



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ETLERDE TİLOSİN VE TİLMİKOSİN KALINTILARININ
YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFI (HPLC)
YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

Diyetisyen Meliha GÜREL YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER GIDA HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Doç. Dr. Fulya TAŞÇI**

BURDUR – 2021

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ETLERDE TİLOSİN VE TİLMİKOSİN KALINTILARININ
YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFI (HPLC)
YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

Diyetisyen Meliha GÜREL YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER GIDA HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Doç. Dr. Fulya TAŞÇI**

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0663-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR - 2021

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları aşmamda bilgi ve tecrübesi ile bana yardımcı olan, bu süreçte hiçbir yardımı esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Fulya TAŞÇI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine sunulmuş ve 0663-YL-20 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Projenin deneysel çalışmaları Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Değerli desteklerinden dolayı başta Doç. Dr. Hale SEÇİLMİŞ CANBAY olmak üzere Merkez Müdür, Müdür Yardımcıları ile tüm merkez çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen aileme, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım. Lisansüstü eğitimim için beni teşvik eden bu süreçte yaşadığım tüm zorlukları birlikte aştığım sevgili eşim Arş. Gör. Hasan YÜCEL'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kırmızı Etin Bileşimi ve Besin Değeri	3
2.2. Sığır ve Tavuk Eti Üretimi ve Tüketimi	7
2.3. Makrolid Grubu Antibiyotiklerin Sınıflandırılması ve Etki Mekanizması	9
2.3.1. Tilosin	12
2.3.2. Tilmikosin	13
2.4. Antibiyotik Kullanımından Kaynaklanan Halk Sağlığı Sorunları	14
2.5. Yasal Düzenlemeler	15
2.6. Antibiyotik Kalıntılarının Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler	16
2.6.1. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC)	17
2.6.1.1. Çözücü Haznesi	17
2.6.1.2. Pompa	18
2.6.1.3. Enjektör	18
2.6.1.4. Kolonlar	18
2.6.1.5. Dedektör	18
2.6.1.6. Veri Toplama Cihazları	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Materyal	20
3.2. Kimyasallar ve Reaktifler	20
3.3. Stok Çözeltilerinin ve Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması	20
3.4. Örnek Ekstraksiyonu	20
3.5. Kullanılan Cihaz ve Çalışma Koşulları	21
3.6. Validasyon	22
3.6.1. Doğrusallık (Linearity)	22
3.6.2. Duyarlılık (Sensitivity)	22
3.6.3. Geri Kazanım (Recovery)	22
3.7. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	32
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	41

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Lakton halkasını oluşturan atomların sayısına göre makrolid grubu antibiyotiklerin sınıflandırılması	11
Şekil 2.2.	Tilosin'in kimyasal yapısı	12
Şekil 2.3.	Tilmikosin'in kimyasal yapısı	14
Şekil 2.4.	HPLC sistemi	17
Şekil 3.1.	Shimadzu marka HPLC cihazı	21



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Çeşitli et türleri ve diğer gıdaların 100 g'da ki besin bileşimi	4
Tablo 2.2.	Sığır ve tavuk kaslarında tilosin ve tilmikosin antibiyotikleri için önerilen ulusal ve uluslararası maksimum kalıntı limitleri	16
Tablo 3.1.	Makrolid grubu antibiyotiklerin analizi için HPLC koşulları	21
Tablo 4.1.	Et örneklerinde antibiyotik analizlerinin doğrulama parametreleri	24
Tablo 4.2.	Et örneklerinde tilosin ve tilmikosin için günler içi ve günler arası kesinlik	24
Tablo 4.3.	Etlerde HPLC analizi sonucu elde edilen antibiyotik kalıntı düzeyleri	24
Tablo 4.4.	Tavuk etlerinin antibiyotik seviyelerine göre dağılımı	25
Tablo 4.5.	Sığır etlerinin antibiyotik seviyelerine göre dağılımı	25
Tablo 4.6.	Ulusal ve uluslararası mevzuatlara göre maksimum kalıntı limitlerini aşan et örneklerinin değerlendirilmesi	26

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACN	Asetonitril
CAC	Codex Alimentarius Commission (Codex Alimentarius Komisyonu)
°C	Degres Centigrade (Santigrat Derece)
EC	European Commission (Avrupa Komisyonu)
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmün Sorbent Testi)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virusu)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)
kg	Kilogram
kPa	Kilopascal (kilopaskal)
LC-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi)
LC-MS/MS	Liquid Chromatography Tandem Mass Chromatography (Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Kromatografisi)
LOD	Limit of Detection (Tespit Limiti)
LOQ	Limit of Quantification (Tayin Limiti)
MKL	Maksimum Kalıntı Limiti
MS	Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
MeOH	Methanol (Metanol)
µg	Microgram (Mikrogram)
µL	Microliter (Mikrolitre)
µm	Micrometer (Mikrometre)
mL	Milliliter (Mililitre)
mm	Millimeter (Milimetre)
Na₂EDTA	Disodyum Etilen-Diaminetetraasetat
ppb	Parts Per Billion (Milyarda Bir)
pH	Power of Hydrogen
ppm	Parts Per Million (Milyonda Bir)
psi	Pounds per Square Inch (İnç)
R	Recovery (Geri Kazanım Oranları)
R²	Korelasyon Katsayısı
rpm	Revolutions Per Minute (Dakikadaki devir sayısı)
rRNA	Ribosomal RNA (Ribozomal RNA)
RSD	Relative Standard Deviation (Bağıl Standart Sapma)
S/N	Signal/Noise (Sinyal/Gürültü)
TGK	Türk Gıda Kodeksi
UPLC-MS	Ultra-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (Ultra-Performans Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi)
UV	Ultraviolet (Ultraviyole)

ÖZET

Etlerde Tilosin ve Tilmikosin Kalıntılarının Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) Yöntemiyle Araştırılması

Bu çalışmada, Burdur’da tüketime sunulan 42 tavuk eti ve 84 adet sığır eti olmak üzere toplam 126 adet çiğ et örneğinde makrolid grubu antibiyotiklerin (tilosin ve tilmikosin) varlığı ve düzeyi Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) yöntemi ile analiz edildi. Sistem sonuçları için korelasyon katsayısı (R^2) değerleri, test edilen konsantrasyon aralıklarında (0,10 - 10 µg/mL) lineer regresyon denklemleri için 0,999’du. Geri kazanımlar, tilosin ve tilmikosin için sırasıyla %97,15-98,21 ve %96,9-97,50 idi. Gün içi ve günler arası kesinlik, tilosin için %2,33 ve %2,71, tilmikosin için %3,23 ve %3,75 idi. Tespit limiti (LOD) değeri tilosin için 47,25 µg/kg, tilmikosin için 48,10 µg/kg olarak; tayin limiti (LOQ) değeri tilosin için 155,93 µg/kg, tilmikosin için 158,73 µg/kg olarak hesaplandı. Genel olarak tavuk eti örneklerinde tilosin 8-256 µg/kg, tilmikosin 30-447 µg/kg; sığır etlerinde tilosin 36-1209 µg/kg, tilmikosin 30-1102 µg/kg aralığında saptandı. Analiz edilen tavuk etlerinde ortalama tilosin 104,3 µg/kg ve ortalama tilmikosin 172,9 µg/kg; sığır etlerinde ortalama tilosin 382,3 µg/kg ve tilmikosin 236,3 µg/kg olarak belirlendi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde tüketime sunulan tavuk ve sığır etlerinde tilosin ve tilmikosin varlığı ve düzeyinin yüksek olduğu, yönetmeliklerde belirtilen kabul edilebilir düzeylerden daha yüksek oranlarda olduğu tespit edildi. Bu durum, ekosistem, gıda teknolojisi ve halk sağlığı açısından ciddi sorunlar oluşturmakta ve önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Et, HPLC, Tilmikosin, Tilosin

ABSTRACT

Investigation of Tylosin and Tilmicosin Residues in Meats by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method

In this study, the presence and level of macrolide antibiotics (tylosin and tilmicosin) were analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method in a total of 126 raw meat samples, 42 of which are chicken and 84 of which are beef, offered for consumption in Burdur. The correlation coefficient (R^2) values for the system results were all 0.999 for the linear regression equations in the concentration ranges (0.10 - 10 $\mu\text{g/mL}$) tested. The recoveries were 97.15–98.21% and 96.9–97.50% for tylosin and tilmicosin, respectively. The intra-day and inter-day precisions were 2.33% and 2.71% for tylosin, 3.23% and 3.75% for tilmicosin. Limit of detection (LOD) value was 47.25 $\mu\text{g/kg}$ for tylosin and 48.10 $\mu\text{g/kg}$ for tilmicosin; limit of detection (LOQ) value was calculated as 155.93 $\mu\text{g/kg}$ for tylosin and 158.73 $\mu\text{g/kg}$ for tilmicosin. In general, tylosin 8-256 $\mu\text{g/kg}$, tilmicosin 30-447 $\mu\text{g/kg}$ in chicken meat samples; In beef, tylosin was detected in the range of 36-1209 $\mu\text{g/kg}$, and tilmicosin in the range of 30-1102 $\mu\text{g/kg}$. Mean tylosin 104.3 $\mu\text{g/kg}$ and mean tilmicosin 172.9 $\mu\text{g/kg}$ in analyzed chicken meat; mean tylosin 382.3 $\mu\text{g/kg}$ and tilmicosin 236.3 $\mu\text{g/kg}$ in beef. When the data obtained were evaluated, it was determined that the presence and level of tylosin and tilmicosin in chicken and beef offered for consumption were higher than the acceptable levels specified in the regulations. This situation creates serious problems in terms of ecosystem, food technology and public health and causes significant economic losses.

Keywords: HPLC, Meat, Tilmicosin, Tylosin

1. GİRİŞ

İnsanların yaşamlarını sürdürebilmeleri için ihtiyaç duydukları en önemli temel ihtiyaçlar beslenme ve sağlıktır. Dengeli ve doğru beslenmenin, zihinsel ve fiziksel gelişim ile iş verimliliği üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (Saçlı, 2018). Taze ve sağlıklı gıda maddelerinin tüketilmesi, insan sağlığının korunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. "Dengeli beslenme" terimi toplumlar arasında sağlık durumunun korunmasına ilişkin artan farkındalık nedeniyle büyük bir popülerlik kazanmıştır. Dengeli beslenme, insan vücudunun günlük yaşam fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için ihtiyaç duyduğu tüm temel besin maddelerinin alınmasıdır (Ahmad ve ark., 2018).

Gıdalar, hem makro hem de mikro besinleri içeren, yaşamın sürdürülmesi ve büyüme için gerekli olan beslenmeyi sağlayan elementlerdir. Makro besinler, insan vücudunun büyük miktarlarda ihtiyaç duyduğu besinlerdir ve bunlar arasında proteinler, yağlar, karbonhidratlar bulunmaktadır. Mikro besinler, vücudun az miktarda ihtiyaç duyduğu vitamin, mineral ve liflerden oluşan elementlerdir. Bunların tamamı et, süt, tahıl taneleri, meyve ve sebze gibi birçok gıda maddesinden karşılanmaktadır. Özellikle et, insanların protein gereksinimlerinin çoğunu karşılayan kilit bir öneme sahiptir. Sığır eti, koyun eti, kuzu eti, tavuk ve balık vb. dahil olmak üzere farklı et türleri mevcuttur ve her bir et türü, bileşimindeki küçük farklılıklarla birlikte kendi değerinde önemlidir (Ahmad ve ark., 2018).

Gıda tüketimi insanların temel bir ihtiyacıdır ve gerekli miktarlarda, güvenli gıda tüketmek son derece önemlidir. Gıda güvenliği, gıdanın tehlikelerden, kontaminasyonlardan korunmasını ve gıdaların tüketici sağlığına zarar vermemesini amaçlamakta ve gıda tedarik zincirinde yer alan tüm birimlerin katkısıyla sağlanabilecek bir olgu olarak tanımlanmaktadır. Gıda ile ilgili hastalıklar ve gıda üretiminin güvenlik standartları altında gerçekleşmesi son yıllarda tüketicilerin gıda tüketimine olan duyarlılığı artırmıştır (Saçlı, 2018). Gıda güvenliğiyle ilgili risklerin önemli bir kısmı hayvansal kaynaklı gıdalardan gelmektedir. İlaç kalıntıları, hormonlar, bakteriler, virüsler gibi etkenler hayvansal kaynaklı tehlikeler olarak insan hayatını tehdit etmektedir (Saçlı, 2018). Hayvan yetiştiriciliğinde veteriner ilaçlarının uygulanması, hastalıkların tedavisi ve önlenmesi, fizyolojik fonksiyonların

değiştirilmesi, büyüme ve verimliliğin iyileştirilmesi ve gıda güvenliğinin sağlanması açısından vazgeçilmezdir. Bununla birlikte, veterinerlik ilaçlarının büyük miktarlarda ve sürekli olarak kullanılması, hayvanın kas ve organlarında antimikrobiyal kalıntıların birikmesine neden olmaktadır. Bu kalıntıların hayvansal ürünlerin tüketilmesiyle antibiyotik dirençli bakterilerin gelişimi, alerji, üreme bozukluğu ve aşırı duyarlılık reaksiyonu dahil olmak üzere çeşitli sağlık riskleri oluşturmaktadır (Elsayed ve ark., 2014; Falowo ve Akimoladun, 2019).

