

## KANATLILARDA BAZI İKİ DEĞERLİ İZ MİNERALLERİN, FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARIN AĞIZDAN BİYOYARARLANIMI ÜZERİNE ETKİLERİ\*

Ayhan FİLAZİ\*\*

The effect of some bivalent minerals on oral bioavailability of some fluoroquinolon antibiotics in poultry.

**Summary:** The aim of this study was to find out the interactions between the fluoroquinolones such as danofloxacin and trace minerals such as manganese, copper, calcium and zinc in poultry. For this reason, 180 chickens were selected by randomly and divided into twelve groups that each group weight was between 16.85 to 19.8 kg, chickens were 12-14 weeks old. The feed including %13.45 unripe protein and 2743 kcal/kg metabolic energy and without mineral and antibacterial drugs was prepared for the given to chickens and divided into 6 bags that the first one was separated as a control feed and the other bags 250 mg/kg manganese, 35 mg/kg copper, 6000 mg/kg calcium, 250 mg/kg zinc and mixed mineral (250 mg/kg manganese+35 mg/kg copper+6000 mg/kg calcium-250 mg/kg zinc) were added, respectively. The separated groups as I and VII, II and VIII, III and IX, IV and X, V and XI, VI and XII were fed by control feed, feed with manganese, feed with copper, feed with calcium, feed with zinc and feed with mixed mineral, respectively, during a week so that the chickens were accustomed environment and feeding conditions. Then, 5 mg/kg b.w. danofloxacin was administered to I<sup>st</sup>, II<sup>nd</sup>, III<sup>th</sup>, IV<sup>th</sup>, V<sup>th</sup>, VI<sup>th</sup> and 10 mg/kg b.w. enrofloxacin was administered to VII<sup>th</sup>, VIII<sup>th</sup>, IX<sup>th</sup>, X<sup>th</sup>, XI<sup>th</sup> and XII<sup>th</sup> groups in the drinking water for 3 days. The chickens were thirsty for a night before the administration of the drugs and these drugs were administered in the volume of the drinking water which the chickens could be assumed in 2.5 to 3.0 h (nearly 1 L). Following the administration of the drugs, blood samples were collected at 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 27, 30, 36, 48, 51, 54, 60, 72 and 96. h from Vena cutanea ulnaris of chickens and then, serum was separated and analysed by agar gell diffusion. According to this, in the groups to which were administered danofloxacin, serum peak concentrations ( $C_{max}$ ) were  $0.77 \pm 0.13$  in I.;  $0.68 \pm 0.1$  in II.;  $0.71 \pm 0.11$  in III.;  $0.68 \pm 0.09$  in IV.;  $0.77 \pm 0.11$  in V.;  $0.64 \pm 0.13$  in VI. group as  $\mu\text{g/ml}$  and serum area under curves ( $AUC_{0-72}$ ) were  $31.08 \pm 6.18$ ;  $30.91 \pm 3.59$ ;  $30.32 \pm 1.83$ ;  $27.58 \pm 4.33$ ;  $32.36 \pm 5.09$ ;  $27.19 \pm 2.35$  as  $\mu\text{g h/ml}$ , respectively. The relative bioavailabilities ( $F_{rel}$ ) were determined as  $0.99 \pm 0.12$  in II.;  $0.97 \pm 0.06$  in III.;  $0.89 \pm 0.14$  in IV.;  $1.04 \pm 0.16$  in V. and  $0.87 \pm 0.08$  in VI. group. The groups which were administered enrofloxacin,  $C_{max}$  as  $\mu\text{g/ml}$  were  $1.82 \pm 0.41$  in VII.;  $1.66 \pm 0.25$  in VIII.;  $1.89 \pm 0.46$  in IX.;  $1.65 \pm 0.44$  in X.;  $1.83 \pm 0.4$  in XI.;  $1.61 \pm 0.29$  in XII. group and  $AUC_{0-96}$  as  $\mu\text{g h/ml}$   $64.75 \pm 4.33$ ;  $65.13 \pm 5.16$ ;  $67.28 \pm 7.61$ ;  $61.4 \pm 3.42$ ;  $66.35 \pm 2.71$  ve  $60.04 \pm 6.52$ , respectively.  $F_{rel}$  were determined as  $1.0 \pm 0.08$  in VIII.;  $1.04 \pm 0.12$  in IX.;  $0.95 \pm 0.05$  in X.;  $1.02 \pm 0.04$  in XI. and  $0.92 \pm 0.1$  in XII group.

It was concluded from the results that the minerals such as manganese, copper, calcium and zinc given to poultries form regularly a chelate in the gastrointestinal tract with danofloxacin or enrofloxacin used simultaneously in a

\* Bu çalışma A.Ü. Araştırma Fonu tarafından 93-30-00-13 no'lu projeye desteklenen doktora tezinden özetlenmiştir.

\*\* Araş. Gör. Dr.: A.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

state of disease and so that the absorption of danofloxacin or enrofloxacin is prevented at the low rate but it is realized that this interaction can not stop the development of antibacterial effects of these drugs.

**Özet:** Bu çalışmanın amacı danofloksasin ve enrofloksasin gibi florokinolonlarla mangan, bakır, kalsiyum ve çinko gibi iz mineraller arasındaki etkileşimi ortaya koymaktır. Bu amaçla 180 yarka seçilmiş ve bunlar 12 gruba ayrılmıştır; her grubun ağırlığı 16.85 ile 19.8 kg ve yaşları 12 ile 14 hafta arasında değişmiştir. Yarkalara verilmek için %13.45 oranında ham protein ve 2743 kcal/kg metabolik enerji için katkısız yem ile mineral ve antibakteriyel ilaç içermeyen yem hazırlanmış ve 6 torbaya bölünmüştür. Torbalardan biri kontrol yemi olarak ayrılmış ve diğer torbalara, sırasıyla, 250 mg/kg mangan, 35 mg/kg bakır, 6 000 mg/kg kalsiyum, 250 mg/kg çinko ve mineral karışımı (250 mg/kg mangan+35 mg/kg bakır-6 000 mg/kg kalsiyum+250 mg/kg çinko) katılmıştır. I ve VII, II ve VIII, III ve IX ve V ve XI, VI ve XII olarak ayrılan gruplara, sırasıyla, kontrol yemi, manganlı yem, bakırlı yem, kalsiyumlu yem, çinkolu yem ve mineral karışimli yem verilerek bir hafta süreyle beslenmiş ve böylece yarkaların hem ortama ve hem de yeme alışmaları sağlanmıştır. Sonra I., II., III., IV., V. ve VI. Gruba 5 mg/kg dozda hesaplanarak danofloksasin, VII., VIII., IX., X., XI. ve XII. Gruba 10 mg/kg dozda enrofloksasin suya katılarak 3 gün boyunca verilmiştir. Yarkalar ilaç verilmeden bir gece önce susuz bırakılmış ve ilaçlar yarkaların 2.5-3.0 saatte tüketebilecekleri suya (yaklaşık 1 L) katılmışlardır. İlaç verilmesini takiben 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 27, 30, 36, 48, 51, 54, 60, 72 ve 96. saatlerde yarkaların kanat altı venasından (Vena cutanea ulnaris) kan alınmış, serum kısmı ayrılmış ve bunlardaki ilaç yoğunlukları agar jel difüzyon yöntemiyle analiz edilmişlerdir. Buna göre, danofloksasin verilen gruplarda serumdaki pik antibakteriyel ilaç yoğunluğu ( $C_{max}$ ), µg/ml olarak şöyle olmuştur: I. Grup  $0.77 \pm 0.13$ ; II. Grup  $0.68 \pm 0.1$ ; III. Grup  $0.71 \pm 0.11$ ; IV. Grup  $0.68 \pm 0.09$ ; V. Grup  $0.77 \pm 0.11$  ve VI. Grup  $0.64 \pm 0.13$ . Eğrinin altındaki alanlar ( $EAA_{0.72}$ ), µg saat/ml olarak, sırasıyla,  $31.08 \pm 6.18$ ;  $30.91 \pm 3.59$ ;  $30.32 \pm 1.83$ ;  $27.58 \pm 4.33$ ;  $32.36 \pm 5.09$  ve  $27.19 \pm 2.35$ . Bağıl biyoyararlanım değerleri ( $F_{rel}$ ) ise II. Grupda  $0.99 \pm 0.12$ ; III. Grupda  $0.97 \pm 0.06$ ; IV. Grupda  $0.89 \pm 0.14$ ; V. Grupda  $1.04 \pm 0.16$  ve VI. Grupda  $0.87 \pm 0.08$  şeklinde hesaplanmıştır. Enrofloksasin verilen gruplarda ise  $C_{max}$ , µg/ml olarak VII. Grup  $1.82 \pm 0.41$ ; VIII. Grup  $1.66 \pm 0.25$ ; IX. Grup  $1.89 \pm 0.46$ ; X. Grup  $1.65 \pm 0.44$ ; XI. Grup  $1.83 \pm 0.4$  ve XII. Grup  $1.61 \pm 0.29$ ,  $EAA_{0.96}$  µg saat/ml olarak, sırasıyla,  $64.75 \pm 4.33$ ;  $65.13 \pm 5.16$ ;  $67.28 \pm 7.61$ ;  $61.4 \pm 3.42$ ;  $66.35 \pm 2.71$  ve  $60.04 \pm 6.52$ ,  $F_{rel}$  değerleri ise VIII. Grupda  $1.0 \pm 0.08$ ; IX. Grupda  $1.04 \pm 0.12$ ; X. Grupda  $0.95 \pm 0.05$ ; XI. Grupda  $1.02 \pm 0.04$  ve XII. Grupda  $0.92 \pm 0.1$  şeklinde bulunmuştur.

