

SAĞLIKLI FARELERE AĞIZDAN VERİLEN DANOFLOKSASİN'İN FARMAKOKİNETİĞİ

Ayhan FİLAZİ*
Hidayet YAVUZ**

Ali BİLGİLİ**
Cavit KUM***

Pharmacokinetics of danofloxacin administered orally to healthy mice

Summary: The aim of this study was to determine some pharmacokinetic parameters of danofloxacin administered orally to mice. For this reason, 84, five month old healthy, white male mice, weighing between 35 and 40 g were used. Danofloxacin was administered orally a single dose of 5 and 10 mg/kg for group I and II, respectively. Six mice from each group were sacrificed at 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hours following the drug administration for analysis of danofloxacin concentrations in serum, liver, lung, kidney and muscle tissues and the concentration of danofloxacin at each tissue was determined by agar gell diffusion. According to this, in group I serum, liver, lung, kidney and muscle respectively, peak concentrations (C_{max}) were 1.32 0.38, 4.32 0.34, 4.0 0.55, 2.86 0.42 and 1.88 0.39 as μ g/ml or μ g/g; elimination half-lives ($t_{1/2}$) were 3.15 0.58, 4.07 0.53, 3.3 0.38, 4.33 0.29 and 2.66 0.6 as hours; area under curves (AUC) were 10.27 4.03, 41.3 6.32, 30.07 7.09, 26.19 6.37 and 14.17 4.9 as μ g h/ml or μ g h/g; tissue distributions (AUC_{tissue}/AUC_{serum}) were 4.02, 2.93, 2.52 and 1.38. In group II serum, liver, lung, kidney and muscle, respectively C_{max} were 2.38 0.39, 7.1 0.55, 7.19 0.61, 5.37 0.42 and 3.4 0.4 as μ g/ml or μ g/g; $t_{1/2}$ were 3.5 0.72, 4.95 0.6, 4.07 0.49, 5.02 0.54 and 3.3 0.74 as hours; AUC were 22.32 6.85, 68.56 7.91, 61.89 8.41, 54.97 8.62 and 28.64 7.35 as μ g h/ml or μ g h/g; tissue distribution (AUC_{tissue}/AUC_{serum}) were 3.07, 2.77, 2.46 and 1.28.

Results of this study indicate that danofloxacin has achieved sufficient bactericide concentration in liver, lung, kidney and muscle tissues and, because of this property it can be used for treatment of infections which caused by pathogen microorganisms sensitive to danofloxacin in these tissues.

Özet: Bu çalışmanın amacı farelere ağızdan verilen danofloksasin'in bazı farmakokinetik parametrelerini belirlemektir. Bunun için 84 adet, ağırlıkları 35-40 g arasında değişen 5 aylık, sağlıklı erkek beyaz fare kullanıldı. Hayvanlar her grupta 42 adet olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Ağızdan bir defada I. gruba 5 mg/kg ve II. gruba 10 mg/kg dozunda danofloksasin verildi. Serum, karaciğer, akciğer, böbrek ve kas dokularındaki danofloksasin yoğunluklarının analizi için ilaç verilmesini takiben 0.5, 1, 2, 8, 12 ve 24'üncü saatlerde her gruptan 6 adet fare kesildi. Dokulardaki danofloksasin yoğunluğu agar jel difüzyon yöntemiyle belirlendi. Analiz sonuçlarına göre; I. grup farelerden alınan serum, karaciğer, akciğer, böbrek ve kas dokularında sırasıyla ortalama pik ilaç yoğunluğu (C_{maks}) μ g/ml veya μ g/g olarak 1.32 0.8, 4.32 0.34, 4.0 0.55, 2.86 0.42 ve 1.88 0.39; atılma yarı ömrü ($t_{1/2}$) saat olarak 3.15 0.58, 4.07 0.53, 3.3 0.38, 4.33 0.29 ve 2.66 0.6; eğri altındaki alan (EAA) μ g saat/ml veya μ g saat/g olarak 10.27 4.03, 41.3 6.32, 30.07 7.09, 26.19 6.37 ve 14.17 4.9; doku dağılımları (EAA_{doku}/EAA_{serum}) 4.02, 2.93, 2.52 ve 1.38 olarak hesaplanırken II. grup farelerden alınan serum, karaciğer, akciğer, böbrek ve kas dokularında