Dünya nüfusu artmaya devam ederken, hayvansal üretimin daha verimli hale gelmesi hedeflenmekte ve buna artan talepler eşlik etmektedir. Hammaddeden tüketiciye kadar üretimin her aşamasında kimyasal kirleticiler bulaşabilmektedir. Et ve et ürünlerinde bulunabilecek en önemli kirleticiler; antimikrobiyal ilaçlar, hormonlar, büyüme hızlandırıcılar, pestisitler, ağır metaller ve diğer kimyasallardır. Et ürünlerine doğrudan insanlar tarafından veya dolaylı olarak çevreden ve besin zinciri yoluyla girebilmektedir. Bu nedenle, yeni sorunları tespit etmek veya önceden tahmin etmek için bu kirleticilerden kaynaklanan risklerin sürekli izlenmesi ve periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi aynı zamanda halk sağlığı için uygun önlemlerin alınması gerekmektedir (Khaniki ve ark., 2018).

Modern tarımsal uygulamada, veteriner ilaçları, enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, bilim adamları üzerinde hayvansal kaynaklı gıdalardaki antimikrobiyallerin varlığını tespit etme ve doğrulama baskısı bulunmaktadır (McGlinchey ve ark., 2008). Antibiyotikler, insan, hayvan ve çevreye verdiği zararlar yanı sıra ülke ekonomisine de ek yük getirmektedir. Bu araştırma kapsamında özellikle gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda antibiyotiklerin kullanılması ve buna bağlı kalıntı riskini ortaya koyabilmek amacıyla sığır ve tavuk etlerinde Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) yöntemiyle makrolid grubu antibiyotiklerden tilosin ve tilmikosin'in varlığı ve düzeyi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırmızı Etin Bileşimi ve Besin Değeri

Et, "*İnsan tüketimi için güvenli ve uygun olduğu kabul edilen hayvanın tüm parçaları*" olarak tanımlanmaktadır. Et, su, amino asitler, protein, mineraller, yağlar, yağ asitleri, vitaminler ve diğer biyoaktif bileşenler ile az miktarda karbonhidrattan oluşmaktadır (Cobos ve Díaz, 2014; FAO, 2015). Beslenme açısından etin önemi, tüm temel aminoasitleri içeren yüksek kaliteli proteininden ve biyoyararlılığı yüksek mineraller ve vitaminlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, vejetaryen diyetlerinde bulunmayan B₁₂ vitamini açısından da zengindir (FAO, 2015).

En yaygın et kaynakları sığır, domuz ve kümes hayvanları gibi evcilleştirilmiş hayvan türleri ve daha az oranda manda, koyun ve keçilerdir. Bazı bölgelerde deve, yak, at, devekuşu ve av hayvanları gibi diğer hayvan türleri de et olarak tüketilmektedir. Et, sınırlı ölçüde, timsah, yılan ve kertenkele gibi egzotik hayvanlardan da elde edilmektedir. Binlerce yıldır sığır, koyun, keçi, domuz, kümes hayvanlarına ait et, süt, yumurta insanlar için hayvansal proteinin ana kaynaklarıdır. Domuz eti, dünyadaki et alımının %36'sından fazlasını oluşturan, dünyada en çok tüketilen ettir. Bunu sırasıyla yaklaşık %35 ile kümes hayvanları ve %22 ile sığır eti takip etmektedir (FAO, 2014).

Etin besin değeri, kümes hayvanları, kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri için tüketici tercihlerini giderek etkileyen daha önemli bir faktördür. Kas içi yağ içeriği ve bileşimi, yüksek kaliteli protein, eser mineraller ve vitaminlerin yanı sıra besin değerinin önemli belirleyicileridir. Perakendede etin yağ içeriği, hayvan genetiği, beslenmesi ve yönetimindeki gelişmeler ve işleme tekniklerindeki değişiklikler sayesinde son 40 yılda önemli ölçüde azalmıştır. Et, insan için bir dizi makro ve mikro besin sağlar. Etin besin değeri, çeşitli beyaz ve kırmızı etler için tüketici tercihlerini etkileyen önemli bir faktördür (Scollan ve ark., 2017).

Et, insan gelişiminde çok önemli bir rol oynamıştır ve besin zenginliği nedeniyle sağlıklı ve dengeli beslenmenin önemli bir parçasıdır. Et, biyolojik değeri

yüksek, protein, demir, B₁₂ vitamini ve diğer B kompleks vitaminleri, çinko, selenyum ve fosfor açısından değerli bir kaynaktır. Et tüketimi söz konusu olduğunda sürekli bir endişe konusu olan yağ içeriği ve yağ asidi profili, büyük ölçüde türlere, yemleme sistemine ve kullanılan kesime bağlıdır (Pereira ve Vicente, 2013; Wood, 2017). Sebzeler, meyveler ve karbonhidratlarla birlikte yenildiğinde dengeli bir diyetin parçasını oluşturmaktadır (Wood, 2017).

Et bileşimi karmaşıktır ve türler, ırk, hayvan beslemesi, yaş ve fiziksel egzersiz gibi çok sayıda faktörden güçlü bir şekilde etkilenmektedir (Cobos ve Díaz, 2014). Et kası, lifler, esas olarak diğer kas gruplarına veya doğrudan hayvanın kemik yapısına bağlı olan bağ dokusu ile birbirine bağlanır. Kas, türüne bağlı olarak %60 ila %70 nem, %10 ila %20 protein, %2 ila %22 yağ ve %1 kül içermektedir (Anderson, 2012). Çeşitli et türleri ve diğer gıda kaynaklarının besin bileşimi Tablo 2.1’de verilmektedir.

Tablo 2.1. Çeşitli et türleri ve diğer gıdaların 100 g’da ki besin bileşimi (FAO, 2015).

Ürün	Su	Protein	Yağ	Kül	kJ
Sığır eti (yağsız)	75,0	22,3	1,8	1,2	485
Sığır karkası	54,7	16,5	28,0	0,8	1351
Domuz eti (yağsız)	75,1	22,8	1,2	1,0	469
Domuz karkası	41,1	11,2	47,0	0,6	1975
Dana eti (yağsız)	76,4	21,3	0,8	1,2	410
Tavuk	75,0	22,8	0,9	1,2	439
Geyik eti (geyik)	75,7	21,4	1,3	1,2	431
Sığır eti yağı (deri altı)	4,0	1,5	94,0	0,1	3573
Domuz yağı (sırt yağı)	7,7	2,9	88,7	0,7	3397
Süt (pastörize)	87,6	3,2	3,5	-	264
Yumurta (haşlanmış)	74,6	12,1	11,2	-	661
Ekmek (çavdar)	38,5	6,4	1,0	-	1000
Patates (pişmiş)	78,0	1,9	0,1	-	301

(-): Bildirilmemiştir

Kırmızı et, insan gelişimi boyunca insan diyetinin önemli bir parçası olmuştur. Sağlıklı, çeşitli bir diyetin bir parçası olarak dahil edildiğinde, kırmızı et, bazıları alternatif gıda kaynaklarından daha bir yüksek biyolojik değere sahip protein ve temel besin kaynağı sağlamaktadır. Kırmızı et, sağlık için hayati önem taşıyan çeşitli önemli besinleri içermektedir (Wyness, 2015). Yaklaşık olarak %72-75 su, %21 azotlu bileşikler (%19 protein ve %1,5 protein olmayan nitrojen bileşikler, nükleotidler,

peptidler, kreatin ve kreatinin), %2,5-5 yağ, %1 azotlu olmayan bileşiklerden (vitaminler), karbonhidratlar (ölüm sonrası dönemde laktik aside dönüşen çok az miktarda glikojen) ve %1 kül (potasyum, fosfor, sodyum, klor, magnezyum, kalsiyum ve demir) içermektedir. En değişken bileşikler, değerleri %1 ila %15 arasında değişebilen yağlardır (Cobos ve Diaz, 2014). Özellikle bebeklerin, ergenlerin, çocuk doğurma çağındaki kadınların ve yaşlı yetişkinlerin diyetlerinde yağsız kırmızı etin bulunması fayda sağlamaktadır. Aynı zamanda, yağsız kırmızı et, yüksek protein içeriğinin doyurucu etkisi nedeniyle kilo verme diyetlerinin yararlı bir bileşenidir (Wyness, 2015).

Et proteininin ortalama değeri yaklaşık %23'tür. Et yağı ve yağ asidi profili tüketimi açısından endişe vericidir, ancak sağlıklı bir yaşam sürmek için ılımlı kullanımı her zaman doktorlar ve beslenme uzmanları tarafından önerilmektedir. Hayvan karkaslarının yağ içeriği %8 ile %20 arasında değişmektedir. Etin besin içeriği ile birlikte kalite özellikleri, hayvanın cinsine, beslenme kaynağına (tahıllar, mera ve ot), hayvan genetiğine ve ölüm sonrası tekniklere bağlı değişmektedir. Çalışmalar, mineraller, vitaminler ve diğer fonksiyonel bileşiklerle güçlü besin bileşiminin (yağlar, proteinler ve karbonhidratlar), majör ve minör besin eksikliği hastalıklarına karşı önleyici bir role sahip olduğunu göstermiştir (Ahmad ve ark., 2018).

Kırmızı etin yağsız bileşeni; biyolojik değeri yüksek protein, B₁₂ vitamini, niasin, B₆ vitamini, demir, çinko ve fosfor için mükemmel bir kaynaktır. Uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağlar, riboflavin, pantotenik asit, selenyum ve D vitamini kaynağıdır. Taurin, karnitin, karnozin, ubikinon, glutatyon ve kreatin dahil bir dizi endojen antioksidan ve diğer biyoaktif maddeler kaynağını oluşturmaktadır (Williams, 2007). Besin bileşimi cinse, beslenme rejimine, mevsime ve kesilen ete göre biraz değişiklik gösterse de, genel olarak yağsız kırmızı et düşük yağ içeriğine sahiptir, kolesterol açısından orta ve protein ve birçok temel vitamin ve mineral bakımından zengindir. Sığır eti, dana eti, kuzu eti ve koyun eti arasında bazı farklılıklar olsa da, genel olarak yağsız kırmızı et, özellikle iyi bir protein, niasin, B₆ vitamini, B₁₂ vitamini, fosfor, çinko ve demir kaynağıdır. Bu etlerden koyun eti özellikle besleyicidir ve en zengin tiamin, B₆ ve B₁₂ vitaminleri, fosfor, demir ve bakır kaynağıdır (Williams, 2007). Yağsız sığır eti ve kuzu eti, peynir dışındaki tüm

seçeneklerden daha iyi protein kaynaklarıdır ve çoğunlukla sodyumda daha düşüktür. Etler inko ve niasin açısından tüm alternatiflere göre daha yüksek ve ayrıca omega-3 yağları sebze kaynaklarına göre daha yüksektir; daha iyi bir B₆ vitamini kaynağı (ceviz hariç); selenyum bakımından daha zengin (yumurtalara kıyasla); ve tamamen bitkisel ürünlerde bulunmayan en iyi B₁₂ vitamini kaynağıdır. Yumurta, peynir ve kabuklu yemişler de yağsız sığır veya kuzu etinden çok daha yüksek toplam yağ kaynaklarıdır. Hem iğ hem de pişmiş kas etindeki trans yağ asitleri, dana ve dana etine göre kuzu ve koyun etinde daha yüksektir. Sığır eti ve kuzu eti, tavuk veya domuz etinden daha fazla omega-3 yağ asidi içerir, ancak balık hala kırmızı etlerin herhangi birinden önemli ölçüde daha iyi bir kaynaktır (Williams, 2007).

