**Hayvansal Besinlerdeki Hormon ve İlaç Kalıntılarının İnsan Sağlığına Olumsuz Etkileri**

**Ali Bilgili1,a**

1,aAnkara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye

1,a ORCID ID: 0000-0001-6819-7952

1,a Çağrılı Konuşmacı: abilgili61@gmail.com

**Özet**

Gıda değeri olan hayvanlarda hastalıkların sağaltılması ve önlenmesi için veteriner hekimliği ilaçlarının kullanımını takiben, gıda olarak tüketilebilen hayvansal ürünlerde ilaç kalıntıları oluşabilir. Gıdalardaki veteriner ilaç kalıntıları insanlarda alerjik reaksiyonlar, mutasyon, kanser etkileri, doğumsal bozukluklar ve gonadal fonksiyon bozukluklarına ve gıda endüstrisinde üretim bozukluklarının ortaya çıkması ile ekonomik kayıplara neden olabilir. Özellikle uzun etkili ilaç formülasyonları kalıntıya neden olurlar. Gıdalarda ilaç kalıntılarının önlenmesi devlet kurumları, veteriner hekimler, hayvan yetiştiricileri, bilim insanları ve diğer ilgili kuruluşların sorumlulukları altındadır. İlaç kalıntılarının önlenmesine yönelik yetkili kurum kesim öncesi bekletme süresi, maksimum kalıntı düzeyleri, gıda değeri olan hayvanlarda kullanılmasına izin verilen ilaç dozları, kalıntı kontrol ve izleme programları yaparlar. Ayrıca gıda değeri olan hayvanlarda kullanılmaması gereken ilaçları belirler. Gıdalarda kalıntılar ilaçların kullanıcılar tarafından bilinçli uygulanması ile kontrol altında tutulabilir.

**Anahtar kelimeler**: Veteriner hekim, ilaç kalıntıları, gıda.

**NegatIve Effetcs of hormones and drug resIdues In foods of anImal OrIgIn on human health**

**Ali Bilgili1,a**

1,a Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, 06110, Ankara, Turkey, 06110, Ankara, Türkiye

1ORCID ID: 0000-0001-6819-7952

**a**) Invited Speaker: abilgili61@gmail.com

**Abstract**

Following the use of veterinary drugs for the treatment and prevention of diseases in food animals, drug residues may occur in animal products that can be consumed as food. The veterinary drug residues in foods may cause allergic reactions, mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects and gonadal dysfunctions in humans, and economic losses with the occurrence of manufacturing defects in food industry. Especially, long-acting drug formulations cause the residues. The prevention of drug residues in foods is under the responsibilities of governmental agencies, veterinarians, animal producers, scientists and other related institutions. For the prevention of drug residues, governmental agency establishes withdrawal time before slaughter, maximum residue levels, dosages of drugs that are permitted to be used in food-producing animals, residue control and monitoring programs. In addition, it also determines the drugs that should not be used in food-producing animals. The residues in foods may be kept under control by administration of drugs in a manner of awareness by the users.

Key words: Veterinarian, drug residues, food.

**1. Veteriner İlaçlarının Kullanım Amaçları**

Hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi, davranışların değiştirilmesi, gelişmenin hızlandırılması, verimin artırılması ve besin kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Anadon ve ark., 2018; Ture ve ark., 2019; Kaya ve Bilgili 1999).

**2. Veteriner İlaçlarının Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar**

Dirençli mikroorganizma suşları ortaya çıkabilir, bağışıklık sistemi baskılanma şeklinde ya da uyarı şeklinde etkilenebilir, ilaçların doğrudan veya dolaylı istenmeyen/zehirli etkileri gelişebilir ve besinlerimizde ilaç kalıntıları ortaya çıkabilir (Anadon ve ark., 2018; Kaya ve Bilgili 1999).