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

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

*** Araş. Gör., ADÜ. Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın

da sırasıyla, ortalama C_{maks} düzeyi 2.38 0.39, 7.1 0.55, 7.19 0.61, 5.37 0.42 ve 3.4 0.4; $t_{1/2}$ 3.5 0.72, 4.95 0.6, 4.07 0.49, 5.02 0.54 ve 3.3 0.74; EAA, 22.32 6.85, 68.56 7.91, 61.89 8.41, 54.97 8.62 ve 28.64 7.35; EAA_{doku}/EAA_{serum} ise 3.07, 2.77, 2.46 ve 1.28 bulunmuştur.

Sonuç olarak danofloksasin'in karaciğer, akciğer, böbrek ve kas dokularında yeterli bakterisid yoğunluğa ulaşması nedeniyle buraya yerleşen duyarlı bakterilerden ileri gelen infeksiyonların sağaltımında kullanılabilmesi kanısına varıldı.

Giriş

Danofloksasin sadece hayvanlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş florokinolon türevi yeni bir antibakteriyel ilaçtır. Florokinolon türevi antibakteriyel ilaçlar doğal olmayan sentetik moleküllü bileşiklerdir. Etki yerleri esansiyel hücre için enzimi olan DNA jiraz (topoizomera II)'dir; bu enzime bağlanmaları ve görevini engellemeleri sonucunda bakteri DNA'sının sentezi ve kalıbının çıkarılmasını önlerler (6, 14, 17). Bu grup ilaçlar belirtilen etki mekanizmaları ile başta gram negatif bakteriler ve mikoplazmalar ile bazı önemli gram pozitif patojenlere karşı geniş bir antibakteriyel spektrum gösterirler (4, 15).

Danofloksasin yeni bir ilaç olması nedeniyle henüz etraflı bir şekilde araştırılmamıştır. Bugün için danofloksasin buzağı, dana ve düve gibi genç damızlıklarda, besi sığırları ve kuru dönemdeki ineklerde Pasteurella hemolytica ve P. multocida'dan ileri gelen solunum yolu hastalıkları (nakil hastalığı ve pnömoni), Escherichia coli ve Salmonella türlerinin sebep oldukları barsak hastalıklarının sağaltımında ve etlik civciv-piliç ve yarkalarda E. coli tarafından oluşturulan E. coli-solunum yolu hastalığı (hava kesesi iltihabı), koliseptisemisi veya E. coli ile birlikte Mikoplazma türlerinin sebep olduğu solunum yolları hastalığı (komplike CRD) ile yetiştirme döneminin ilk haftasında Mycoplasma gallisepticum ile infekte olan hayvanlardaki kronik solunum yolu hastalığında (CRD) kullanılır (9, 13). Görüldüğü gibi daha çok solunum yolu hastalıklarında kullanılması tavsiye edilen danofloksasin'in diğer doku ve organ hastalıklarında kullanıldığı takdirde sağaltımdan beklenen ölçüde sonucun alınıp alınmayacağına ilişkin bulgular, yapılan literatür taramalarında elde edilememiştir. Danofloksasin'in akciğer dokusu, bronş mukozası, bronş ve nazal sekresyonlarına olan dağılımı ve burada ilacın solunum yollarında patojen olan mikroorganizmalara karşı minimum inhibitör yoğunluğun üzerinde kalma süreleri belirlenmesine rağmen böbrek, karaciğer ve kas dokusundaki farmakokinetik parametrelerine ilişkin bir bulguya rastlanamamıştır. Bu nedenle bu çalışmada danof-

