

TAVUKÇULUKTA KULLANILAN BAZI SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN
YUMURTAYA GEÇME ÖZELLİKLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Yusuf Şanlı¹

Sezai Kaya²

Nazım Özkazanç³

Study on The Residues of Sulfonamide Derivatives in Egg.

Summary: *Sulfaquinoxaline and sulfadimethoxine were administered in the drinking water to laying hens, 8 to 10 months, at the recommended maximum dose levels on their prospectuses. Sulfaquinoxaline was used three days on-three days off and three day on procedure; whereas sulfadimethoxine was administered to poults for six successive days.*

Eggs were analysed for drug residues during the course of the treatment and for two weeks of withdrawal.

Accumulation pattern of both sulfa drugs in eggs were found to be similar between egg-white and -yolk. However clearance pattern of these sulfonamide derivatives were to be somewhat different between egg-white and -yolk.

Sulfaquinoxaline level in egg-white decreased quickly to below 0.1 ppm by five days after the withdrawal of drug, whereas sulfaquinoxaline level remained in egg-yolk at a plateau until six days and thereafter decreased slowly to below 0.1 ppm by twelve days. Sulfadimethoxine level in egg-white diminished quickly to below 0.5 ppm by four days, 0.1 ppm by eighth days after the cessation of medication. On the other hand, sulfadimethoxine residue in egg-yolk remained at a plateau until five days and thereafter decreased gradually to below 0.1 ppm by twelve days.

It was determined that 53 to 80 per cent of both drug residues in eggs which were kept of room temperature for up to thirteen days remained unbroken.

1: Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Ankara.

2: Dr., Büyük Şehir Belediyesi Veteriner İşleri Müdürü, Ankara.

3: Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Ankara.

It is concluded that a withdrawal period in laying hens for both drugs in excess of twelve days is necessary in order to reduce drug residues in eggs to below 0.1 ppm in addition, if it is possible, these sulfa drugs have not to be used on laying hens.

Özet: *Bu çalışmada, tavuk yetiştiriciliğinde yaygın bir biçimde kullanılan sülfakinoksalin ve sülfadimetoksinin prospektüslerinde önerilen sağıtıcı dozlarda içme sularına katılarak verilmek suretiyle yumurtaya geçme düzeyleri ve süreleri araştırıldı. Deneme hayvanı olarak 9 aylık Golden-Comet yumurta tavukları üzerinde gerçekleştirilen deneylerde sülfakinoksalin ile sağıtım seçeneği 3 gün ilaçlı, 3 gün ilaçsız ve 3 gün ilaçlı su verilmesi şeklinde düzenlenirken, sülfadimetoksin kesintisiz 6 gün süreyle su içerisinde verilmek suretiyle gerçekleştirildi.*

Sülfonamid kalıntılarının yumurtaya geçen yoğunluklarını ve geçiş süresini saptamak amacıyla ilaçlama süresince ve bunu izleyen iki hafta boyunca deneme tavuklarından elde edilen yumurtalar günlük olarak sülfonamid kalıntısı yönünden analiz edildi. Bireysel analiz sonuçlarına göre iki ayrı sülfonamid bileşiğinin de ayrı ayrı yumurta akı ve sarısına geçiş kinetiği ile birikim özelliği bakımından birbirlerine benzemesine karşın, fizyolojik klerensleri arasında önemli ayrım olduğu anlaşıldı.

İlaç artıklarının etkili yoğunluklarda yumurtaya geçmesi yönünden yapılan değerlendirmelerde ilaçlamanın durdurulmasını izleyen 5 gün içerisinde yumurta akına geçen sülfakinoksalin yoğunluğunun 0.1 ppm'in altına düştüğü belirlendi. Buna karşın yumurta sarısında bulunan kalıntı yoğunluğunun 6 gün süreyle 0.1 ppm'in üstünde kalırken, 12 güne kadar ılımlı bir şekilde azalarak 0.1 ppm'in altına indiği anlaşıldı. Benzeri şekilde sağıtımın durdurulmasından sonra yumurta akına geçen sülfadimetoksin yoğunluğu 8. günün sonunda 0.1 ppm'in altına inerken, yumurta sarısında bu süre 12 gün olarak ölçüldü.

İlaçlama döneminde alınan ve 13 gün süreyle oda ısısında tutulan yumurta örneklerindeki sülfonamid kalıntılarının % 53-80 oranları arasında parçalanmaksızın kaldığı saptandı.

Çalışmayla sağlanan bulgular göz önünde tutularak, bu gruptan ilaçlarla sağıtılan tavuklardan ilaçlama süresince ve ilaç kesilmesini izleyen 14 gün boyunca elde edilen yumurtaların insan besini olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

Giriş

Sülfonamidler, tavuk yetiştiriciliğinde yaygın biçimde kullanılan ilaç çeşitleri arasında bulunur. Bakteriyel kökenli salgın hastalıkların sağıtımında geniş bir uygulama alanı bulmuş olan bu grup ilaçların daha 1940'lı yıllarda kanatlı koksidioz etkenleri üzerinde de güçlü etkiye sahip oldukları anlaşılmıştır (4). Günümüzde de özellikle sülfakinoksalin, sülfametazin ve sülfadimetoksin aynı hastalığın sağıtımı ve kontrolünde en fazla yararlanan ilaçların başında yer alırlar. Öte yandan, sentez yoluyla elde edilmeleri, dayanıklı olmaları, kolaylıkla uygulanabilmeleri ve aynı amaçla kullanılan diğer ilaçlara göre ucuz olmaları da ekonomik işletmecilikte aranan özelliklerini oluşturmaktadır(7).

