

TAVUK YEMİ ÖRNEKLERİNDE ÖLÇÜLEN FURAZOLIDON DÜZEYLERİ

Ayhan FİLAZİ*

Ender YARSAN**

Furazolidone concentrations determined in chicken feeds.

Summary: *In this study, the furazolidone concentrations were determined in chicken feeds. Therefore 101 chicken feeds (24 broiler chick feeds, 40 chicken growing feeds, 25 laying hen feeds and 12 parent stock feeds) were analyzed. Furazolidone concentrations which determined in feeds were as ppm 24.33 10.08 in broiler chick feeds, 45.76 30.01 in chicken growing feeds, 17.28 11.42 in laying hen feeds and 20.0 5.57 in parent stock feeds. It was concluded that furazolidone concentrations in the chicken feeds wouldn't give rise any health problems in chicken but it was observed that furazolidone concentrations which were found in laying hen feeds were potential risk in eggs.*

Özet: *Bu çalışmada, tavuk yemi örneklerindeki furazolidon düzeyleri tesbit edildi. Bunun için 101 tavuk yemi (24 etlik civciv yemi, 40 piliç geliştirme yemi, 25 yumurta tavuğu yemi ve 12 damızlık tavuk yemi) analiz edildi. Furazolidon düzeyleri ppm olarak şu şekilde saptandı; etlik civciv yemlerinde 24.33 10.08, piliç geliştirme yemlerinde 45.76 30.01, yumurta tavuğu yemlerinde 17.28 11.42 ve damızlık tavuk yemlerinde 20.0 5.57. Sonuç olarak tavuk yemlerindeki furazolidon düzeylerinin tavukların sağlığını olumsuz yönde etkileyecek düzeyde olmadığı, fakat yumurta tavuğu yemlerinde bulunan düzeyin, yumurtada kalıntı bırakabilecek oranda olduğu saptanmıştır.*

Giriş

Furazolidon, nitrofuran türevi antibakteriyel bir maddedir. Bu bileşikler furan halkasındaki C-5 üzerinde nitro grubu taşırlar. Etkileri anılan nitro grubunun bulunmasına bağımlılık gösterir. Antibakteriyel etkinliklerine koşut olarak antifungal ve antiprotozoer etkiye de sahiptirler. Kendilerine karşı bakterilerde çok seyrek ve yavaş biçimde direnç gelişmesi en önemli olumlu yönleridir. Nitrofuranlar in vitro olarak 0.1-30 µg/ml yoğunlukları arasında bilhassa gram negatif basiller ve gram pozitif koklar olmak üzere, geniş spektrumlu antibakteriyel etkinlik gösterirler. İn vivo koşullarda ise, 1:100.000-1:200.000 yoğunlukları arasında yukarıda belirtilen bakteri grupları ve bilhassa üriner sistemde infeksiyonlara neden olan bakteri türleri üzerinde kuvvetli bakteriyostatik etki gösterirler. Açıklanan sıvı ve dokusal yoğunlukları daha da arttığında antibakteriyel etkileri bakterisid niteliğe dönüşür. Tüm proteus ve pseudomonas türleri üzerinde etkili değildirlir.

Etkilerinin bakterilerde piruvattan asetilkoenzim A şekillenmesini önlemeleriyle ilgili olduğu sanılmaktadır. Bu olumlu yönleri yanında; yaygın şekilde kullanılmalarını önemli ölçüde sınırlandırabilen istenmeyen etkileri de vardır. İlaçlar ağızdan veya parenteral yoldan verildiklerinde bulantı, kusma, mide-barsak kanaması, eozinofil sayısında artış, gözde bozukluklar, çevre sinirlerden yangı, aşırı duyarlılık ve erkeklerde sperma üretiminde azalma veya bozulmaya sebep olabilirler. Diğer yandan, besi hayvanlarında kullanılmamalıdır. Bu grupta bulunan ve veteriner sağaltımında uygulama alanı bulan ilaçların başlıcaları nitrofurazon, furazolidon, nitrofurantoin, furaldaton, nifuroksim ve nifuraldezondur (11, 14, 19, 20).

