

ETLİK PİLİÇLERDE ENROFLOKSASİNİN FARMAKOKİNETİĞİ VE MANGANLA ENROFLOKSASİN ARASINDA EMİLME YÖNÜNDE ETKİLEŞME

Sezai KAYA*
Ender YARSAN***

Emine BAYDAN**

Ali BİLGİLİ**
Yaşar ŞEKER****

Pharmacokinetics of Enrofloxacin in Broiler chickens and Interaction Between Enrofloxacin and Manganese with Respect to Absorbtion from Gut

Özet: Bu çalışmanın amacı etlik piliçlere ağızdan ve damar içi (Dİ) yolla tek dozda 10 mg/kg miktarda verilen enrofloksasinin farmakokinetikini belirlemek ve mangan içeren yemle birlikte verildiğinde aralarında farmakokinetik etkileşme olup-olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmada 30 günlük 18 etlik piliç kullanıldı; piliçler 3 gruba (Grup 1, 2 ve 3) ayrıldı. Grup 1 ve 2'deki hayvanlara kontrol yemi ve Grup 3'deki hayvanlara 250 mg/kg mangan içeren yem verildi. İlaç Grup 1'deki hayvanlara Dİ ve diğerlerine ağızdan sonda yardımıyla doğrudan kursak içi olarak uygulandı. İlaç verilmesini takiben 0.08-24 saat arasında değişik zamanlarda, sıratlı tüplere kan alındı; toplanan kanların santrifüjle plazması ayrıldı ve analiz edilene kadar derin dondurucuda (-18°C) saklandı. Plazmada ilaç düzeyi mikrobiyolojik yöntemle belirlendi.

Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi 2-bölmeli dışa açık modeli gösterdi. Özellikle dağılım ve atılma yarı-ömrü ve eğrinin altındaki alan (EAA) olmak üzere, Dİ ve ağızdan verildikten sonra bazı farmakokinetik değişkenler yönünden aralarında önemli farkın bulunduğu belirlendi. Dİ yolla ve ağızdan verildikten sonra enrofloksasinin plazmada, sırasıyla, dağılım yarı-ömrü 0.237 0.029 ve 2.091 0.705 saat; atılma yarı-ömrü 6.079 0.056 ve 14.82 4.67 saat; EAA 46.26 2.56 ve 18.395 2.22 g.saat/ml olarak hesaplandı. Plazmada doruk değere ulaşma süresi 60 dakika (dk) ve doruk plazma ilaç değeri de 1.81 0.89 g/ml olarak belirlendi. IV ve ağızdan verilmeyi takiben ilaç yoğunluğu yaklaşık 8 ve 18 saat süreyle plazmada 0.5 g/ml'nin üzerinde kalmıştır.

Mangan içeren yem yiyen hayvanlara ilaç verildiğinde, ilacın sindirim kanalından emilmesi ve böylece farmakokinetiği önemli ölçüde değişti. Örneğin, Grup 2 ve 3'de bulunan hayvanlarda, mangansız ve manganlı yem verilme durumunda ilacın plazmada, sırasıyla, dağılım yarı-ömrü 2.091 0.705 ve 3.970 1.402 saat; atılma yarı-ömrü 14.82 4.67 ve 26.38 11.64 saat; sindirim kanalından emilme yarı-ömrü 0.511 0.192 ve 0.972 0.876 saat; EAA 18.395 2.220 ve 26.91 7.97 g.saat/ml; ortalama kalış süresi 21.44 10.51 ve 36.17 13.88 saat; biyoyararlanım %41.08 2.97 ve %60.48 8.87 olarak gerçekleşti.

Çalışmada elde edilen sonuçlar enrofloksasinin sindirim kanalından emilme oranının düşük olduğunu ama manganlı yemle birlikte verildiğinde emilme oranının yükseldiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Enrofloksasin, Mangan, Etlik piliç, Farmakokinetik.

* Prof. Dr., Ankara Üniv Vet Fak Farmakol Toksikol Anabilim Dalı, Ankara.
** Doç. Dr., Ankara Üniv Vet Fak Farmakol Toksikol Anabilim Dalı, Ankara.
*** Araş. Gör. Dr., Ankara Üniv Vet Fak Farmakol Toksikol Anabilim Dalı, Ankara.
**** Harran Üniv Vet Fak İç Hast Anabilim Dalı, Urfa.

Summary: *The purpose of this study was to determine the pharmacokinetic properties of enrofloxacin in broiler chickens after single intravenous (IV) and orally administered at the dose level of 10 mg/kg body weight (bw) and to find out if pharmacokinetic interactions between enrofloxacin and manganese containing feed. In this study, 18 chicken, 30 days-old, were selected as randomly and were divided into 3 groups (as Group 1, 2 and 3). Groups 1 and 2 fed with control feed and Group 3 fed with feed containing 250 mg/kg manganese. Chickens were accustomed environment and feeding condition for a week. Enrofloxacin was given to Group 1 by IV (right v. cutenea ulnaris) and Groups 2 and 3 were given orally, directly into the crop, via a plastic tube attached to a syringe. Food and water were given ad libitum.*

Following IV and oral administration, blood samples were taken from left v. cutenea ulnaris of each chicken of groups and collected with citrated syringes through a canula at 0.08 to 24 hours after administration of the drug. Plasma was separated by centrifugation and analysed by agar gell diffusion method.