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesiyle yarkalara çeşitli amaçlar için sürekli halde verilen mangan, bakır, kalsiyum ve çinko gibi minerallerin, kullanılan danofloksasin veya enrofloksasin'in sindirim kanalında emilimini düşük oranlarda engellediği, ancak bu etkileşimin ilaçların antibakteriyel etkilerinin ortaya çıkmasını ve devamını önlemediği ortaya konulmuştur.

## Giriş

Bakteriyel hastalıkların sağaltımındaki ilerlemeler yeni antibakteriyel ilaçların geliştirilmesiyle mümkün olmuştur. Özellikle son yıllarda 4-kinolon grubundaki ilaçların geliştirilmesinde dikkate değer ilerlemeler sağlanmıştır. 1946 yılında klorokuin'in, 3-kloroanilin ve etoksümetilenmalonik asit esterinden hareketle, sentezi esnasında ara ürün olarak meydana gelen 7-kloro-3-karboksi kinolonun 1'inci konu-

mundan alkilasyonu ile elde edilen 7-kloro-1 etil-4-okso-1, 4-dihidro-3-kinolin karboksilik asitin antibakteriyel etki gösterdiği tesbit edilmiştir. 1946 yılından beri bilinçsiz olarak kullanıldığı ortaya çıkan DNA jiraz etkinliğini engelleyen maddelerin üzerindeki ilk ciddi çalışmalar 1960'lı yıllarda gerçekleştirilmiştir. Bu gruptan 1962 yılında kullanıma sunulan ilk bileşik 1,8-naftiridin türevi olan nalidiksik asittir. Bunu oksolinik asit, sinoksasin ve piromidik asit izleştirmektedir (20).

Ancak, birinci nesil kinolonlar, farmakokinetik özelliklerinin iyi olmaması, antibakteriyel etkinliklerinin zayıflığı, yüksek sıklıkta istenmeyen etkiler oluşturmaları ve bakteriler arasında kendilerine karşı hızlı direnç oluşumu nedeniyle, yalnızca *E. coli*'den kaynaklanan böbrek infeksiyonlarında sınırlı bir kullanım alanı bulmuşlardır (5, 8). 1970'lerin başlarında *E. coli*, *Salmonella*, *Pastörella* ve *Pseudomonas* grubu bakterileri kapsayan etki spektruma sahip ikinci nesil kinolonlar bulunmuştur. Pipemidik asit *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı kullanılan ilk kinolon olmuştur. Bundan başka, rosoksazin ve flumekuini bu grubun ilk temsilcileri sayılırlar (2, 5, 6).

İkinci nesil kinolonların da Gram (+) bakterilere karşı etkisiz olması ve dirençli bakteri suşlarının hızla ortaya çıkması sebebiyle, yapılan yeni araştırmalar neticesinde 1970'lerin sonlarında üçüncü nesil kinolonlar (florokinolonlar) geliştirilmiştir. İlk florolanmış kinolon olan flumekuini 3'üncü neslin kaynağını teşkil eder. Florokinolonlardan bazıları, Gram (-) bakterileri yanında, Gram (+) bakteriler ve mikroplazmalara karşı da etkinlik gösterirler. Vücuttan atılma yarı ömürlerinin uzun ve serum yoğunluklarının yüksek olmaları gibi farmakokinetik özellikleri ile tanınırlar. İyi bir sistemik biyoyararlanıma sahip bu ilaçlar arasında norfloksasin, enoksasin, siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, enrofloksasin, difloksasin, tosufloksasin, fleroksasin, danofloksasin, lomefloksasin, marbofloksasin gibi ilaçlar bulunur (2,5).

Florokinolonlar, DNA'nın sentezi ve onarımı için gerekli bir enzim olan bakteriyel *DNA-jirazın (topoizomeraz II)* A alt biriminin etkinliğini engelleyerek, DNA'nın sentezi ve kalıbının çıkarılmasını önlerler. İlaçların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemez ve uzayarak ölürler. Bakteriyel *DNA jiraz*, 2A ve 2B alt birimlerinden oluşmuş tetramer bir yapıya sahiptir. Bu alt bölümlerden özellikle A alt birimi, antibakteriyel ilaçlar için hedef proteindir. Her iki alt birim de bu enzimin etkisini tamamlaması için gereklidir. A alt birimi *DNA jirazın* parçalarının yeniden birleşmesi ve ayrılması için önemlidir. Bu etki florokinolon grubu antibakteriyel ilaçlar tarafından seçkin bir şekilde önlenir (8, 20).

Florokinolonların bakterileri öldürücü etkileri ortamdaki ilaç yoğunluğuna bağımlılık gösterir; etkinlikleri 90 µg/ml'ye kadar artarken bundan sonra zayıflar. Bunun muhtemel sebebi yüksek düzeydeki ilaç yoğunluklarında RNA sentezinin engellenmesidir; olay DNA sentezinin durmasıyla sonuçlanır. Zira, yukarıda değinildiği gibi, *DNA jiraz*'ın etkinliğinin engellenmesiyle birlikte, DNA sentezinin devam etmesi

bakterilerin parçalanması veya yıkımlanmaları için gereklidir (15). Bu ilaçların etkinlikleri ortamın pH'sına da bağımlılık gösterir; piperazin grubu bulunan bileşiklerde, pH 7'de bu durum daha belirgindir ve pH azaldıkça etki güçleri de zayıflar (8, 15, 24). Örneğin, norfloksasin'in *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en küçük etkin yoğunlukları (EKEY) pH 6.5, 7.2 ve 8.0'de sırasıyla 1.8, 0.7 ve 0.5 µg/ml'dir (8).