loksasin'in farelerde akciğerin yanı sıra kan, böbrek, karaciğer ve kas dokusundaki bazı farmakokinetik parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma 1.6.1995 ile 3.9.1995 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Deney hayvanları ve ilaç uygulamaları: Bu çalışmada 5 aylık, ağırlıkları 35-40 g arasında değişen toplam 84 adet sağlıklı erkek, beyaz fare kullanıldı. Bunlar rastgele seçilerek her grupta 42 adet olacak şekilde 2 gruba bölündü. İlaç verilmeden 2 gün önce farelere su ve yem uygulaması kesildi. Danofloksasin enjektör yardımıyla 1'inci gruba 5 mg/kg, 2'inci gruba 10 mg/kg canlı ağırlık hesabına göre ağızdan bir defada verildi.

İlaç ve diğer kimyasal maddeler: Danofloksasin kaynağı olarak kullanılan Advocin Soluble Powder ve danofloksasin teknik standardı, Pfizer İlaçlar A.Ş.'den sağlandı. Bakteri kültürü olarak Refik saydam Hıfzıssıhha Merkezi Enstitüsü'nden alınan Escherichia coli ATCC 25922 kullanıldı. Bunun haricinde kullanılan agar ve diğer kimyasal maddeler ya satın alınarak ya da Anabilim Dalının imkanlarından sağlandı.

Çalışma aşamaları: İlaç uygulamasını takiben 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 ve 24'üncü saatlerde her gruptan 6'şar adet fare kesilerek kan, akciğer, böbrek, karaciğer ve kas dokuları alınmıştır. Kan örnekleri santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Dokular ise bire bir (1:1) oranında fosfat buffer çözeltisiyle (pH=7.2) homojenize edilip +4 C'de 2 saat maserasyona bırakıldı, daha sonra santrifüj edilerek üstteki sıvı alındı ve analize kadar -18 C'lik derin dondurucuda saklandı (12).

Analiz yöntemi: Serum ve organlardaki danofloksasin yoğunluğu mikrobiyolojik agar jel difüzyon metoduyla belirlendi (3, 5). Bunun

Tablo 1. Farelere bir defada 5 mg/kg dozda ağızdan verilen danofloksasin'in ortalama serum ve doku yoğunlukları (' g/ml veya ' g/g).

Table 1. Mean serum and tissue concentrations of danofloxacin in mice following single oral dose of 5 mg/kg (' g/ml or ' g/g).

Saat	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
1/2	0.68±0.33 (0.35-1.0)*	2.1±0.5 (1.55-2.6)	0.7±0.3 (0.4-1.05)	1.4±0.41 (1.0-1.85)	0.55±0.29 (0.35-0.8)
1	1.02±0.39 (0.7-1.45)	3.93±0.45 (3.5-4.2)	3.06±0.4 (2.6-3.5)	2.78±0.4 (2.4-3.1)	1.67±0.43 (1.2-2.05)
2	1.32±0.38 (1.0-1.75)	4.32±0.34 (4.05-4.7)	4.0±0.55 (3.4-4.4)	2.86±0.42 (2.5-3.3)	1.88±0.39 (1.5-2.35)
4	0.85±0.3 (0.55-1.15)	3.09±0.26 (2.85-3.5)	2.62±0.38 (2.25-3.0)	2.08±0.26 (1.85-2.4)	1.1±0.37 (0.7-1.45)
8	0.51±0.24 (0.3-0.8)	2.55±0.41 (2.1-2.85)	1.55±0.43 (1.2-1.95)	1.46±0.29 (1.2-1.85)	0.73±0.22 (0.6-1.05)
12	0.29±0.12 (0.15-0.4)	1.36±0.32 (1.05-1.7)	0.88±0.34 (0.5-1.1)	0.83±0.39 (0.45-1.25)	0.41±0.21 (0.2-0.65)
24	0.01±0.03 (0.0-0.05)	0.05±0.04 (0.0-0.1)	0.02±0.04 (0.0-0.07)	0.04±0.03 (0.01-0.08)	0.01±0.03 (0.0-0.04)