Yukarıda açıklanan nedenlerle bugün için sülfonamid türevleri sağıtıcı ilaç ve yem katkı maddesi olarak tavukçuluk sektöründe çok yaygın biçimde tüketilen ve benzeri ilaçlarla karşılaştırılmayacak ölçüde yararlar sağlayan önemli bir grubu oluştururlar. Ancak söz konusu ilaçların bilinçli, sağıtım ilkelerine uygun ve kontrollü bir biçimde kullanılmamaları halinde insan ve hayvan sağlığı yönünden ciddi sakıncalar yaratabileceği de bilinen bir gerçektir. Şöyle ki; belirtilen amaçlarla kullanılmaları aşamasında kanatlıların insan besini olarak değerlendirilen etlerine ve yumurtalarına geçen sülfonamid artıkları değişik derecelerde söz konusu hayvansal ürünlerin kirlenmesine sebep olabilir. Böylece ilaç verildiği sürece ve uygulama durdurulduktan sonra da belli bir süre bekletilmeden kesilen hayvanların etleri ve aynı dönemlerde elde edilen yumurtalar kaçınılmaz bir şekilde sülfonamid artıklarıyla kirlenir (2, 4, 6, 7, 12).

Hayvansal besinlerde bulunan etkin sülfonamid artıkları, bir taraftan tüketici durumdaki insanlarda çok yönlü kronik toksisite riski yaratırken, diğer yarıftan da çoğul dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına ve dolayısıyla insan ve hayvan ekosistemlerinde tehlikeli bir ortamın doğmasına sebep olabilmektedir. Belirtilen yönde doğabilecek sakıncaların önlenmesi, bu alanda bilinmeyen başka gerçeklerin ortaya çıkartılabilmesi ve kirlenmiş ürünlerin geniş ölçekte saptanarak tüketimlerinin önlenmesi amacıyla, sülfonamidli ilaç verilen hayvanlarda ilaç metabolizması, dokulara dağılımı, et, süt ve yumurta gibi ürünlere geçme kinetiği ile vücuttan atılma süreçleri yoğun bir biçimde araştırılmaktadır (14, 16, 17, 19).

Yukarıda belirtilen amaçlara yönelik olarak gerçekleştirilen araştırmalarla sağlanan verilere göre hazırlanan kirlilik tolerans düzeyleri, günlük maksimum alım limitleri ve kasaplık hayvanlar ile yumurta ve sütünden yararlanan hayvanlara uygulanabilen yasal bekletme süreleri gibi bilimsel ve yasal kontrol seçenekleri gerçekleştirilebilmektedir (8, 15, 16).

Bu çalışmada, kanatlı koksidiozu ve çok sayıda infeksiyon hastalığının sağıtımında yaygın bir biçimde kullanılan sülfakinoksalin ve sülfadimetoksinin sağıtım uygulamaları ve daha sonraki aşamalarda yumurtaya geçme kinetiği ile yumurta verimi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

1. *Deneme Hayvanları:* Çalışmada 8-10 aylık, 2-2.5 kg ağırlığında 24 adet Golden-Comet ırkı yumurta tavuğu kullanıldı. $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ derecelik kümeste tutulan deneme hayvanlarının yem, su ve ilaç su gereksinimleri serbestçe sağlandı.

2. *Kemotarapötik ilaçlar:*

a) Coxidin Sol., Pfisser (32.01 mg/ml yoğunluğunda etkin sülfakinoksalin içeren spesiyalite).

b) Agribon Suda Çözünen Toz; Roche (250 mg / g yoğunluğunda etkin sülfadimetoksin içeren spesiyalite).

3. *Analiz Materyali:* Deneme aşamasında sülfonamid katkı su verilen tavuklardan elde edilen 43 adet yumurta örneği.

4. *İlaçlama:* Coxidin Sol. ve Agribon Suda Çözünen Toz adlı ilaçlar prospöktüslerinde önerilen en yüksek sağıtım dozlarında aşağıda belirtilen seçenek uyarınca kullanıldı:

a) 8 adet hayvandan oluşan bir deneme grubuna 3x3x3 ilkesine göre ilaçlı sağıtım uygulandı. Bunun için denemenin ilk üç gününde deneme hayvanlarına 9 ml / litre (288.09 mg sülfakinoksalin sodyuma eşdeğer) yoğunluğunda ilaç katılmış su verildi. Bunu izleyen 3 gün boyunca normal su içirildi. Son 3 günlük dönemde ise, 6 ml / litre (192.06 mg sülfakinoksalin sodyuma eşdeğer) yoğunluğunda ilaç içeren katkı içme suyu verildi.

b) 8 yumurta tavuğundan oluşan ikinci deneme grubuna araliksız 6 gün süreyle 4 g/litre (% 0.1 etken maddeye eşdeğer) sülfadimetoksin katılmış su içirildi.

c) 8 hayvandan oluşan üçüncü deneme grubu, kontrol grubu olarak ilaçsız su ile ve normal yemle beslendi.

