

# **Hayvansal Gıdalarda Veteriner İlaç Kalıntıları**

# Toleransın Belirlenmesi

- Karsinojenik etkisi veya etki tehlikesi bulunan maddelerin dışında kalan bileşiklerin besinlerde bulunmasına izin verilen düzeyi (tolerans düzeyi); o maddenin kendisine en duyarlı hayvan türündeki etkisiz miktarı (veya KGA miktarı) ve güven faktörü dikkate alınarak hesaplanır.
- Buradaki hesaplamalarda 60 kg c.a.'da, günde 1.5 kg katı besin maddesi veya 1.5 L süt tüketen insan birim olarak alınır.

- Toleransın belirlenmesinde dikkate alınacak önemli faktörlerden birisi de günlük olarak tüketilen hayvansal doku ve organlar ile hayvan kaynaklı diğer besin maddelerinin miktarıdır.
- DSÖ ve GTÖ ortak komitesi 1989 yılında aldığı bir kararla hayvansal doku ve ürünlerin günlük olarak tüketilebilir miktarlarını şu şekilde belirlemiştir:

- Et: 500 g:
  - Kas eti: 300 g
  - Karaciğer: 100 g
  - Böbrek: 50 g
  - Yağ (kanatlılarda yağ+deri): 50 g
- Balık eti: 300 g
- Yumurta: 100 g
- Süt: 1.5 L.

- **Bebek ve çocukların beslenmesinde önemli bir yer tutması ve ayrıca bebeklerin ilaç veya kimyasal maddelere yetişkinlerden daha duyarlı olmaları sebepleriyle, sütte bulunacak kalıntılar ette belirlenmiş olanların genellikle 1/10'una ayarlanır.**

- Herhangi bir maddenin et ve sakatatlardaki tolerans düzeyi KGA miktarı ve tüketim faktörü veya miktarı dikkate alınarak, aşağıdaki eşitliklerden birisi ile hesaplanabilir.

$$\text{Tolerans} = \text{KGA} \times 60 \text{ kg c.a.} / \text{TF}$$

veya

$$\text{Tolerans} = \text{Etkisiz miktar} \times 60 \text{ kg c.a.} / \text{TF} \times \text{GF}$$

TF: Tüketim faktörü (günde 0.3 kg et, 0.1 kg karaciğer, 0.05 kg böbrek, 0.05 kg yağ "kanatlılarda yağ+deri" ve 1.5 L süt),

GF: Güven faktörü,

KGA: Kabul edilebilir günlük alım.

- Buna göre; KGA miktarı 0.01 mg/kg c.a./gün olan bir maddenin yenilebilir doku ve organlar (kas, karaciğer, böbrek, yağ doku) ile sütteki tolerans düzeyi:

- Kas için  $T = 0.01 \text{ mg/kg c.a.} \times 60 \text{ kg} / 0.3 \text{ kg} = \mathbf{2 \text{ ppm}}$
- Karaciğer için  $T = 0.01 \text{ mg/kg c.a.} \times 60 \text{ kg} / 0.1 \text{ kg} = \mathbf{6 \text{ ppm}}$
- Böbrek için  $T = 0.01 \text{ mg/kg c.a.} \times 60 \text{ mg} / 0.05 \text{ kg} = \mathbf{12 \text{ ppm}}$
- Yağ için  $T = 0.01 \text{ mg/kg c.a.} \times 60 \text{ kg} / 0.05 \text{ kg} = \mathbf{12 \text{ ppm}}$
- Süt için  $T = 0.015 \text{ mg/kg c.a.} \times 60 \text{ kg} / 1.5 \text{ L} = \mathbf{0.6 \text{ ppm}}$

# Kalıntıyla İlgili Bazı Tanımlar

## Güven Faktörü

- Farklı hayvan türlerinde, yem veya besinlerde kalıntı halinde bulunan maddelerle yapılan zehirlilik deneymelerinden elde edilen etkisiz miktarın insanlara uyarlanmasında bazı öngörüler dikkate alınır; güven faktörü bunlardan birisidir.
- Güven faktörü ile aslında insan sağlığının korunması için bir maddeye maruziyet düzeyi belirlenir; bunun için de incelenen maddeye, insanlar da dahil, hayvan türleri ve aynı türdeki bireyler arasında duyarlılık farkı bulunduğu gözetilir.