* Alt ve üst değerleri

* Minimum and maximum levels

için bir gece önceden Mueller-Hinton buyyonda üretilen *E. coli* ATCC 25922 suşu test mikroorganizması kullanıldı. Belli hacimdeki kan serumu ve doku ekstraktı örneklerinin, selektif bir besi yerinde homojen bir yoğunluk (ml'de 10^4) halinde bulunan test mikroorganizmasına yönelik inhibitör etkinliği ilaç yoğunluğunun saptanmasında ölçüt olarak kullanıldı. Böylece bireysel olarak her bir kan serumu ve doku ekstraktı için ölçülen inhibisyon alanı çapları, aynı koşullarda antibakteriyel ilaç standartları kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrilerine uygulanmak suretiyle serum ve doku ilaç yoğunluğu yarıncel olarak belirlendi.

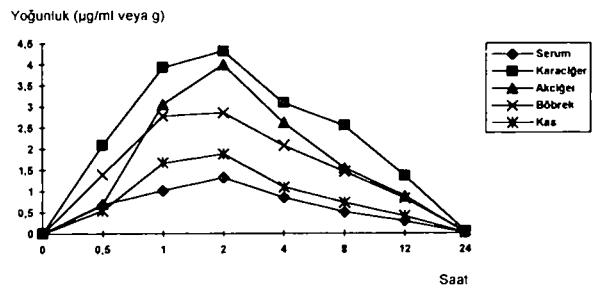
Farmakokinetik hesaplamalar: Maksimum yoğunluk (C_{maks}) ile maksimum yoğunluğa ulaşmak için geçen süre (T_{maks}) gözleme dayalı, eğrinin altındaki alan (EAA) trapezoid kuralı, yarı ömür ($t_{1/2}$) 0.693/k ve doku dağılımı ise EAA_{doku}/EAA_{serum} formülünden yararlanılarak hesaplandı (16).

Bulgular

5 mg/kg dozunda ağızdan tek bir uygula-

mayla bir defada verilen danofloksasin'in belirli saatlerde elde edilen serum ve doku yoğunlukları Tablo 1'de verilmiştir.

Serum ve dokularda ölçülen danofloksasin yoğunluğunun zamana bağlı olarak gösterdiği eğim Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Farelere bir defada 5 mg/kg dozda ağızdan verilen danofloksasin'in serum ve doku yoğunlukları-zaman eğrileri

Figure 1. Serum and tissue concentration versus time curves of danofloxacin in mice following single oral dose of 5 mg/kg

Tablo 2. Farelere bir defada 5 mg/kg dozda ağızdan verilen danofloksasin'in serum ve dokularda ölçülen çeşitli farmakokinetik parametreleri.

Table 2. Various pharmacokinetic parameters of danofloxacin measured in serum and tissue of mice following single oral dose of 5 mg/kg.

Parametre	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
C_{max} (μ g/ml veya g)	1.32 \pm 0.38	4.32 \pm 0.34	4.0 \pm 0.55	2.86 \pm 0.42	1.88 \pm 0.39
T_{max} (saat)	2	2	2	2	2
$t_{1/2}$ (saat)	3.15 \pm 0.58	4.07 \pm 0.53	3.3 \pm 0.38	4.33 \pm 0.29	2.66 \pm 0.6
EAA(μ g saat/ml veya g)	10.27 \pm 4.03	41.3 \pm 6.32	30.07 \pm 7.09	26.19 \pm 6.37	14.17 \pm 4.9
Doku dağılımı	-	4.02 ¹	2.93 ²	2.52 ³	1.38 ⁴