Plasma drug concentration-time profile was characteristics of a 2-compartment open model. Statistically, significant differences between IV and orally administration were found at the following pharmacokinetic variables: half-lives of distribution and elimination phase, mean residence time and area under the curve (AUC).

The distribution half-lives of enrofloxacin for plasma were 0.237 0.029 and 2.091 0.705 hours, respectively, IV and orally. The elimination half-lives of enrofloxacin for plasma were 6.079 0.056 and 14.82 4.67 hours, respectively, IV and orally. After orally single administration, enrofloxacin was absorbed slowly from gastrointestinal tract. Time to reach maximal plasma drug concentration was 60 minutes and maximal plasma concentration was 1.81 0.89 g/ml. AUC in chickens were 46.26 2.56 and 18.395 2.22 g.hour/ml, respectively, IV and orally. A concentration exceeding 0.5 g/ml persisted for about 18 and 8 hours, respectively, IV and oral administration.

The absorption of enrofloxacin from the gut was effected significantly by manganese containing feed. For example, in Group 2 and 3, the distribution half-lives were 2.091 0.705 and 3.970 1.402 hours; the elimination half-lives were 14.82 4.67 and 26.38 11.64 hours; the absorption half-lives from gastrointestinal tract were 0.511 0.192 and 0.972 0.876 hours; AUC were 18.395 2.220 and 26.91 7.97 g.hour/ml; mean residence times were 21.44 10.51 and 36.17 13.88 hours; bioavailability were 41.08 2.97 and 60.48 8.87 per cent, respectively, without manganese and with manganese feed, given orally.

It is concluded that oral bioavailability of enrofloxacin was below but feed containing manganese will be able to increase the absorption rate of the drug from the gut and to overcome this situation.

Keywords: Enrofloxacin, Manganese, Broilers, Pharmacokinetic.

Giriş

Florokinolon türevi bir ilaç olan enrofloksasin [1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-(4-etil-1-piperazinil)-3-kuinolin karboksilik asit], başta kanatlılar olmak üzere, evcil hayvanlarda geniş şekilde kullanılmaktadır (1, 2, 8). Ağızdan verildiğinde sindirim kanalından ve parenteral uygulama yollarından iyi emilmesi

(18, 22), eklem sıvısı ve prostat da dahil, tüm vücut kesimlerine çok iyi nüfuz etmesi (11, 12), Gram (+) ve (-) bakterileri kucaklayan geniş bir etki spektrumunun bulunması (13, 14), diğer ilaçlara dirençli bakterilere karşı da etkili olması (3, 14) ve hastaların tahammülünün son derece iyi olması (11) gibi önemli üstünlükleri olan bir ilaçtır.

Enrofloksasinin etkisi bakterilerde *DNA jirazin* etkinliğini engellemesiyle ilgilidir (6). Enrofloksasin de dahil, florokinolonlar hayvanlarda mikoplazmalar ve koliform bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında bugün en çok kullanılan ilaçlar arasındadırlar, etkileri hızlı şekilde gelişir (18, 19). Bu sebeple de geniş ölçüde kabul görürler.

İnsanlarda, antasitlerle birlikte veya onlardan sonra verildiklerinde, başta siprofloksasin olmak üzere, florokinolonların, sindirim kanalında özellikle iki değerli mineral maddelerle kelat bileşikler oluşturdukları ve böylece biyoyararlanımlarının azaldığı bilinmektedir (9, 10, 15, 16, 18, 19). Veteriner hekimlikte, özellikle etlik piliçlerde olmak üzere, kanatlarda mineral madde içeren yem katkı maddeleri, yemlere katılarak sürekli şekilde ve geniş biçimde kullanılmaktadır (17). İşte bundan hareketle, kanatlara yem içinde sürekli halde mineral maddeler verilirken, florokinolon antibiyotiklerin kullanılması durumunda, aralarında, insanlardakine benzer şekilde, etkileşme olabileceği sanılmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak yapılmış çalışmaların sayısı (7) son derece sınırlıdır.

Bu çalışmada etlik piliçlere ağızdan ve Dİ yolla tek doz olarak uygulanan enrofloksasinin bazı önemli farmakokinetik değişkenlerinin ortaya konulması ve enrofloksasinle iki değerli mineral maddeler arasında emilme seviyesinde etkileşme olup-olmadığı hususunda bir model oluşturmak için, mangan içeren yem verilen hayvanlarda, ilaç da uygulanması durumunda, yine bezeri değişkenler yönünden değişiklik bulunup-bulunmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvanlar: Çalışma 18 adet 30 günlük Ross PM-3 ırkı etlik piliçte gerçekleştirildi. Hayvanlar Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneme ve Araştırma Çiftliğinden sağlandı. Piliçler oda ısısında (20 °C) ve %50-65 nisbi rutubetli kümeste tutuldu. Uygulamaya geçilmeden önce piliçlerin 1 hafta süreyle ortama alışmaları sağlandı. Herhangi bir aç veya susuz bırakma rejimi uygulanmaksızın, hayvanlara yem ve su serbestçe verildi.

