. Son derece etkin bazı maddeler, hayvanların kesim öncesi bekletme süresine dikkat edilmeksizin kesilmeleri durumunda, kendilerini içeren gıdaların tüketilmesiyle insanlarda istenmeyen etkilere sebep olabilmektedir. 1990'da Fransa'da klenbuterol kullanılmış buzağuların karaciğerini yiyen 22 kişide böyle bir durumla karşılaşmıştır.

3. Karsinojenik etki: Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla karsinojenik olduğu ortaya konulan maddelerin gıda değeri olan hayvanlarda kullanılmasına izin verilmez. Böyle madde kalıntılarının uzun süreyle tüketilmesi insanlar için de karsinojenisite tehlikesi taşırlar. Karsinojenik etkisi olan bazı maddeler şu şekilde sıralanabilir; kloramfenikol, nitrofuranlar, imidazol bileşikler (metronidazol, ronidazol gibi), bazı sülfonamidler, aristoloşiya türleri, kolşisin, bazı ağrı kesiciler (ksilazin gibi), bazı pestisitler.

4. Gıda endüstrisi: Antibiyotikler vücudu, sütle de terk ederler. Sütlerdeki antibiyotik kalıntıları bunların teknolojik olarak işlenmesini (yoğurt, peynir yapımı gibi) ciddi biçimde etkiler. Bazı antibiyotikler plazmadakinin birçok katı miktarlarda süte geçebilir. Günlerce, bir yandan tüketici sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek, diğer yandan da sütteki bakteri kültürünü baskılayabilecek miktarlarda sütte bulunabilirler. Antibiyotik uygulanmış hayvanların etleri sucuk ve benzeri ürünlerin hazırlanmasına uygun değildir. Etlerde bulunan ilaç kalıntıları nitratın nitrite indirgenmesini sağlayacak *nitrat redüktaz* gibi enzimlerin etkinliğini engeller. Nitrozomiyogloblin şekillenemez ve sucuğun doğal rengi oluşamaz.

5. Dirençli suşların ortaya çıkması: Et, süt gibi gıdalarda kalıntı halinde veya düşük yoğunlukta bulunan antibiyotiklerin bu türden ortamlarda bakterilerde dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açabileceği kabul edilir; bu durumla ilgili yeterli bilgi yoktur. Antibakteriyel madde uygulanmış hayvanlardan elde edilen gıdalar tüketicilerde daha sık ve şiddette gıda zehirlenmelerine sebep olurlar; bunun, ilaç verilen hayvanlarda dirençli bakteri suşlarından ileri geldiği sanılmaktadır.

6. Cinsiyet özelliklerinin değişmesi: Anabolik etkili maddelerin kullanılması ile gıdalarda bulunacak kalıntıların insanlarda cinsiyet özelliklerinde değişikliklere yol açabilecekleri kabul edilir. Hayvanlarda uygulama hatası veya zorunlu kesim yapılması durumları hariç, böyle bir kullanım ile hayvansal gıdalarda bulunan ilaç kalıntısının miktarı insanlarda cinsiyet özelliklerinde değişikliğe yol açabilecek ölçüde yüksek değildir. Uygun şekilde kullanılan ve kesilen hayvanlardan sağlanan etten 500 g yenildiğinde, vücuda giren kalıntı halindeki; Östradiol-17β miktarı erkeklerde günlük salgılananın 1/15.000'i, dişilerde ise birkaç milyonda biri kadardır. Progesteron miktarı erginlik öncesi çocuklarda salgılanan miktarın (150 µg) 1/500'ü (300 ng) kadardır. Testosteron miktarı da yine vücutta saldıran miktarın birkaç binde biri kadardır.

7. Sindirim kanalı bakteri topluluğunun değişmesi: Bağırsak içeriğinde 1x10¹¹/g bakteri bulunur. Sindirime yardımcı olmaları yanında, hastalık yapıcı bakterilerin üremeleri ve girişine karşı engel olarak iş görürler; önemli fizyolojik görev yaparlar. Gıdalardaki antibiyotik kalıntıları insanların bağırsaklarındaki bakteri topluluğu (400'den fazla tür vardır; bunların >%90 obligat anerobik 30 türde "bilhassa *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* olmak üzere" bulunur) arasındaki ekolojik dengeyi bozabilir. Kalıntı halinde en çok 1.5 mg/60 kg c.a./gün miktarda antibiyotik alınmasına izin verilmektedir. Bu miktar bir insanın günde 1.5 kg gıda tüketeceği, 1 kg gıdada bulunacak ≤1 mg antibiyotiğin de mikrobiyolojik bir zararının olmayacağı esasına dayanır. Antibiyotiklerin kabul edilebilir günlük alım miktarları ve tolerans düzeylerinin belirlenmesinde bu durum da göz önüne alınmaktadır.