İki ayrı deneme grubuna verilen ilaçlı sular günlük olarak hazırlandı.

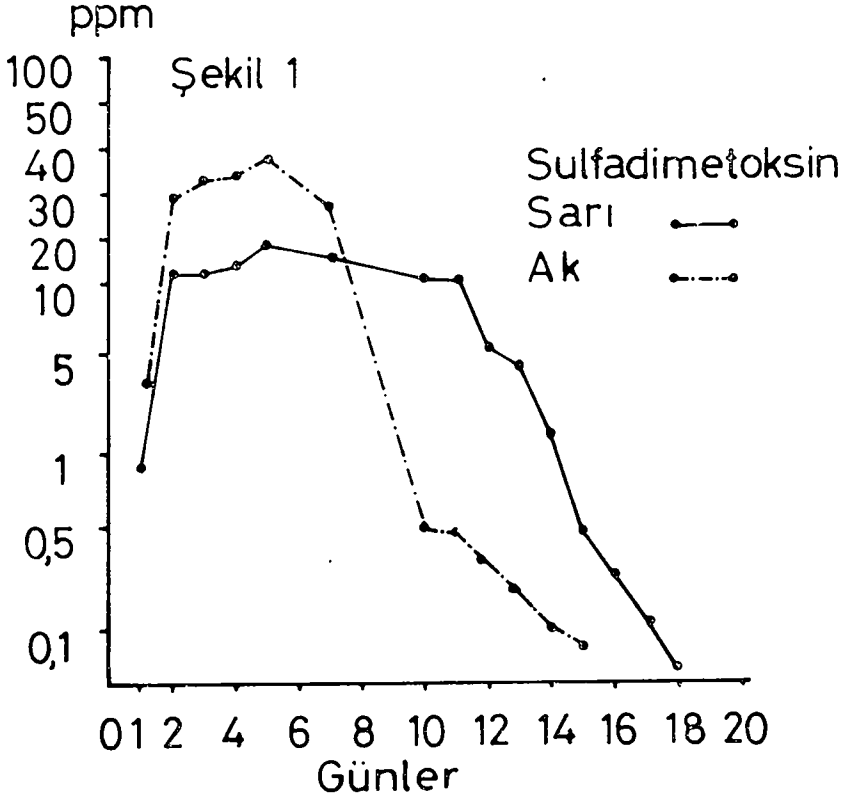
Deneme süresince tavuklardan elde edilen yumurtalar günlük olarak toplandıktan sonra buzdolabında tutularak ertesi günü analiz edildi.

5. *Kalıntı Analizi:* Yumurta akı ve sarısında bulunan sülfonamid kalıntılarının nicel analizleri Özkazanç ve Kaya (15) tarafından uyarlanmış spektrofotometrik metoda göre yapıldı. Bunun için, kısaca yumurta akı ve sarısı ayrılarak homojenize edildi. Homojenizatardan 10 g örnek tartılarak 20 ml aseton + kloroform (1 + 1) karışımıyla homojenizatörde bir dakika yüksek devirde karıştırıldıktan sonra sıvı içeriği ayrıldı. Aynı ekstraksiyon işlemi üç kez tekrarlandı. Solvent ekstraktları birleştirilerek rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen artık sırasıyla 1 N HCL, hekzan, aseton ve tekrar hekzan ile çalkalanarak sıvılar ayırma hunisinde birleştirildi. Sıvı karışımı 2 dakika çalkalandıktan sonra sulu HCL katmanı bir erlenmayere alındı. Sıvı içerik üzerine sırasıyla sodyum nitrit, amonyum sülfamat ve N-naftiletilen ayıraçları katılarak özgül renkli tepkime ürününün şekillenmesi sağlandı. Renkli çözelti bir ayırma hunisine aktarıldı. Üzerine arı sodyum klorür ile n-butanol katıldı. Huni içeriği 30 saniye şiddetle çalkalanarak renkli tepkime ürünü n-butanole geçirildi. Elde edilen renkli çözeltinin absorbansı spektrofotometrede 545 nm dalga boyunda n-butanol körüne karşı okundu. Kalibrasyon eğrisinden okunan analiz sonuçları ppm veya mg/kg olarak değerlendirildi.