Metot: Piliçler 6 hayvanlık 3 gruba (Grup 1, 2 ve 3) ayrıldı. Enrofloksasin (enrofloksasin teknik standardı) çözeltisi damıtık suyla 40 mg/ml olacak şekilde hazırlandı. Dİ yolla verilecek ilaç çözeltisinin hacmi 0.5 ml ve ağızdan verilecek olan 1 ml olacak şekilde ayarlandı. Tüm gruplarda ilaç uygulaması, verilme yolu dikkate alınmaksızın, 10 mg/kg dozda, saat 08.00-08.30 arasında gerçekleştirildi.

Grup 1'deki hayvanlara sağ kanat altı venasından (*v. cutenea ulnaris*) tek uygulama yapıldı; ilacın verilmesini takiben 5, 15, 30 ve 60 dk, 2, 4, 6, 8, 12, 18 ve 24'ncü saatlerde sol kanat altı venasından 0.5-1 ml kan alındı; kan sitratlı (suda %10 sodyum sitrat çözeltisinden 0.01 ml/ml kan olacak şekilde) tüplere doğrudan alındı ve plazmalar ayrılmalarını takiben analiz edile-ne kadar -18°C'de saklandı.

Grup 2'deki hayvanlara ağızdan tek sefer enrofloksasin verildi; uygulama ince bir plastik sonda ile bağlantılı injektör yardımıyla doğrudan kursağa verilerek yapıldı. Uygulamayı takiben 15'nci dk'dan başlayarak, kan örneklerinin toplanması ve işlenmesi Grup 1'dekine benzer şekilde gerçekleştirildi.

Grup 3'deki hayvanlardaki uygulama, bunların yemine 250 mg/kg miktarda mangan (Mangan klörür, Merck 5927) katılması dışında, Grup 2'deki gibi gerçekleştirildi.

Analitik çalışmalar: Araştırmada enrofloksasinin tavukların plazma ve doku örneklerindeki düzeylerini belirlemek için test mikroorganizması olarak, koloni sayısı 10^8 - 10^9 /ml olacak şekilde ayarlanan, *E. coli* suşu (ATCC 25922), besi yerleri olarak antibiyotik assay medium 1 (Seed agar, Himedia-M003), antibiyotik assay medium 2 (Base agar, Himedia-M005) ve kültür ortamı olarak da Mueller-Hinton broth agar (Himedia-M391) kullanılan mikrobiyolojik disk difüzyon yönteminden yararlanıldı (5) Yöntemin duyarlılık sınırı enrofloksasin için pH 8'de $0.0025 \cdot g/10^6$ l'dir.

Plazma örneklerinin hazırlanmasında Anadon, A. ve ark. (1) tarafından bildirilen yöntemden yararlanıldı. Buna göre, kan 10 dk süreyle 3000 devir/dk hızda santrifüj edildi ve analiz edilene kadar, yukarıda belirtildiği gibi, derin dondurucuda saklandı. Ayrılan plazmadan 100 µl miktarda alınarak doğrudan besiyerine ekildi. Bir gece süreyle (15 saat dolayında) 37°'ye ayarlı etüvde tutuldu. Bu sürenin sonunda oluşan zonlar kumpasla ölçüldü; sonuçlar daha önce hazırlanan standart eğri ile karşılaştırılarak µg/ml olarak değerlendirildi.

Farmakokinetik hesaplamalar: Zamana göre plazmada enrofloksasin yoğunluğunun incelenmesi 2-bölmeli açık modele göre yapıldı. Farmakokinetik değişkenlerden *matematik katsayılar* (A_1 , A_2 , A_3), *ortalama kalış süresi* (MRT), *plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi* (α -dönemi), *plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi* (β -dönemi), *emilmeli verilmede merkezi bölme birinci derece emil-*

me hız sabitesi (k_a), α -dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β -dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) PK CAL C; merkezi bölmenin dağılım hacmi (V_1), merkezi bölmeden çevresel bölmeğe geçiş hızı sabitesi (k_{12}), çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçiş hızı sabitesi (k_{21}), merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hızı sabitesi (k_{10}) klirens (Cl), alana göre dağılım hacmi (Vd_{alan}), kararlı durumda dağılım hacmi (Vd_{ss}) eğrinin altında kalan alan (EAA) Wagner, G.C. (21) tarafından bildirilen standart eşitlikleri esas alan, GW-BASIC 2.02 isimli bilgisayar programlarına; istatistiki hesaplamalar *Minitab Release 6.1.1.*'e ve farmakokinetik değişkenler arasındaki önemlilik *Mann-Whitney U testine* göre yapıldı; $p < 0.05$ farklılık önemli olarak değerlendirildi.