Mevzuat

Kalıntı izleme programlarında kalıntısı aranacak maddelerin listesi veya grubu ile kalıntı aranacak gıda maddeleri AB'nin 96/23/EC direktifinde ifade edilmiştir. Bu yöndeki uygulamalar Türkiye'de "Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik" (17.12.2011 tarih ve 28185 sayılı RG) ile düzenlenmiştir.

Grup A. Anabolik etkili ve kullanılmasına müsaade edilmeyen maddeler

1. Stilbenler, stilben türevleri, tuzları ve esterleri
2. Antitiroid maddeler
3. Steroidler
4. Zeranol dahil, rezorsilik asit laktonlar
5. Beta-agonistleri
6. EEC/2377/90'da Ek IV'de sayılan maddeler (Aristoloşiya türleri ve bunlardan hazırlanan preparatlar, dapson, dimetridazol, furazolidon, kloramfenikol, kloroform, klorpromazin, kolşisin, metronidazol, nitrofuranlar, ronidazol).

Grup B. Veteriner ilaçları ve bulaşanlar

1. Sülfonamidler ve kinolonlar da dahil, antibakteriyel maddeler
2. Diğer veteriner ilaçları
 - a. Antelmintikler
 - b. Nitroimidazoller da dahil, antikoksidial maddeler
 - c. Karbamatlar ve piretroidler
 - d. Sedatifler
 - e. Steroid yapıda olmayan ağrı kesiciler
 - f. Diğer farmakolojik etkin maddeler
3. Diğer maddeler ve çevresel bulaşanlar
 - a. PCB'ler dahil, organik klorlu maddeler
 - b. Organik fosforlu maddeler

- c. Kimyasal elementler
- d. Mikotoksinler
- e. Boyalar
- f. Diğerleri

Ülkemizde konuyla ilgili mevzuat değerlendirildiğinde 5996 Sayılı Veteriner İşleri Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu kapsamında hazırlanan yönetmelikler bu yönüyle önemlidir. Daha önce hazırlanmış olan birçok yönetmelik değiştirilerek son şekilleri verilmiştir.

- Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu (11.06.2010 tarih ve 5996 RG).
- Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği (29.12.2011 tarih ve 28157 RG).
- Türk gıda kodeksi hayvansal gıdalarda bulunabilecek veteriner ilaçlarına ait farmakolojik aktif maddelerin sınıflandırılması ve maksimum kalıntı limitlerinin belirlenmesi hakkında tebliğ (29.04.2011 tarih, 27919 sayılı RG).
- Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik (17.12.2011 tarih ve 28185 sayılı RG).
- Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik (24.12. 2011 Tarih Ve 28152 Sayılı RG).
- Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği (29.12.2011 Tarih ve 28157 (3. Mükerrer) Sayılı RG).
- Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği (29.12.2011 Tarih ve 28157 (3. Mükerrer) Sayılı RG).
- Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasaklanan ve Belli Başlı Şartlara Bağlı Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ (2003/18; 19.06.2003 tarih, 25143 sayılı RG).

Türkiye’de ilgili mevzuatların doğrultusunda Ulusal Kalıntı İzleme Planı sürdürülmektedir. Bu plan kapsamında; beyaz et ve canlı kanatlılar; su canlıları; süt ve balda “Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik” kapsamında belirtilen maddeler yönünden analizler yapılmaktadır. Söz konusu Yönetmelik 96/23/EC sayılı AB Direktifi esas alınarak hazırlanmıştır. Analizler Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı’nın ilgili birimlerinde yapılmaktadır. Yapılacak analizler için Örnekleme Stratejisi ile Örnekleme Seviyeleri ve Sıklığı da ilgili Yönetmeliğin Ek 3 ve Ek 4 maddelerinde belirtilmiştir.