Bulgular

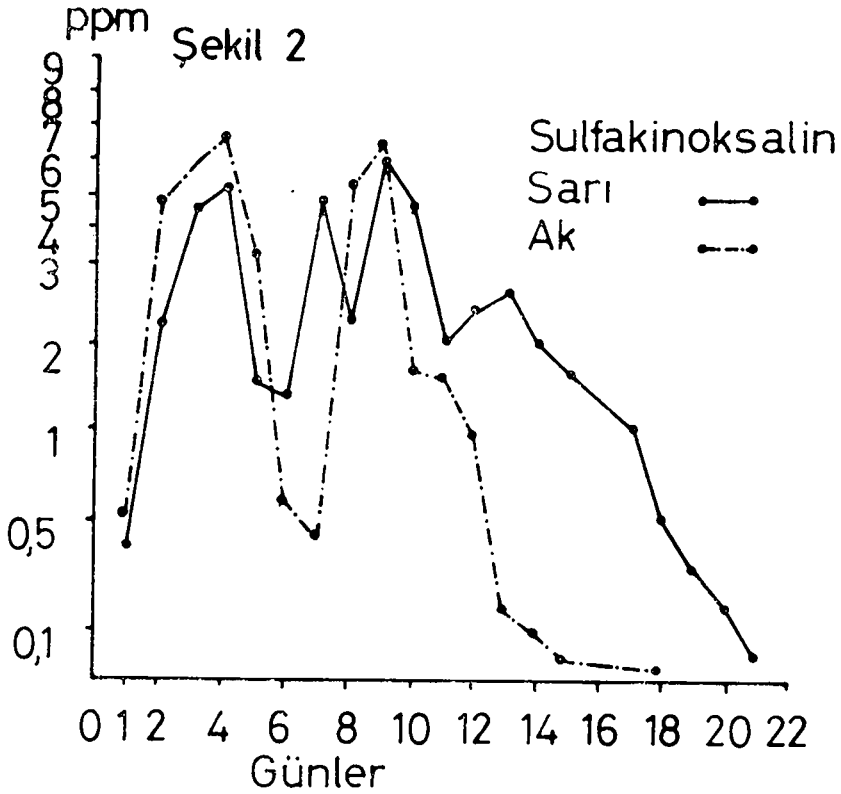
Sağıtım programları aşamasında ve ilaç uygulaması durdurulduktan sonraki iki haftalık süre içerisinde deneme gruplarından elde edilen yumurta örneklerinin ak ve sarı kısımlarında gerçekleştirilen sülfonamid türevleri kalıntı analizlerine ilişkin bireysel sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Yumurta örneklerine geçen ilaç kalıntılarının farklı

zaman süreçlerine göre değişimini gösteren değerler de Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Yumurta örneklerine geçen sülfadimetoksin kalıntılarının zaman sürecine göre değişimini gösteren değerler.

Tablo 1'de toplanan bireysel analiz sonuçlarının yumurtaya geçme kinetiği yönünden incelenmesi sonucunda ilaç uygulamasını izleyen ilk günden itibaren iki sülfonamid türevinin de özellikle yumurta akında olmak üzere, bütün yumurtaya anlamlı yoğunluklarda (SO: 0.41-0.62 ppm ve SDM: 0.94-3.55 ppm) geçmeğe başladığı belirlenmiştir. İlaç uygulanması durdurulduktan sonra da yumurta akına geçen ilaç kalıntılarının hızla ve sarısındaki kalıntıların ise, belli bir plato değeri izledikten sonra ılımlı bir biçimde azaldığı anlaşılmıştır.



Şekil 2. Yumurta örneklerine geçen sülfakinoksalin kalıntılarının zaman sürecine göre değişimini gösteren değerler.

İlaç uygulamalarının ilk üç günü süresince % 0.28 yoğunluğunda içme suyuna katılarak verilen sülfakinoksalinin ilaçlı sağıtımın 4. günü sonunda yumurta akı ve sarısına geçen kalıntı yoğunluğu en yüksek düzeye (sırasıyla 6.13 ve 5.0 ppm) ulaşmıştır. Denemelerin 4. gününden itibaren tavuklara ilaçsız, su verilmesini izleyen 4. ve 5. günlerde yumurtaya geçen sülfakinoksalin kalıntılarının hızla azalarak 6. günde yumurta sarısında 1.6 ppm ve akında da 0.71 ppm'lik değerlere inmiştir.

Sağıtımın 7. ve 9. günlerine denk gelen ikinci 3 günlük ilaçlama döneminin sonunda ise yumurta sarısı ve akındaki sülfakinoksalin kalıntıları sırasıyla 5.7 ve 5.61 ppm'lik en yüksek değerlere çıkmıştır.

Tablo 1: Yumurta örneklerinde gerçekleştirilen sülfonamid türevleri kalıntı analizleiren ilişkin bireysel sonuçlar.

Sülfakinoksalin (ppm)			Sülfadimetoksin (ppm)					
		Günler	Y. sarısı	Y. akı				
İLAÇLI	İLAÇSIZ	1	0.41	0.62	İLAÇLI	1	0.94	3.55
		2	2.50	4.36		2	12.74	26.22
		3	4.56	5.61		3	13.69	30.52
		4	5.00	6.13		4	14.11	32.25
İLAÇLI	İLAÇSIZ	5	1.77	3.58	5	17.47	36.28	
		6	1.60	0.71	6	17.56	36.85	
		7	2.74	1.49	1	15.59	24.76	
		8	4.53	3.04	2			
İLAÇ KESİLMESİNDEN SONRAKİ GÜNLER	İLAÇSIZ	9	5.70	5.61	3			
		1	4.65	1.92	4	11.69	0.50	
		2	2.32	1.82	5	10.48	0.48	
		3	2.76	1.17	6	10.04	0.31	
		4	2.99	0.12	7	4.56	0.18	
		5	2.88	0.10	8	1.63	0.10	
		6	1.93	0.06	9	0.51	0.07	
		7	1.84	0.03	10	0.24	0.03	
		8	1.36		11	0.11		
		9	0.61		12	0.08		
		10	0.32		13	0.05		
		11	0.13		14	0.03		
		12	0.08					
		13	0.05					
14	0.04							

İlaç uygulamasının kesilmesini izleyen 5. günde yumurta akına geçen sülfakinoksalin kalıntısı 0.1 ppm'in altına inmesine karşın, yumurta sarısına geçen ilaç kalıntısının 6. güne kadar plato değerini koruyarak, ancak 12. günde 0.1 ppm'lik değerin altına düşmüştür.