1. EAA_{karaciğer}/EAA_{serum}
2. EAA_{akciğer}/EAA_{serum}
3. EAA_{böbrek}/EAA_{serum}
4. EAA_{kas}/EAA_{serum}

1. AUC_{liver}/AUC_{serum}
2. AUC_{lung}/AUC_{serum}
3. AUC_{kidney}/AUC_{serum}
4. AUC_{muscle}/AUC_{serum}

Buna göre ölçülen serum ve dokulardaki maksimum danofloksasin yoğunluğu, bu yoğunluğa ulaşmak için geçen süre, atılma yarı ömrü, eğrinin altındaki alan ve doku dağılımları ise Tablo 2'de verilmiştir.

10 mg/kg dozunda ağızdan tek bir uygulama ile bir defada verilen danofloksasin'in belirli saatlerde elde edilen serum ve doku yoğunlukları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Farelere bir defada 10 mg/kg dozda ağızdan verilen danofloksasin'in ortalama serum ve doku yoğunlukları (μ g/ml veya g).

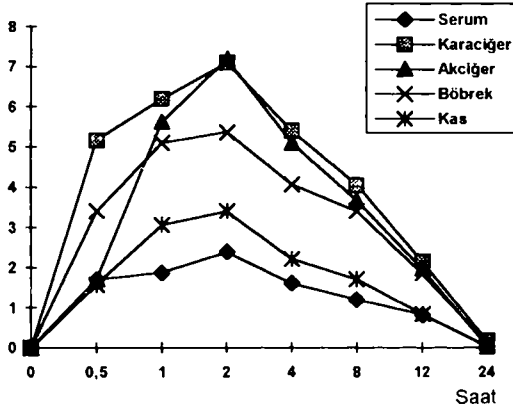
Table 3. Mean serum and tissue concentrations of danofloxacin in mice following single oral dose of 10 mg/kg (μ g/ml or g).

Saat	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
1/2	1.7 \pm 0.4 (1.25-2.0)*	5.17 \pm 0.4 (4.75-5.5)	1.7 \pm 0.46 (1.2-2.05)	3.4 \pm 0.4 (3.0-3.85)	1.57 \pm 0.44 (1.1-1.95)
1	1.87 \pm 0.43 (1.4-2.15)	6.2 \pm 0.55 (5.5-6.65)	5.63 \pm 0.49 (5.1-6.05)	5.1 \pm 0.55 (4.5-5.6)	3.06 \pm 0.42 (2.6-3.45)
2	2.38 \pm 0.39 (2.1-2.85)	7.1 \pm 0.55 (6.65-7.8)	7.19 \pm 0.61 (6.5-7.6)	5.37 \pm 0.42 (4.95-5.8)	3.4 \pm 0.4 (3.0-3.85)
4	1.6 \pm 0.4 (1.2-2.0)	5.4 \pm 0.65 (4.6-5.85)	5.1 \pm 0.5 (4.6-5.6)	4.07 \pm 0.48 (3.6-4.5)	2.21 \pm 0.32 (1.95-2.6)
8	1.19 \pm 0.3 (0.9-1.5)	4.05 \pm 0.38 (3.65-4.4)	3.66 \pm 0.51 (3.05-4.0)	3.4 \pm 0.4 (3.0-3.8)	1.7 \pm 0.43 (1.2-2.05)
12	0.82 \pm 0.23 (0.6-1.05)	2.14 \pm 0.3 (1.85-2.45)	1.96 \pm 0.39 (1.55-2.35)	1.84 \pm 0.49 (1.3-2.2)	0.83 \pm 0.42 (0.4-1.25)
24	0.03 \pm 0.25 (0.01-0.06)	0.17 \pm 0.1 (0.06-0.25)	0.04 \pm 0.04 (0.01-0.1)	0.12 \pm 0.07 (0.07-0.2)	0.03 \pm 0.03 (0.01-0.07)

* Tablo 1'in aynı
* Same as Table 1

Serum ve dokularda ölçülen danofloksasin yoğunluğunun zamana bağlı olarak gösterdiği eğim ise Şekil 2'de gösterilmiştir.