Güncelliğini Koruyan ve Gıdalarda Kalıntıya Sebep Olan Bazı Maddeler

Mikotoksinler

Mikotoksinler, bazı mantar türleri tarafından, uygun şartlar oluştuğunda üretilen zehirli kimyasal bileşiklerdir. Mikotoksin oluşturan mantarlar dünyanın her tarafında yaygın bir şekilde bulunurlar. Gerek sahada gerekse harmanlama, depolama, taşıma ve hazırlanma sırasında şartlar mantarların gelişmesine uygun olduğu takdirde, tarım ürünleriyle bunlardan hazırlanan yem ve besinler mantarların istilasına uğrayarak mikotoksinlerle kolayca kirlenebilir. Bu kirlenmelerin doğurduğu olayların hayvanlarda özellikle farkına varılmadan seyretmesi, ayrıca, ayrıca gerek hayvan sağlığı ve ekonomik işletmecilik yönünden ve gerekse kalıntıları vasıtasıyla doğuracakları toplum sağlığı riski bakımından günümüzde en çok ilgi doğuran konuyu oluştururlar. Mikotoksin çeşitleriyle kirlenmiş bitkisel besinlerle beslenen insanlarda, evcil hayvanlarda görülenlere benzer şekilde, karmaşık nitelikli, karaciğer, böbrek, deri, kan, sinir sistemi ve hormonal denge bozukluklarıyla kendini gösteren akut ve kronik zehirlenmeler meydana gelebilir. Zehirlenmelerin (mikotoksikozis) etiyojisinden de anlaşılacağı üzere, mikotoksikozisler enfeksiyöz ve bulaşıcı karakterli değildir. Çoğunlukla sporadik olaylar halinde ortaya çıkar. Klinik görünümü ve gelişme süreci bakımından mikotoksikozisler latent, akut ve kronik tipte olabilirler. Mikotoksinlerle meydana gelen zehirlenmelerde, immunodepresiv ve enfeksiyöz hastalıklara karşı konakçının direncinde azalmalar ortaya çıkar. Yemlerde ve besinlerde küflenme olayını etkileyen başta ısı ve rutubet olmak üzere, bir dizi faktör vardır.

Aflatoksinler *A.flavus*, *A.parasitucus* ve çeşitli toksinojenik aspergillus türleri ile bazı *Penisillum* spp. ve *Rhizopus* spp. türleri tarafından oluşturulan mikotoksinlerdir. Özellikle yukarıda sayılan ilk iki tür dünyanın her tarafında toprak ve havada bulunurlar. Aflatoksin terimi AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂, AFM₁ ve AFM₂ diye bilinen altı ana bileşiği karşılar. AFM₁ ve AFM₂ sırasıyla AFB₁ ve AFB₂'nin sütle çıkarılan metabolitleridir. Zehirlilikleri bakımından en güçlü olan AFB₁'dir; bunu sırasıyla AFG₁, AFB₂ ve AFG₂ izler. AFM₁'in etki gücü AFB₁ ölçüsündedir. AFB₁'in sığır ve koyunlarda yaklaşık %0.1'i sütle AFM₁ halinde çıkarılır. Uluslar arası Kanser Araştırma Merkezi'nin yaptığı sınıflandırmada insan üzerindeki karsinojenik etkisi nedeniyle aflatoksin B₁ I. grupta; aflatoksin M₁ ise II. grupta yer almaktadır. Aflatoksinler için Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Tebliği'nde belirlenen Tolerans düzeyleri aşağıda gösterilmiştir.