Furazolidon ([N-(5-nitro-2-furfurylidene)-3-amino-2-oxazolidinone]), sindirim sisteminde infeksiyon yapan salmonella türleri üzerindeki etkisiyle seçkinleşir. Bununla beraber, Salmonella gallinarum suşlarının in vivo olarak bu bileşiğe dirençli olduğu saptanmıştır. Furazoli-

* Araş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı. Ankara.

** Araş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı. Ankara.

don, salmonellalardan başka daha çok sindirim sisteminde yerleşen shigella, clostridia, stafilkok, streptokok, pasteurilla, giardia ve histomonas türleri ile Escherichia coli üzerinde öldürücü etki gösterir. Tavuk, hindi ve domuzlar başta olmak üzere, evcil hayvanlara çoğunlukla ağızdan verilir. Sindirim kanalından çok az emilir ve istenmeyen etkileri fazla bir ilaçtır. Yeme 400 ppm miktarda katılıp verildiğinde, yumurtacı piliçlerde gelişme geriliği ve kanla ilgili bozukluklara; yumurtaya girenlerde yumurta ağırlıklarında küçülmeye sebep olur (12, 17, 19, 20).

Furazolidon'un veteriner pratikte en önemli uygulama alanı tavuk, hindi ve domuzlar başta olmak üzere tüm evcil hayvanlarda karşılaşılan sindirim sistemi infeksiyonlarını denetimidir. Bakteriyel dizanteri, enteritis ve giardiazis olaylarının sağaltımında başarılı bir ilaçtır. Bilhassa salmonellalara bağlı sindirim sistemi infeksiyonları üzerindeki etkinliğiyle seçkinleşir. Ayrıca kanatlıların koksidiyoz ve mikoplazmalarına karşı da koruyucu ve sağıtıcı olarak kullanılır. Bugün için etlik ve yumurta yönlü civciv ve piliçlerde, damızlık tavuklarda, hindi ve diğer kümes hayvanlarında hastalıklardan korunma ve sağaltım uygulamalarında kullanılmak için yemlere katılmak suretiyle uygulamaya özgü furazolidon içeren bir çok premiks (Anti-stress premiks, Furabac premiks, Furofac premiks, Mega-stress premiks, Refuran premiks gibi) üretilmekte ve pazarlanmaktadır (21). Bu preparatlarda furazolidon'un yemlere katılan miktarlarının koruyucu amaçla 50 ppm ve sağıtıcı amaçla 200 ppm'i geçmemesi önerilmektedir. Doz aşımı durumlarında ise yukarıda bahsedilen yan etkilerin görülme olasılığı doğmaktadır. Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'na gönderilen ya da getirilen kanatlı yemi örneklerinden önerilen doz miktarlarına (furazolidon düzeyi yönünden) ne derecede uyulup uyulmadığını belirlemektir. Uyulmadığı takdirde böyle yemleri yiyen kanatlılarda gelişme geriliği, kanla ilgili bozukluklar, kalp bozukluğu riski ve infertilite gibi bozukluklar olacağından yetiştirici yönünden nedeninin ne olduğunu bilmediği bir zarar tehlikesi başgösterecektir. Bunun dışında furazolidon'un yumurta tavuklarında kullanılmaması gerekirken anılan preparatlarda böyle bir kayda rastlanamıştır. Bu nedenle, özellikle yumurtlama dönemindeki tavuklara verilmek için hazırlanan yem örneklerine de furazolidon katılıp katılmadığına bakılacaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmada, materyal olarak Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve

Toksikoloji Anabilim Dalı'na toksikolojik analiz için getirilen veya gönderilen yemler kullanılmıştır. Bunların içinden seçilen 101 adet tavuk yemi örneğinde (24 adet etlik civciv yemi, 40 adet piliç geliştirme yemi, 25 adet yumurta tavuğu yemi ve 12 adet damızlık tavuk yeminde) furazolidon ölçümü yapılmıştır.

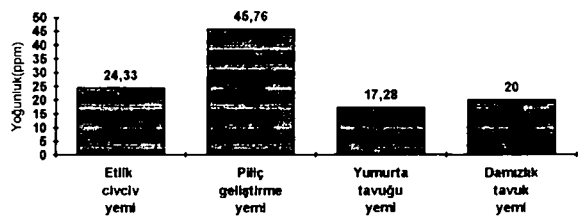
Yem örneklerindeki furazolidon yoğunluğu spektrofotometrik yöntemle (6) belirlendi ve ince tabaka kromatografisi (İTK) yöntemiyle de (5) doğruluğu kanıtlandı.