Florokinolonlar bakterileri öldürerek etki eden geniş spektrumlu ilaçlardır. *E. coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Haemophylus* gibi Gram (-) basiller; metisiline ve gentamisine dirençli olanlar da dahil *Stafilkoklar*; penisiline dirençli olanlar da dahil *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Corynebacteriumlar* ve *Vibrio cholerae*, Grup A, B, ve D *Streptokoklar*, *Mikoplazma* ve *Chlamydia* türleri duyarlılık gösteren başlıca bakterilerdir. Bu bakterilerin çoğunda EKEY<sub>90</sub> 1 µg/ml veya daha düşüktür (8, 24); sağaltım dozlarında verildiklerinde, bunun çok üzerinde plazma ilaç yoğunluğu sağlarlar. Florokinolonlar, üreme veya gelişmeleri için ortamda oksijen bulunmasına gerek duymayan anaerobik koklar, *Clostridium* ve *Bacteriodes* türlerine karşı etkisizdir (24).

Florokinolonlar duyarlı bakterilerden ileri gelen sindirim ve solunum sistemi, idrar ve üreme kanalı, karın ve pelvis içi, kemik ve eklem, yumuşak doku, göz, kulak ve deri hastalıklarının sağaltımında geniş uygulama alanı bulurlar. İlaçların büyük kısmı beşeri hekimlikte kullanılır; bunlardan sadece norfloksasin (*Topquin*), siprofloksasin (*Siproksin*), enrofloksasin (*Baytril*), danofloksasin (*Advocin*) ve 2'nci nesil bir kinolon olan flumekuini (*Imequil*, *Fludif*) ülkemizde veteriner sağaltıma sokulmuş ve pazarlanmıştır. Norfloksasin tavuklarda suya 175 mg/L, hindilerde 275 mg/L miktarında katılarak 3-5 gün süreyle uygulanır. Siprofloksasin büyük hayvanlarda içme suyu veya süte katılarak ağızdan verilir. Günlük dozu 5 mg/kg'dır; ikiye bölünerek 12 saat arayla verilmesi tavsiye edilir ve 3-5 günlük uygulama yeterlidir. Enrofloksasin'in ağızdan kullanıma uygun çözeltileri suya katılarak ağızdan ve parenteral çözeltileri de deri altı, kas içi ve damar içi (koyunda bu yol tercih edilmez) olarak uygulanır. Kanatlılarda 10 mg/kg dozda hesaplanıp suya, geviş getirenlerde 2.5 mg/kg dozda hesaplanıp süt veya suya katılarak 3-5 gün süreyle verilir. Parenteral çözeltilerinin dozu 2.5 mg/kg ve sağaltım süresi de 3-5 gündür. Danofloksasin'in parenteral çözeltisi kas içi ve deri altı yolla geviş getirenlerde 1.25 mg/kg dozda kullanılır. İlacın günde bir sefer verilmesi yeterlidir. Kanatlılara toz şeklin-

deki ilaç 5 mg/kg dozunda suya katılarak verilir. Flumerkuin buzağı, kuzu ve oğlaklara 60-75 mg/kg dozlarda, günde 2 kez, 5-7 gün süreyle yeme veya suya katılarak, kanatlı hayvanlara ise 12 mg/kg dozda 3-5 gün süreyle suya katılarak kullanılır (23).

Türkiye'de, özellikle danofloksasin ve enrofloksasin veteriner hekimlikte bu amaçla en fazla kullanılan antibakteriyel ilaçlar arasında bulunurlar. Bunlar kanatlılarda bilhassa mikoplazmalardan ileri gelen solunum yolları hastalıkları ve *Escherichia coli*'nin sebep olduğu sindirim sistemi ve solunum yolları hastalıklarında içme sularına katılmak suretiyle kullanılmaktadırlar. Bunun yanında, verimi artırmak ve gelişmeyi hızlandırmak amacıyla mineral-vitamin karışımlarına dayalı birçok katkı maddesi üretilmekte ve kanatlı yemlerine katılmaktadır. Beşeri hekimlikte yapılmış çalışmalar dikkate alındığında, iz minerallerle florokinolonlar arasında aksi yönde bir etkileşimin olduğu görülmektedir. Çok değerli mineraller florokinolonlarla kelat oluşturmak suretiyle sindirim kanalından emilmelerini azaltabilmektedir. Bundan hareketle, kanatlılara sürekli halde mineral madde içeren yem katkı maddesi verilirken, bir hastalık çıktığında, sağaltıcı veya sağlamları koruyucu amaçla kullanılacak florokinolonlar arasında hangi ölçüde bu türden bir etkileşime olabileceğinin ortaya konulması düşünülmüştür.

## Materyal ve Metot

### Materyal

Bu araştırma 10.7.1993 ile 1.9.1994 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde yapıldı. Çalışmada Bolar Tavukçuluk Gıda San. Tic. A.Ş.'den sağlanan 180 adet Hisex white ırkı 12-14 haftalık yarka kullanılmıştır. Bu hayvanlara ilaç ve mineral madde verildikten sonra toplanan kanların serumları ayrılarak biyolojik materyal oluşturulmuştur. Kimyasal materyal olarak enrofloksasin teknik standardı ve Baytril %10'luk ağızdan kullanıma uygun çözeltisi (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.); danofloksasin teknik standardı ve Advocin Soluble Powder (Pfizer İlaçları A.Ş.); kalsiyum karbonat (Merck-2069); mangan klorür (Merck-5927); bakır klorür (Merck-2733) ve çinko klorür (Merck-8813), agar olarak Antibiotic assay medium-1 (Seed agar) (Himedia-M003); Antibiotic assay medium-2 (Base agar) (Himedia-M005) ve Mueller-Hinton broth (Himedia-M391), bakteri kültürü olarak Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü kültür koleksiyonundan *E. coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı.

### Metot

Çalışmada kullanılan Advocin Soluble Powder ile Baytril %10'luk oral çözeltisinin etkin madde miktar analizleri Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı İlaç ve Kosmetik Araştırma Müdürlüğü bölümünde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapılarak standartlara uygun olduğu (Advocin etiket değerinin %105'i, Baytril ise etiket değerinin %108'i oranında) belirlenmiştir.

Çalışmada kullanılan 180 adet yarka rastgele seçilip tartılarak, her bir grupta 15 adet olmak üzere, 12 gruba ayrılmıştır. Bu arada, her grupta bulunan hayvanlar 5'erden 3 alt gruba bölünmüştür (bunlar pikrik asit çözeltisiyle değişik yerleri boyanmak suretiyle numaralandırılmışlardır). Yem hammaddeleri A.Ü. Veteriner Fakültesi Eğitim-Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nden alınarak değirmende öğütülmüş ve %13.45 ham protein ve 2743 kcal/kg metabolik enerji içeren ve içinde herhangi bir mineral madde veya antibakteriyel ilaç bulunmayan bir rasyon hazırlanmıştır. Hazırlanan rasyon 50'şer kg'lık ayrı ayrı 6 torbaya bölünmüştür. Torbaların biri kontrol yemi olarak tutulmuş ve içine herhangi bir mineral madde veya antibakteriyel ilaç katılmamıştır. Diğer torbalara ise ayrı ayrı, 1734 sayılı Yem Kanununa göre (3); piliç yetiştirme yeminde bulunmasına izin verilen miktar kadar, yani 6000 mg/kg kalsiyum, 250 mg/kg mangan, 35 mg/kg bakır ve 250 mg/kg çinko katılmıştır. En son kalan torbaya ise bu 4 mineral madde yukarıda verilen miktarlarda birlikte katılmışlardır. Mineraller yemlere katıldıktan sonra iyice karıştırılarak homojen bir şekilde dağıtılmaları sağlanmıştır.

- I. ve VII. gruptaki hayvanlara kontrol yemi,
- II. ve VIII. gruptakilere mangan içeren yem,
- III. ve IX. gruptakilere bakır içeren yem,
- IV. ve X. gruptakilere kalsiyum içeren yem,
- V. ve XI. gruptakilere çinko içeren yem,
- VI. ve XII. gruptakilere dört minerali içeren yem

bir hafta süreyle verilerek, yeme ve ortama alışmaları sağlanmıştır; bu arada normal içme suyu kullanılmıştır.