Gıda Maddesi	Maksimum limit (µg/kg)		
	B ₁	B ₁ +B ₂ +G ₁ +G ₂	M ₁
AFLATOKSİN			
Fındık, antepfıstığı gibi sert kabuklu meyveler, yer fıstığı, yağlı tohumlar, kuru meyveler ve bunlardan üretilen işlenmiş gıdalar	5,0	10,0	-
Yerfıstığı (doğrudan tüketime sunulmadan veya gıda bileşeni olarak kullanılmadan önce sınıflandırma, ayıklama gibi fiziksel işlemlere tabi tutulacak olan)	8,0	15,0	-
Tahıllar (karabuğday (<i>Fagopyrum</i> sp.) dahil) ve bunlardan üretilen işlenmiş gıdalar (doğrudan tüketilen veya gıda bileşeni olarak kullanılan)	2,0	4,0	-
Mısır (doğrudan tüketime sunulmadan veya gıda bileşeni olarak kullanılmadan önce sınıflandırma, ayıklama gibi fiziksel işlemlere tabi tutulacak olan)	5,0	10,0	-
Çiğ süt, ısıtılmış süt, süt bazlı ürünlerin üretiminde kullanılan süt	-	-	0,050
Baharatların aşağıdaki türleri için; - Kırmızıbiber (<i>Capsicum</i> spp.) (bunların kurutulmuş meyveleri, kırmızıbiber ve acı kırmızıbiberin bütün ve toz hali dahil) - Karabiber (<i>Piper</i> spp.) (bunların meyveleri, akbiber ve karabiber dahil) - Hintceviz/Muskat (<i>Myristica fragrans</i>) - Zencefil (<i>Zingiber officinale</i>) - Zerdeçal (<i>Curcuma longa</i>)	5,0	10,0	-
Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	0,10	-	-
Bebek formülleri ve devam formülleri (bebek sütleri ve devam sütleri dahil)	-	-	0,025
Bebekler için özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar	0,10	-	0,025
Diğer gıda maddeleri (bulunması muhtemel riskli gıdalar)	5,0	10,0	0,5

Antibiyotikler

Ulusal Kalıntı İzleme Planı kapsamında kinolon grubu ve sülfonamid grubu ilaçlar da dahil olacak şekilde antibakteriyel ilaçlar kanatlı etleri, su ürünler, süt ve balda analiz edilmektedir. Söz konusu ürünlerde antibakteriyel ilaç kalıntılarının tespit edildiği de sonuç raporlarında ifade edilmektedir.

Kemoterapi 19uncu yüzyılın sonlarında Alman araştırmacı Paul Ehrlich'in ortaya attığı bir terimdir; konakçıya zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım şekli olarak tanımlanır. Helmint, protozoa, mantar, bakteri, virüs, böcekler gibi vücutta hastalığa yol açabilen çok sayıda etken bulunması sebebiyle, kullanılan ilaçlar da o ölçüde çok ve çeşitlidir. Çeşitli mikroorganizmaların sentezleyip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle diğer hastalık yapıcı etkenlerin gelişmesini engellemeleri veya öldürmelerini ifade eden *antibiyoz* olayına ilk kez 1871'de Pasteur değinmiştir. Antibiyotik terimi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentetik olarak da hazırlanan, son derece düşük

yoğunluklarda bile, bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren maddeler olarak tanımlanır. Diğer ilaçlarda olduğu gibi, antibiyotikler de hastada az veya çok istenmeyen etkilere yol açarlar; bunların başlıcaları şu şekilde sıralanabilir: İlaç alerjisi, diğer ilaçlarla etkileşmeler sonucu istenmeyen etkilerinin şiddeti ve sıklığının artması, hastada normal mikroflora dengesinin bozulması (süperenfeksiyon), bakterilerde dirençliliğin ortaya çıkmasına yol açılması, hastada bağışıklık sisteminin baskılanması veya bozulması, enjeksiyonla uygulama yerinde doku hasarına yol açılması, yenilebilir doku ve organlarda ilaç kalıntısına yol açılması.

İlaç alerjisi: Tip I alerji diye de bilinen bu duruma, özellikle beta-laktamlar olmak üzere, antibiyotiklerin hemen hepsi de yol açabilir; IgE tipi antikorların (mast hücresi zarında bulunurlar) aracılık ettiği olay hafif bir deri döküntüsünden-anafilaktik şoktan ölüme kadar değişen şiddette ortaya çıkar. En ciddi alerjik tepkiye yol açan ilaçların başında penisilinler ve sülfonamidler yer alır.

Antibiyotiklerin kullanılması sırasında bazı organ ve dokularda dönüşümsüz nitelikte ciddi organik bozukluklar (sağırılık gibi) oluşabilir.

Sinirsel bozukluklar: Aminoglikozidlerin kullanılması sırasında hastaların yaklaşık %1'inde işitme ve denge organlarında bozukluk şekillenir. Keza, aminoglikozidler, linkozamidler, polimiksin, kolistin ve kapreomisin nöro-musküler kavşaklarda uyarı geçişinin bozulmasına; penisilinler, nalidiksik asit, sikloserin, etionamid ve kinolonlar çırpınmalara; izoniazid, sikloserin ve etambutol çevre siniri yangısına; kolistin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamidler, sülfonamid-trimetoprim karışımları ve nalidiksik asit paresteziye; izoniazid ve etambutol görme bozukluklarına yol açabilirler. Sıralanan istenmeyen etkilerin sıklığı %1 veya daha azdır.