Yoğunluk ($\mu\text{g/ml}$ veya $\mu\text{g/g}$)



Şekil 2. Farelere bir defada 10 mg/kg dozda ağızdan verilen danofloksasin'in serum ve doku yoğunlukları-zaman eğrileri.

Figure 2. Serum and tissue concentration versus time curves of danofloxacin in mice following single oral dose of 10 mg/kg.

Buna göre ölçülen serum ve dokulardaki maksimum danofloksasin yoğunluğu, bu yoğunluğa ulaşmak için geçen süre, atılma yarı ömrü, eğrinin altındaki alan ve doku dağılımları ise Tablo 4'de verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, farelere ağız yoluyla farklı iki doz halinde verilen danofloksasin'in kolay ve hızlı bir şekilde emildiği saptanmıştır. Serum ve dokularda maksimum ilaç yoğunluğuna, ilaç uygulamasından 2 saat sonra ulaşıldığı gözlenmiştir. Pratikte beklenen maksimum serum ve doku yoğunluklarını tek dozda elde edebilmek için danofloksasin'in ağız yoluyla tavsiye edilen 5 mg/kg'lık dozunun yanı sıra, başka bir

gruba 10 mg/kg'lık farklı bir doz uygulaması yapılmış ve dolayısıyla karşılaştırma yapma olanağı sağlanmıştır.

Danofloksasin emildikten sonra bütün organlara iyi dağılmış ve en yüksek dağılım karaciğer, akciğer ve böbrekte olmuştur. Kas dokusunda ise daha düşük düzeylerde dağılıma uğramıştır.

Raemdonck ve ark. (11), yaptıkları bir çalışmada danofloksasin'i etlik piliçlere bir defada ağızdan vermişlerdir. Bunun sonucunda danofloksasin'in yarı-ömrünün plazmada 2.6 saat ve akciğerde 4.4 saat, maksimum yoğunluğa ulaşmak için geçen zamanın (T_{maks}) plazmada 4 saat ve akciğerde 2 saat, maksimum yoğunluğun (C_{maks}) plazmada 0.66 g/ml ve akciğerde 1.55 g/g, eğri altındaki alanın (EAA) plazmada 4.98 g saat/ml ve akciğerde 15.34 g saat/g ve doku dağılımının ise 3.08 olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada bulunan sonuçlarla karşılaştırıldığında serumdaki atılma yarı ömrünün her iki farklı doz grubundan daha düşük olduğu görülmektedir. Akciğerdeki atılma yarı ömrü ise 10 mg/kg'lık doz grubunda önemli bir farklılık göstermezken 5 mg/kg'lık doz grubunda önemli bir fark gösterdi. C_{maks} ve EAA'lar yönünden bakıldığında ise yapılan çalışmada da değerlerin daha yüksek olduğu ancak doku dağılımı yönünden karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunduğu saptanmıştır.

Giles ve ark. (8) sığırlarda yaptıkları bir araştırmada sığırlara kas içi yolla 1.25 mg/kg dozunda danofloksasin verilmiş ve plazmada danofloksasin'in C_{maks} 'u 0.35 g/ml, T_{maks} 'u 1.0 saat ve EAA'ı 2.0 g saat/ml, akciğerde ise aynı değerlerin sırasıyla 1.44, 1.0 ve 7.4 olduğu belirlenmiştir. Böylece $EAA_{akciğer}/EAA_{plazma}$

Tablo 4. Farelere bir defada 10 mg/kg dozda ağızdan verilen danofloksasin'in serum ve dokularda ölçülen çeşitli farmakokinetik parametreleri.

Tablo 4. Various pharmacokinetic parameters of danofloxacin measured in serum and tissue of mice following single oral dose of 10 mg/kg.