**3. Kalıntıyla İlgili Bazı Tanımlar**

**Kalıntı**

İlaçların besin değeri olan hayvanlarda doku/organ ya da besin unsurlarına geçen değişmemiş veya metabolitleri şeklindeki miktarıdır **(**Ture ve ark., 2019)**.** Kalıntılar toplam kalıntı, belirteç kalıntı, bağlı kalıntı, ekskre edilebilir kalıntı, ekskre edilemeyen kalıntı, biyoyararlanılabilir kalıntı olarak sınıflandırılır. Kalıntıların sebepleri ilacın vücuttan arınma süresine uyulmaması, ilaçla ilgili sebepler, kullanım sorumluluğu ve hastalık halidir (Ture ve ark., 2019).

**1. İlacın Vücuttan Arınma Süresine Uyulmaması**

\* Et Hayvanının Kesim Öncesi Bekletme Süresi (28 gün)

\* Yumurtanın Tüketilmeme Süresi (7 gün)

\* Sütün Tüketilmeme Süresi (7 gün)

\* Su Canlılarının Avlanmama Süresi (500/Ortalama su sıcaklığı=.....Gün)

\* Balın Tüketilmeme Süresi (Bir kayıt yok)

**2. İlaçla İlgili Sebepler**

\* İlaç Çeşidi

- Oksitetrasiklin, amoksisilin, penisilin, streptomisin, neomisin, gentamisin, ivermektin, doramektin vs.

\* Farmasötik Şekil

Enjeksiyonluk çözeltiler, tablet, yem-katkı maddeleri,

\* Uygulama Yolu

- Enjeksiyon, ağız yolu, meme-içi uygulama

\* Doz -İlacın yarı ömrü

\* Etiket-Dışı İlaç Kullanımı

\* Beşeri İlaçların Kullanılması.

**3. Kullanım Sorumluluğu**

\* Veteriner Hekimler

- %10-15 arasında sorumlu

\* Hayvan Yetiştiricileri-Hayvan Sahipleri

- %60-70 sorumlu

\* Diğerleri: İlaçlı yem veya katkılı yem hazırlayan fabrikalar vb.

**4. Hastalık Hali**

\* Özellikle Böbrek Yetmezliği

\* Karaciğer Yetmezliği

\* Vücutta ilaçların dağılımını değiştiren durumlar.

**3.1. Kalıntıların Yol Açabileceği Etkiler**

İlaç alerjisi, farmakolojik-toksikolojik etki, karsinojenik-teratojenik-mutajenik etki, cinsiyet özelliklerinde değişme, dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması-gıda zehirlenmeleri, gıda üretimi hataları, tüketicilerde sindirim sistemi bozukluklarını kapsamaktadır (Anadon ve ark., 2018; Ture ve ark., 2019; Kaya ve Bilgili 1999).

**1. İlaç Alerjisi**

Bağışıklık sisteminin uyarılmasına bağlı olarak penisilin 3 µg (5 U) alerjiye yol açabilir. Penisilin alerjisinden ölüm oranı 1/65.000’dir. Kloramfenikol kullanımına bağlı aplastik anemi oranı 1/20.000-100.000’dir (Anadon ve ark., 2018).

**2. Farmakolojik-Toksikolojik Etki**

Genellikle farmakolojik etkiye yol açacak miktarlarda bulunmazlar. Klenbuterol **a**nabolik olarak kullanılabilir. 1991’de Fransa’da buzağı karaciğeri yiyen 22 kişide yan etkiler gelişmiştir. Klenbuterol 100 g dokuda farmakolojik etkiye yol açabilecek miktarlarda (35.7-50 µg/60 kg) bulunabilir (Pulce ve ark., 1991).

**3. Karsinojenik Etki**

Deney hayvanlarında karsinojenik olanların kullanımına izin verilmez. Kloramfenikol, nitrofuranlar, imidazol bileşikler, progestinler, bazı sülfonamidler, bazı ağrı kesiciler (ksilazin gibi), bazı insektisidler karsinojenik etki gösterebilir. Furazolidon farede 12-47 mg/kg c.a./13 ay; >24 mg/kg c.a; bronşiyal adenokarsinom sıklığında artışa neden olmuştur. Sülfadimidin sıçanlarda 1200-2400 mg/kg yem, farelerde 4800 mg/kg yemle 24 ay maruzşyetle tiroid bezi tümör sıklığında %16-33 artışa neden olmuştur.