Günümüzde et tüketimi kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diyabet gibi bir dizi hastalıkla ilişkilendirilse de, etin sadece doğru büyüme, gelişme ve sağlığın sürdürülmesinde değil, aynı zamanda insan gelişiminde de önemli bir rolü vardır. Et tüketiminin kafatası-diş ve bağırsak morfolojik değişiklikleri, insanın dik duruşu, üreme özellikleri, daha uzun ömür ve belki de en önemlisi beyin ve entelektüel gelişim üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Et, şüphesiz insan gelişiminde önemli bir faktördür. Etin besin bileşimi, doğru büyümeyi ve fiziksel ve bilişsel gelişimi etkileyen insan diyetlerine önemli bir katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda, insanın gastrointestinal sistem gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Et tüketimiyle ilgili bir endişe konusu olan yağ içeriği, tre, kökene, beslenme sistemine ve kesime bağlı olarak oldukça değişkendir. Bu bileşenin diyetten çıkarılması, ciddi beslenme yetersizliği riskini artırabilir ve insan sağlığını ve beslenme durumunu bozmaktadır (Pereira ve Vicente, 2013). Bununla birlikte, hayvan refahı, evre kirliliği ve et üretimi ve tüketimiyle bağlantılı bazı bozukluklar ve hastalıklar konusundaki farkındalık, etten kaçınma eğilimi yaratmaktadır. Diğer yandan, çoğu üçüncü dünya ülkelerinden milyonlarca insan, hayvansal protein eksikliği nedeniyle açlık çekmektedir (Baltic ve Boskovic, 2015).

Tavuk eti, vücut için gerekli olan önemli miktarda yüksek kaliteli ve kolay sindirilebilir protein ve düşük oranda doymuş yağ içerdiğinden dolayı besin kalitesi yüksek ve kolayca bulunabilen bir besin kaynağı olarak kabul edilmektedir. Tavuk etinin diğer et türlerine göre nispeten düşük satış fiyatları, artan tavuk eti tüketiminde

etkili olmaktadır. Bu nedenle tavuk eti tüm yaş grupları tarafından tüketilmesi önerilmektedir (Kralik ve ark., 2017).

Tavuk eti kalitesinin teknolojik parametreleri çeşitli faktörlerle (saklama koşulları, besleme, tedavi, yem bileşimi, nakliye, kesim öncesi stres vb.) ilişkilidir. Tavuk etinin bileşimi, fonksiyonel bileşenlerle (n-3 çoklu doymamış yağ asitleri, karnosin, selenyum ve E vitamini) zenginleştirilmiş et üretmek için tavuk yemi bileşimi (farklı tipte yağlar, vitaminler, mikro elementler ve amino asitlerin eklenmesi) değiştirilmektedir. Bu sayede tavuk eti, yüksek kaliteli besin bileşiminin yanı sıra insan sağlığına faydalı bileşenler de içeren katma değerli bir gıda maddesi haline gelmektedir (Kralik ve ark., 2017).

2.2. Sığır ve Tavuk Eti Üretimi ve Tüketimi

Hayvancılık, artan nüfusun yeterli ve dengeli beslenmesi ve birçok alanda hammadde olarak kullanılması açısından tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir yere sahiptir (Tutkun, 2017). Dünya nüfusu arttıkça insan sağlığı ve beslenmesinde önemli yeri olan et ve et ürünlerine talep de giderek artmaktadır (Özen ve ark., 2019).

Sanayileşmiş ülkelerde kişi başına et tüketimi yüksek olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde kişi başına 10 kg'ın altındaki tüketim yetersiz kabul edilmekte ve yetersiz beslenmeye yol açmaktadır. Ayrıca dünyada 2 milyardan fazla insanın başta A vitamini, iyot, demir ve çinko olmak üzere temel vitamin ve minerallerden yoksun olduğu tahmin edilmektedir. Mikro besin eksikliği olan çoğu insan düşük gelirli ülkelerde yaşar ve tipik olarak birden fazla mikro besin maddesi eksikliği bulunmaktadır. Et gibi son derece besleyici yiyecekler, kadınlar, çocuklar ve özellikle insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte topluluklar için gereklidir. Yetersiz beslenme ile etkin bir şekilde mücadele etmek için, kişi başına günde 20 g veya yılda 7,3 kg hayvansal protein tüketimi sağlanmalıdır. Bu yetersiz beslenmenin önüne yıllık 33 kg yağsız et veya 45 kg balık veya 60 kg yumurta veya 230 kg süt tüketimiyle geçilebilmektedir. Bu kaynaklar genellikle günlük gıda

alımında birleştirilmelidir, ancak hepsinin bulunmadığı bölgelerde ise diğerlerinin alımının artırılması gerekmektedir (FAO, 2014).

Et üretimi, 1988'den 2018'e kadar geçen 30 yılda iki katına çıkmış ve 1960'ların ortalarından bu yana dört kat artmıştır. Üretimin büyümeye devam etmesi beklenmektedir. Kümes hayvanları (çoğunlukla tavuk), domuz eti ve sığır eti, küresel et üretiminin %92'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Kümes hayvanları 127 milyon ton, domuz 121 milyon ton, sığır ve manda 72 milyon ton, koyun ve keçi 15 milyon ton ve diğer (ördek, kaz, deve, at dahil) 11 milyon ton üretilmekte olduğu bildirilmektedir (Anon, 2021a).

Küresel et tüketiminin 2050 yılına kadar 460 milyon ila 570 milyon ton arasında şaşırtıcı bir seviyeye ulaşacağı ön görülmektedir. Et tüketiminin 570 milyon ton olması, 2008'dekinin iki katı et tüketimi olduğu anlamına gelmektedir. Dünyada et tüketimi ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermekte ve yılda kişi başı et tüketimi; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 124 kg, Avustralya'da 122 kg, Arjantin'de 109 kg, Yeni Zelanda'da 101 kg, İspanya'da 100 kg'dır. Bazı Afrika ülkelerinde yılda kişi başına 20 kg'dan daha az et tüketilmektedir (Anon, 2021a). Türkiye'de 2021 yılı kişi başına et tüketimi verileri incelendiğinde sığır ve dana eti 9,8 kg, koyun eti 4,2 kg ve kanatlı eti 19,5 kg olduğu; 2029 yılına kadar kişi başına sığır ve dana eti tüketimi 11,1 kg, koyun eti tüketimi 4,2 kg ve kanatlı eti tüketiminin 21,9 kg olacağı bildirilmektedir (OECD, 2021).

Nüfusun hızla arttığı Türkiye'de de sağlıklı ve dengeli beslenmenin sağlanması için kırmızı et ve et ürünleri tüketimi çok önemlidir (Özen ve ark., 2019). Türkiye coğrafi özellikleri, iklim koşulları, çeşitli hayvan türleri ve tarımsal nüfusu ile genel olarak tarımda ve özellikle hayvancılık sektöründe önemli bir potansiyele sahiptir. Hayvancılık sektörü incelendiğinde, üreticilerin %56,11'i 1-5 hayvana, %98,38'i 1-49 hayvana ve sadece %1,62'sinin 50 veya daha fazla hayvana sahip olduğu bildirilmektedir. Diğer yandan, yerli sığır sayısı azalmakta ve küçükbaş hayvan sayısındaki azalma daha dikkat çekici olduğu belirtilmektedir (Simsek, 2020).

Türkiye'nin kırmızı et üretim kaynakları sığır, koyun, keçi ve manda'dır. Uzun yıllardır kırmızı et üretiminin büyük bir bölümü koyun ve keçilerden sağlanmaktadır. Ancak son yıllarda hem kırmızı et üretimi istenilen oranda artmamış hem de tüketici dana etini tercih etmiştir. Sığır etinin yağsız olduğu düşüncesi ve pazara sunulmasında daha fazla çeşitlilik sağlanabileceği nedeniyle tercih edilmekte ve doğal olarak üretime de yansımaktadır. Türkiye'de hayvansal üretimin büyük çoğunluğu küçük ölçekli işletmeler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu işletmelerdeki geleneksel yapı, üreticilerin pazarlık gücünü zayıflatmaktadır. Türkiye kırmızı et arzının büyük bir bölümü besi işletmeleri tarafından sağlanmaktadır. Bu alanda yapılan araştırmalar sonucunda besi işletmelerinin verimli kapasite ile çalışmadığı ve çeşitli sorunlarla mücadele edemediği görülmektedir (Tutkun, 2017).

Kırmızı et endüstrisinin insan beslenmesine, istihdama ve ulusal kalkınmaya katkıları yanı sıra bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Tüketicilerin satın alma gücünün ekonomik nedenlerle düşük olması, et fiyatının yüksek olması, tüketicilerin harcanabilir gelirinde Türkiye'de kişi başı et tüketim miktarının azalmasına neden olmaktadır. Hayvan sayısı açısından küçük ve dağınık aile işletmelerinin olması, yeterli düzeyde yem üretiminin olmaması, girdi fiyatlarındaki dengesizlikler Türkiye'deki hayvansal üretim potansiyelinin yeterli bir şekilde değerlendirilmesine imkan vermemektedir (Aydoğdu ve Küçük, 2018).

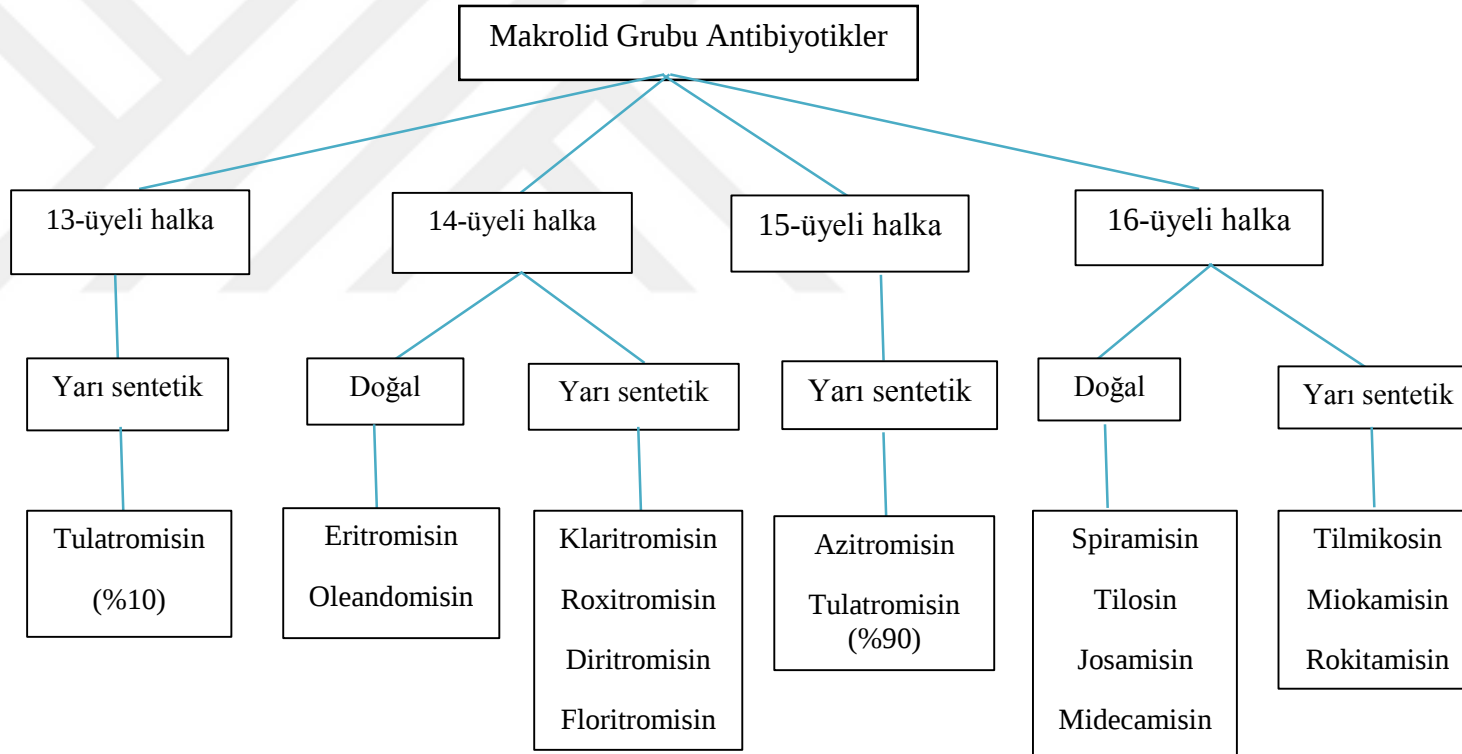
2.3. Makrolid Grubu Antibiyotiklerin Sınıflandırılması ve Etki Mekanizması

Antibiyotikler, mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkları tedavi etmek için beşeri ve veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlardır. Bakterileri öldürerek ya da üremelerini engelleyerek etki göstermektedir. Ayrıca veteriner hekimlikte çiftlik hayvanları için büyüme destekleyicileri olarak da kullanılmaktadır (Keskar ve Jugade, 2015; Landová ve Vávrová, 2017).