Birinci haftanın sonunda hayvanlar teker teker tartılarak grup ağırlıklarının kg olarak aşağıdaki gibi olduğu belirlenmiştir.

I. Grup..... 18.2	II. Grup.....17.95
III. Grup ..... 17.8	IV. Grup .....18.4
V. Grup ..... 17.6	VI. Grup .....16.85
VII. Grup..... 18.8	VIII. Grup.....18.2
IX. Grup ..... 16.9	X. Grup.....19.8
XI. Grup..... 19.05	XII. Grup.....18.0

Daha sonra, 3 gün boyunca I, II, III, IV, V ve VI. grupta bulunan yarkalara, grup ağırlıkları dikkate alınarak, 5 mg/kg dozda danofloksasin (Advocin Souble Powder, Pfizer) VII, VIII, IX, X, XI ve XII. gruptaki tavuklara 10 mg/kg dozda enrofloksasin (baytril %10'luk oral çözelti, Bayer) içme suyuna katılmak suretiyle verilmiştir. Hayvanlar ilaç verilmeden bir gece önce susuz bırakılmış ve ilaç 2.5-3 saatte tüketebilecekleri kadar suya (her grup için yaklaşık 1 L olarak belirlendi) katılarak verilmiştir. İlaç uygulaması 3 gün sürdürülmüştür. İlaç uygulamasını takiben 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60, 72 ve 96. saatlerde kanat altı venasından (*Vena cutenea ulnaris*) 0.7x32 mm ebatlarındaki injektör iğnesiyle girilip yaklaşık 1.5-2 ml kan doğrudan eppendorf tüplerine alınmıştır. İlaç verme ve kan alma zamanları Çizelge 1'de gösterilmiştir.

Saat	I. alt grup	II. alt grup	III. alt grup
0	İlaç verildi		
0.5	X	-	-
1.5	-	X	-
3	-	-	X
6	X	-	-
12	-	X	-
23.5	İlaç verildi		
24	-	-	X
27	X	-	-
30	-	X	-
36	-	-	X
47.5	İlaç verildi		
48	X	-	-
51	-	X	-
54	-	-	X
60	X	-	-
72	-	X	-
96	-	-	X

Çizelge 1. İlaç verme ve kan alma zamanları  
(X: Belirtilen saatte kan alınan grup).  
List 1. Drug application and bleed times  
(X: The bleeding group in certain time).

Kan, alınmasını takiben 2 dk süreyle 13000 rpm'de santrifüj edilerek, serum kısmı

aynılaşmış ve analize kadar derin dondurucuda (-18 °C'de) tutulmuştur.

Serumdaki antibakteriyel ilaç yoğunluğu El-lerbroek (7) ve Barry ve Fuchs (4) tarafından bildirilen agar jel difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir.

Bunun için, iki adet 1 L hacminde erlenmayer alındı. Bunların birine 30.5 g seed agar, diğerine 25.5 g base agar konup 1 L'ye tamamlandı ve bir su banyosunda eritilip pH'ları 6.6±0.2'ye ayarlandı. Daha sonra, 15 dk süreyle 121 °C'lik otoklavda sterilize edildi. Steril hale getirilmiş agarlar yaklaşık 40°C'ye kadar soğutulduktan sonra, base agar 15 cm çapındaki steril petri kutularının tabanına yayıldı. Agar donduktan sonra, üstüne birbirlerine eşit mesafelerde olacak şekilde, her petri kutusuna 6 adet boncuk yerleştirildi. Seed agara ise daha önceden Mueller-Hinton buyyonda üretilen *E. coli* (10<sup>4</sup>/ml)'den katıldı ve iyice karıştırılarak homojen hale getirildi. Bu şekildeki seed agar de base aganın üzerine gelecek şekilde, petri kutularına yayıldı. Seed aganın kalınlığı, base aganın kalınlığından 1-2 mm daha fazla olacak şekilde (her petri kutusuna 25 ml base agara karşılık 35 ml seed agar yayıldı) ayarlandı. Seed agar katıldıktan sonra steril bir pens aracılığıyla boncuklar çıkarıldı ve geride bırakılan boşluklara 0.1 ml miktarında serum dolduruldu. Bu işlemlerden sonra petri kutuları 37°C'lik etüvde 12-18 saat tutulmak suretiyle oluşan zonlar mm cinsinden komplasa ölçüldü ve daha önceden hazırlanmış standart eğrisinde hangi miktara eşdeğer olduğu belirlendi. Kullanılan serum miktarı 0.1 ml olduğu için, bulunan değer 10 ile çarpılarak sonuç µg/ml cinsinden hesaplandı.

#### Standard Eğrisinin Çizilmesi

Danofloksasin ve enrofloksasin'in teknik standartlarından, önce 1 mg/ml yoğunluğunda stok çözeltiler hazırlandı. Daha sonra bunların her birinden ayrı ayrı 0.1, 0.2, 0.3, 0.6, 0.8, 1.0, 1.5, 3.0 ve 6 µg/ml'lik çalışma çözeltileri hazırlandı ve yukarıda ayrıntılı bir şekilde anlatılmış olan yöntemde seed aganın boşluğuna serum yerine bu çalışma çözeltilerinin her birinden 0.1 ml miktarında konuldu. Oluşan zonlar kompasla mm cinsinden ölçülerek bir standart eğrisi hazırlandı.

#### Farmakokinetik Hesaplamalar

Serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi çizildi ve eğrinin altındaki alan (EAA) trapezoid kuralı ile (26) ölçüldü. Buna bağlı olarak da, bağlı biyoyararlanım hesaplandı. Ayrıca ölçülen bütün değerler için de tek yönlü varyans analizleri yapıldı.

Tablo 1. Kan alma zamanına göre serumda ölçülen danofloksasin yoğunluğu, alt ve üst değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $P<0.05$ )  
 Table 1. The danofloxacin concentrations in serum, minimum and maximum values according to the bleeding time ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $P<0.05$ ).