Sülfadimetoksin ile yapılan sağıtım uygulamalarında 6 gün boyunca % 0.1 yoğunluğunda içme suyuna katılarak verilen ilacın, ilk günden itibaren anlamlı yoğunluklarda (yumurta akında 0.94 ppm ve sarısında 3.55 ppm) yumurtaya geçtiği, 2. günden itibaren kalıntı yoğunluğunun hızla artarak 5. ve 6. günlerde en yüksek değerlere (Yumurta akında 36.85 ppm ve sarısında 17.57 ppm) ulaştığı anlaşılmıştır. İlaç uygulamasının durdurulmasını izleyen ilk günden itibaren yumurta akındaki ilaç kalıntılarının hızla azalarak (24.76 ppm), 4. günde 0.5 ppm ve 8. günde de 0.1 ppm'lik değerlerin altına inmesine karşın, yumurta sarısındaki ilaç kalıntısının 5. güne kadar ılımlı bir şekilde azalarak belli bir plato değerlerini (15.59-10.48 ppm) korunduktan sonra 11. günde 0.11 ppm lik değerin altına düştüğü ve 14. günde de anlamlı yoğunluklarda ilaç kalıntısının saptanamadığı dikati çekmiştir.

Yumurtalara geçen sülfonamid kalıntılarının zamanla azalma durumunu belirlemeğe yönelik olarak denemelerin değişik aşamalarından alınan yumurta örnekleri oda ısısında 13 gün bekletildikten sonra analizleri gerçekleştirilmiştir. Buna ilişkin olarak yapılan bireysel analiz sonuçlarının ilaç çeşidi ve yumurta bölümlerine göre yapılan değerlendirmeleri sonucunda yumurta akı ve sarısındaki sülfakinoksalin kalıntılarının sırasıyla % 53-80 ve sülfadimetoksin kalıntılarının da aynı sırayla % 53-62.45 oranlarında etkin bir şekilde kalabildiği anlaşılmıştır.

Yukarıda açıklanan bulgulara koşut olarak, içme suları içerisinde sülfadimetoksin verilen deneme grubunda ilaçlamanın 5. gününden itibaren yumurta veriminin çarpıcı bir biçimde azaldığı ve ilaç uygulamasının durdurulduğu ilk 2 gün süresince hiç yumurta alınmadığı kaydedilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Son 25-30 yıllık süreçte sülfonamidli ilaçlar özellikle tavukçuluk sektöründe olmak üzere, bütün hayvancılık dallarında bakteriyel ve protozoal hastalıkların koruyucu ve iyileştirici sağıtımında yaygın

kullanılma alanı bulmuştur. Suda iyi çözünebilmeleri, yemlere katıldıklarında uzun süre bozulmadan kalabilmeleri, nisbeten ucuz olmaları, antibakteriyel ve antiprotozoal etkilerinin iyi bilinmesi gibi etkenler de bu gruptan ilaçların aşırı ölçüde tüketiminde etkili olmaktadır. Tek başına veya kombinasyon halinde iki çeşitten fazla türevi içeren sülfonamidli ilaçlar tavukçulukta iyileştirici sağıtım amacıyla ortalama 7 gün süreyle ve koruyucu sağıtım amacıyla da ay-larca yem ve içme sularına katılarak kullanılır (2, 4, 7).

Hayvan organizmasında bulunan sülfonamidler vücudun sıvı ve dokusal kesimleri arasında geniş ölçüde dağılıma uğrarlar, foetal dolaşıma karışırlar, yumurtaya ve süte geçerler ve çok az oranlarda metabolik değişikliğe uğrarlar. Dolayısıyla hayvansal dokularda, et ve süt gibi ürünlerde uzun süre özgün şekilde kalabilirler (4, 9). Belirtilen farmakokinetik özellikleri nedeniyle koruyucu ve iyileştirici sağıtım amacıyla kullanılan sülfonamid türevleri et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerin sakıncalı derecelerde kirlenmesine sebep olurlar. Hayvansal ürünlerde bulunan sülfonamid kalıntıları tüketici durumdaki insanlarda çeşitli allerjik reaksiyonlara neden olurlar. Karaciğer, böbrek ve sindirim sistemi bozukluklarına yol açabilirler. Daha da önemlisi, uzun süre düşük yoğunluklarda etkin sülfonamid kalıntılarıyla yüzyüze kalan bakteri popülasyonlarında dirençli suşların doğmasına ve dolayısıyla insan ve hayvan ekosistemlerinin böyle çoğul dirençli bakterilerle kirlenmesine önder olurlar (1, 5, 10, 11, 21).