Makrolidlerin kimyasal yapısı, bir makrosiklik lakton halkası (halkadaki 14, 15 veya 16 atom), makrosiklik halkaya glikosidik bir bağ yoluyla bağlanan şeker birimleri ve bir amino şeker içermektedir (Keskar ve Jugade, 2015; Landová ve Vávrová, 2017).

Makrolid grubu antibiyotikler, *Mycoplasma* spp. ve *Chlamydia* spp. gibi gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Horie ve ark., 2003; Landová ve Vávrová, 2017). Bu antibiyotikler, alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal rahatsızlık, yavaş bakterisidal etki ve hepatotoksik etkiler gibi bir dizi sorunu tedavi etmek için kullanılmaktadır (Keskar ve Jugade, 2015). Özellikle, penisilin alerjisi olan hastalar için iyi bir alternatiftir (Keskar ve Jugade, 2015; Landová ve Vávrová, 2017).

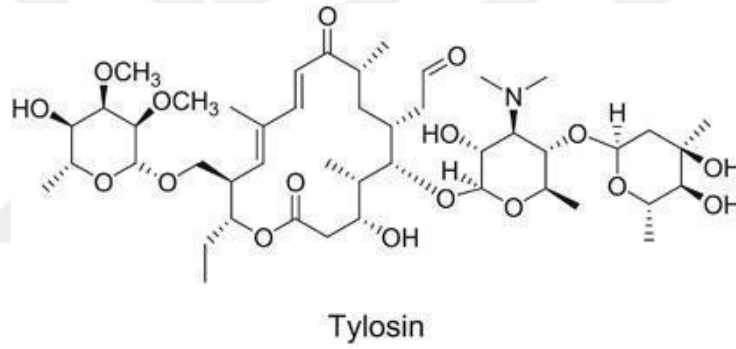
Makrolidler, bakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanarak, bakteriyel protein sentezini engellemektedirler (McGlinchey ve ark., 2008). Makrolidler genellikle bakteriyostatik olarak kabul edilmektedir, ancak duyarlı organizmalara karşı yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal olabilmektedir. Makrolidler, enfeksiyon bölgesine taşındıkları lökositler içinde toplanmaktadır (Keskar ve Jugade, 2015). Uygulamadan sonra, ilaçlar vücuttan inaktif metabolitler şeklinde veya değişmeden idrar veya dışkı yoluyla atılmaktadır. Bu maddeler daha sonra atık suya deşarj edilmekte ve çoğu durumda atık su arıtma tesislerine girmektedir (Landová ve Vávrová, 2017). Antibiyotiklerin uzaklaştırılması yeterince olmamakta; bu nedenle, atık su arıtma tesisleri çevresel kirlenmenin başlıca ana kaynakları olarak kabul edilmektedir. Daha sonra yüzey sularına bulaşarak suda yaşayan organizmalar üzerinde de olumsuz etkilere sahip olmaktadır (Landová ve Vávrová, 2017).



Şekil 2.1. Lakton halkasını oluşturan atomların sayısına göre makrolid grubu antibiyotiklerin sınıflandırılması (Womble, 2006).

2.3.1. Tilosin

Tilosin, *Streptomyces fradiae* suşu tarafından üretilen dört tilosin türevinin bir karışımını temsil eden bir makrolid antibiyotiktir (Şekil 2.2). Karışımın ana bileşeni tilosin A (>%80) olup, tilosin B (desmikosin), tilosin C (makrosin) ve tilosin D (relomisin)'yi içermektedir (Lewicki ve ark., 2009; Song ve ark., 2016). Tilosin, özellikle tavuklarda kronik solunum hastalıklarında ve hindilerde enfeksiyöz sinüzitte kullanılmak üzere çeşitli ülkelerde veterinerlik alanında kullanımı için özel olarak tescil edilmiştir. Tilosin ayrıca sığırların solunum hastalıklarında ve domuz dizanteri hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde tilosin ayrıca kümes hayvanları, domuzlar ve sığırlar için bir büyüme destekleyici olarak kullanılmaktadır (Kolanovic ve ark., 2014; Lewicki ve ark., 2009).



Şekil 2.2. Tilosin'in kimyasal yapısı (Fernandes ve ark., 2017).

Tilosin antibakteriyel etkisini bakteriyel ribozomal 50S alt biriminin 23S rRNA'sına bağlanarak göstermekte ve böylece protein sentezini önlemektedir. Tilosin biyolojik olarak zayıf bir şekilde parçalanmakta, süt, et, yumurta ve bal gibi hayvansal gıda ürünlerinde kalıntı oluşturmaktadır (Arsic ve ark., 2018). Tilosin, oral uygulama sonrası iyi emilir ve dokularda özellikle akciğerlerde, karaciğerde ve böbreklerde yaygın olarak dağılmaktadır. Tilosin'in yanlış kullanımı ve atılım süresine uyulmaması yenilebilir dokularda kalıntılar bırakabilmekte ve tüketici sağlığı üzerinde istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Tilosin'in oral uygulamayı takiben nispeten toksik olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, kalıntılar hassas kişilerde alerjik reaksiyonlara yol

açabilmekte ve dirençli bakteri suşlarının gelişmesine sebep olmaktadır (Kolanovic' ve ark., 2014).

Sığır, koyun ve keçilere parenteral tilosin uygulanması durumunda, et ve süt için atılım yani zararsız hale gelme süreleri sırasıyla 28 gün ve 8 sağımdır (Avcı ve Elmas, 2014). Sığırlarda kesimden 21 gün önce, domuzlarda kesimden 14 gün önce kullanmasının bırakılması ve süt veren süt sığırlarında ise kullanmaması gerektiği belirtilmektedir. Ruminasyon öncesi buzağılarda bu ürün için bir atılım süresi oluşturulmamıştır. Dana eti üretimi amacıyla yetiştirilen buzağılarda kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir (Anon, 2021b).

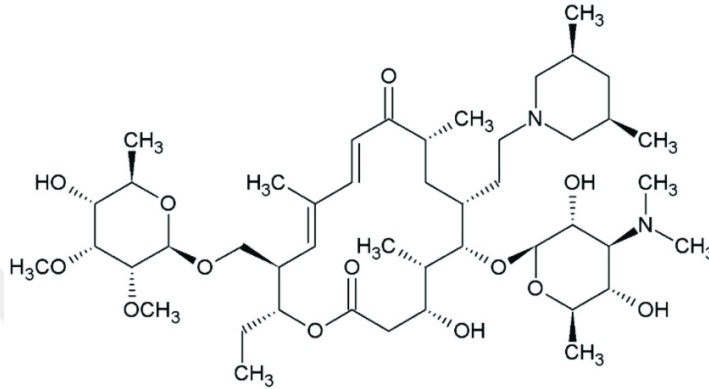
2.3.2. Tilmikosin

Tilmikosin, veteriner tıpta kullanılan, tilosin'den sentezlenen yarı sentetik geniş spektrumlu bir makrolid grubu antibiyotiktir (Şekil 2.3). Tilosin'e benzer şekilde *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella hemolitica*'ya karşı antibakteriyel spektruma sahiptir (EMA, 2000). Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etki göstermekte ve ayrıca *Mycoplasma* ve *Chlamydia* türleri için antibakteriyel etkileri olduğu bildirilmektedir. Tilmikosin, *Streptomyces fradiae*'nin fermentasyon ürününden ekstrakte edilmiş olup, yarı sentetik bir makroliddir. Sığır, koyun ve domuzlarda pnömoninin tedavisi ve önlenmesi için kullanılmaktadır. Aynı zamanda kümes hayvanlarında için de onaylanmıştır (Lemli ve ark., 2018). Tilmikosin, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Ornithobacterium rhinotracheale* ve *Pasteurella multocida*'nın neden olduğu kanatlılarda solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Elsayed ve ark., 2014).

Tilmikosin büyükbaş ve küçükbaş hayvanlarda mastitis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mastitis nedeni olan gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı bakterisidal özelliğe sahiptir. Tilmikosin'in meme içi infüzyonu mastitis tedavisi için kullanılmakta olup, deri altı uygulamaları ise tedavi için alternatif bir yoldur (Zhu ve ark., 2018). Çevrede tilmikosin kalıntısının bulunması (örneğin, hayvan yemi, süt

ve yumurta) potansiyel olarak zararlıdır ve bu ilacının proteinlere bağlanma özellikleri, in vivo toksisitesini büyük ölçüde etkilemektedir (Lemli ve ark., 2018).

Tilmikosinin antibakteriyel etkisi, diğer makrolidlere benzer şekilde ribozomların 50S alt biriminin 23S rRNA bileşenine bağlanarak bakteri protein sentezinin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (Ammar ve ark., 2016).



Şekil 2.3. Tilmikosin'in kimyasal yapısı (Lemli ve ark., 2018).

Sığırlarda parenteral olarak tilmikosin uygulandığında et için atılma süresi 60 gün olduğu bildirilmektedir (Avcı ve Elmas, 2014). Elsayed ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada tilmikosin uygulamasının sonlandırılmasından itibaren 4 gün geçmeden tavukların kesilmemesi gerektiği bildirilmektedir.

2.4. Antibiyotik Kullanımından Kaynaklanan Halk Sağlığı Sorunları

Antibiyotik kalıntı varlığı alerjik reaksiyonlara, süper enfeksiyon tehlikesine, ince ve kalın bağırsak bakteri florasının değişmesine, patojen mikroorganizmalara karşı antibiyotik direncinin oluşumu, mutejenik, kanserojenik, teratojenik etkiler gibi çeşitli tehlikeli sağlık problemlerine ve gıda endüstrisinde kullanılan starter kültürleri etkileyerek fermente gıdaların kalitelerinde kayıplara neden olmaktadır (Acaröz ve ark., 2016; Babapour ve ark., 2012; Yıbar ve Soyutemiz, 2013; Tasci ve ark., 2021).

Normal bağırsak florasının bozulması, insan gıdalarında ilaç kalıntılarının bir zararlı etkisidir. Genellikle bağırsakta yaşayan bakteriler, patojenik bakterilerin

bağırsaklara yerleşmesini ve hastalığa neden olmasını önlemektedir. Antibiyotikler bu iyi huylu bakterilerin toplam sayısını azaltmakta veya bazı önemli türleri seçici olarak öldürmektedir (Darwish ve ark., 2013).

Yüksek miktarlarda antibiyotik kullanımı, insan ve doğal mikrobiyal sistem üzerinde güçlü bir seleksiyon baskısı oluşturmaktadır (Qiao ve ark., 2018). Mikrobiyal sistemde antibiyotiklerin ortaya çıkması, normalde duyarlı bakterilerde genetik veya mutasyonel değişikliklere yol açarak bakterilerin hayatta kalmasına ve antibiyotiğe dirençli genleri (ARG'ler) taşıyan antibiyotiğe dirençli bakteriler (ARB) olarak çoğalmasına izin vermektedir (Martinez, 2009) ve insanlara aktarılmasına neden olmaktadır (Manaiia, 2017). Patojenik ve insan kommensal antibiyotiğe dirençli bakteriler, insan vücudunda kolonize olma ve çoğalma yeteneğine sahiptir. Patojenik antibiyotiğe dirençli bakteriler, dokulara nüfuz etme ve akut immün reaksiyona ve bulaşıcı hastalığa neden olma yeteneğine sahiptir. Çoğu kommensal antibiyotiğe dirençli bakteriler patojen değildir, ancak insan vücudunda kümülatif olarak bulunarak önemli virülans genlerini barındırmaktadır. Bu nedenle hastalıklara neden olabilirler veya kritik virülans veren genleri diğer kommensal insan mikrobiyotasına aktarabilmektedirler (Ben ve ark., 2019).

Makrolid grubu antibiyotikler, biyolojik bozunmaya duyarlı değildir ve dolayısıyla çevrede uzun süre kalmaları çevre ve halk sağlığı açısından endişe vermektedir (Harris ve ark., 2012).