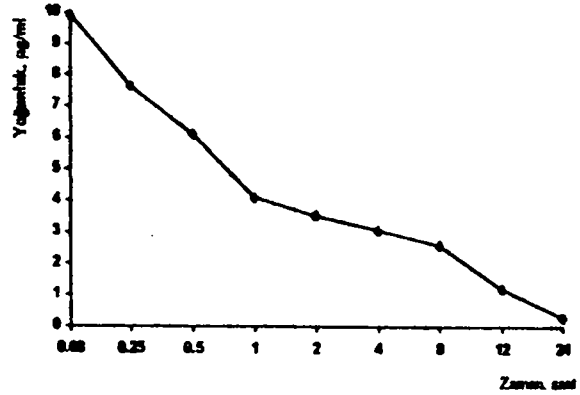
Enrofloksasinin ağızdan ve Dİ yolla verilmesini takiben plazma ilaç yoğunluğu eğrileri, sırasıyla, eşitlik 1 ve 2 ile tanımlandı.

$$C = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} - A_3 e^{-k_{at} t} \quad 1$$

$$C = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} \quad 2$$

Burada:

C plazmadaki enrofloksasin yoğunluğunu;



Şekil 1. Dİ yolla tek doz olarak verilmesini takiben enrofloksasinin plazma yoğunluğu.
Figure 1. Plasma concentration of enrofloxacin after single IV administration.

A_1, A_2, A_3 matematik katsayıları;

α dağılım dönemi hız sabitesini;

β atılma dönemi hız sabitesini;

k_a emilmeli verilmede birinci derece hız sabitesini;

t zamanı ifade eder.

Tablo 1. Dİ yolla 10 mg/kg dozda verilen enrofloksasinle ilgili (Grup 1) farmakokinetik değişkenler.

Table 1. Pharmacokinetic variables of enrofloxacin at the dose level of 10 mg/kg body weight.

Değişkenler	Ortalama ss	En alt-En üst
$A_1, ' g/ml$	6.250 0.185	6.048 - 6.412
$A_2, ' g/ml$	4.900 0.224	4.672 - 5.120
$\alpha, saat^{-1}$	2.951 0.388	2.699 - 3.398
$\beta, saat^{-1}$	0.144 0.001*	0.113- 0.115
$t_{1/2\alpha}, saat^{-1}$	0.237 0.029*	0.203- 0.256
$t_{1/2\beta}, saat^{-1}$	6.079 0.056	6.014 - 6.120
EAA, ' g.saat/ml	46.26 2.56*	44.09 - 49.08
MRT, saat	8.371 0.100*	8.271 - 8.472
Cl, ml/saat.kg	0.228 0.016*	0.212 - 0.245
$t_{1/2}, saat^{-1}$	6.098 0.061	6.027 - 6.134
$Vd_{ss}, L/kg$	2.662 0.300	2.346 - 2.943
$Vd_{alan}, L/kg$	2.010 0.128	1.876 - 2.131
$V_1, L/kg$	0.927 0.067	0.876 - 1.003
$k_{12}, saat^{-1}$	1.455 0.196	1.330 - 1.681
$k_{21}, saat^{-1}$	-6.41 5.54*	-9.82 - 0.01
$k_{10}, saat^{-1}$	0.246 0.006	0.241 - 0.253

* P < 0.05. Açıklamalar Tablo 2'de olduğu gibi.

Diğer yandan, ilacın plazmada doruk yoğunluğu (C_{doruk}) ve buna ulaşma süresi (T_{doruk}) ağızdan verildikten sonra çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden bulunmuştur.

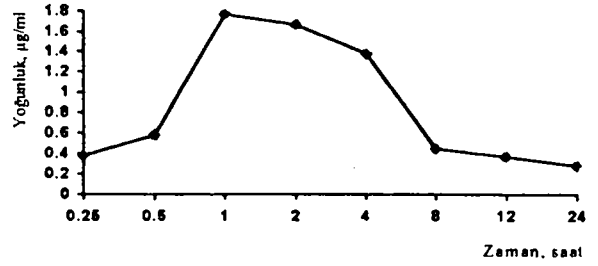
Bulgular

Dİ uygulama: Enrofloksasinin Dİ yolla verilmesini takiben belli zaman aralıklarında plazmada ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen plazma yoğunluğu-zaman eğrisi Şekil 1'de; ilacın Dİ olarak verilmesinden sonra hesaplanan farmakokinetik değişkenler Tablo 1'de verilmiştir.

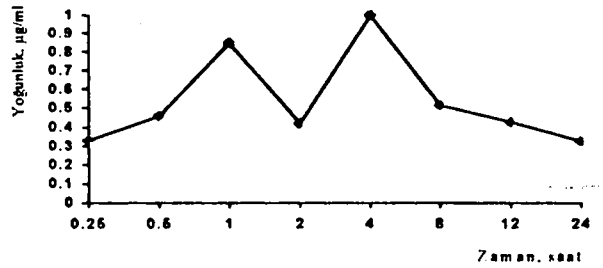
İlacın 10 mg/kg dozda Dİ yolla verilmesinden sonra 15nci dk'da plazmadaki ortalama yoğunluğu 7.66 0.2 g/ml olarak hesaplanmıştır. Plazma ilaç yoğunluğunun 18 saat süreyle 0.5 g/ml'nin üzerinde kaldığı belirlenmiştir. Plazma ilaç düzeyi ilk 1 saatte hızla düşmüştür; bu durum dağılım dönemi yarı-ömrünün kısa süreli olmasıyla da ($t_{1/2\alpha}=0.273$ 0.029 saat) kendisini göstermiştir. Diğer yandan, ilacın plazmadan atılma dönemi ($t_{1/2\beta}=6.079$ 0.056 saat) ve MRT (8.37 0.06 saat) uzun sürmüştür. Keza, ilacın vücutta dağıldığı merkezi bölmenin hacmi 0.927 0.067 L/kg ve alana göre dağılım hacmi ($V_{d_{ss}}$) de 2.010 0.128 L/kg olmuştur. Ağızdan ve Dİ yolla verme durumunda, β , $t_{1/2\alpha}$, EAA, MRT, Cl, k_{21} değişkenleri bakımından aralarındaki fark önemli ($P<0.05$) olarak bulunmuştur.