İnsan besini olarak kullanılan evcil hayvanların çeşitli dokularında, kan, süt ve yumurta örneklerin sülfakinoksalin (3, 19), sülfametazin (1, 2, 3, 13, 16, 17, 21), sülfamerazin (8, 18), sülfadimetoksin (6, 12, 16), sülfametoksipiridazin (16, 21), sülfanilamid (3, 21), sülfametoksipiridazin, sülfatiazol ve sülfakloropirazin gibi sülfonamid türevlerinin farmakokinetiği ve kalıntı durumlarının belirlenmesine ilişkin çok sayıda araştırma yapılmıştır. Söz konusu çalışmalarda seçilen ilaçların şekli ve uygulama yolları ile sağıtım dozu ve süresi önemli ayrımlar göstermektedir. Bu yüzden de çeşitli hayvansal dokularda, süt ve yumurta örneklerinde saptanan sülfonamid kalıntılarına ilişkin değerler arasında tam bir uyum bulunmamaktadır.

Çalışmada uygulanan sağıtım programı uyarınca deneme tavuklarından elde edilen yumurta örneklerinde saptanan sülfakinoksalin ve sülfadimetoksin değerleri ile benzeri amaçlarla gerçekleştirilmiş çalışmalarla sağlanan sonuçlar arasında yakın bir benzerlik

bulunduğu belirlenmiştir (1, 2, 12, 14). Bu durum, sağıtım aşamasında kullanılan iki ayrı sülfonamid türevinin kanatlılar tarafından yeterli bir biçimde alındığını, etkin bir şekilde değerlendirildiğini ve kalıntı ölçümünde kullanılan analiz yönteminin öngörülen duyarlığa, tekrarlanabilir ve güvenilebilir niteliklere sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Sülfakinoksalin'in yumurta tavukları kan serumundaki biyolojik yarı ömrü 21.6 saat ve plazmadan tümüyle kaybolma süreci de 8 gün olarak ölçülmüştür. Yumurta içerisinde organizmadan sülfonamid türevlerinin atımı ise daha uzun süre devam etmektedir (2). Blom (1) tarafından içme suyu içerisinde % 0.4 yoğunluğunda ve 8 gün süreyle sülfakinoksalin verilerek yumurta tavukları üzerinde yapılan bir çalışmada, ilaç kesilmesini izleyen ilk günde elde edilen yumurtaların akında 51 ppm ve sarısında 41 ppm, 6. günde elde edilen yumurta örneklerinin akı ve sarısında da sırasıyla 0.5 ppm ve 10 ppm düzeylerinde kalıntı saptanırken, 12. günden sonraki yumurta örneklerinde ilaç kalıntısı saptanamamıştır. Righter ve Ark. (19)'ınca gerçekleştirilen benzeri bir çalışmada ise, ilaç uygulanmasının durdurulmasından sonraki 5. günde elde edilen yumurtaların akında 0.03 ppm ve sarısında da 1.1 ppm sülfakinoksalin varlığı saptanmıştır.

Bu çalışmada, yumurta tavuklarına sülfakinoksalin verilme sürecinin ilk 3 gününde yumurta örneklerinin ak ve sarısında saptanan sülfakinoksalin değerleri ile aynı maddenin kan plazması değerleri arasında yakın bir uyum bulunduğu açıkça görülmektedir. Sağıtım programının 4. ve ilaç kesilmesinin ilk günü elde edilen yumurta örneklerindeki sülfakinoksalin değerlerinin en üst düzeye ulaşması, söz konusu örneklerin kan plazması sülfakinoksalin yoğunluğunun en üst düzeyde olduğu aşamada hazırlanarak ertesi günü yumurtlanmasına bağlanmaktadır.

Aralıklı ilaçlama yöntemine göre yapılan sağıtımın durdurulmasından sonra da 5. güne kadar yumurta akında ve 12. güne kadarda yumurta sarısında 0.1 ppm'in üstündeki değerlerde sülfakinoksalin varlığına rastlanmış olması, üzerinde durulması gerekli önemli bir husus olarak değerlendirilmiştir. Kan serumu sülfakinoksalin değerlerinin en üst düzeye ulaştığı dönemde hazırlanma aşamasında olan yumurtaların daha sonraki 12 günlük süreçte yumurtlanmasından ileri gelen bu durumun insan sağlığı yönünden uzun süreli sakınca yaratabileceği kolayca değerlendirilebilir.