Yem katkı maddesi olarak tilosin ve tilmikosin kullanılması durumunda yapılan risk değerlendirmesi sonucunda; tilosin insan gastrointestinal mikroflorasındaki gram pozitif bakterilerinin inhibisyonuna (JECFA, 2009a); tilmikosin'in vücut ağırlığının azalması ve kalp atış hızının artmasına neden olduğu belirlenmiştir (JECFA, 2009b).

2.5. Yasal Düzenlemeler

Antibiyotiklerin uygun olmayan şekillerde ve yasal olmayan kullanımları sonucu et, süt, yumurta, bal ve hayvanların yenilebilir diğer dokularında kalıntılar oluşmaktadır (Acaröz ve ark., 2016; Babapour ve ark., 2012; Yıbar ve Soyutemiz,

2013). Düzenleyici kurumlar tarafından antibiyotiklerin ve metabolitlerin yüksek toksisite ve sağlık risklerini önlemek veya azaltmak için mevzuatlarda maksimum kalıntı limitleri (MKL'ler) belirlenmiştir (CAC, 2018; EC, 2009; FDA, 2020; TGK, 2017).

Maksimum kalıntı limiti, bir veteriner ilacı almış veya hayvancılıkta kullanılmak üzere bir biyosidal ürüne maruz kalmış bir hayvandan elde edilen bir gıda ürünüde bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı konsantrasyonudur (EMA, 2021). MKL aşan ilaç kalıntısı içeren gıdalar tüketicilerde ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Sachi ve ark., 2019). Bu sebeplerle ülkeler yönetmeliklerde antibiyotiklerin maksimum kalıntı limitlerini belirlenmiştir. Ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelere göre hayvansal gıdalarda bulunabilecek makrolid grubu antibiyotiklerden tilosin ve tilmokisin'in maksimum kalıntı limitleri Tablo 2.2'de verilmektedir.

Tablo 2.2. Sığır ve tavuk kaslarında tilosin ve tilmikosin antibiyotikleri için önerilen ulusal ve uluslararası maksimum kalıntı limitleri (CAC, 2018; EC, 2009; FDA, 2020; TGK, 2017).

Antibiyotikler	Tür/Doku	Avrupa Birliği (µg/kg)	Türk Gıda Kodeksi (µg/kg)	CAC (µg/kg)	FDA (ppm)
Tilosin	Sığır/Kas	100	100	100	0,2 ^a
Tilmikosin	Sığır/Kas	50	50	100	0,1 ^b
Tilosin	Tavuk/Kas	100	100	100	0,2 ^a
Tilmikosin	Tavuk/Kas	75	75	150	-

a:0,2 ppm=200 µg/kg, b: 0,1 ppm= 100 µg/kg, (-): Belirtilmemiştir

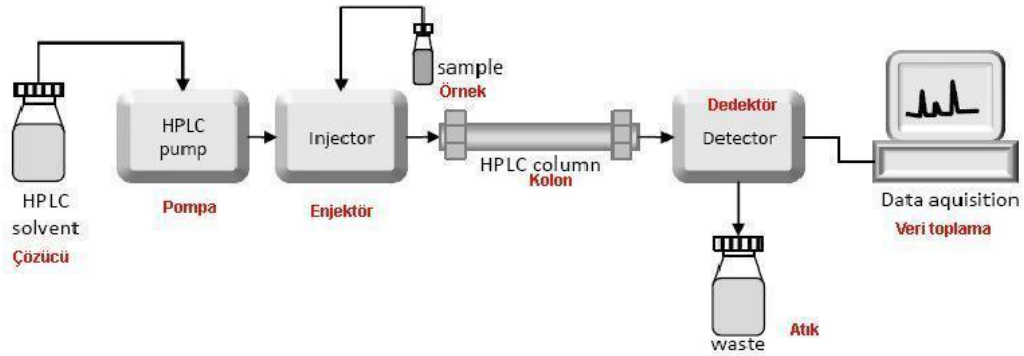
2.6. Antibiyotik Kalıntılarının Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Hayvansal ürünlerde ilaç kalıntılarının doğrulanması ve nicel analizi için mikrobiyal inhibisyon testi, biyosensör, enzim bağlı immünosorbent Testi (ELISA), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS), sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ve ultra-performans sıvı kromatografisi-Kütle spektrometrisi (UPLC-MS) yaygın olarak kullanılmaktadır (Jayalakshmi ve ark., 2017).

2.6.1. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi olarak da bilinmektedir. Bir karışımdaki her bir bileşeni ayırmak, tanımlamak ve ölçmek için kullanılan analitik kimyada önemli bir kalitatif ve kantitatif tekniktir (Aryal, 2018; Ghanjaoui ve ark., 2020; Kumar ve ark., 2018). HPLC'nin başarısı; tekrarlanabilirlik, seçicilik, uygulama kolaylığı ve genel olarak yüksek geri kazanımlarla ilişkili bir dizi özelliğe bağlanmaktadır. En önemli özellik, yapısal olarak oldukça farklı moleküllerin yanı sıra çok yakından ilişkili moleküller için çok çeşitli koşullar altında elde edilebilen mükemmel çözünürlüktür (Ghanjaoui ve ark., 2020).

HPLC cihazı pompa, enjektör, kolon, dedektör, entegratör ve görüntüleme sisteminden meydana gelmektedir (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018). HPLC sistemi Şekil 2.4'de gösterilmektedir.



Şekil 2.4. HPLC sistemi (Aryal, 2018).

2.6.1.1. Çözücü haznesi

HPLC'de mobil faz veya çözücü, polar ve polar olmayan sıvı bileşenlerin bir karışımıdır. Mobil faz içerikleri bir cam haznede bulunmaktadır. Numunenin bileşimine bağlı olarak, polar ve polar olmayan çözücüler değişmektedir (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018).

2.6.1.2. Pompa

Pompa, çözücü haznesinden hareketli fazı aspire etmekte ve onu kolona, ardından dedektöre iletmektedir. Pompanın çalışma basıncı 42000 kPa (yaklaşık 6000 psi)'dir. Bu çalışma basıncı; kolon boyutlarına, sabit fazın partikül boyutuna, mobil fazın akış hızına ve mobil fazın bileşimine bağlı değişmektedir (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018).

2.6.1.3. Enjektör

Enjektör, tek bir enjeksiyon veya otomatik bir enjeksiyon sistemi olabilmektedir (Anon, 2021c). Bir HPLC enjektörü, yüksek tekrarlanabilirlik ve yüksek basınç altında (4000 psi'ye kadar) 0,1-100 mL hacim aralığında sıvı numunenin enjeksiyonunu sağlamalıdır (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018).

2.6.1.4. Kolonlar

Kolonlar, tipik olarak temizlenmiş paslanmaz çelikten üretilmektedir. Yaklaşık 50 mm ila 300 mm uzunluğunda ve 2 mm ila 5 mm arasında bir iç çapa sahiptir. Genellikle 3-10 µm arasında bir molekül boyutuna sahip sabit bir faz ile doldurulmaktadır (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018). İç çapları 2 mm'den az olan kolonlara genellikle "mikro delik kolonları" denir. İdeal olarak, bir analiz sırasında hareketli fazın ve kolonun sıcaklığı sabit tutulmalıdır (Anon, 2021c). Ayrıca, silika, polimerler ve alüminyum dahil olmak üzere sabit fazı desteklemek için çeşitli matris türleri de bulunmaktadır. Silika, HPLC kolonları için en yaygın matristir. Silika matrisler sağlamdır, kolayca türetilebilir, tutarlı küre boyutunda üretilir ve basınç altında sıkışma eğilimi göstermez. Silika, çoğu organik çözücüye ve düşük pH sistemlerine kimyasal olarak kararludur (Ghanjaoui ve ark., 2020).

2.6.1.5. Dedektör

Dedektör, HPLC cihazının kalbidir. Kolonun sonunda bulunan HPLC detektörü, analitleri kromatografik kolondan ayrılırken saptamaktadır. Yaygın olarak

kullanılan dedektörler ultraviyole (UV) spektroskopisi, kırılma indeksi dedektörü, fotodiyot dedektörü, floresan dedektörü, elektriksel iletkenlik dedektörü gibi birçok HPLC dedektör tipi bulunmaktadır (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018).

2.6.1.6. Veri Toplama Cihazları

Dedektörden gelen sinyaller, karmaşıklık ve kromatografik verileri işleme, depolama ve yeniden işleme yeteneklerine göre değişen grafik kaydediciler veya elektronik entegratörler üzerinde toplanmaktadır. Bilgisayar, dedektörün tepkisini her bir bileşene entegre eder, bunu okunması ve yorumlanması kolay bir kromatografa yerleştirir (Anon, 2021c; Kumar ve ark., 2018).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada Burdur ilinde tüketime sunulan perakende satış noktalarından çeşitli markaların farklı zamanlarda rastgele olarak toplanan 42 adet tavuk ve 84 adet sığır eti olmak üzere toplam 126 adet et materyal olarak kullanıldı. Örnekler aseptik koşullarda alınarak soğuk zincir altında laboratuvara getirildi ve analizleri yapılana kadar -20°C'de muhafaza edildi.

3.2. Kimyasallar ve Reaktifler

Tüm kimyasal maddeler ve çözücüler analitik saflıkta kullanıldı. Tilosin ve tilmikosin'in analitik standartları > %95 saflıkta Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) sağlandı. Metanol (MeOH), asetonitril (ACN) HPLC >%95 saflıkta Merck'ten (Darmstadt, Almanya), Disodyum etilen-diaminetetraasetat (Na₂EDTA) Sigma Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) temin edildi. Ultra saf su, H2OPRO-VF-T/Arium Ultrapure (Sartorius, Almanya) cihazı kullanılarak elde edildi.

3.3. Stok Çözeltilerinin ve Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması

Tilosin ve tilmikosin'in stok standart çözeltileri (10 µg/mL) asetonitril içinde çözdürülerek hazırlandı. Stok standart çözeltiler, bozulmayı önlemek için amber camlı şişelere konuldu ve -20°C'de muhafaza edildi.

3.4. Örnek Ekstraksiyonu

Bu çalışmada Chico ve ark. (2008) tarafından önerilen ekstraksiyon yöntemi kullanıldı. Ekstraksiyon için 5 gram et örnekleri 50 mL polipropilen tüplere alındı, üzerine %70'lik metanol'den 10 mL ve 0,1 M EDTA'dan 200 µL eklendi. Karışım vorteks ile 1 dakika süreyle homojenize edildikten sonra 5.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant (500 µL) polipropilen tüpler içine alındı ve

üzerine 2 mL saf su eklenerek karıştırıldı. Karışım 0,45 µm'lik filtreden süzülerek viallere 1,5 mL miktarında alındı ve 100 µL HPLC sistemine enjekte edildi.

3.5. Kullanılan Cihaz ve Çalışma Koşulları

Et örneklerinde makrolid grubu antibiyotiklerin (tilosin ve tilmikosin) analizleri HPLC cihazıyla (Shimadzu, Japan) yapıldı. Analizlerde kullanılan cihaz Şekil 3.1'de ve HPLC koşulları Tablo 3.1'de verildi.



Şekil 3.1. Shimadzu marka HPLC cihazı (Anon, 2021d).

Tablo 3.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin analizi için HPLC koşulları

Cihaz	Parametreler	Koşullar
LC	Kolon	InertSustain C18 (5 µM, 4,6 x 250 mm)
	Dedektör	PDA
	Akış hızı	0,8 mL/dakika
	Enjeksiyon hacmi	100 µL
	Kolon sıcaklığı	30°C
	Elüsyon süresi	30 dakika

3.6. Validasyon

3.6.1. Doğrusallık (Linearity)

Lineer aralık ya da doğrusallık, ölçülen konsantrasyon değeri ile dedektörün ölçüm aldığı değerler arasında orantılı olarak arttığı aralıktır. Doğrusallık çalışmaları, her bir analit için farklı (0,10 ila 1 µg/mL) konsantrasyon seviyesiyle harici standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak gerçekleştirildi ve her konsantrasyon seviyesi üç kez enjekte edildi.

3.6.2. Duyarlılık (Sensitivity)

Yöntemin duyarlılığı tespit limiti (LOD) ve tayin limiti (LOQ) saptanmasıyla değerlendirildi. Tespit limiti (LOD), metodun laboratuvar koşullarında örnekteki varlığını tespit edebildiği ancak kesin miktarını ölçemediği en düşük analit konsantrasyonu; tayin limiti (LOQ) ise miktarsal olarak tespit edilebilen en düşük analit konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. LOD, sinyal/gürültü (S/N) oranı 3 ve LOQ, sinyal/gürültü (S/N) oranı 10 olarak alındı.