Bulgular

Analiz edilen tavuk yemi örneklerinde bulunan furazolidon yoğunluklarına ilişkin sınır ve ortalama değerler tablo 1 ve şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tavuk yemi örneklerinde ölçülen furazolidon düzeyleri.
Table 1. Furazolidone concentrations determined in chicken feeds.

Yemin çeşidi	n	Furazolidon düzeyi (ppm)
Etlik civciv yemi	24	24.33±10.08 (10-48)
Piliç geliştirme yemi	40	45.76±30.91 (10-200)
Yumurta tavuğu yemi	25	17.28±11.42 (0-55)
Damızlık tavuk yemi	12	20.00±5.57 (0-26)



Şekil 1. Tavuk yemi örneklerinde ölçülen furazolidon düzeyleri.

Figure 1. Furazolidone concentrations determined in chicken feeds.

Analiz edilen yem örneklerinde ölçülen furazolidon düzeylerinin sınır değerleri ve örnek çeşidine göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

İnsan ve hayvanlarda bazı bakteriyel ve protozoer hastalıkların tedavisinde kullanılan furazolidon'un, koruma amacıyla yem katkı maddesi şeklinde hayvan yemlerine katılmak suretiyle kullanılması bugün için yaygın bir uy-

Tablo 2: Yemlerdeki furazolidon düzeyinin sınır değerleri ve örnek çeşidine göre dağılımları.
Table 2: Range of furazolidone levels in the feeds and their dissipating in accordance with the samples.

Furazolidon düzeyi (ppm)	Etlık civciv yemi	Piliç geliştirme yemi	Yumurta tavuğu yemi	Damızlık tavuk yemi
<10	-	-	2	9
10-49	24	28	22	3
50-99	-	10	1	-
100-149	-	1	-	-
150-200	-	1	-	-

gulama haline gelmiştir. Ancak furazolidon'un belirtilen olumlu etkileri yanında olumsuz etkilerinin de olduğu bugüne kadar yapılmış birçok çalışmayla kanıtlanmıştır.

Czarnecki ve ark. (10), 300 ppm furazolidon içeren yemlerle 5 hafta süreyle beslenen hindi palazlarında kalpte genişleme şeklinde kendini gösteren bozuklukların varlığına dikkat çekmişlerdir. Aynı araştırmacılar (8) daha sonra furazolidon'un dönüşümsüz nitelikte bir kalp bozukluğuna neden olduğunu ve kalp bozukluğu oluşma riskinin 2-3 haftalık hindi palazlarında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. En sık görülen kalp bozukluğu kombine halde hem sağ hem de sol tarafta gelişen ventriküler genişlemedir. Yine aynı şekilde yapılan başka bir çalışmada da (9) 700 ppm furazolidon içeren yemlerle beslenen hindi palazlarında ilacın yem tüketimini azalttığı, büyümeyi yavaşlattığı ve kalp bozukluğu yaptığı ortaya konmuştur. Benzeri durumun ördek yavrularında da görüldüğü bilinmiştir (22). Reed, W.M. ve ark. (18) ördek yavrularında yaptıkları bir araştırmada 150 ppm oranında furazolidon içeren yemleri 14 gün boyunca yedirmişlerdir. Bu süre içerisinde ördek yavrularında klinik olarak, solunum güçlüğü, dengesizlik ve karın şişkinliği görülmüştür. Nekropside ise pulmoner ödem ve hiperemi, asites, fibrin tabakasıyla kaplı atrofik karaciğer ve biventriküler genişlemeyle kalp büyümesi göze çarpmıştır. Bu bozukluklar sağıtıcı dozlarda furazolidon alınmasını takiben görülmüş ve böylece genç ördek yavrularının furazolidon'a bağlı kalp bozukluğuna oldukça duyarlı oldukları ortaya çıkmıştır. Tavuklarla yapılan çalışmalarda ise aynı durumla ilgili olarak çelişkili raporlar mevcuttur. Şöyleki Mustafa ve ark. (16) yemlerle yüksek dozlarda furazolidon alan civcivlerde, hindi palazları ve ördek yavrularında görülen kalp bozukluğunun benzeri bir hastalık tablosuyla karşılaştıklarını bildirmesine rağmen Ali ve Khagali (3) 800 ppm furazolidon içeren yemle civcivleri 10 gün boyunca besle-