Ağızdan uygulama: Bu yolla ilaç uygulanmasında, bilindiği gibi, 2 deneme grubu (Grup 2 ve 3) oluşturulmuştur; bunlardan Grup 2'deki hayvanlara 10 mg/kg dozda enrofloksasin sonda yardımıyla doğrudan kursak içine verilmiş (ağızdan mangansız uygulama); diğer gruba ise, aynı uygulama, yemine 250 mg/kg miktarda katılan manganla birlikte (ağızdan manganla uygulama) yapılmıştır. Ağızdan verilen enrofloksasinin plazma yoğunluğu-zaman eğrisi Şekil 2'de ve manganlı yem yiyen hayvanlara verilen ilacın plazma yoğunluğu-zaman eğrisi Şekil 3'de; her iki durumda hesaplanan farmakokinetik değişkenler Tablo 2'de verilmiştir.

Ağızdan mangansız ve manganlı yemle beraber verildiğinde, enrofloksasinin sindirim kanalından emilme hızı ($t_{1/2a}=0.511$ 0.192 ve 0.972 0.876 saat) ve oranı ($F=$ %41.08 2.97 ve %60.48 8.87) bakımlarından aralarında önemli ($P<0.05$) farkların bulunduğu görülmüştür. İlacın hem vücutta dağılım ($t_{1/2\alpha}=2.091$ 0.75 saat ve 3.970 1.402 saat) ve hem de özellikle atılma hızı ($t_{1/2\beta}=14.82$ 4.67



Şekil 2. Ağızdan verilen enrofloksasinin plazma yoğunluğunun zamana göre değişmesi.
Figure 2. Plasma enrofloxacin concentration after single oral administration.



Şekil 3. Manganlı yemle ağızdan verilen enrofloksasinin plazma ilaç yoğunluğunun zamana göre değişmesi.
Figure 3. Plasma enrofloxacin concentration after single oral administration with manganese incorporated feed.

ve 26.38 11.64 saat) yavaş olarak gerçekleşmiştir; aralarındaki fark istatistiki yönden önemli ($P<0.05$) bulunmuştur. Hız sabitelerindeki bu veriler ilacın vücutta dokulara doğru (merkezi bölmeden çevresel bölmeğe doğru) belli bir hızda dağıldığını ama vücuttan son derece yavaş (çevresel bölmeden merkezi bölmeğe doğru) bir şekilde atıldığını göstermektedir.

Ayrıca, manganlı yem verilirken ilaç uygulanması durumunda, atılma yarı ömrünün diğerine göre önemli şekilde uzaması EAA'nın da yaklaşık 1.5 katı olmasına (18.395 2.220 g.saat/ml'ye karşılık 26.910 7.97 g.saat/ml) yol açmıştır. İlacın mangansız ve manganlı yemle verme durumuna göre C_{doruk} değeri, sırasıyla, 1.81 0.89 g/ml ve 0.96 0.23 g/ml olarak hesaplanmıştır; manganlı grupta plazma ilaç yoğunluğunun, ilki biraz düşük (0.85 0.36 g/ml) ve ikincisi yüksek (0.96 0.23 g/ml) olmak üzere, 2 doruk değerinin bulunduğu görülmüştür (Şekil 3). Her iki durumda da plazmadaki ilaç yoğunluğunun 0.5 g/ml'ye inmesi 8 saatten fazla sürmüştür. Ağızdan verildikten sonra, ilaç yaklaşık 60 dk'da doruk plazma yoğunluğuna ulaşmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Enrofloksasinin Dİ ve ağızdan verilmesi durumunda, incelenen farmakokinetik değiş-

Tablo 2. Ağızdan 10 mg/kg dozda mangansız (Grup 2) ve manganla (Grup 3) birlikte verilen enrofloxasinle ilgili farmakokinetik değişkenler.

Table 2. Pharmacokinetic variables of enrofloxacin without manganese (Group 2) and with manganese incorporated (Group 3) feed.