3.6.3. Geri Kazanım (Recovery)

Geri kazanım çalışmaları için, analizi yapılan standartların bilinen miktarları, örneğe farklı derişimlerde (25-100 ppb) katılarak karışım tekrar ekstrakte edildi ve bu işlem üç kez tekrarlanarak geri kazanım oranları (R) ve bağıl standart sapma (RSD) hesaplandı. Geri kazanım oranlarının bulunmasıyla elde edilen antibiyotik standart miktarları, yöntemin doğruluğunu da kanıtlamaktadır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi, Minitab Sürüm 16.1 istatistik yazılımı (Minitab Inc., 2011) kullanılarak tanımlayıcı istatistikle gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Burdur’da tüketime sunulan tavuk ve sığır etlerinde tilosin ve tilmikosin kalıntılarının HPLC metodu ile analiz edildiği bu çalışmada antibiyotikler için kalite parametreleri olarak korelasyon denklemi, korelasyon katsayısı (R^2), tespit limiti (LOD), tayin limiti (LOQ), geri kazanım oranı, gün içi ve günler arası kesinlik belirlendi, sonuçlar Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verildi.

Analitik çalışmalarda yöntemin doğrusallığı, analitin farklı konsantrasyonlarından elde edilen değerlerin (alan, yükseklik, absorbans) doğrusal değişimine göre hesaplanmaktadır ve korelasyon katsayısı değeri ile ifade edilmektedir. Bu çalışmada, referans standartları çeşitli derişimler arasında (0,10 ila 10 µg/mL) hazırlanarak, bunlara karşılık gelen pik alanlarda elde edilen kalibrasyon denklemi elde edildi. Kalibrasyon eğrileri yüksek bir korelasyon katsayısı ($R^2 > 0,999$) ile karakterize edilen iyi bir doğrusallık gösterdiği tespit edildi. Bu çalışmada geri kazanım değerleri %96,9 ila %98,21 arasında olup, geri kazanım çalışmalarından elde edilen RSD değerleri %10'un altındadır. Elde edilen sonuçlar, analizin yeterli doğruluk ve kesinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Rutin kalıntı analizinde %60-140 geri kazanım aralığı da kabul edilse de, validasyon çalışmaları kapsamında yapılan geri kazanım çalışmalarında %70-120 aralığı esas alınmaktadır. Bu değerin altındaki veya üzerindeki kurtarmalar, düzeltilmesi gereken matris etkisinin neden olduğu sistematik bir hatayı göstermektedir. Gıda numunelerindeki hassasiyet çoğunlukla numune matrisine dayanır ve analiz edilen maddenin konsantrasyonuna ve analiz tekniğine bağlı olarak %2 ile %20 arasında değişmektedir. Daha büyük bir standart sapma ile daha az kesinlik belirlenir (Peris-Vicente, 2015).

Tespit limiti (LOD) değeri tilosin için 47,25 µg/kg, tilmikosin için 48,10 µg/kg olarak; tayin limiti (LOQ) değeri tilosin için 155,93 µg/kg, tilmikosin için 158,73 µg/kg olarak hesaplandı. Ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeler, veteriner ilaçları için LOQ'nun MKL'ne eşit veya daha az olması gerektiğini belirtmektedir. Bu çalışmada, LOD ve LOQ değerlerinin ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelerde

belirtilen MKL değerlerinin altında olduğu tespit edildi. Bu sonuçların, MKL'nin altındaki antibiyotiklerin varlığını tespit etmek için yeterince düşük ve duyarlı olduğu kanaatine varıldı.

Tablo 4.1. Et örneklerinde antibiyotik analizlerinin doğrulama parametreleri

Antibiyotik	Kalibrasyon Denklemleri	R ²	LOD (µg/kg)	LOQ (µg/kg)
Tilosin	y=20494x+9337,1	0,9993	47,25	155,93
Tilmikosin	y=2175x+6971,4	0,9995	48,10	158,73

R²: Korelasyon katsayısı; LOD: Limit of Detection (Tespit Limiti); LOQ: Limit of Quantification (Tayin Limiti)

Tablo 4.2. Et örneklerinde tilosin ve tilmikosin için gün içi ve günler arası kesinlik

	Gün İçi R, RSD %	Günler Arası R, RSD %
Tilosin	98,21 ± 2,33	97,15 ± 2,71
Tilmikosin	97,50 ± 3,23	96,9 ± 3,75

R: Geri kazanım oranı; RSD: Relative Standard Deviation (Bağıl Standart Sapma)

Yapılan bu çalışmada, Burdur'da tüketime sunulan 42 tavuk eti ve 84 adet sığır eti olmak üzere toplam 126 adet çiğ et örneği tilosin ve tilmikosin kalıntısının varlığı ve düzeyi HPLC yöntemi ile analiz edildi. HPLC yöntemiyle analiz edilen tavuk ve sığır etlerinde tilosin ve tilmikosin kalıntı düzeyleri Tablo 4.3'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Etlerde HPLC analizi sonucu elde edilen antibiyotik kalıntı düzeyleri

	Sığır Eti	Tavuk Eti
Tilosin		
Analiz edilmiş örnek n	84	42
Pozitif örnek sayısı n (%)	49 (58,33)	23 (54,7619)
Medyan (µg/kg)	326,0	98
Ortalama ± RSD (µg/kg)	382,3± 313,1	104,3±59,0
Aralık (µg/kg)	36-1209	8-256
Tilmikosin		
Analiz edilmiş örnek n	84	42
Pozitif örnek sayısı n (%)	75 (89,2857)	39 (92,8571)
Medyan (µg/kg)	206,0	127,0
Ortalama ± RSD (µg/kg)	236,3±103,5	172,9± 126,6
Aralık (µg/kg)	30-1102	30-447

n: Örnek sayısı; RSD: Relative Standard Deviation (Relatif Standart Deviasyon)

Tavuk ve sığır etlerinde tespit edilen tilosin ve tilmikosin'in antibiyotik seviyelerine göre dağılımı Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'de verildi.

Tablo 4.4. Tavuk etlerinin antibiyotik seviyelerine göre dağılımı

	Toplam örnek	Pozitif Örnek	Örneklerin antibiyotik seviyesine göre dağılımı			
	N	n (%)	(µg/kg) n (%)			
			≤75	>76-100	>101-200	>201
Tilosin	42	23 (54,76)	10(43,48)	2(8,70)	10(43,48)	1(4,35)
Tilmikosin	42	39(92,86)	11(28,21)	4(10,26)	11(28,21)	13(33,33)

Tablo 4.5. Sığır etlerinin antibiyotik seviyelerine göre dağılımı

	Toplam örnek	Pozitif Örnek	Örneklerin antibiyotik seviyesine göre dağılımı			
	n	n (%)	(µg/kg) n (%)			
			≤50	>51-100	>101-200	>201
Tilosin	84	49(58,33)	2(4,08)	11(22,45)	8(16,33)	28(57,14)
Tilmikosin	84	75(89,29)	3(4)	7(9,33)	26(34,67)	39(52)

Etlerde bulunabilecek makrolid grubu antibiyotiklerinden tilosin ve tilmikosin'in ulusal ve uluslararası yasal mevzuatlara göre maksimum kalıntı limitlerini aşan örneklerin değerlendirildiği veriler Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6. Ulusal ve uluslararası mevzuatlara göre maksimum kalıntı limitlerini aşan et örneklerinin değerlendirilmesi

Et	Toplam	Pozitif	EC ve TKG'sine göre	CAC'a göre	FDA'ya göre yasal
Antibiyotik	örnek	örnek	yasal limitleri	yasal limitleri	limitleri
	n	n	aşan örnek	aşan örnek	aşan örnek
	n	n	n (%)	n (%)	n (%)
Tavuk Eti					
Tilosin	42	23(54,76)	11(47,83)	11(47,83)	1(4,35)
Tilmikosin	42	39(92,86)	28(71,79)	17(43,59)	(-)
Sığır Eti					
Tilosin	84	49(58,33)	36(73,47)	36(73,47)	28(57,14)
Tilmikosin	84	75(89,29)	72(96)	65(86,67)	65(86,67)

n: Örnek sayısı ; (-): Belirtilmemiştir

5. TARTIŞMA

Makrolid grubu antibiyotikler gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Landová ve Vávrová, 2017).

Bu çalışmada genel olarak tavuk eti örneklerinde tilosin 8-256 µg/kg, tilmikosin 30-447 µg/kg; sığır etlerinde tilosin 36-1209 µg/kg, tilmikosin 30-1102 µg/kg aralığında bulundu.

Analiz edilen 42 adet tavuk etinin 19'unda (%45,24) tilosin saptanmamışken; 23'ünde (%54,76) tilosin belirlendi. Analiz edilen 42 adet tavuk etinin 3'ünde (%7,14) tilmikosin saptanmamışken; 39'unda (%92,86) tilmikosin tespit edildi.

Analiz edilen 84 adet sığır eti örneğinin 35'inde (%41,67) tilosin saptanmamışken; 49'ünde (%58,33) tilosin belirlendi. Bu 49 örneğin 36'sının (%73,47) 100 µg/kg, 28'sinin (%57,14) 200 µg/kg üstünde olduğu tespit edildi. Analiz edilen 84 adet sığır eti örneğinin 9'unda (%10,71) tilmikosin tespit edilemezken; 75'inde (%89,29) tilmikosin saptandı.

Tavuk eti ve sığır etinde bulunabilecek tilosin düzeyi Türk Gıda Kodeksi (TGK, 2017), Avrupa Komisyonu (EC, 2009) ve Kodeks Alimentarius Komisyonu (CAC, 2018) mevzuatına göre maksimum kalıntı limiti 100 µg/kg; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç dairesi (FDA, 2020)'ne göre ise 0,2 ppm (200 µg/kg) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, Türk Gıda Kodeksi'ne göre tavuk etlerinde MKL'ni aşan tilosin oranı %47,83; sığır etlerinde %73,47 olarak saptandı.

Tavuk etinde bulunabilecek tilmikosin düzeyi Türk Gıda Kodeksi (TGK, 2017), Avrupa Komisyonu (EC, 2009) mevzuatlarına göre maksimum kalıntı limiti 75 µg/kg; Kodeks Alimentarius Komisyonu (CAC, 2018) mevzuatına göre maksimum kalıntı limiti 150 µg/kg olarak belirlenmişken; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç dairesi (FDA, 2020)'ne göre ise bir değer belirtilmemiştir. Bu çalışmada, Türk

Gıda Kodeksi'ne göre tavuk etlerinde MKL'ni aşan tilmikosin düzeyi %71,79 olarak saptanmıştır.

Sığır etinde bulunabilecek tilmikosin düzeyi Türk Gıda Kodeksi (TGK, 2017), Avrupa Komisyonu (EC, 2009) mevzuatlarına göre maksimum kalıntı limiti 50 µg/kg; Kodeks Alimentarius Komisyonu (CAC, 2018) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç dairesi (FDA, 2020) mevzuatlarına göre maksimum kalıntı limiti 100 µg/kg belirtilmiştir. Bu çalışmada, Türk Gıda Kodeksi'ne göre sığır etlerinde MKL'ni aşan tilmikosin düzeyi %96 olarak saptanmıştır.

Dünya'da ve Türkiye'de farklı türlere ait etlerde antibiyotik kalıntıları araştırılmıştır.

Akar (1994), Ankara'daki firmalardan temin edilen 175 tavuk etinde eritromisin, kloramfenikol, monensin ve tilosin kalıntılarını araştırmıştır. Çalışma sonucunda örneklerin %1,14'ünde eritromisin kalıntısı ve %1,14'ünde tilosin kalıntısı saptanmıştır.

Yipel ve ark. (2018), tarafından Hatay, Adana, Gaziantep, Mersin ve Osmaniye illerinden toplanan 25 tavuk eti örneklerinde florokinolon (n=10), tetrasiklin (n=4), makrolid (n=3), sülfonamid (n=7), penisilin (n=7), sefalosporin (n=3), amfenikol (n=2) ve trimetoprim (n=1) gruplarını içeren antibiyotik kalıntılarının (n=37) konsantrasyon analizleri LC-MS/MS ile araştırılmıştır. Sonuç olarak, tavuk eti tüketiminin seçilen antibiyotik kalıntıları açısından halk sağlığı için herhangi bir risk oluşturmadığı belirlenmiştir.