Saat	I. grup*	II. grup*	III. grup*	IV. grup*	V. grup*	VI. grup*
0.5	0.3±0.16 (0.1-0.5)	0.29±0.14 (0.1-0.5)	0.25±0.11 (0.1-0.4)	0.19±0.09 (0.1-0.3)	0.36±0.09 (0.25-0.5)	0.21±0.11 (0.1-0.35)
1.5	0.46±0.14 (0.3-0.6)	0.41±0.15 (0.2-0.6)	0.35±0.11 (0.2-0.5)	0.31±0.14 (0.15-0.5)	0.45±0.23 (0.2-0.7)	0.36±0.08 (0.25-0.45)
3	0.65±0.11 (0.5-0.8)	0.6±0.22 (0.3-0.9)	0.58±0.12 (0.4-0.7)	0.59±0.16 (0.4-0.8)	0.66±0.22 (0.45-1.0)	0.51±0.17 (0.3-0.75)
6	0.51±0.19 (0.25-0.75)	0.5±0.24 (0.1-0.7)	0.41±0.19 (0.2-0.7)	0.45±0.15 (0.3-0.6)	0.52±0.24 (0.2-0.8)	0.46±0.11 (0.4-0.65)
12	0.2±0.14 (0.1-0.4)	0.21±0.09 (0.1-0.3)	0.25±0.05 (0.2-0.3)	0.25±0.11 (0.1-0.4)	0.26±0.11 (0.1-0.4)	0.2±0.1 (0.1-0.3)
24	0.51±0.14 (0.35-0.7)	0.5±0.15 (0.3-0.65)	0.55±0.1 (0.4-0.65)	0.45±0.25 (0.2-0.8)	0.53±0.24 (0.2-0.85)	0.41±0.09 (0.3-0.5)
27	0.76±0.13 (0.35-1.0)	0.66±0.11 (0.3-0.8)	0.73±0.24 (0.35-0.75)	0.66±0.19 (0.25-0.9)	0.77±0.13 (0.4-1.05)	0.62±0.18 (0.3-0.9)
30	0.6±0.14 (0.4-0.75)	0.55±0.12 (0.4-0.7)	0.45±0.05 (0.4-0.5)	0.51±0.14 (0.35-0.7)	0.61±0.14 (0.45-0.8)	0.56±0.14 (0.4-0.75)
36	0.31±0.12 (0.15-0.4)	0.34±0.07 (0.2-0.4)	0.35±0.11 (0.2-0.5)	0.21±0.11 (0.1-0.4)	0.33±0.12 (0.1-0.4)	0.21±0.09 (0.1-0.35)
48	0.6±0.09 (0.45-0.7)	0.55±0.13 (0.35-0.7)	0.61±0.09 (0.5-0.75)	0.51±0.12 (0.3-0.6)	0.65±0.19 (0.4-0.8)	0.56±0.17 (0.4-0.85)
51	0.91±0.1 (0.6-1.2)	0.78±0.12 (0.5-1.1)	0.82±0.2 (0.55-1.0)	0.78±0.18 (0.3-0.95)	0.87±0.17 (0.45-1.3)	0.78±0.15 (0.3-1.25)
54	0.72±0.23 (0.45-0.95)	0.65±0.18 (0.4-0.9)	0.55±0.07 (0.45-0.6)	0.61±0.17 (0.5-0.9)	0.69±0.3 (0.5-1.15)	0.71±0.16 (0.5-0.95)
60	0.4±0.24 (0.1-0.7)	0.45±0.15 (0.2-0.6)	0.41±0.15 (0.2-0.6)	0.35±0.14 (0.2-0.5)	0.42±0.13 (0.2-0.55)	0.31±0.16 (0.1-0.5)
72	0.19±0.15 (0.1-0.45)	0.2±0.07 (0.1-0.3)	0.18±0.08 (0.1-0.3)	0.19±0.07 (0.1-0.3)	0.11±0.07 (0.0-0.2)	0.09±0.09 (0.0-0.2)

- \* I. gruba sadece danofloksasin, diğer gruplara ise, danofloksasinle beraber, sırasıyla Mn, Cu, Ca, Zn ve bu minerallerin karışımı verilmiştir.  
 \* 1st group was given only danofloxacin and to the others Mn, Cu, Ca, Zn and mixed minerals with danofloxacin, respectively.

Tablo 2. Danofloksasin için çizilen eğrinin altındaki alanlar ( $E_{AA}$ ), serum pik yoğunluğu ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım ( $F_{rel}$ ) değerleri ( $P<0.05$ ).  
 Table 2. Area under curves (AUCs), serum peak drug concentrations ( $C_{max}$ ) and relative bioavailability ( $F_{rel}$ ) of danofloxacin ( $P<0.05$ ).

Parametre	I. grup*	II. grup*	III. grup*	IV. grup*	V. grup*	VI. grup*
$E_{AA_{0-72}}$ ( $\mu\text{g saat/ml}$ )	31.08±6.18	30.91±3.59	30.32±1.83	27.58±4.33	32.36±5.09	27.19±2.35
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.77±0.13	0.68±0.1	0.71±0.11	0.68±0.09	0.77±0.11	0.64±0.13
$F_{rel}$		0.99±0.12	0.97±0.06	0.89±0.14	1.04±0.16	0.87±0.08

- \* Tablo 1'nin aynı.  
 \* Same as Table 1.

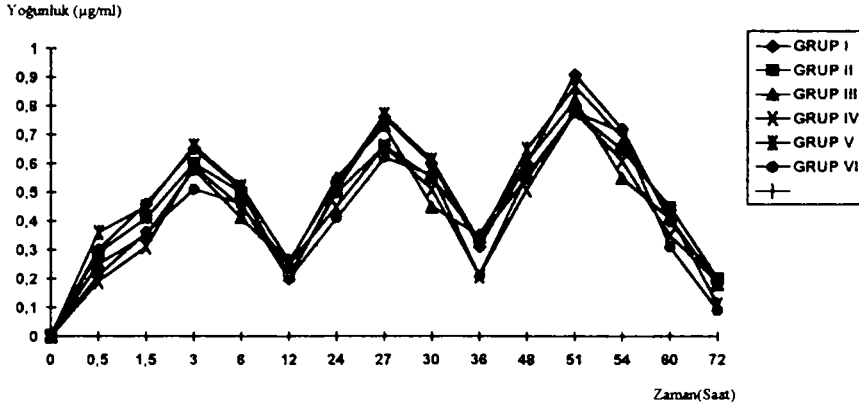
### Bulgular

Danofloksasin'in yalnız başına ve diğer mineral maddelerle birlikte verilmesi durumunda zamana bağlı olarak elde edilen serum yoğunluğu Tablo 1'de görülmektedir.

Danofloksasin verilen yarkalardaki serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri Şekil 1'de verilmiştir.

Her grup için çizilen serum danofloksasin yoğunluğu-zaman eğrisinin altındaki alan ( $E_{AA}$ ), pik yoğunluk ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım değerleri ( $F_{rel}$ ) ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Enrofloksasin'in tek başına ve diğer mineral maddelerle birlikte verilmesi durumunda elde edilen serum yoğunlukları Tablo 3'te görülmektedir.



Şekil 1. Danofloksacin verilen yarkaların serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri.  
Figure 1. Serum antibacterial concentration versus time curves of danofloxacin in birds.

Tablo 3. Kan alma zamanına göre serumda ölçülen enrofloksasin yoğunlukları, alt ve üst değerleri (µg/ml) (P<0.05).

Table 3. The enrofloxacin concentrations in serum, minimum and maximum values according to the bleeding time (µg/ml) (P<0.05).