Parametre	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$ veya g)	2.38±0.39	7.1±0.55	7.19±0.61	5.37±0.42	3.4±0.4
T_{max} (saat)	2	2	2	2	2
$t_{1/2}$ (saat)	3.5±0.72	4.95±0.6	4.07±0.49	5.02±0.54	3.3±0.74
EAA(μg saat/ml veya g)	22.32±6.85	68.56±7.91	61.89±8.41	54.97±8.62	28.64±7.35
Doku dağılımı	-	3.07 ¹	2.77 ²	2.46 ³	1.28 ⁴

1, 2, 3 ve 4 Tablo 2'in aynı
1, 2, 3 and 4 same as Table 2

oranı 3.7 olmuştur. Akut pnömoni hastalığına doğal olarak yakalanmış sığırlarda yapılan bir çalışmada ise (1) aynı yol ve dozda verilen danofloksasin'in akciğerin iki ayrı bölgesindeki (kranioventral ve kaudodorsal bölge) yoğunluğu ölçülmüştür. Akciğerin kaudodorsal bölgesindeki danofloksasin yoğunluğu kranioventral bölgedeki yoğunluktan çok az derecede yüksek olmasına karşılık hemen hemen benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca $EAA_{akciğer}/EAA_{plazma}$ oranı da 3.6 olarak bulunmakla bir önceki çalışmaya uygunluk göstermiştir. Sığırlarda danofloksasin'in solunum yolları dokuları ve sekresyonlarına penetrasyon yeteneğini gösteren başka bir çalışmada (7) 1.25 mg/kg dozundaki ilaç damar içi verilmiş ve doku ve sekresyonlardaki danofloksasin'in eğri altındaki alanlarının plazmadakine oranları akciğer dokusu için 5, bronş mukozası için 3, bronş sekresyonları için 0.85 ve nazal sekresyon için 0.42 olduğu tesbit edilmiştir.

Danofloksasin ile şimdiye kadar yapılmış çok az sayıdaki çalışmanın sonuçları arasında genellikle önemli farklar bulunmamakla beraber bazan ortaya çıkan farklılıkların nedeni danofloksasin'in dokulara dağılım oranının ortamın pH değerine göre önemli derecede değişmesindedir. pH'nın 7.4 olduğu durumlarda genellikle en az oranda iyonize olduğundan (veya lipofilik durumda kaldığından) çok yönlü dağılıma en elverişli durumda olur. Ayrıca amfoter nitelikli olduğundan pH'nın gerek daha asidik ve gerekse daha bazik olduğu ortamlarda birikir. Diğer bir anlatımla böyle ortamlar danofloksasin için bir çeşit iyon tuzağı oluşturur (10).

Danofloksasin'in önerilen dozlarda uygulandığı kanatlıların yenilebilir dokularındaki kalıntılar yüksek basınçlı likit kromatografi teknikleriyle belirlenmiştir. Bu çalışmalarda da ilacın en yüksek kalıntı yoğunluğuna karaciğerde rastlandığı, buna rağmen kanatlılarda danofloksasin'in karaciğerden mobilizasyon hızının yüksek olduğu ve bu nedenle sağaltım takip eden 72 saat içerisinde kalıntı düzeyinin 1 ppb'nin altına düştüğü saptanmıştır. Bu güvenlik sınırları içinde kesimden önce 3 günlük bir ara verme dönemi günümüz broyler yetiştiriciliği için, diğer ilaçların sahip olduğu kalıntı özellikleri de dikkate alınarak danofloksasin lehine uygun ve uygulanabilir bir süre olarak değerlendirilmektedir (2).