Arslanbaş ve ark. (2018), tarafından kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanılan enrofloksasin, doksisiklin ve tilosin kalıntılarının, satışa sunulan beş farklı ulusal firmaya ait paketlenmiş taze tavuk eti örneklerinde HPLC yöntemiyle araştırılmıştır. Analizi yapılan toplam 300 örneğin (bütün tavuk, but eti ve göğüs eti) 11 (%3,6)'inde ve maksimum kalıntı limitleri üzerinde (100-150 µg/kg arasında) enrofloksasin, doksisiklin ve tilosin bulunmuştur. Diğer örneklerde ise izin verilen

limitlerin altında belirlenmiştir. Antibiyotik kalıntısı tespit edilen 11 örneğin 6 (%2)'si enrofloksasin, 3 (%1)'ü doksisisiklin ve 2 (%0,6)'si tilosin olarak saptanmıştır. Tavuk eti örneklerindeki enrofloksasin, doksisisiklin ve tilosin düzeyleri, "*Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği*"ne ve uluslararası limitlere göre değerlendirilmiştir. İlgili yönetmelikte ve uluslararası limitlerde enrofloksasin, doksisisiklin ve tilosin için tavuk kas dokuda maksimum kalıntı limiti 100 µg/kg olarak verilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçların, büyük oranda izin verilen limitlerin altında kalması olumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Caycı ve ark. (2019), Bursa'da 36 sığır eti ve 9 tavuk eti olmak üzere toplam 45 et örneğinde tilosin ve tilmikosin biochip array tabanlı immunoassay tekniği ile analiz edilmiştir, tavuk örneklerinde tilosin ve tilmikosin belirlenememişken, 36 adet sığır etinin 1'inde makrolidlerden tilosin ve tilmikosin tespit edilmiştir. Tilmikosin seviyesi (196,1 µg/kg) 75 µg/kg MKL'yi aşmasına rağmen, tilosin seviyesi (72,5 µg/kg) 100 µg/kg MKL'yi aşmadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak tilmikosin kalıntı seviyesinin, halk sağlığı için risk olduğu bildirilmiştir.

Tao ve ark. (2012), Çin'in Wuhan şehrinde domuz ve sığır doku örneklerini (kas, karaciğer, böbrek) LC-MS/MS ile analiz etmişler ve 2 domuz karaciğerinin tilosin, 1 domuz karaciğerinin tilmikosin ve 2 sığır etinin eritromisin A saptamışlardır. Ortalama tilosin miktarının 38,8 g/kg'dan, tilmikosin'in 54,1 g/kg'dan ve eritromisin A miktarının 63,2 g/kg'dan düşük olduğu ve bulunan toplam kalıntı seviyesinin ayarlanan MKL olan 100 g/kg'ı geçmediği belirlenmiştir.

Kolanović ve ark. (2014), 646 et örneğinde ELISA yöntemi ile analiz etmişler ve örneklerin %6,27'sinin 0,06-49,7 µg/kg düzeyinde tilosin içerdiğini belirlemişlerdir.

Yamaguchi ve ark. (2015), tarafından Vietnam'da mezbahalardan ve perakende satış noktalarından toplanan et örnekleri LC-MS/MS yöntemi kullanılarak toplam 28 antibiyotik analiz edilmiş ve bazı örneklerde sülfonamidler, florokinolonlar ve

tilmikosin tespit edilmiştir. Analiz edilen 10 adet tavuk eti örneğinde 150 - 450 µg/kg aralığında tilmikosin saptanmıştır. Sonuç olarak çiftlik hayvanlarında ilaç uygulamasından sonra ilaçların atılım sürelerine uyulmadığı sonucuna varılmıştır.

Soliman ve Sedeik (2016), yaptıkları çalışmada etlik piliçlerde tilosinin farmakokinetiği ve doku kalıntısını incelemişlerdir. Tilosin kan, karaciğer, böbrek ve akciğerde en yüksek seviyede görülmüş ve kalıntıların son oral dozdan 6 gün sonra bu dokulardan tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Bu nedenle tedavi süresince son oral tilosin uygulamasından sonraki 6 gün boyunca tavukların insan tüketimi için kesilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Dimitrova ve ark. (2012), tilmikosinin buzağılarda doku kalıntılarını ve atılma süresinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada deri altı enjeksiyondan sonraki 28. günde dokulardaki (et, karaciğer, böbrek ve yağ) kalıntı miktarının MKL'den daha az olduğu belirlenmiştir. Geviş getiren hayvanlardan elde edilen ürünlerin tüketiminden önce maksimum güvenliği garanti etmek için 28 günlük bir atılma süresi önerilmiştir.

Liu ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada domuzlarda tilmikosin fosfatın doku kalıntılarını incelemek ve atılma süresini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmada HPLC yöntemi kullanılmış, kalıntı seviyeleri karaciğer ve böbrekte daha yüksek, kas, yağ ve deride daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucu domuzlar için tilmikosin fosfatın atılma süresinin 12 gün olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Elsayed ve ark. (2014), tarafından tilmikosinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada 50 Hubbard tavuğu kullanılmıştır. Tilmikosinin kandaki eritrosit ve akyuar sayılarında, aynı zamanda toplam protein ve albümin konsantrasyonlarında geçici olarak anlamlı bir düşüşe, kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarında ise önemli bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak tilmikosin uygulamasının durdurulmasından itibaren 4 gün

geçmeden tavukların kesilmemesi gerektiği, tilmikosinin etlik piliçlerde hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde geçici değişiklikler yaptığı belirlenmiştir.

Cornejo ve ark. (2017), yaptıkları çalışmada, 60 etlik piliçte kas ve karaciğer dokularında aynı zamanda tüy örneklerinde tilosinin atılma sürelerinin tespiti amaçlanmıştır. Tilosin HPLC-DAD ile kas, karaciğer ve tüylerde ölçülmüştür. Hem tedavi hem de önerilen geri çekme süresi tamamlandıktan sonra tüm deney süresi boyunca tüy örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda tilosin tespit edilmiştir. Öte yandan, kas ve karaciğer doku örneklerindeki tilosin konsantrasyonları, ilk örnekleme gününde bu yöntemin tespit sınırının altına saptanmıştır. Sonuç olarak, tüy örneklerinde atılma süresinin 27 gün olduğu sonucuna varılmıştır. Tüyler, tüy unu haline getirilerek hayvan yemi maddesi olarak yeniden kullanılabilir. Bu nedenle, tüylerde yüksek konsantrasyonlarda antimikrobiyal ilaç kalıntısı bulunması, bu kalıntıların besin zincirine yeniden girmesiyle küresel halk sağlığı için risk oluşturabileceğinden atılma süresine dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yapılan diğer çalışmalarla (Akar, 1994; Arslanbaş ve ark., 2018; Caycı ve ark., 2019; Kolanović ve ark., 2014; Tao ve ark., 2012; Yipel ve ark., 2018) karşılaştırıldığında, bu çalışmada ki tavuk ve sığır etlerinde tilosin ve tilmikosin kalıntı düzeyi ve oranlarının çok daha yüksek olduğu; Yamaguchi ve ark. (2015)'nin yaptığı çalışma sonucu ile benzer olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada et örneklerindeki tilosin ve tilmikosin'in seviyelerinin yüksek oranda bulunması bu antibiyotiklerin yaygın kullanıldığı, gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarında tedavi amaçlı antibiyotik kullanımının ardından yeterli atılma süresine uyulmadığı ve halk sağlığı açısından büyük bir risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Antibiyotikler, hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamalarına rağmen bilinçsiz veya kontrolsüz kullanımlarına bağlı olarak et, süt, yumurta, bal gibi hayvansal kökenli gıdalarda kalıntı sorununa neden olmakta ve antibiyotik kalıntısı içeren gıdalar halk sağlığı açısından tehlike oluşturmaktadır.

Bu projede Burdur ilinde satışa sunulan çeşitli markaların farklı zamanlarda rastgele olarak toplanan 42 adet tavuk ve 84 adet sığır eti olmak üzere toplam 126 et örneği HPLC yöntemi ile analiz edildi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde tüketime sunulan tavuk ve sığır etlerinde tilosin ve tilmikosin düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuçların, ulusal ve uluslararası mevzuatlarda belirtilen kabul edilebilir düzeylerden çok daha fazla seviyede olduğu belirlendi. Bu durum, gıda teknolojisi, halk sağlığı açısından ciddi sorunlar oluşturmakta ve ciddi ekonomik kayıplara sebebiyet vermektedir.

Türkiye’de insan sağlığının korunması, ekonomik kayıpların önlenmesi ve kaliteli ürün elde edilmesi için işletmelerde kesime alınan hayvan etlerinin antibiyotik kalıntıları yönünden sürekli kontrollerinin yapılması gereklidir. Antibiyotikler önerilen dozlarda ve veteriner hekim gözetimi altında verilmelidir. Tüm kesim hayvanlarında tedavi amaçlı antibiyotik kullanımının ardından yeterli atılma süresine uyulmalıdır. Antibiyotiklerin veteriner hekim dışında ki kişiler tarafından uygulanmasından ve hayvan yemlerinde kullanılmasından kaçınılmalıdır. Özellikle veterinerlik alanında antibiyotik ihtiyacı azaltmak amacıyla bulaşıcı hastalıkların etkili bir şekilde önlenmesi, disiplinli bir şekilde hijyen standartlarına uyulmalı ve yetiştirme becerileri benimsenmelidir. Bitkilerden elde edilen antimikrobiyal maddeler ve probiyotikler gibi antibiyotiklere alternatif seçenek olarak kullanılmalıdır. Gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının ulusal olarak izlenmesi ve bu kalıntıların her bir ülke için izin verilen maksimum sınırlarının güncellenmesi yapılmalıdır. Düzenleyici makamlar ayrıca gıda güvenliğini sağlamak için ülkede uygun et denetimi ve ilaç kalıntıları gözetim programı kurulmasını sağlamalıdır. Hayvan yetiştiricileri ve toplum

antibiyotikli gıdaların zararları konusunda eğitilmesi ve antibiyotik uygulamaları hakkında bilinçlendirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

Acaröz U, Arslan-Acaröz D, Gürler Z (2016). Gıdalarda antibiyotik kalıntılarının saptanması için enzim immunoassay geliştirilmesi. *Kocatepe Vet. J.*, **(2)**, 122-126.

Ahmad RS, Imran A, Hussain MB (2018). Nutritional composition of meat. Meat Science and Nutrition. Chapter 4, 61-77. <https://www.intechopen.com/books/meat-science-and-nutrition/nutritional-composition-of-meat> (Erişim Tarihi: 28.03.2021).

Akar F (1994). Investigation on various antibiotic residues in chicken meat and liver. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **41(2)**, 199-207.

Ammar AM, Abd El-Aziz NK, Gharib AA, Ahmed HK, Lameay AE (2016). Mutations of domain V in 23S ribosomal RNA of macrolide-resistant *Mycoplasma gallisepticum* isolates in Egypt. *J. Infect. Dev. Ctries*, **10(8)**, 807-813.

Anderson W (2012). Meat cutting and processing for food service. <https://opentextbc.ca/meatcutting/chapter/composition-of-meat/> (Erişim Tarihi:30.03.2021)

Anon (2021a). World consumption of meat. <https://www.theworldcounts.com/challenges/consumption/foods-and-beverages/world-consumption-of-meat/story> (Erişim Tarihi: 17.07.2021).

Anon (2021b). Tylosin. <https://www.drugs.com/vet/tylosin.html> (Erişim Tarihi:18.07.2021).

Anon (2021c). High performance liquid chromatography (HPLC): principle, types, instrumentation and applications. <https://laboratoryinfo.com/hplc/> (Erişim Tarihi: 16.07.2021).

Anon (2021d). Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı. <https://biltekmer.mehmetakif.edu.tr/icerik/504/657/hplc-laboratuvari> (Erişim Tarihi: 16.07.2021).

Arsic B, Barber J, Čikoš A, Miladenovic M, Stankovic N, Novak P (2018). 16-membered macrolide antibiotics: a review. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **51(3)**, 283-298.

Arslanbaş E, Şahin S, Kalın R, Moğulkoç MN, Güngör H (2018). Determination of some antibiotic residues by HPLC method in chicken meats prepared for consumption. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **15(3)**, 247-252.

Aryal S (2018). High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). <https://microbenotes.com/high-performance-liquid-chromatography-hplc/> (Erişim Tarihi: 17.07.2021).

Avci T, Elmas M (2014). Milk and blood pharmacokinetics of tylosin and tilmicosin following parenteral administrations to cows. *Sci. World J.*, **2014**, Article ID 869096, 6 pages.