**4. Cinsiyet Özelliklerinde Değişme**

Anabolik hormonlar (doğal, yarı-sentetik ve sentetik türevleri) normal şekilde kullanıldıklarında dişi ve erkeklerde cinsiyet özelliklerinde değişikliğe yol açabilecek miktarlarda etlerde kalıntı halinde bulunmazlar. Süt, süt ürünleri ve bitkilerle de alınırlar. Östradiol 500 g etin tüketilmesiyle erkeklerde 1/15.000 ve dişilerde 1/birkaç milyon oranında değişime neden olmuştur.

**5. Dirençli Bakteri Suşlarının Ortaya Çıkması ve Gıda Zehirlenmeleri**

*E.coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* gibi mikroorganizmalarda dirençli suşlar ortaya çıkabilir. Antibiyotik kullanılmış hayvanlardan elde edilen gıdaların gıda kaynaklı zehirlenme yapma ihtimali yüksektir.

**6. Gıda Endüstrisinde Üretim Hataları**

Antibiyotikler süte ve ete geçebilir. Süt endüstrisinde sütün işlenmesinde sorunlar (süt/yoğurt yapımı), ekonomik kayıp, et endüstrisinde nitrat redüktazın etkinliğinin engellenmesiyle sucuk üretiminde sorunlar gelişmektedir.

**7. Tüketicilerde Sindirim Sistemi Bozuklukları**

Sindirim kanalında >400 bakteri türü *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* vs. Normal bakteri sayısı: 1x1011/g ve önemli fizyolojik görevler üstlenirler. 1 kg etteki >1 mg antibiyotik bakteri topluluğunu olumsuz etkiler.

**3.2. Kalıntıların Yol Açtığı ve Hekime İntikal Eden Olgular**

Kalıntı sıklığı ülkelere göre farklı olacak şekilde <%1-%20 arasında değişir. Penisilin alerjisi (Nouws,1981), klenbuterol ile zehirlenme (Pulce ve ark, 1991), klosantel, monensin, metimazol, spiramisin zehirlenmeleri bildirilmiştir.

**3.3. Kalıntıların Önlenmesi**

Hayvansal kaynaklı gıdalarda veteriner hekimliği ilaçlarından ileri gelebilecek kalıntıların önlenmesi hayvan yetiştiricisi veya bakıcısı, reçeteyi düzenleyen veya sağaltımı yapan hekim, ilgili ilaç ve gıda sanayi ile denetimle görevli kamu kuruluşlarının ortaklaşa sorumluluğunda olan bir görevdir (Rana ve ark., 2019).

**Türkiye’deki Durum**

**Gıda Değeri Olan Hayvanlarda Anabolik Amaçla Kullanılması Yasak Etkin Maddeler (2003/18 Tebliğ).**

* Stilbenler, Stilben türevleri, tuzları ve esterleri,
* Antitiroidal ilaçlar,
* Anabolizan amaçla kullanıma uygun Steroidler,
* Zeranol dahil, rezorsilik asit laktonlar,
* Beta-agonistleri

 \*Adı geçen maddeleri içeren hayvansal kökenli gıdaların insan tüketimine sunulması da yasaktır (Anon 2003).

**Gıda Değeri Olan Hayvanlarda Kullanılması Yasak Etkin Maddeler \* (2011/20 Tebliğ)**

* *Aristolochia spp*. ve bunların preparatları
* Dapson
* Dimetridazol
* Kloramfenikol
* Kloroform
* Klorpromazin/Kolsişin
* Metronidazol
* Nitrofuranlar (furazolidone dahil)
* Ronidazol

\*Maksimum kalıntı limiti oluşturulamaz (Anon 2011b).