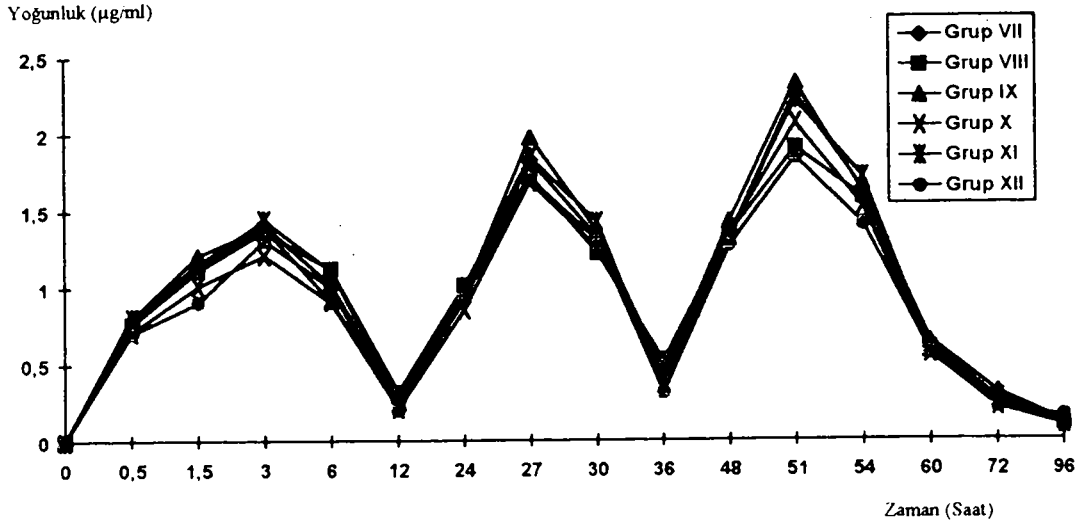
Saat	VII. grup*	VIII. grup*	IX. grup*	X. grup*	XI. grup*	XII. grup*
0.5	0.79±0.27 (0.5-1.2)	0.76±0.26 (0.4-1.1)	0.8±0.32 (0.4-1.2)	0.71±0.21 (0.4-0.9)	0.81±0.17 (0.6-1.05)	0.7±0.25 (0.4-1.0)
1.5	1.12±0.29 (0.7-1.5)	1.11±0.15 (0.9-1.3)	1.21±0.25 (1.0-1.6)	1.01±0.25 (0.8-1.3)	1.15±0.27 (0.8-1.5)	0.9±0.19 (0.7-1.2)
3	1.41±0.4 (0.9-1.9)	1.37±0.17 (1.2-1.65)	1.39±0.31 (1.1-1.9)	1.21±0.28 (0.8-1.5)	1.44±0.23 (1.05-1.6)	1.31±0.38 (0.9-1.8)
6	1.02±0.16 (0.85-1.25)	1.12±0.25 (0.8-1.4)	0.91±0.13 (0.75-1.05)	0.9±0.12 (0.7-1.0)	1.11±0.32 (0.7-1.5)	1.0±0.34 (0.5-1.4)
12	0.28±0.12 (0.1-0.4)	0.32±0.13 (0.1-0.45)	0.25±0.13 (0.1-0.45)	0.21±0.08 (0.15-0.3)	0.27±0.11 (0.15-0.45)	0.2±0.12 (0.1-0.4)
24	0.91±0.19 (0.7-1.2)	1.01±0.26 (0.75-1.4)	0.96±0.24 (0.65-1.25)	0.85±0.2 (0.6-1.15)	1.0±0.23 (0.8-1.4)	0.93±0.33 (0.5-1.35)
27	1.82±0.39 (1.4-2.2)	1.72±0.42 (1.35-1.9)	1.97±0.2 (1.55-2.4)	1.68±0.38 (1.2-2.0)	1.84±0.33 (1.4-2.1)	1.7±0.18 (1.3-1.95)
30	1.32±0.44 (0.8-1.9)	1.22±0.17 (1.05-1.45)	1.36±0.24 (1.05-1.6)	1.25±0.25 (1.0-1.65)	1.42±0.33 (1.0-1.9)	1.3±0.48 (0.8-2.0)
36	0.41±0.12 (0.25-0.5)	0.52±0.21 (0.25-0.8)	0.44±0.08 (0.3-0.5)	0.43±0.19 (0.1-0.6)	0.35±0.21 (0.1-0.6)	0.31±0.15 (0.15-0.5)
48	1.32±0.25 (1.0-1.6)	1.34±0.3 (0.9-1.6)	1.42±0.24 (1.25-1.8)	1.35±0.26 (1.15-1.8)	1.33±0.27 (1.0-1.65)	1.26±0.29 (0.75-1.5)
51	2.24±0.14 (1.85-2.35)	1.89±0.22 (1.4-2.1)	2.31±0.19 (1.8-2.6)	2.05±0.39 (1.7-2.4)	2.2±0.4 (1.8-2.7)	1.83±0.21 (1.4-2.3)
54	1.62±0.3 (1.3-2.0)	1.57±0.11 (1.45-1.75)	1.6±0.29 (1.2-2.0)	1.51±0.35 (1.1-2.0)	1.7±0.45 (1.2-2.2)	1.4±0.34 (0.8-1.6)
60	0.62±0.15 (0.4-0.8)	0.57±0.11 (0.45-0.7)	0.64±0.08 (0.55-0.75)	0.55±0.15 (0.4-0.8)	0.58±0.21 (0.3-0.85)	0.56±0.15 (0.35-0.75)
72	0.26±0.09 (0.15-0.4)	0.25±0.11 (0.1-0.4)	0.31±0.13 (0.1-0.45)	0.21±0.17 (0.1-0.5)	0.27±0.11 (0.1-0.4)	0.21±0.05 (0.15-0.3)
96	0.11±0.07 (0.0-0.2)	0.1±0.06 (0.0-0.15)	0.12±0.08 (0.0-0.2)	0.09±0.11 (0.0-0.25)	0.13±0.07 (0.0-0.2)	0.15±0.09 (0.1-0.3)

- \* VII. gruba sadece enrofloksasin verilmiş, diğerlerine ise, enrofloksasinle beraber, sırasıyla Mn, Cu, Ca, Zn ve mineral karışımı verilmiştir.
- \* VIIIth group was given only enrofloxacin and to the others Mn, Cu, Ca, Zn and mixed minerals with enrofloxacin, respectively.

Enrofloksasin verilen yarkaların serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Her grup için çizilen serum enrofloksasin yoğunluğu-zaman eğrisinin altındaki alan

(EAA), serumdaki pik yoğunluk ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım ( $F_{rel}$ ) değerleri ise Tablo 4'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Enrofloksasin verilen yarkaların serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri.  
Figure 2. Serum antibacterial concentration versus time curves of enrofloxacin in birds.

Tablo 4. Enrofloksasin için çizilen eğrinin altındaki alanlar (EAA), serum pik ilaç yoğunluğu ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım ( $F_{rel}$ ) değerleri ( $P < 0.05$ ).

Table 4. Area under curves (AUCs), serum peak drug concentrations ( $C_{max}$ ) and relative bioavailability ( $F_{rel}$ ) of enrofloxacin.

Parametre	VII. grup*	VIII. grup*	IX. grup*	X. grup*	XI. grup*	XII. grup*
$EAA_{0-96}$ ( $\mu\text{g saat/ml}$ )	64.75±4.33	65.13±5.16	67.28±7.61	61.4±3.42	66.35±2.71	60.04±6.52
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.82±0.41	1.66±0.25	1.89±0.46	1.65±0.44	1.83±0.4	1.61±0.29
$F_{rel}$	-	1.0±0.08	1.04±0.12	0.95±0.05	1.02±0.04	0.92±0.1

\* Tablo 3'ün aynı.

\* Same as Table 3.

## Tartışma ve Sonuç

Beşeri hekimlikte yapılmış çalışmalar dikkate alındığında, iz minerallerle florokinolonlar arasında sindirim kanalında emilme yönünden aksi yönde bir etkileşme olduğu görülmektedir. Ancak, veteriner hekimlikte konuyla ilgili olarak yapılmış bugüne kadar herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Veteriner hekimlikte bilhassa kanatlılarda verimi artırmak ve gelişmeyi hızlandırmak amacıyla mineral-vitamin karışımlarına dayalı birçok katkı maddesi sürekli olarak yemlerine katılmaktadır. Bunun yanında, hayvanların solunum veya sindirim sisteminde bir hastalık çıkması durumunda, florokinolon türevi bir antibakteriyel ilacın seçilmesiyle, mineral-florokinolon etkileşmesi olabileceği dikkate alınırsa, konunun önemi daha iyi bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

Raemdonck ve ark. (19), etlik piliçlere ağızdan verilen danofloksasin'in farmakokineti-

ği üzerine 3 yönlü bir araştırma yapmışlardır. Bu çalışmada danofloksasin, piliç başına 5 mg/kg dozunda hesaplanarak, mide lavajı yoluyla uygulandıktan sonra, alınan kan örneklerinde plazma pik yoğunluğu 0.66  $\mu\text{g/ml}$ , pik yoğunluğa ulaşmak için geçen süre 4.0 saat ve  $EAA_{0-24}$  ise 4.98  $\mu\text{g saat/ml}$  olmuştur. Aynı şekilde, günde 5 mg/kg hesaplanarak içme sularına katılan danofloksasin 3 gün boyunca sürekli verilmiştir. Bu çalışmada alınan kan örneklerinde danofloksasin'in plazmada kararlı durum yoğunluğu 0.21  $\mu\text{g/ml}$  ve kararlı durum yoğunluğuna ulaşması için geçen süre ise  $\leq 12.0$  saat olmuştur. Bundan başka, etlik piliçlere 6-9 saat içerisinde tüketebilecekleri kadar suya 5 mg/kg dozunda danofloksasin katılarak 3 gün boyunca uygulama sürdürülmüştür. Bu süre içinde alınan kan örneklerinde ortalama plazma pik yoğunluğu 0.38  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. Ancak, tavuklara verilen yemin niteliği hakkında bilgi verilmemiştir. Bu çalışmada ise sadece danofloksasin verilen kontrol grubunda se-



rumdaki pik ilaç yoğunluğu 0.77 µg/ml ve EAA<sub>0-72</sub> 31.08 µg saat/ml olmuştur; bu durum danofloksasin'le etlik piliçlerde yapılan daha önceki benzeri çalışmayla uygunluk göstermiştir.