Ağızdan 5 mg/kg'lık dozda uygulandığında danofloksasin'in mide barsak kanalından hızla emilerek kan dolaşımına ve oradan da kolayca dokulara geçtiği tesbit edilmiştir. Bu yoğunluklarda dokulara geçen danofloksasin'in

kısa süre içerisinde bir çok gram negatif ve pozitif mikroorganizmalar ile mikoplazmalara karşı bakterisid yoğunluğa ulaşabileceği ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, çalışmadan elde edilen verilere göre, danofloksasin'in diğer florokinolon türevi antibakteriyel ilaçlar gibi geniş bir dağılım hacmine sahip olduğu söylenebilir. Ayrıca yalnız akciğer dokusunda değil aynı zamanda karaciğer, böbrek ve kas dokusunda da yeterli bakterisid yoğunluğa ulaşması ve tek dozda ilaç kullanıldığında bile etkili kan ve doku yoğunluğunu koruması nedeniyle buraya yerleşen duyarlı bakterilerden ileri gelen infeksiyonların sağaltımında da kullanılabilirliği kanısına bu araştırma verileriyle varılmıştır. Ancak bu değerlendirmenin başka araştırmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. **Apley, M.D. and Upson, D.W.** (1993): *Lung tissue concentrations and plasma pharmacokinetics of danofloxacin in calves with acute pneumonia.* Am J Vet Res, 54:937-943.
2. **Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö. ve İzgür, M.** (1994): *Kanatlı Hayvan Hastalıkları.* Medisan Yayın Serisi No:14, 2. baskı, Ankara.
3. **Barry, A.L. and Fuchs, P.C.** (1993). *Selection of a fluoroquinolone-class disc for susceptibility tests.* Amer J Med 94 (Suppl 3A):17S-22S.
4. **Du Pont, H.L.** (1991): *Use of quinolones in the treatment of gastrointestinal infections.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 10:325-329.
5. **Ellerbroek, L.** (1991). *Zum mikrobiologischen Nachweis der chinolon carbonsaeure-derivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin.* Fleischwirtsch, 71:187-189.
6. **Fernandes, P.B.** (1988). *Mode of action and in vitro and in vivo activities of the fluoroquinolones.* J Clin Pharmacol. 28:156-168.
7. **Friis, C.** (1993). *Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions.* Am J Vet Res, 54:1122-1127.
8. **Giles, C.J., Magonigle, R.A., Grimshaw, W.T.R., Tanner, A.C., Risk, J.F., Lynch, M.J. and Rise, J.R.** (1991). *Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle.* J Vet Pharmacol Therap. 14:400-410.
9. **Hooper, C.D. and Wolfson, S.J.** (1991). *Fluoroquinolone antimicrobial agents.* N Eng J Med, 324:384-394.
10. **Neuman, M.** (1988). *Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones.* Clin Pharmacokinetics, 14:96-121.
11. **Raemdonck, D.L., Davidson, J.N., Perez-Martinez, J., Ter Hune, T.N. and Rolling, S.T.** (1992). *Pharmacokinetics of danofloxacin administered orally to broilers.* Pfizer Scientific Symposium on Advocin.
12. **Scheer, M.** (1987). *Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril.* Vet Med Rev, 59:104-118.

13. **Şanlı, Y. ve Kaya, S.** (1994). *Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı*. Medisan Yayınevi, Yayın No:16, Ankara.
14. **Şanlı, Y. ve Kaya, S.** (1994). *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıım Seçenekleri*. Medisan Yayınevi, Yayın No:15, Ankara.
15. **Tanner, A.C.** (1992). *The in vitro antimicrobial activity of danofloxacin, a new fluoroquinolone for use in veterinary medicine*. Pfizer Scientific Symposium on Advocin.
16. **Wagner, J.** (1975). *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetic*. Printed in the United States of America by the Hamilton Press, Inc. Hamilton, Illinois 62341.
17. **Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G., Mac Donald, K.H., Budsberg, S.C. and Rosser, E.J.** (1990). *Serum and tissue cage fluid concentraions of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs*. Am J Vet Res, 51:896-900.

NOT: Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkılarını esirgemen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalına teşekkür ederiz.