Kanatlılarda su veya yem içerisinde alınan sülfadimetoksin, sindirim kanalından hızla ve tama yakın ölçüde emilerek büyük oranda kan plazması proteinlerine bağlanır. Bu durumdaki yarı-ömrü 11-15 saat arasında değişir (4). Laurencot ve Ark. (12)'nin yumurta tavukları üzerinde yaptıkları bir çalışmada yem içerisinde % 0.59 arasında alınan sülfadimetoksinin sağıtım süresinde çok yüksek yoğunluklarda yumurtaya geçtiği ve sağıtımın kesilmesini izleyen 9. günde elde edilen yumurta örneklerinde de ortalama 0.01 ppm yoğunluğunda ilaç varlığına rastlanmıştır. Aynı Araştırmacılar (12), belirtilen yoğunluklarda sülfadimetoksin verilen hindilerde yumurtaya geçen ilaç yoğunluğunun ancak 14 gün sonra 0.01 ppm'lik değerin altına düştüğünü saptamışlardır. Çalışmamızda da sülfadimetoksin ile yapılan sağıtım süresince bütün yumurtada yüksek düzeyde ve sağıtımın tamamlanmasından sonra da 10 gün süreyle yumurta akında ve 14 gün boyunca da sarısında 0.03 ppm'in üstündeki değerlerde sülfadimetoksin saptanması, sağlanan bulgular ile literatür veriler arasında yakın bir uyumun olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada sağlanan ilginç verilerden biri de yumurtaya geçen sülfonamid artıklarının haftalarla ölçülebilen bekletilme süresince çok düşük oranlı bir azalma eğilimi göstermesidir. Gerçekten de ilaçla sağıtımın farklı aşamalarından alınan ve 13 gün süreyle oda ısısında bekletilen yumurtalardaki sülfonamid artıklarının taze olarak analiz edilen aynı günlü örneklerle göre sadece % 20-47 oranları arasında azaldığı ortaya çıkmıştır. Sülfonamid artıklarının kaynatma ve pişirme işlemleri aşamasında da parçalanmadıkları (4) göz önünde tutulursa, bu durum, yumurtaya geçen sülfonamid kalıntılarının uzun süreli konservasyon ve pişirme işlemlerinden etkilenmediğini açıkça ortaya koymaktadır. Belirtilen hususlar dikkate alınarak özellikle sülfadimetoksin içeren ilaçların 4 aylıktan büyük yumurta tipi piliçlere ve yumurta tavuklarında kullanılmaması öğütlenmektedir (1, 4).

Son yıllarda pek çok ülkede et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde bulunan sülfonamid artıklarının tüketici durumdaki insanlarda yaratabileceği sağlık sakıncalarının önlenmesi ve duyarlı bakterilerde direnç gelişme olgusunun en az ölçülerde tutulabilmesi amacıyla bazı bilimsel ve yasal önlemler uygulamaya konmuştur (1, 2, 3, 4). Bu kapsamda olmak üzere, hayvansal çıkaklı besinlerde 0.1 ppm'den daha yüksek yoğunluklarda sülfonamid kalıntılarının bulunmaması yasa ve yönetmeliklerle öngörülmüştür (4, 7). Ayrıca

sülfonamidli ilaçlarla sağıtılan veya koruyucu olarak yem ve içme suyu içerisinde sülfonamid verilen hayvanlar için yasal bekletme süresi zorunluğu getirilmiştir. Böylece sülfonamidli ilaçlarla sağıtılan hayvanların insan besini olarak sakıncasızca tüketilebilmesi için en son ilaç uygulamasından sonra da 15 gün süreyle bekletilmesi öngör÷lmüştür. Aynı durumdaki yumurta tavuklarında ise, ilaçlı sağıtımın kesilmesinden sonraki 15 günlük süreçte elde edilen yumurtaların insan tüketiminde kullanılmasına musaade edilmemektedir (7, 16, 20).

Bu araştırma ile sağlanan bulgularla açıkça vurgulandığı üzere, ÷lkemiz tavukçuluk sektöründe kullanılan sülfonamidli spesiyalite-lerin terapötik dozlarda kullanıldığında, sağıtımın durdurulmasından sonra da 14 gün süreyle anlamlı düzeylerde yumurtaya geçtiği anlaşılmıştır. Bireysel analiz sonuçlarına ilişkin değerlerin % 86 oranında 0.1 ppm'lik tolerans düzeyinin üzerinde kaldığı gözönünde tutulursa, belirtilen süre içerisinde elde edilen yumurtaların tüketimine musaade edilmemesi gerekmektedir. Kaldı ki, her çeşit sülfonamidli ilacın ÷lkemiz tavukçuluk sektöründe tümüyle denetimsiz ve suistimal derecesinde tüketildiğine tanık olmaktadır. Bu alanda uygulanan herhangi bir yasal denetimin de bulunmadığı dikkate alınırca, halkın tüketimie sunulan beyaz et ve yumurta aracılığıyla yaratılan sağlık sakıncalarının boyutlarını değerlendirmek oldukça zordur.

Sonuç olarak, çalışma ile sağlanan bulguların ışığında ÷lkemiz tavukçuluk sektöründe koruyucu ve iyileştirici sağıtım amacıyla kullanılan sülfonamidli ilaçların sakıncalı sayılabilecek boyutlarda tavuk etine ve yumurtaya gecebildiği anlaşılmıştır. Mevcut üretim ve pazarlama modeli ile bilinçsiz ve aşırı tüketimin devam etmesi halinde diğer antibakteriyel ilaçlarda olduğu gibi sülfonamidli ilaç kullanımında da yaygın nitelikli sağlık sakıncalarına yol açabileceği anlaşılmıştır. Bu yönde doğabilecek sorunların önlenebilmesi için sülfonamidli ilaçlarla yapılacak sağıtımın yetkili elemanlarca gerçekleştirilmesi, bekletme süresi, tolerans limiti ve etkin kalıntı kontrolü gibi yasal önlemlerin alınması kaçınılmaz gör÷lmektedir.