Değişkenler	Mangansız		Manganlı	
	Ortalama	En alt-En üst	Ortalama	En alt - En üst
A ₁ , ' g/ml	5.07 8.02	1.47 - 21.44	0.370 0.150	0.159- 0.520
A ₂ , ' g/ml	0.641 0.310	0.408 - 1.249	0.538 0.137	0.371 - 0.675
A ₃ , ' g/ml	-6.92 8.85	-24.83 - 2.25	-0.681 0.251	-0.933 - 0.403
α, saat ⁻¹	3.978 2.233	1.284 - 7.635	3.93 2.93	1.52 - 8.99
β, saat ⁻¹	0.388 0.216	0.232 - 0.823	1.233 1.727	0.129 - 4.311
k _a , saat ⁻¹	1.558 0.683	0.881 - 2.668	1.216 0.836	0.282 - 2.258
t _{1/2α} , saat ⁻¹	2.091 0.705	0.841 - 2.982	3.970 1.402*	2.058 - 5.351
t _{1/2β} , saat ⁻¹	14.82 4.67	9.07-20.51	26.38 11.64*	16.28 - 45.48
t _{1/2α} , saat ⁻¹	0.511 0.192	0.259 - 0.786	0.972 0.876	0.306 - 2.457
EAA, ' g.saat/ml	18.395 2.220	15.175 - 21.841	26.91 7.97*	15.64 - 34.65
MRT, saat	21.44 10.51	12.43 - 38.75	36.17 13.88	24.09 - 58.75
F değeri, %	41.08 2.97	39.12 - 44.50	60.48 8.87*	54.00 - 70.59
T _{doruk} , saat	1		1 ve 4	
C _{doruk} , ' g/ml	1.81 0.89	0.7 - 2.8	0.85 0.36 0.96 0.23	0.7 - 1.3
Cl, ml/saat.kg	2.220 0.723	1.465 - 3.446	9.60 6.57*	4.57 - 17.02
t _{1/2} , saat ⁻¹	2.095 0.707	0.842 - 2.987	2.37 2.28	0.16 - 5.37
Vd _{ss} , L/kg	-	-	-	-
Vd _{alan} , L/kg	-	-	-	-
V ₁ , L	5.97 4.96	-1.18 - 12.96	-5.28 2.97	-8.40 - 1.40
k ₁₂ , saat ⁻¹	1.51 4.87	-1.13 - 11.40	4.89 6.48	-2.11 - 12.6
k ₂₁ , saat ⁻¹	3.034 1.999	-0.604 - 5.135	-1.01 5.15	-8.50 - 5.27
k ₁₀ , saat ⁻¹	-0.177 1.374	-2.927 - 0.899	-0.19 4.43	-5.13 - 6.71

* P<0.05; A₁, A₂, A₃, matematik katsayılar; α, plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi (ilk-hızlı) hız sabitesi; β, plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi (ikinci-yavaş) hız sabitesi; k_a, emilmeli verilmeye merkezi bölme 1'nci derece emilme hız sabitesi; t_{1/2α}, α-dönemi yarı ömrü; t_{1/2β}, β-dönemi yarı ömrü; t_{1/2α}, ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü; EAA, plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi altındaki alan; MRT, ilacın vücuttan %63.2'sinin atılması için geçen süre; T_{doruk}, plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; C_{doruk}, plazmada doruk ilaç yoğunluğu; Cl, toplam plazma klirensi; Vd_{ss} kararlı durumda görünür dağılım hacmi; Vd_{alan} alana göre hesaplanan görünür dağılım hacmi; k₁₂, ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi; k₂₁, ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi; k₁₀ (k_{el} olarak da bilinir), ilacın merkezi bölmeden geri dönüşsüz olarak atılma hızı sabitesi; V₁, merkezi bölmenin dağılım hacmini ifade eder.

kenlerin bazıları bakımından aralarında önemli farkların bulunduğu görülmüştür. Şöyle ki, ilaç Dİ olarak uygulandığında, ağızdan verilme durumuna göre vücutta çok hızlı dağıldığı (t_{1/2α}= 0.237 0.237 saate karşılık 2.091 0.705 saat); her iki yolla verilme durumunda ilacın plazmadan atılma hızının yavaş (t_{1/2β}= 6.079 0.056 saat ve 14.82 4.67 saat) ve biyoyararlanımının ise düşük (F= %40.08 2.97) olduğu belirlenmiştir.

Enrofloxasinin de aralarında bulunduğu florokinolon antibiyotiklerin ağızdan verildik-

ten sonra, hayvanların sindirim kanalından genellikle hızlı emildikleri ve yaklaşık 30 dk içinde etkili ve 60 dk'da da doruk yoğunluğa ulaştıkları (11, 14) kabul edilir. Bu çalışmada, 10 mg/kg dozda ağızdan verildikten sonra, enrofloxasin yaklaşık 20 dk'da plazmada 0.5 ' g/ml'lik etkili ve 60 dk'da da 1.81 0.89 ' g/ml'lik doruk yoğunluğa ulaşmıştır. Bu yönden elde edilen sonuçlar Anadon ve ark (1) tarafından piliçlerde ve Flammer ve ark (8) tarafından gri papağanlarda yapılan çalışmalardan ayrılmaktadır. Anadon ve ark (1) etlik piliçlere 10 mg/kg dozda verilmesini takiben 2.44 0.64 ' g/ml'lik

doruk yoğunluğa 1.64 0.04 saatte; Flammer ve ark (8) gri papağanlara 15 mg/kg dozda verilmesini takiben 2-4 saatte 1.12 0.11 ' g/ml'lik doruk yoğunluğa ulaşıldığını bildirmişlerdir. Küng ve ark. (12) köpekler ağızdan 5 mg/kg dozda enrofloksasin vererek yaptıkları çalışmada 20nci dk'da 0.864 0.877 ' g/ml'lik doruk yoğunluğa ulaşıldığı ve 4ncü saatte plazma ilaç yoğunluğunun 0.312 0.131 ' g/ml'ye indiği belirtilmiştir. Diğer yandan, Filazi (7) 10 mg/kg/gün dozda içme suyuna katarak 3 gün süreyle enrofloksasin verdiği tavuklarda 51nci saatte 2.24 0.14 ' g/ml'lik doruk yoğunluk sağlamıştır.