Scheer (22) yaptığı bir araştırmada enrofloksasin'i etlik piliçlere ağızdan 10 mg/kg dozunda bir defada vermekle serumdaki pik ilaç yoğunluğunun 1.4 µg/ml ve pik yoğunluğa ulaşması için geçen sürenin de 2 saat olduğunu tesbit etmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların (serum pik yoğunluğu 1.82µg/ml, EAA<sub>0-96</sub> ise 64.75 µg saat/ml) bunlardan biraz fazla olması ilacın 3 gün süreyle üst üste verilmesinden ileri gelmiştir.

Bu çalışmanın veteriner hekimlikte ilk olması, kullanılan danofloksasin ve enrofloksasin'in de sadece veteriner hekimlikte kullanılması nedeniyle, elde edilen bulgular, beşeri hekimlikte diğer benzeri çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılacaktır.

Florokinolonlarla antasidler veya sukralfat arasında emilme düzeyinde etkileşimler görülmektedir; bu durumdan florokinolonların serum pik yoğunluğu (C<sub>max</sub>) ve eğrinin altındaki alanları (EAA) azalır, pik yoğunluğa ulaşma zamanı (T<sub>max</sub>) uzar. Farmakokinetik parametrelerdeki bu değişiklikler ise antibakteriyel etkinliğin zayıflamasıyla sonuçlanır (10).

Etkileşme yönündeki çalışmalar en çok siprofloksasin'le bir antasid olan Maalox (30 ml'sinde 600 mg magnezyum hidroksit ile 900 mg alüminyum hidroksit bulunur) arasında yapılmıştır. Ağızdan bir defada 30 ml Maalox verdikten 24 saat sonra siprofloksasin uygulayarak Höffken ve ark. (11, 12) yaptıkları iki ayrı çalışmada, siprofloksasin'in serum pik yoğunluğunda 10 katı oranında azalma, pik yoğunluğa ulaşmak için geçen sürenin bir çalışmada %20 oranında uzarken (11) diğerinde değişmediğini (12) ve son çalışmada da EAA'nın 10 katı oranında azaldığını bildirmişlerdir. Nix ve ark. (16) ise ağızdan bir defada 30 ml Maalox verdikten 5-10 dk, 2 saat ve 4 saat sonra siprofloksasin uyguladıklarında bağıl biyoyararlanım sırasıyla 0.15, 0.23 ve 0.7 olmuştur. 5-10 dk ve 2 saat sonra siprofloksasin verilen gruplarda C<sub>max</sub> ve EAA'da önemli bir azalma görülmüştür. Maalox'tan 4 saat sonra siprofloksasin verilen grupta da EAA'da önemli bir azalma olmuş, ancak C<sub>max</sub>'ta önemli bir değişiklik görülmemiştir. Buna karşılık, önce siprofloksasin ve 2 saat sonra Maalox verilen grupta EAA, T<sub>max</sub> ve atılma yarı ömründe bir değişiklik olmazken, C<sub>max</sub>'ta %30'luk bir artış olmuştur. Nix ve ark.

(17) yaptıkları başka bir araştırmada, aynı şekilde, Maalox verdikten 5 dk ve 2 saat sonra norfloksasin ve 30 ml Titrilac (30 ml'sinde 1250 mg kalsiyum karbonat içeren bir antasid) verdikten 5 dk sonra da norfloksasin uygulamışlardır. Bu şekilde elde edilen norfloksasin'in bağıl biyoyararlanımları sırasıyla 0.9, 0.81 ve 0.37 olmuştur.

Frost ve ark. (9) ağızdan 2400 mg alüminyum hidroksit ve 3400 mg kalsiyum karbonat'tan 5 dk sonra siprofloksasin verdiklerinde her iki durumda da C<sub>max</sub> ve EAA'nın önemli düzeylerde azaldığını göstermişlerdir. Sahai ve ark. (21), siprofloksasin'le aynı zamanda verilen 500 mg kalsiyumun C<sub>max</sub>'da %40, EAA'da %43 oranında bir azalma yapmasına karşılık, atılma yarı ömrü ve T<sub>max</sub>'da herhangi bir değişiklik yapmadığını belirlemişlerdir. Lomaestro ve Bailie (14) ise ağızdan 500 mg kalsiyumdan 2 saat sonra siprofloksasin verdiklerinde siprofloksasin'in bağıl biyoyararlanımının 0.98 olduğunu, C<sub>max</sub>'un %20 oranında arttığını ve T<sub>max</sub>'un ise %30 oranında kıaldığını gözlemlemişlerdir.

Kara ve ark. (13), ağızdan siprofloksasin'le aynı zamanda demir (10 mg), magnezyum (100 mg), çinko (15 mg), kalsiyum (162 mg), bakır (2 mg) ve mangan (5 mg) içeren bir tablet (Centrum Forte tablet), 300 mg demir sülfat ve 600 mg demir glukonatı aynı aynı vermişler ve sonuçta C<sub>max</sub>'un sırasıyla %53, %33 ve %37 oranında, EAA'nın ise %56, %50 ve %67 oranında azaldığını belirlemişlerdir.

Okhamafe ve ark. (18), norfloksasin'i demir sülfat, magnezyum trisilikat ve potasyum sitratla beraber verdikleri tükrükteki norfloksasin'in C<sub>max</sub> değerlerinin, sırasıyla, 35 katı, 3.5 katı ve 1/2 katı oranında, EAA değerlerinin ise yine sırasıyla, 30 katı, 5 katı ve 2/5 katı oranında azaldığını belirlemişlerdir. Sodyum bikarbonat ve alüminyum hidroksitle beraber verildiğinde, bu değerlerin pek etkilenmediği ancak kalsiyum karbonat'ın, norfloksasin'in bağıl biyoyararlanımını %47 oranında azalttığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, norfloksasin'in emilme ve atılması, potasyum sitrat (ilacın hem emilme ve hem de atılma düzeylerini azaltır) haricinde, adı geçen diğer metal bileşiklerden etkilenmemiştir.

Akerele ve Okhamafe (1), ofloksasin'in tükrük ve idrardaki farmakokinetiği üzerine beraber verilen sodyum bikarbonat, potasyum sitrat, demir sülfat, magnezyum trisilikat, kalsiyum karbonat ve alüminyum hidroksitin etkisini araştırmışlardır. Ofloksasin'in tükrükteki C<sub>max</sub>

ve EAA ile emilme hızı sabitesi alüminyum hidroksit ile beraber verildiğinde önemli miktarda düşmüş, bunun dışında çalışılan diğer metal bileşikleriyle ofloksasin arasında herhangi bir etkileşme görülmemiştir. Ancak, benzeri mide sıvısı kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda demir sülfat, alüminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat'ın ofloksasin'in yararlanımını (ofloksasin ile metal iyonları arasında kompleks şekillenmesi nedeniyle) sırasıyla %67.4, %69.3 ve %73.8 oranında düşürdüğünü ortaya koymuşlardır.

Van Slooten ve ark. (25), siprofloksasin'in biyoyararlanımı üzerine sukralfatın etkisini araştırmışlardır. Bilindiği gibi sukralfat, sakkaroz sülfatın bazik alüminyum tuzudur, suda eriyerek ülser yüzeyine yapışır ve bu şekilde protonların ve sindirim enzimlerinin geçişini güçleştiren koruyucu bir tabaka oluşturur. Ülserasyonların iyileşmesine yardımcı olması nedeniyle, peptik ülserin sağtımında kullanılır. Yapılan çalışmada ağızdan siprofloksasin verildikten hemen sonra sukralfat verildiğinde, serum  $C_{max}$  ve EAA değerleri 20 katı oranında azalırken, 2 saat ve 6 saat sonra sukralfat verildiğinde önemli bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir.