Aydoğdu MH, Küçük N (2018). General analysis of recent changes in red meat consumption in Turkey. *IOSR-JEF*, **9**, 1-8.

Babapour A, Azami L, Fartashmehr J (2012). Overview of antibiotic residues in beef and mutton in Ardebil, North West of Iran. *World Appl. Sci. J.*, **19**, 1417-1422.

Baltic MZ, Boskovic M (2015). When man met meat: meat in human nutrition from ancient times till today. *Procedia Food Sci.*, **5**, 6-9.

Ben Y, Fu C, Hu M, Liu L, Wong MH, Zheng C (2019). Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environ Res.*, **169**, 483-493.

CAC-Codex Alimentarius Commission (2018). *Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods CX/MRL 2-2018. BBB.* <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf> (Erişim Tarihi: 14.03.2021).

Caycı M, Kılıc As, Oruc Hh, Sariyev R (2019). Screening of veterinary growth-promoting agent and antibacterial residues in beef cattle and broiler meats consumed in Bursa, Turkey. *J. Res. Vet. Med.*, **38(1)**, 52-58.

Chico J, Rúbies A, Centrich F, Companyó R, Prat MD, Granados M (2008). High-throughput multiclass method for antibiotic residue analysis by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*, **1213(2)**, 189-199.

Cobos A, Díaz O (2014). Chemical Composition of Meat and Meat Products. In: Cheung P. (eds) *Handbook of Food Chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Cornejo J, Pokrant E, Carvallo C, Maddaleno A, San Martín B (2017). Depletion of tylosin residues in feathers, muscle and liver from broiler chickens after completion of antimicrobial therapy. *Food Addit. Contam. Part A*, **35(3)**, 448-457.

Darwish WS, Eldaly EA, El-Abbasy MT, Ikenaka Y, Nakayama S, Ishizuka M (2013). Antibiotic residues in food: the African scenario. *Jpn. J. Vet. Res.*, **61(Supplement)**, S13-S22.

Dimitrova D, Petkov P, Tsoneva D (2012). Tilmicosin residues and determination of the withdrawal period of Tilmovet solution for injection 30% after single subcutaneous injection to calves. *J. Mt. Agric. Balk.*, **15**, 256-268.

EC-European Commission (2009). *Commission regulation (maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. Off. J. Eur. Union. 2009. L 15/1.*

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/.../reg_2010_37_en.pdf.
(Erişim Tarihi: 26.03.2021)

Elsayed M, Elkomy A, Aboubakr M, Morad M (2014). Tissue residues, hematological and biochemical effects of tilmicodin in broiler chicken. *Vet. Med. Int.*, 2014, Article ID 502872.

EMA (2021). *Maximum residue limits (MRL)*. Erişim: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl>. (Erişim Tarihi: 27.03.2021).

EMA (2000). *Committee for veterinary medicinal products. Tilmicodin (extension to milk) summary report (4)*, EMA/MRL/205/97-FINAL, London. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tilmicodin-extension-milk-summary-report-4-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf (Erişim Tarihi: 31.12.2020)

Falowo AB, Akimoladun OF (2019). *Veterinary drug residues in meat and meat products: occurrence, detection and implications*. Erişim: <https://www.intechopen.com/books/veterinary-medicine-and-pharmaceuticals/veterinary-drug-residues-in-meat-and-meat-products-occurrence-detection-and-implications> (Erişim Tarihi: 25.03.2021).

FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations (2014). *Sources of meat*. http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/meat/backgr_sources.html (Erişim Tarihi: 28.03.2021).

FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations (2015). *Composition of meat*. http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/meat/backgr_composition.html (Erişim Tarihi: 27.03.2021)

FDA (2020). *FDA Title 21-food and drugs chapter I-food and drug administration department of health and human services subchapter e - animal drugs, feeds, and related products part 556 tolerances for residues of new animal drugs in food*. [Code of Federal Regulations][Title 21, Volume 6][Revised as of April 1, 2020][CITE: 21CFR556]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=556%26showFR=1> (Erişim Tarihi: 26.03.2021)

Fernandes P, Martens E, Pereira D (2017). Nature nurtures the design of new semi-synthetic macrolide antibiotics. *J. Antibiot.*, **70**, 527-533.

Ghanjaoui ME, Mandil A, Ait Sidi Mou A, Slimani R (2020). High performance liquid chromatography quality control. *Int. J. Adv. Chem.*, **8(1)**, 160-169.

Harris SJ, Cormican M, Cummins E (2012). Antimicrobial residues and antimicrobial-resistant bacteria: impact on the microbial environment and risk to human health-a review. *Hum. Ecol. Risk Assess.*, **18(4)**, 767-809.

Horie M, Takegami H, Toya K, Nakazawa H (2003). Determination of macrolide antibiotics in meat and fish by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, **492**, 187-197.

Jayalakshmi K, Paramasivam M, Sasikala M, Tamilam TV, Sumithra A (2017). Review on antibiotic residues in animal products and its impact on environments and human health. *J. Entomol. Zool. Stud.*, **5(3)**, 1446-1451.

JECFA-Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2009a). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: Tylosin. WHO Food Additives Series, 61.

JECFA-Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2009b). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: Tilmicosin. WHO Food Additives Series, 61.

Keskar MR, Jugade RM (2015). Spectrophotometric investigations of macrolide antibiotics: A brief review. *Anal. Chem. Insights*, **10**, 29-37.

Khaniki GJ, Aghaee EM, Sadighara P (2018). Chemicals and drugs residue in meat and meat products and human health concerns. *J. Food Safei & Hyg.*, **4(1-2)**, 1-7.

Kolanovic BS, Bilandzic N, Varenina I, Bozic D (2014). Tylosin content in meat and honey samples over a two-year period in Croatia. *J. Immunoassay Immunochem*, **35(1)**, 37-47.

Kralik G, Kralik Z, Grčević M, Danica Hanžek (2017). Quality of Chicken Meat. <https://www.intechopen.com/books/animal-husbandry-and-nutrition/quality-of-chicken-meat> (Erişim Tarihi: 15.07.2021).

Kumar Y, Mumtaz SM, Ahmad M (2018). HPLC: Principle and maintenance with application. *IJTSRD*, **2(5)**, 1618-1626.

Landová P, Vávrová M (2017). A new method for macrolide antibiotics determination in wastewater from three different wastewater treatment plants. *Acta Chim. Slov.*, **10(1)**, 47-53.

Lemli B, Derdák D, Laczay P, Kovács D, Kunsági-Máté S (2018). Noncovalent interaction of tilmicosin with bovine serum albumin. *Molecules*, **23**, 1915.

Lewicki J, Reeves PT, Swan GE (2009). Tylosin. http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/6-2009-tylosin.pdf. (Erişim Tarihi: 27.03.2021)

Liu C, Shen X, Yang D, Zhang X, Zong Z, Wang W, Bao E (2013). Study on residue depletion of tilmicosin phosphate in swine tissues. *J. China Agric. Uni.*, **4**, 134-140.

Manaia CM (2017). Assessing the risk of antibiotic resistance transmission from the environment to humans: non-direct proportionality between abundance and risk. *Trends Microbiol.*, **25(3)**, 173-181.

Martinez JL (2009). The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc. R. Soc. B.*, **276**, 2521-2530.

McGlinchey TA, Rafter PA, Regan F, McMahon GP (2008). A review of analytical methods for the determination of aminoglycoside and macrolide residues in food matrices. *Anal. Chim. Acta*, **624**, 1-15.

Minitab (2011). Minitab for Windows version Release (Vol. 16). Minitab Inc.

OECD (2021). Meat consumption. https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm?source=content_type%3Areact%7Cfirst_level_url%3Aarticle%7Csection%3Amain_content%7Cbutton%3Abody_link (Erişim Tarihi: 26.03.2021).

Özen D, Tekindal MA, Çevrimli MB (2019). Modeling and forecasting meat consumption per capita in Turkey. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **16(2)**, 122-129.

Pereira PM de CC, Vicente AF dos RB (2013). Meat nutritional composition and nutritive role in the human diet. *Meat Sci.*, **93(3)**, 586-592.

Peris-Vicente J, Esteve-Romero J, Carda-Broch S (2015). *Validation of analytical methods based on chromatographic techniques: An overview.* In: Anderson JL, Berthod A, Pino Estévez V, Stalcup AM. (Eds), *Analytical Separation Science*, First Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p:2-51.

Qiao M, Ying GG, Singer AC, Zhu YG (2018). Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environ Int.*, **110**, 160-172.

Sachi S, Ferdous J, Sikder MH, Hussani SMAK (2019). Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. *J. Adv. Vet. Anim. Res.*, **6(3)**, 315-332.

Saçlı Y (2018). Evaluation of red meat consumption in terms of food safety in Turkey. *Turk J. Vet. Anim. Sci.*, **42**, 110-119.

Scollan ND, Price EM, Morgan SA, Huws SA, Shingfield KJ (2017). Can we improve the nutritional quality of meat? *Proc. Nutr. Soc.*, **76**, 603-618.

Simsek E (2020). An analytical evaluation of factors that determine the red meat production in Turkey. *Bulg. J. Agric. Sci.*, **26**, 282-292.

Soliman AM, Sedeik M (2016). Pharmacokinetics and tissue residues of tylosin in broiler chickens. *Pharmacol Pharm.*, **7**, 36-42.

Song Y, Song S, Liu L, Kuang H, Guo L, Xu C (2016). Simultaneous detection of tylosin and tilmicosin in honey using a novel immunoassay and

immuno chromatographic strip based on an innovative hapten. *Food Agr. Immunol.*, **27(3)**, 314-328.

Tao Y, Yu G, Chen D, Pan Y, Liu Z, Wei H, Peng D, Huang L, Wang Y, Yuan Z (2012). Determination of 17 macrolide antibiotics and avermectins residues in meat with accelerated solvent extraction by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **897**, 64-71.

Tasci F, Secilmis Canbay H, Doganturk M (2021). Determination of antibiotics and their metabolites in milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Food Control*, **127**, 108147.

TGK (2017). *Türk gıda kodeksi hayvansal gıdalarda bulunabilecek farmakolojik aktif maddelerin sınıflandırılması ve maksimum kalıntı limitleri yönetmeliği*. Resmi gazete, 7 Mart 2017 Salı, Sayı: 30000. <http://www.resmigazete.gov.tr/default.aspx>. (Erişim Tarihi: 10.01.2021)

Tutkun M (2017). The Read Meat Production In Turkey. Scientific Papers: Series D. Animal Science, The International Session of Scientific Communications of the Faculty of Animal Science, **60**, 278-283.

Williams PG (2007). Nutritional composition of red meat. *Nutr. Diet.*, **64(4)**, 113-119.

Womble AY (2006). Pharmacokinetics and pulmonary disposition of clarithromycin and tilmicosin in foals. A thesis presented to the graduate school of the University of Florida in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science University of Florida.

Wood JD (2017). *Chapter 20: Meat composition and nutritional value*. In: Fidel Toldra (Ed), *Lawrie's Meat Science Eighth Edition*. United Kingdom: Woodhead Publishing, p: 635-659.

Wyness L (2015). The role of red meat in the diet: nutrition and health benefits. Conference on 'The future of animal products in the human diet: health and environmental concerns' Symposium 1: Meat, health and sustainability. *Proc. Nutr. Soc.*, **75**, 227-232.

Yamaguchi T, Okihashi M, Harada K, Konishi Y, Uchida K, Do MHN, Bui HDT, Nguyen TC, Nguyen PD, Chau VV, Dao KHV, Nguyen HTN, Kajimura K, Kumeda Y, Bui CT, Vien MQ, Le NH, Hirata K, Yamamoto Y (2015). Antibiotic residue monitoring results for pork, chicken, and beef samples in Vietnam in 2012-2013. *J. Agric. Food Chem.*, **63**, 5141-5145.

Yıbar A, Soyutemiz E (2013). Gıda değeri olan hayvanlarda antibiyotik kullanımı ve muhtemel kalıntı riski. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, **8**, 97-104.

Yipel M, Tekeli İO, Kürekçi C (2018). Tavuk kas dokularında LC-MS/MS ile çoklu antibiyotik kalıntılarının taranması. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, **32(2)**, 99 - 10.

Zhu L, Cao X, Xu Q, Su J, Li X, Zhou W (2018). Evaluation of the antibacterial activity of tilmicosin-SLN against *Streptococcus agalactiae*: In vitro and in vivo studies. *Int. J. Nanomedicine*, **13**, 4747-4755.