İlacın plazmada 0.5' g/ml'lik yoğunluğa inmesi Dİ yolla verilmesini takiben 18 saatten ve ağızdan uygulanması durumunda da 8 saat-ten uzun sürmüştür; özellikle Dİ yolla verildiğinde olmak üzere, ilaç yoğunluğunun duyarlı bakterilerin çoğu için etkili yoğunluk üzerinde (6, 11, 14) uzun süre kalması k_{21}/k_{12} oranının büyük olması, $t_{1/2\beta}$ 'nin uzun sürmesi ve böylece plazma ilaç yoğunluğunun dokularda bulunan yüksek düzeydeki ilaçla devamlı beslenmesinden ileri geldiği sonucuna varılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler, enrofloksasinin ağızdan 10 mg/kg dozda 8-12 saat arayla verilmesinin vücut sıvı ve dokularında etkili ilaç yoğunluğunun sürdürülmesi için yeterli olduğunu göstermiştir.

İlacın atılma yarı ömrü Dİ yolla verildiğinde 6 saatten fazla ($t_{1/2\beta} = 6.079 \pm 0.056$ saat) ve ağızdan uygulandığında 15 saat dolayında ($t_{1/2\beta} = 14.82 \pm 4.67$ saat) sürmüştür; bu farklılığın, atılma dönemi boyunca, ilacın sindirim kanalından emilmesinin devam etmesinden ileri geldiği sonucuna varılmıştır. Ağızdan kullanılma durumunda bu sonuçlar etlik piliçlerde yapılan diğer bazı çalışmalarla (1) benzerlik gösterirken, tavşan (4), köpek (12, 22) ve gri papağanlarda (8) elde edilen sonuçlardan önemli ölçüde ayrılmıştır. Belirtilen hayvan türlerinin hemen hepsinde de enrofloksasinin atılma yarı ömrü piliçlerdekinden önemli ölçüde kısa ($t_{1/2\beta}$ tavşanda 108 18.2 dk; papağanda 2.59-2.74 saat; köpekde 3.39-4.94 saat) sürmüştür. Bu durum, piliçlerde enrofloksasinin vücuttan atılmasının önemli şekilde yavaş olduğunu göstermektedir.

İlacın piliçlerin vücudunda geniş bir dağılım hacmi ($V_{d, \text{alan}} = 2.010 \pm 0.128$ L/kg) vardır; bu durum enrofloksasinin tüm vücut kesimlerine geniş şekilde dağıldığını göstermektedir. Yalnız, bu değer diğer araştırmacılar tarafından etlik piliçler (1) ve tavşanlarda (4) belirlenen değerlerin yaklaşık yarısında kalmıştır. Bu durumun ilaç uygulama kürünün farklılığından ileri geldiği sanılmaktadır.

Çalışmada enrofloksasinin ağızdan verildikten sonra, sindirim kanalından emilme oranı (F değeri) %41.08 2.97 olarak belirlenmiştir. Bu durum ilacın sindirim kanalından kısmen emilmesi veya büyük ölçüde ilk geçiş etkisine maruz kalmasından veya her ikisinden ileri geldiğini göstermektedir. Çalışmada elde edilen bu sonuç, 10 mg/kg dozda tek seferde verilen enrofloksasinin piliçlerdeki (1), %64'lük değer 0.64'ü ve köpeklerdeki (14) %100'lük değer 0.41'i seviyesinde kalmıştır. Buna karşılık, gri papağanlardaki %48'lik değerle (8) uyum göstermiştir. Bu durum, piliçler de dahil, esasta kanatlılarda enrofloksasinin sindirim kanalından emilmesinin diğer hayvan türlerine göre önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir.

Diğer yandan, çalışmada, insanlarda olduğu gibi, florokinolonların sindirim kanalında 2 değerli mineral maddelerle kelat bileşik oluşturmaları (16, 18) ve böylece biyoyararlanımının değişip-değişmediği durumunun ortaya konulması da incelenmiştir. Buna göre, 250 mg/kg miktarda mangan katılmış (20), yem verilen piliçlere ağızdan sonda ile enrofloksasin 10 mg/kg dozda uygulandığında, $F = \%60.48 \pm 8.87$ olarak bulunmuştur; bu değer mangansız yem verilen piliç grubunda ölçülen değer (%41.08 2.97) yaklaşık 1.5 katı olmuştur.