diklerinde kalpte bazı histopatolojik değişiklikler şekillendiğini ama belirgin bir kalp bozukluğu oluşmadığını bildirmişlerdir. Bu da Jensen ve ark. (15)'nin tavukların furazolidon'a bağlı kalp bozukluğuna karşı diğer kanatlı türlerinden daha dirençli oldukları tezini desteklemektedir.

Furazolidon'un üreme üzerine olan istenmeyen etkileri eskiden beri bilinmektedir. Bu durum üreme organlarında, başlıca testislerde histopatolojik değişiklikler, yumurta veriminde azalma ve bazı üreme hormonlarının plazma yoğunluğunda değişikliklerle kendini belli eder. Furazolidon'a maruz kalan ratların testislerinde (başlıca seminifer tubullerde) dejeneratif bozukluklar şekillendiğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (1). Ancak bildirilen değişikliklerin çoğu, ilaç uygulaması kesildikten sonra normale dönmüştür.

Üreme üzerine furazolidon'un istenmeyen etkileriyle ilgili en çok çalışma kanatlılarda, özellikle de tavuklarda gerçekleştirilmiştir. Furazolidon'a maruz kalan tavuklarda oluşabilecek bazı biyokimyasal ve hormonal değişiklikleri araştırmak için yapılan bir çalışmada (2) ilaç 5 gün boyunca ağızdan 40 veya 80 mg/kg dozunda veya yem içerisinde 10 gün boyunca 400 veya 800 ppm yoğunluğunda katılarak verilmiştir. İlaç, plazma ve testislerde testosteron yoğunluğunda, doza bağlı olarak önemli bir azalma meydana getirmiştir. Ayrıca monoamin oksidazın etkinliğini engellemiş ve testislerde protein, kolesterol ve askorbik asit yoğunluğunda azalmaya neden olmuştur. Bunların yanında vücut ağırlığında azalmaya ve ibik ve gerdanlarda da küçülmeye yol açmıştır. Bu bulgular, furazolidon'un testislerin hormonal düzeyinde azaltıcı etkiler meydana getirebileceğini göstermiştir.

Ali ve ark. (4)'nın yaptıkları bir çalışmada hindilere 7 gün boyunca 7.5, 15 veya 30 mg/kg dozda ağızdan verilen furazolidon'un doza bağlı olarak testosteron ve lüteinize hormonun

plazma yoğunluğunda azalmaya, prolaktinde ise artmaya neden olduğu ve ayrıca yine doza bağlı olarak yumurta verimini düşürdüğü bildirilmiştir.

Coşkun ve ark. (7)'nin yaptıkları bir araştırmada furazolidon, yumurta tavuğu yemlerine 5, 15, 45, 100, 200, 300 ve 500 ppm düzeylerinde katılarak yumurtlama dönemindeki tavuklara verilmiştir. Deneme süresince bütün gruplarda furazolidon'un yem tüketimini azalttığı gözlenmiştir. 5, 15 ve 45 ppm furazolidon içeren yemle beslenen tavuklardan alınan yumurtalarda furazolidon verildiği süre içerisinde 0.63-66.37 ppb düzeyinde furazolidon kalıntısına rastlanmış, furazolidonsuz yeme geçildikten sonra ise bu kalıntıların kaybolduğu bildirilmiştir. 100 ppm furazolidon verilen grupta furazolidonsuz yeme geçişi takip eden 12. güne, 200 ppm verilen grupta 8. güne, 300 ppm verilen grupta 14. güne kadar kalıntı tespit edilmiştir. Furazolidon dozunun 500 ppm'e çıkarıldığı grupta ise denemeye son verilen 16. günde bile 6.36 ppb düzeyinde kalıntı bulunmuştur.