**3.4. Kalıntı Sıklığı ve Miktarı**

**Ülkesel Kalıntı İzleme Planı**

* Beyaz Et
	+ 2000 Yılı: Programda hedeflenenin %35’i kadar analiz gerçekleştirilmiş
		- Örneklerde ilaç kalıntısına rastlanmamış
* Süt
	+ 2000 Yılı
		- Kloramfenikol : % 54 (1999’da %70)
		- Beta-laktam antibiyotikler : % 24
		- Sülfadimidin : % 8
		- AFM1 : % 15
* Bal
	+ 2000 Yılı
		- Sülfonamidler : % 18
		- Oksitetrasiklin : % 12
		- Naftalen : % 32
* Balık
	+ 2000 Yılı
		- Program hedeflerine varılamamış; 60 ilaç/madde analiz edilmesi planlanırken, sadece 25 ilaç/madde analiz edilebilmiş
		- Antelmintikler (B2a) ve metilen mavisi (B3e) analizi yapılmamış.
* 11/06/2010 Tarih 5996 Sayılı “Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu.
* 09/12/2005 Tarihli “Gıda Olarak Değerlendirilen Hayvanların Bulundurulduğu Hayvancılık işletmelerinde İlaç Kullanımı Kontrolleri” (2005/74) Genelge.
* 21/10/2009 Tarihli “Kaçak ve İllegal Veteriner İlaçları Hakkındaki” (2009/36) Genelge.
* 01//4/2011 Tarihli “Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Birincil Ürünlerde Kalıntı İzleme” (2011/7) Genelge.
* 17/12/2011 Tarihli “ Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair” 28145 sayılıYönetmelik.
* Gerek iç tüketim ve gerekse ihracat açısından kırmızı et, beyaz et, yumurta, balık, bal, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalarda insan sağlığını etkileyecek düzeylerde ilaç kalıntısı bulunmaması gerekmektedir.
* Bu konuda mevzuatımız AB ile uyumlu hale getirilmiş, AB kalıntı limitleri ülkemiz için de geçerli olacak şekilde yasal düzenleme yapılmış ve Ulusal Kalıntı İzleme Planı uygulamaya konulmuştur.
* Kalıntı analizlerini yapan laboratuvarların kapasiteleri güçlendirilerek uluslararası metotlar kullanılmaya başlanmıştır.
* Aynı şekilde yem katkıları ve ilaçlı yemlere ilişkin düzenlemeler de AB mevzuatı ile uyumlu hale getirilmiştir.

**Kaynaklar**

Anadon, A., Martinez-Larranaga, M. R., Ares, I., Martinez, M. A. (2018). Chapter 7. Regulatory aspects for the drugs and chemicals used in food-producing animals in the European Union. Ramesh C. Gupta (Eds), Veterinary Toxicology, third edition, Elsevier.

Anon (2003). Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulaması Yasaklanan ve Belli Şartlara Bağlanan Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2003/18), 19 Haziran 2003 tarih 25143 sayılı Resmi Gazete.

Anon. 2011b. Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Veteriner ilaçlarına Ait Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi Hakkında Tebliğ, (Tebliğ No: 2011/20), 29 Nisan 2011 tarih 27919 sayılı Resmi Gazete.

Kaya, S., Bilgili, A. (1999). Besin değeri olan hayvanlarda veteriner hekimliği ilaçlarının kullanımı, bunlardan elde edilen besinlerdeki ilaç kalıntıları ve önemi. *Sağlık ve Toplum Dergisi, 9*(4), 48-65.

Pulce, C., Lamaison, D., Keck, G., Bostvironnois, C., Nicolas, J., & Descotes, J. (1991). Collective human food poisonings by clenbuterol residues in veal liver. *Veterinary and Human Toxicology*, *33*(5), 480-481.

Rana, M. S., Lee, S. Y., Kang, H. J., & Hur, S. J. (2019). Reducing veterinary drug residues in animal products: A review. *Food science of Animal Resources*, *39*(5), 687.

Ture, M., Fentie, T., Regassa, B. (2019). Veterinary drug residue: The risk, public health significance and its management. *Journal of Dairy and Veterinary Sciences, 13*(2), 555856. Doi: 10.19080/JDVS.2019.13.555856.