Verilen literatür bilgilerden de anlaşılacağı üzere, florokinolonlarla çok değerli metal katyonlar arasında bir etkileşme vardır. Florokinolonların 4-keto oksijeni ve 3-karboksil grupları çok değerli metallerle kelat oluşturmak suretiyle etkileşirler; sonuçta, florokinolonların sindirim kanalından emilmeleri azalır. Yapılan araştırmada ise, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, danofloksasin için çizilen EAA'nın kalsiyum verilen grupta % 11.3 ve mineral karışımı verilen grupta %12.5 oranında bir azalma görülürken, diğer gruplarda daha düşük düzeylerde azalma olduğu ( $P<0.05$ ) ortaya konulmuştur. Enrofloksasin için çizilen EAA'lar, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, kalsiyum verilen grupta %5.2 ve mineral karışımı verilen grupta %7.3'lük bir azalma olmuş, diğer gruplarda ise daha düşük düzeylerde azalma ( $P<0.05$ ) görülmüştür. Serum pik ilaç yoğunluğu yönünden dikkate alındığında, danofloksasin'in serumdaki pik yoğunluğu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, çinko verilen grupta danofloksasin'in serum yoğunluğu değişmezken, mangan ve kalsiyum verilen gruplarda %11.7, bakır verilen grupta %8 ve mineral karışımı verilen grupta ise %16.9'luk bir azalma ( $P<0.05$ ) olduğu hesaplanmıştır. Aynı şekilde, enrofloksasin'in serumdaki pik yoğunlukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bakır ve çinko verilen gruplarda önemli bir değişiklik olmazken, mangan verilen grupta %8.8, kalsiyum

verilen grupta %9.3 ve mineral karışımı verilen grupta ise %11.5'lük bir azalma ( $P<0.05$ ) olmuştur.

Şekil ve tablolar incelendiğinde, metallerle ilaçlar arasındaki etkileşme sonucunda, ilaç uygulama süresi boyunca kan ilaç yoğunlukları hiçbir zaman bu maddeler için EKEY<sub>90</sub> olan 0.1 µg/ml'nin altına inmediği görülecektir; bu durum gerek kanda gerekse vücutun diğer sıvı ve dokularında antibakteriyel etkinliğin kesintisiz biçimde sürdüğünü göstermesi bakımından son derece önemli bir sonuçtur.

Sonuç olarak, eksiklikleri tamamlamak veya gelişmeyi hızlandırmak için kanatlılara sürekli halde verilen mangan, bakır, kalsiyum ve çinko içeren mineral karışımlarıyla, bir hastalık durumunda kullanılan enrofloksasin ya da danofloksasin'in, sindirim kanalında kelat oluşturmak suretiyle, bu ilaçların emilmelerinin düşük oranda engellendiği, ancak bu etkileşiminin anılan ilaçların antibakteriyel etkilerinin gelişmesini ve devamlılığını etkileyecek boyutta olmadığı anlaşılmıştır.

### Teşekkür

Bu çalışmada katkıları olan A.Ü. Veteriner Fakültesi Bakterioloji Anabilim Dalı ile Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasotik Teknoloji Anabilim Dalı çalışanlarını ve Pfizer İlaçları A.Ş. ile Bayer Türk Kimya Sanayii Ltd. Şti'ne teşekkür ederim.

### Kaynaklar

1. Akerle, J.O. and Okhamafe, A.O. (1991): *Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics*. J Antimicrob Chemother, 28: 87-94.
2. Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J. Velez, C. and Bringas, P. (1990): *Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquinoxid in poultry*. Ann Rech Vet, 21: 137-144.
3. Anon (1990): *1734 sayılı Yem Kanunu ve bu kanuna bağlı Yem Yönetmeliği gereğince karma yemlere katılabilecek yem katkı maddeleri (yemlik preparat ve mineral yemler) beyan ve satış işlemlerinde uyulması gereken hususlar*. 13.5.1990 tarih ve 20517 sayılı Resmî Gazete.
4. 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.
5. Chappel, L.R. (1991): *Chemistry and pharmacodynamics of danofloxacin*. Pfizer Scientific Symposium on Advocin.
6. Chu, D.T.W. and Fernandes, P.B. (1989): *Structure-activity relationships of the fluoroquinolones*. Antimicrob Agents Chemother, 33: 131-135.
7. Ellerbroek, L. (1991): *Zum mikrobiologischen Nachweis der chinolon-carbonsäure derivative Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin*. Fleischwirtsch, 71: 187-189.
8. Fernandes, P.B. (1988): *Mode of action and in vitro and in vivo activities of the fluoroquinolones*. J Clin Pharmacol, 28: 156-168.

9. Frost, D.W., Lettieri, J.T., Noe, A.J., Shamblen, E.C. and Lasseter, K. (1989): *Effect of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on ciprofloxacin bioavailability*. Clin Pharmacol Ther, 45: 165.
10. Hart, L.L., Middleton, R.K. and Wandres, D.L. (1991): *Significance of the ciprofloxacin-antacid interaction*. DICP, Ann Pharmacother, 25: 473-475.
11. Höffken, G., Forner, K., Glatzel, P.D., Koeppe, P. and Lode, H. (1985): *Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids*. Eur J Clin Microbiol, 4: 345.
12. Höffken, G., Lode, H. and Wiley, R. (1988): *Pharmacokinetics and bioavailability of ciprofloxacin and ofloxacin effect of food and antacid intake*. Rev Infect D, 10 (suppl,1): S138-S139.
13. Kara, M., Hasinoff, B.B., McKay, D.W. and Campbell, N.R.C. (1991): *Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin*. Br J Clin Pharmacol, 31: 257-261.
14. Lormaestro, B.M. and Bailie, G.R. (1991): *Effect of staggered dose of calcium on the bioavailability of ciprofloxacin*. Antimicrob Agents Chemother, 35: 1004-1007.
15. Neuman, M. (1988): *Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones*. Clin Pharmacokinet, 14: 96-121.
16. Nix, D.E., Watson, W.A. and Lener, M.E. (1989): *Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin*. Clin Pharmacol Ther, 46: 700-705.
17. Nix, D.E., Wilton, J.H., Ronald, B., Distlerath, L., Williams, V.C. and Norman, A. (1990): *Inhibition of norfloxacin absorption by antacids*. Antimicrob Agents Chemother, 34: 432-435.
18. Okhamafe, A.O., Akerele, J. O. and Chukuka, C.S. (1991): *Pharmacokinetic interactions of norfloxacin with some metallic medicinal agents*. Int J Pharm, 68: 11-18.
19. 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.
20. Roth, H.J. (1986): *Gyrasehemmer storyfakten*. Dtsch Apoth-Ztg, 126: 75-78.
21. Sahai, J., Healy, D.P., Stotka, J. and Polk, R.E. (1993): *The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin*. Br J Clin Pharmacol, 35: 302-304.
22. 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.
23. Şanlı, Y. ve Kaya S. (1993): *Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı*. Medisan Yayınevi, Ankara.
24. Şanlı, Y. ve Kaya, S. (1994): *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri*. Medisan Yayınevi, Ankara.
25. Van Slooten, A.D., Nix, D.E., Wilton, J.H., Love, J.H., Spivey, J.M. and Goldstein, H.R. (1991): *Combined use of ciprofloxacin and sucralfate*. DICP, Ann Pharmacother, 25: 578-582.
26. Wagner, J. (1975): *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetic*. Printed in the United States of America by the Hamilton Press, Inc. Hamilton, Illinois 62341.