Mide-bağırsak kanalı bozuklukları: Tetrasiklinler, sülfonamidler, kloramfenikol, sefalosporinler, ampisilin, izoniazid ve kinolonlar sindirim kanalı mukozasını irkilterek bulantı, kusma ve sürgüne yol açabilirler. Ayrıca, geniş etki spektrumlu ilaçlar süperenfeksiyona sebep olabilirler. Keza, antibiyotiklerin bağırsak florasını bozmaları sonucu K ve B vitaminlerinin sentezi azalabilir.

Böbrek bozukluğu: Aminoglikozidler başta olmak üzere, polimiksinler, basitrasin ve amfoterisin B ile bir ölçüde sülfonamidler böbreklerde hasara yol açabilirler.

Karaciğer hasarı: Eritromisin estolat, novobiosin, izoniazid, klortetrasiklin, triasetiloleandomisin, kloramfenikol gibi ilaçlar değişik derecede karaciğer hasarına yol açabilirler.

Kemik iliğinin baskı altına alınması: Kloramfenikolun uzun süreyle kullanılması sonucu, tüm kan şekilli hücrelerinde ileri derecede azalmaya varabilecek ölçüde, kemik iliği baskısı oluşabilir.

Endotoksik şok (Herkheimer tipi tepkime): Özellikle ağır Gram-negatif bakteriyel hastalıklarda, antibiyotiklerle yüksek dozlarda sağaltıma başlanırsa, parçalanan bakterilerden açığa çıkan endotoksinlerin yol açtığı bir tepkime olan bu olay arteriyollerin daralması ve venüllerin genişlemesiyle seyreder, bu **septik şok** olarak da bilinir. Kloramfenikolle tifo, penisilinle frengi, streptomisinle veba ve izoniazidle veremin sağaltımı sırasında bu tip olaylar ortaya çıkabilir.

Antibiyotiklere direnç: Antibiyotiklere maruz kalan bakteri toplulukları arasında ortaya çıkan dirençlilik durumu veteriner ve beşeri hekimlikte en fazla ilgi toplayan konular arasındadır. Bakteriyel direnç genel olarak bakterilerin ilaç tarafından etkilenmemesi anlamına gelir. Klinik olarak ilaç direnci ise bir ilacın kullanıldığı sağaltım dozlarında plazmada sağladığı yoğunluklarda duyarlı olduğu bilinen bakteri türü veya suşlarının yaşayabilme ve çoğalabilmeleri anlamına gelir; böyle bakterilerin etkilenmesi ilacın bazen plazmada, normalde duyarlı olduğu yoğunlukların birkaç ve hatta onlarca katı daha yüksek yoğunluklarda bulunmasını gerektirir.

Sonuç ve Öneriler

Hayvansal gıdalarda veteriner ilaçlarından ileri gelebilecek kalıntıların önlenmesi konusunda sorumluluk sahibi faktörler ve öneriler sıralanacak olursa;

- Reçeteyi düzenleyen veya sağaltımı yapan veteriner hekim,
- Hayvan yetiştiricisi veya bakıcısı,
- İlaç ve gıda sanayi,
- Denetimle görevli kamu kuruluşlarının ortaklaşa sorumluluğunda olan bir görevdir.

- Ayrıca ilaç kullanımının her aşamasında kayıt tutulması ve böylece ilaç kullanımının izlenmesi de son derece önemlidir.