- DSÖ ve GTÖ karsinojenik etkisi olmayan ilaç veya gıda katkı maddelerinin kalıntılarıyla ilgili güvenlik genişliğinin, en az 2 memeli hayvan türünde yapılan yaşam boyu veya kronik yedirme denemelerinden elde edilecek sonuçlara göre, en yüksek etkisiz düzeyinin genellikle 1/100'ü olması gerektiğini kabul eder.
- Bunun sebebi ise; zehir bilgisi uzmanlarının insanları en duyarlı hayvan türüne göre o maddeye 10 kez daha duyarlı olduklarını, insanlar arasında da 10 kata varan oranda duyarlılık farkı bulunabileceğini kabul etmelerindedir (yani,  $1/10 \times 1/10 = 1/100$ ).



- Bazı durumlarda güven faktörü 100'den küçük veya büyük olabilir. Örg hayvan denemelerinde duyarlılık yönünden aralarında 10'dan fazla farkın bulunması veya maddenin çok küçük miktarlarda bile önemli bazı etkilerinin (karsinojenik etki gibi) bulunması halinde güven faktörü  $>100$ 'dür.
- Bu faktör teratojenik etkisi bulunan maddeler için sınırlı toleransın göz önüne alındığı durumlarda en az 1000, ihmal edilebilir toleransın dikkate alındığı durumlarda ise en az 2000 olmalıdır.

# Kalıntıyla İlgili Bazı Tanımlar

## Güvenlik Genişliği

- Herhangi bir ilaç veya kimyasal madde ruhsatlandırılırken, yetkili kurumlara sunulan bilgiler içinde anılan maddenin hedef insan ya da hayvanlarda kullanılmasını haklı kılacak ölçüde etkili ve güvenli olduğunu gösteren belgeler de bulunmalıdır.
- Yine, bu belgelerde ilaç veya kimyasal maddenin, vücutta özellikle birikme ve atılma süreleri de dahil, farmakokinetiğine veya toksikokinetiğine ilişkin yeterli ve ayrıntılı bilgiler de yer almalıdır.

- Herhangi bir kimyasal maddenin hangi güvenlik oranının kendisi için güvenlik sınırı olduğu hususunda, belli bir görüş birliği olmamakla beraber, tehlike/yarar oranının  $1/10^5$ - $10^8$  arasında olması gerektiği yönünde genel bir kanaat vardır.
- Örneđin; istenmeyen etkinin ölüm olduğu dikkate alınması durumunda; bu  $10^5$  veya  $10^8$  olayda 1 ölüm vakası olacak demektir. Burada bahsedilen son değer aslında herhangi bir ilaç veya kimyasal maddenin mutlak anlamda güvenli olduğunu gösterir.

- Güvenliğin değerlendirilmesinde, birisi sıçan olmak üzere, deney hayvanlarında ilaç vb maddelerin önce etkisiz veya istenmeyen etkiye yol açmayan miktarlarının belirlenmesi gerekir.
- Bu denemelerden elde edilen bilgi ve sonuçların insanlara uygulanmasıyla da o maddenin güvenlik genişliği veya, diğer bir ifadeyle, et, süt, yumurta vb besin maddelerindeki tolerans düzeyi ya da bunlarla alınabilecek KGA miktarı bulunur.

- Yalnız, bu denemeler sırasında karşılaşılan herhangi bir etkinin zararlı etki olup-olmadığının değerlendirilmesi son derece zordur; zira, o maddenin kullanılması sırasında karşılaşılabilecek etki (Örğ sürgün gibi) onun istenmeyen bir etkisi olabileceği gibi, deney maddesiyle birlikte verilen taşıyıcı veya besin maddelerinin birlikte kullanılması sonucu ortaya çıkan ortak bir etkisi sonucu da olabilir.