

## **FARELERDE KAFEİN'İN ENROFLOKSASİN'İN FARMAKOKİNETİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Ayhan FİLAZİ\***

**Cavit KUM\*\***

**The effect of caffeine on the enrofloxacin's pharmacokinetics in mice.**

**SUMMARY:** It is investigated that whether the caffeine made any changes on the enrofloxacin's pharmacokinetics. 264 white, male, England strain and clinically healthy mice (approximately 2.5 months aged and 24-27 g weighted) were used for this experiment. The mice were divided into 2 groups randomly and each of them had 132 mice. First group received only 2.5 mg/kg enrofloxacin subcutaneously. Second group had 10 mg/kg caffeine and half an hour later of that 2.5 mg/kg enrofloxacin was given subcutaneously. On ¼, ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours of following enrofloxacin administration, 0.5 ml blood was taken from the hearts of 12 mice, from both groups. After that, the mice were euthanased by ether and their liver, kidney, lung and muscle tissues were separated for the next step. Following tissue extraction, the concentration of enrofloxacin on serum and tissue was assessed by agar-gel diffusion method. Some pharmacologic parameters, like maximum concentration ( $C_{max}$ ), the time for reaching maximum concentration ( $T_{max}$ ), absorption rate constant ( $k_a$ ), elimination rate constant ( $k_e$ ), elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) and area under curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) were calculated. No significant changes observed between both group's pharmacologic parameters. Therefore, caffeine did not make any valuable effects on the enrofloxacin's pharmacokinetics.

**Keywords:** Caffeine, enrofloxacin, pharmacokinetics, mice.

**ÖZET:** Bu çalışmanın amacı kafein'in enrofloksasin'in farmakokinetiği üzerine bir değişiklik yapıp yapmayacağını belirlemektir. Bunun için yaklaşık 2.5 aylık ve 24-27 g ağırlığında toplam 264 adet sağlıklı, erkek, İngiliz ırkı, beyaz fare kullanıldı. Fareler rastgele seçilerek her grupta 132 adet olacak şekilde 2 gruba bölündü. Birinci gruba sadece 2.5 mg/kg dozda enrofloksasin ve ikinci gruba önce 10 mg/kg kafein ve yarım saat sonra da 2.5 mg/kg dozda enrofloksasin deri altı yolla bir defada uygulandı. Enrofloksasin uygulamasını takiben ¼, ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ve 24 saat sonra her seferinde her gruptan 12 adet farenin önce kalbinden 0.5 ml kan alındı ve daha sonra eterle ötanazi edilerek karaciğer, böbrek, akciğer ve kas dokuları ayrıldı. Dokularda ekstraksiyon işleminden sonra serum ve doku enrofloksasin derişimi agar jel difüzyon metoduyla belirlendi. Enrofloksasin'in zamana bağlı olarak değişimini gösteren maksimum derişim ( $C_{maks}$ ), maksimum derişime ulaşmak için geçen zaman ( $T_{maks}$ ), emilme hız sabitesi ( $k_a$ ), atılma hız sabitesi ( $k_e$ ), atılma yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) ve eğri altındaki alan ( $EAA_{0-\infty}$ ) gibi farmakokinetik parametreler hesaplandı. Gerek 1'inci grupta ve gerekse 2'nci grupta belirlenen bu farmakokinetik parametreler arasında önemli bir fark görülmemiştir. Böylece kafein'in, enrofloksasin'in farmakokinetiği üzerine önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kafein, enrofloksasin, farmakokinetik, fare.

\* Doç. Dr., Ankara Üniv. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA

\*\* Araş. Gör., Adnan Menderes Üniv. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, AYDIN

## GİRİŞ

Veteriner hekimlikte en fazla kullanılan ilaç grubu olan antibiyotikler bazen tek başlarına sağaltıma yeterli yanıt veremezler. Bu nedenle vitamin, mineral veya analeptik grubu ilaçlarla beraber kullanılmaları gerekmektedir. Özellikle ateşli ve infeksiyon hastalıklarında, kalbin zayıfladığı durumlarda, solunum ve dolaşımın uyarılmasında antibiyotikler yanında analeptikler kullanılmalıdır. (15, 16). Bu gün için veteriner hekimlikte oldukça geniş bir kullanım alanı bulan antibakteriyel ilaçlardan enrofloksasin ile analeptiklerden kafein arasında bir etkileşmenin olduğu bilinmektedir. Bu etkileşme florokinolonların, metilksantin metabolizmasını engellemeleri ve dolayısıyla onların plazmadaki düzeylerini artırmaları şeklinde açıklanabilmektedir (1, 4, 8, 10, 13).