Kaynaklar

1. Blom, L. (1975): *Residues of drugs in eggs after medication of laying hens for eighth days*. Acta. Vet. Scand., 16: 396-404.
2. Bevil, R.F., Sharma, R.M., Meachum, S.H., Wozniak, S.C., Bourne, D.W.A. and Ditter, L.W. (1977): *Disposition of sulfonamides in food producing animals: concentra-*

- tions of sulfamethazine and its metabolites in plasma, urine and tissues of lambs following intravenous administration. Am. J. Vet. Med. Res.*, 39: 973-977.
3. Biehl, L.G., Bevill, R.F., Limpako, M. and Koritz, G.D. (1981): *Sulfamethazine residues in swine. J. Wet. Pharmacol. Therap.*, 4: 284-290.
 4. Booth, N.H. and McDonald, L.G. (1984): *Veterinary Pharmacology and therapeutics*. Fifth ed. The Iowa State University Press Ames.
 5. Dutta, G.N. and Devriese, L.A. (1984): *Observations on the in vitro sensivity and resisatnce of gram positive intestinal beacteria of farm animals to growth promoting antimicrobial agents. Journal of Appl. Bacteriol.*, 56: 117-123.
 6. Fellig, J., Westheimer, J., Malsgh, M.S. and Marusik, W.L. (1971): *Tissue clearance of rafenoid in chickens and turkey. Poult Sci.*, 50: 1777-1783.
 7. Guide to Veterinary Antibiotics (1984): *Antibiotic preference chart. Swine Professional Topics*. 10: 1-9.
 8. Haagsma, N., Dieleman, B. and Gortemaker, B.G.N. (1984): *A rapid thin - layer chromatographic screening methode for five sulfonamides in animal tissues. Vet. Quarterly*, 6: 8-12.
 9. Hayashi, M., Bourre, D.W.A., Bevill, R.F. and Karits, G.D. (1979): *Disposition of sulfonamides in food - producing animals: Pharmacokinetics of sulfomerazine in eve lambs. A.J. Vet. Res.*, 40: 1578-1582.
 10. Langlois, B.E., Cromwell, G.L., Stahly, T.S., Dawison, K.A., and Hays, W.W. (1983): *Antibiotic resistance of fecal coliform after long - term withdrawal of therapeutic and subtherapeutic antibiotic use in a swine hard. Appl. Environ. Microbiol.*, 46: 1433-1434.
 11. Langlois, B.E., Dawson, K.A., Stahl, T.S. and Cromwell, G.L. (1984): *Antibiotic resistance of fecal coliform from swine fed subtherapeutic and therapeutic levels o chlortetracycline. Anim. Sci.*, 58: 666-674.
 12. Lavrencot, H.S., Schlasser, A. and Hempstead, J.L. (1972): *The disposition and clearance of rofenoid in chicken and turkey eggs. Poult. Sci.*, 51: 1181-1189.
 13. Messersmith, R.E., Sass, B., Berger, H. and Gale, G.O. (1967): *Safety and tissue residue evaluations in swine fed rations containing chlortetracycline, sulfamethazine and penicilline. J.A.V.M.A.*, 151: 719-724.
 14. Oikawa, H., Makamoto, K., Hiroto, K. and Katogiri, K. (1977): *Clearance of sulfamet-hoxazole in eggs and tissues of chickens. Poultry Sci.*, 56: 813-821.
 15. Özkazanç, A.N. ve Kaya, S. (1983): *Hayvanların pişmemiş yenilebilir dokularında sülfonamid analizi. A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 30: 624-638.
 16. Penomarth, L., Trabash, H.M., Clark, G.M., Conrey, İ.S., Rader, W.A. and Spaulding, J.E. (1975): *Sulfa drug residues in uncooked edible tissues of cattle, calves, svine and poultry. Feedstufs*, 47: 19-20, 26.
 17. Righter, H.F., Worthirg, J.M. and Mercer, H.D. (1971): *Tissue residue, depletion of sulfomethazine in calves and chickens. Am. J. Vet. Res.*, 32: 1003-1006.

18. **Righter, H.F., Worthington, J. M. and Mercer, H.D.** (1972): *Tissue residue depletion of sulfamezathine in sheep.* J. Agric. Food Chem., 20: 876-878.
19. **Righter, H.F., Worthington, J.M., Zimmermann, H.E. and Mercer, H.D.** (1970): *Tissue residue depletion of sulfaquinoxaline in poultry.* Am. J. Vet. Res., 31: 1051-1054.
20. **Saschenbrecker, P.W. and Fish, N.A.** (1980): *Sulfamethazine residues in uncooked edible tissues of pork following recommended oral administration and withdrawal.* Can. J. Comp. Med., 44: 338-345.
21. **Yndestad, M. and Underdal, B.** (1977): *Residues of sulfadimidine, sulfanilamide and sulfamethoxyipyridazine in sheep tissue.* Acta. Vet. Scan. 18: 15-22.