Gıda, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından 2000 yılından itibaren Kalıntı İzleme Programı gerçekleştirilmektedir. Kalıntı İzleme Planı sonuçları değerlendirildiğinde; yıllık olarak yapılan planın bazı aşamalarında gerçekleşme tam olmamıştır. Ürün alt gruplarına göre işlenecek asgari örnek sayısına genellikle ulaşılamamıştır. Ancak örneklemenin ülkesel boyutta ve daha çok numunede olacak şekilde çoğaltılması gerekir. Örneklerde analiz edilmesi gereken kalıntı sayısı son derece düşük kalmıştır. Bazı gıda maddelerindeki kalıntı sıklığı son derece yüksektir. Analiz yönteminden kaynaklanacak şekilde kullanımı yasak olmasına rağmen bazı veteriner ilaçlarının tespit edildiği görülmektedir. Bununla birlikte analiz edilen gıda gruplarında bulunmaması gereken madde kalıntılarında rastlanmaktadır. Sığır, koyun, keçi ile bunlardan elde edilen etlerde kalıntı izleme planı da uygulamaya konulmalıdır. Kalıntı için son derece önemli olan bir kavram tolerans düzeyleridir. Dolayısıyla Kalıntı İzleme Planı sonuçları verilirken elde edilen sonuçların bu yönüyle değerlendirilmesi gerçekçi bir yaklaşım olacaktır. Ulusal ve uluslararası ölçekte kalıntı ile ilgili yaklaşımlar sadece İzleme Planları ile sınırlı kalmayıp aynı zamanda yapılan bilimsel çalışmalarla da takip edilmektedir. Bu çalışmalarda da kalıntılarının sıklığı ülkelere göre değişecek şekilde %<1-20 arasında değişkenlik göstermektedir. Kalıntı ile ilgili bütün bu değerlendirmeler ışığında unutulmaması gereken husus; veteriner ilaçları kullanıldığı sürece hayvansal gıdalarda kalıntı riski elbette olacaktır, ama burada önemli olan kalıntı düzeyinin tolerans limitlerinin altında olmasıdır; ancak tolerans düzeyinin üzerindeki kalıntılar tüketici sağlığı yönüyle risk teşkil ederler.

Kaynaklar

- Booth,N.H. (1988). Drug and Chemical Residues in the Edible Tissues of Animals. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th edition. Eds: N.H. Booth, and L.E McDonald,. Iowa State Univ.Press. Ames. p: 1149-1206.
- Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik; 17.12.2011 tarih ve 28185 sayılı Resmi Gazete.
- Council Directive. 96/23/EC. Of.J.European Communities.
- Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasaklanan ve Belli Başlı Şartlara Bağlı Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ; 2003/18; 19.06.2003 tarih, 25143 sayılı Resmi Gazete.
- Kaya,S. (1994). Besinlerdeki Veteriner İlaç Kalıntıları, Bilimsel ve Yasal Denetim. Türkiye’de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu. 13-14 Ekim 1994. Ankara.
- Kaya,S., Ünsal,A. (2007). Besinlerdeki İlaç Kalıntıları ve Denetimi. Alınmıştır: *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*. Cilt 2. Baskı 4. Editör: S. Kaya. Medisan. Ankara. sf: 805-845.
- Nouws,J.F.M. (1981). Tolerances and Detection of Antimicrobial Residues in Slaughtered Animals. *Arc.für Lebensmittelhgy.* 32:103-110.
- Pulce,C. ve ark. (1991). Collective Human Food Poisoning by Clenbuterol Residues in Veal Liver. *Vet. Hum. Toxicol.* 33:480-481.
- Roche,J.F. (1991). Growth Promoters. In: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 5th edition. Eds: G.C. Brander, D.M. Pugh, R.J. Bywater. and W.L. Jenkins, Bailliére Tindall. London. p: 279-290.
- Sundlof,S.F. (1993). Antimicrobial Drug Residues in Food-Producing Animals. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Eds: J.F. Prescott, and J.D. Baggot. Iowa State Univ.Press. Ames. USA. p: 569-591.
- Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği; 29.12.2011 tarih ve 28157 Resmi Gazete.
- Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu; 11.06.2010 tarih ve 5996 Resmi Gazete.
- Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik; 24.12. 2011 Tarih Ve 28152 Sayılı Resmi Gazete.
- Yarsan,E. (2011). Kemoterapötikler. Alınmıştır: Temel Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No:2245.
- Yarsan,E. (2003). Hayvansal Gıdalarda Veteriner İlaç Kalıntıları. Gıda Paneli: Denizli Veteriner Hekimler Odası. 26.04.2003. Denizli.
- Yarsan,E. ve Özdemir,M. (1997). Aflatoxinlerin insan ve hayvan sağlığı yönünden önemi ve aflatoxinlerin önlenmesine yönelik uygulamalar. *Tarım Kredi Koop.Derg.* 1(1):41-47.