Bu çalışmada ise analiz edilen 25 adet yumurta tavuğu yeminin yalnızca 2 tanesine (%8) furazolidon katılmadığı, 23 tanesine (%92) ise ortalama 17.28 11.42 ppm düzeyinde furazolidon katıldığı saptanmıştır. Böyle yemleri yiyen tavuklardan toplanan yumurtaların imha edilmediği ve insan besini olarak piyasaya sunulduğu hesaba katılacak olursa bunları yiyen insanlarda ciddi sağlık sakıncası teşkil etmesi kaçınılmazdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ile Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) furazolidon'un potansiyel olarak mutajenik ve karsinojenik etkili olabileceği görüşü ile hayvansal kökenli gıda maddelerinde hiç kalıntı bulunmamasını (zero tolerance) istemektedir. Bu nedenle furazolidon'un bazı ülkelerde yem katkı maddesi olarak kullanımı kesinlikle yasaklanırken, Türkiye ve A.B.D.'nin de dahil olduğu bazı ülkelerde gıda maddelerinde hiç kalıntı bırakmayacak şekilde kullanımına müsaade edilmektedir (14).

Furazolidon'un mutajenik ve karsinojenik etkinliği nitro grubunun indirgenmesiyle ilgilidir. Reaktif metabolitlerinden birinin açık zincirli akrilo-nitril olduğu saptanmıştır. Bu metabolit, makromoleküller kolayca bağlanabilir (13). Vroomen ve ark. (23) yaptıkları bir araştırmada, bu yer değiştirmiş siyano, doymamış karbonil türevinin protein ve glutasyon ile dönüşümlü olarak etkileşime girdiğini saptamışlardır. Reaktif metabolit ile reseptör arasındaki dönüşümlü etkileşme nedeniyle bu niteliklere sahip bağlı kalıntılar, reaktif metabolitlerin serbest kalması sonucu makromoleküllerde hasar

meydana getireceğinden toksikolojik olarak öneme sahip olabilirler. Furazolidon da doku makromoleküllerine bağlanan reaktif metabolitlere metabolize olur ve besin ürünlerinde tüketiciler için tanımlanmış bağlı kalıntılar oluşturabilir (24).

Sonuç olarak analiz edilen yemlerin hiçbirisine tavukların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek miktarlarda furazolidon katılmadığı görülmüştür. Ancak yumurta tavuğu yemlerine katılan furazolidon'un yumurtlayan tavukların yumurtalarında kalıntı oluşturabilecek düzeyde olduğu ve bunun insanlara yansmasıyla mutajenik ve kanserojenik nitelikte bozukluklar şekillendirebileceği kaçınılmazdır. Ayrıca furazolidon'un yemlere katılan miktarlarının koruyucu amaçla 50 ppm olması gerekirken bu kurula etlik civciv yemleri ile damızlık tavuk yemlerinin hiçbirinde, piliç geliştirme yemlerinin ise %70'inde uyulmadığı görülmüştür. Bu durum, tüketiciyi aldatmanın yanı sıra, belirtilen amaçlarla kullanılan ilacın çok düşük yoğunluklarda da olsa antibakteriyel etkinlik göstermesinden ve dirençli bakteri suşlarının gelişmesinde seleksiyona yönelik sürekli bir baskı yaratmasından kaynaklanır. Gerçekten de belirtilen amaçlarla sürekli olarak kullanılan antibakteriyel ilaçlar kaçınılmaz şekilde ve belli boyutlarda gerek sindirim sistemi normal florasını oluşturan *E. coli* ve enterobacteriaceae grubu bakterilerde ve gerekse patojen türlerde dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Böyle suşların hem düşük dozlarda antibakteriyel ilaç verilen hayvanlarda hem de kirlenmiş hayvansal besinleri sürekli tüketen insanlarda ortaya çıkabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Ali, B.H. (1989). *Pharmacology and toxicity of furazolidone in man and animals: some recent research*. Gen Pharmac, 20:557-563.
2. Ali, B.H., Homeida, A.M. and Knifton, A. (1984). *The effect of furazolidone on fertility of male chickens*. Comp Biochem Physiol, 78C:43-47.
3. Ali, B.H. and Khogali, A. (1984). *Plasma and histological changes in furazolidone treated chickens*. Res Vet Sci, 37: 290-292.
4. Ali, B.H. Silsby, J. and El Halawani, M.F., (1987). *Effect of furazolidone and prolactin concentrations in turkeys*. Br Poult Sci, 28:613-621.
5. Anon (1978). *Identification of prophylactic and growth-promoting drugs in animal feedingstuffs*. Analyst, 103:513-520.
6. Anon (1984). *Furazolidone, nitrofurazone or bifuran in feeds. Colorimetric method*. In: William, S.: Official Methods of Analysis. Published by the Association of Official Analytical Chemists Inc.
7. Coşkun, B., Acet, A., İnal, F., Traş, B. ve Şeker, R. (1990): *Furazolidonun yumurta tavuklarında verim üzerine etkisi ve yumurta rezidüellerinin HPLC ile tesbiti*. Konya Hayv Hast Araş Enst Derg, 1:15-19.