Ayrıca, bu hayvanlarda plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi (Şekil 3) tipik bir seyir izlemiştir. İlacın uygulanmasını takiben 60'nci dk'da 0.85 0.36 ' g/ml'lik ilk doruk değerine ulaşan plazma ilaç yoğunluğu, 2'nci saatte 0.42 ' g/ml'lik seviyeye düşmüş ve 4'ncü saatte 0.96 0.23 ' g/ml'lik ikinci doruk değerini yapmıştır. Bu durumun, kesin olmamakla beraber, önce ilaçla mangan arasında gevşek-dönüşümlü bağlantı olduğu, sindirim kanalının ilerleyen kesimlerinde bu bağlantının çözüldüğü ve emilimin böylece artmasından ileri geldiği sanılmaktadır. Enrofloksasinin mangansız ve manganlı yemle verilmesine göre ölçülen farmakokinetik parametreler de (sırasıyla $t_{1/2\alpha} = 2.091 \pm 0.705$ saate karşılık 3.97 1.402 saat; $t_{1/2\beta} = 0.511 \pm 0.192$ saate karşılık 0.970 0.876 saat; $EAA = 18.395 \pm 2.220$ ' g.saat/ml'ye karşılık 26.91 7.97 ' g.saat/ml) aslında bu durumu göstermektedir. EAA dikkate alındığında, vücuda giren ilaç miktarı, mangan içeren yemle birlikte artmaktadır. Bu bulgu, Filazi (1995) tarafından bildirilen durumla uyum göstermemektedir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar enrofloksasinin etlik piliçlerde sindirim kanalından emilme oranının düşük olduğunu ve yem katkı maddesi olarak manganlı yemle birlikte verildiğinde emilme oranının arttığını göstermiştir.

Kaynaklar

1. Anadon, A. et al. (1995). *Pharmacokinetics and Residues of Enrofloxacin in Chickens*. Am J Vet Res, 56: 501-506.
2. Anadon, A. et al. (1990). *Pharmacokinetic and Residue Studies of Quinolone Compounds and Olaquinox in Poultry*. Ann Rech Vet, 21: 137-144.
3. Antonello, C. et al. (1993). *Synthesis and Biological Activity of New Quinolone Derivatives*. Eur J Med Chem, 28: 291-296.
4. Cabanes, A. et al. (1992). *Pharmacokinetics of Enrofloxacin After Intravenous and Intramuscular Injection in Rabbit*. Am J Vet Res, 53(11): 2090-2093.
5. Ellerbroek, L. (1991). *Zum Mikrobiologischen Nachweises der Chinoloncarbonsäurederivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin*. Fleischwirtsch, 71(2): 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. Filazi, A. *Kanatlılarda Bazı İki Değerli İz Minerallerin, Florokinolon Grubu Antibakteriyel İlaçların Ağızdan Biyoyarlanımı Üzerine Etkileri*. Doktora Tezi. 1995, Ankara.
8. Flammer, K. et al. (1991). *Intramuscular and Oral Disposition of Enrofloxacin in African Grey Parrots Following Single and Multiple Doses*. J Vet Pharmacol Therap. 14: 359-366.
9. Hart, L.L. and Middleton, R.K. (1991). *Drug Information Analysis Service*. Annals Pharmacotherapy, 25: 473-475.
10. Kara, M. et al. (1991). *Clinical and Chemical Interactions between Iron Preparations and Ciprofloxacin*. Br J Clin Pharm, 31: 257-261.
11. Kaya, S. 1994. *Antibiyotikler*. 571-647. Alınmıştır: Y. Şanlı ve S. Kaya: Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri. 2nci Baskı. Medisan Yayıncı. Ankara.
12. Küng, K.J. et al. (1993). *Pharmacokinetics of Enrofloxacin and its Metabolite Ciprofloxacin after Intravenous and Oral Administration of Enrofloxacin in Dogs*. J Vet Pharmacol Therap, 16: 462-478.
13. Neer, M. (1988). *Clinical Pharmacologic Features of Fluoroquinolone Antimicrobial Drug*. JAVMA, 193: 577-580.
14. Neuman, M. (1988). *Clinical Pharmacokinetics of the Newer Antimicrobial 4-Quinolones*. Clinical Pharmacokinetics, 14: 96-121.
15. Okhamafe, A.O. et al. (1991). *Pharmacokinetic Interactions with Some Metallic Medicinal Agents*. International Journal of Pharmaceutics, 68: 11-18.
16. Sahai, J. et al. (1993). *The Influence of Chronic Administration of Calcium Carbonate on the Bioavailability of Oral Ciprofloxacin*. Br J Pharmac, 35: 302-304.
17. Şanlı, Y. ve Kaya, S. (1994). *Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı*, 2. Baskı, Medisan Yayın Serisi No: 16, Medisan Yayıncı, Ankara.
18. Stein, G.E. (1991). *Drug Interaction with Fluoroquinolones*. Amer J Med, 91(Suppl 6A): 81-86.
19. Sörgel, F. and Kinzig, M. (1993). *Pharmacokinetics of Gyrase Inhibitors. Part I: Basic Chemistry and Gastrointestinal Disposition*. Am J Med, 94 (Suppl 3A): 44S-55S.
20. Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Tebliği: 13.05.1990 tarih ve 20517 sayılı RG.
21. Wagner, I.G. (1975). *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. 1st Ed. Drug Intelligence Publ Inc., Hanilton, Illinois.
22. Walker, R.D. et al. (1992). *Pharmacokinetic Evaluation of Enrofloxacin Administered Orally to Healthy Dogs*. Am J Vet Res, 53: 2315-2319.