8. **Czarnecki, C.M.** (1984). *Animal models of drug-induced cardiomyopathy*. Comp Biochem Physiol, 79C:9-14.
9. **Czarnecki, C.M. and Ali, B.H.** (1987). *Influence of thiamin supplements in furazolidone induced cardiomyopathy in turkey poults*. J Comp Path, 97:407-413.
10. **Czarnecki, C.M., Jankus, E.F. and Hultgren, B.D.** (1974). *Effects of furazolidone on the development of cardiomyopathies in turkey poults*. Avian Dis, 18:125-133.
11. **Czczot, H., Kobierska-Szeliga, M. and Bilbin, M.** (1992). *The effect of nitrofurazone and furazolidone on induction of cytochrome P-450 dependent monooxygenase system*. Acta Biochim Polonica. 39:127-131.
12. **Gwathmey, J.K.** (1991). *Morphological changes associated with furazolidone-induced cardiomyopathy: effects of digoxin and propranolol*. J Comp Path, 104:33-45.
13. **Hoogenboom, L.A.P., Van Kammen, M., Huvener-Oorsprong, M.B.M. and Kuiper, H.A.** (1992). *Study on the role of glutathione in the biotransformation and toxicity of furazolidone using pig hepatocytes*. Toxic in Vitro, 6:227-237.
14. **Huber, W.G.C.** (1988). *Chemotherapy of microbial, fungal and viral diseases*. In: Booth, N.H. and McDonald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th ed. The Iowa State Univ. Press, Ames.
15. **Jensen, L.S., Chang, C.H. and Washburn, K.W.** (1975). *Differential response in cardiomyopathy of chicks and turkeys to furazolidone toxicity*. Avian Dis, 19:596-602.
16. **Mustafa, A.I., İdris, S.O., Ali, B.H., Mahdi, B.M. and Abu Elgasim, A.I.** (1984). *Furazolidone poisoning associated with cardiomyopathy in chickens*. Vet Rec, 115:251.
17. **Özkazanç, A.N.** (1982). *Nitrofuranların farmakolojisi ve toksikolojisi*. Ankara Üniv Vet fak Derg, 28:204-229.
18. **Reed, W.M., Van Vleet, J.F., Wagle, W.L. and Fulton, R.M.** (1987). *Furazolidone-associated cardiomyopathy in two Indiana flocks of ducklings*. Avian Dis, 31:666-672.
19. **Şanlı, Y.** (1988). *Veteriner Farmakoloji: Kemoterapötik İlaçlar*. A.Ü. Vet Fak. Yay, No:412, Ders Kitabı.
20. **Şanlı, Y., Kaya, S.** (1994). *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri*. Medisan Yay.
21. **Şanlı, Y. ve Kaya, S.** (1994). *Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı*. Medisan Yay.
22. **Van Vleet, J.F. and Ferrans, V.J.** (1983). *Congestive cardiomyopathy-induced in ducklings fed graded amounts of furazolidone*. Am J Vet Res, 44:76-85.
23. **Vroomen, L.H.M. Berghmans, M.C.J., Groten, J.P., Koeman, J.H. and Van Bladeren, P.J.** (1988). *Reversible interaction of a reactive intermediate derived from furazolidone with glutathione and protein*. J Toxicol Appl Pharmacol, 95:53-60.
24. **Yavuz, H.** (1994). *Bağlı kalıntılar ve toksikolojik değerlendirilmesi*. Türkiye'de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu. s. 135-148.