Enrofloksasin ile beraber verilen kafein'in plazmadaki düzeyinin arttığı bilinmekte, ancak enrofloksasin'in farmakokinetiğinin hangi yönde değişeceği bilinmemektedir. Bununla ilgili olarak yapılan literatür taramalarında bu tür bir bilgiye rastlanmamıştır. Ancak kafein'in böbreklerden geçen kan akımını hızlandırması, glomerüler damarları genişletmesi ve tübüllerden suyun geri emilmesini azaltması sonucu idrar miktarını arttırması (15) nedeniyle enrofloksasin'in atılmasını hızlandırması olasılığı vardır. Bu nedenle kafein'in enrofloksasin'in farmakokinetiği üzerine bir değişiklik yapıp yapmayacağı belirlenmeye çalışılacaktır.

## MATERYAL VE METOT

### Materyal

**Deneme hayvanları:** Çalışmada yaklaşık 2.5 aylık ve 24-27 g ağırlığında toplam 264 adet sağlıklı, erkek, İngiliz ırkı, beyaz fare kullanıldı. Fareler rastgele seçilerek her grupta 132 adet olacak şekilde 2 gruba bölündü. Her kafeste 12 adet olacak şekilde yerleştirilen farelerin ortama alışması için 10 gün süreyle beklendi. Bu arada yiyebildikleri kadar pelet yem ve içebildikleri kadar su sürekli olarak hazır bulunduruldu.

### İlaç ve diğer kimyasal maddeler:

Enrofloksasin kaynağı olarak Baytril %10 enjektabl çözeltisi (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.), kafein kaynağı olarak Kafein enjektabl çözeltisi (Sanofi-Doğu İlaç A.Ş.), kimyasal materyal olarak enrofloksasin teknik standartı (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.), agar olarak Antibiotic assay medium-1 (Seed agar) (Himedia), Antibiotic assay medium-2 (Base agar) (Himedia) ve Mueller-Hinton broth (Himedia) ve bakteri kültürü olarak Refik Saydam Hıfızısıhha kültür kolleksiyonundan *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı.

### Metot

**İlaç uygulamaları:** Rastgele seçilerek 2 gruba ayrılan farelerden 1'inci gruba 2.5 mg/kg dozunda enrofloksasin tek başına ve 2'nci gruba önce 10 mg/kg kafein ve yarım saat sonra da 2.5 mg/kg enrofloksasin birlikte uygulandı. İlaç uygulamalarının hepsi deri altı yolla ve tek dozda yapıldı.

### Kan ve doku örneklerinin analize

**hazırlanması:** Enrofloksasin uygulamasını takiben ¼, ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ve 24 saat sonra her gruptan 12 adet farenin önce kalbinden 0.5 ml kanı alındı ve daha sonra eterle ötanazi edilerek karaciğer, böbrek, akciğer ve kas dokuları ayrıldı. Alınan kan 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı ve analize kadar -21°C'lik dipfrizde tutuldu. Dokular ise bire bir (1:1) oranında fosfat buffer çözeltisiyle (pH:7.2) homojenize edilip +4 °C'de 2 saat maserasyona bırakıldı. Daha sonra aynı şekilde santrifüj edilerek üstteki sıvı alındı ve yine analize kadar dipfrizde saklandı (6, 14).

### Analiz yöntemi:

Serum ve doku örneklerindeki enrofloksasin derişimi mikrobiyolojik agar jel difüzyon metoduyla belirlendi (2, 5, 6). Bunun için bir gece önceden Mueller-Hinton buyyonda üretilen *E. coli* ATCC 25922 suşu test mikroorganizması olarak kullanıldı. Belli hacimdeki kan serumu ve doku ekstraktı örneklerinin, selektif bir besi yerinde homojen bir yoğunluk (1 ml'de 10<sup>4</sup>) halinde bulunan test mikroorganizmasına yönelik inhibitör etkinliği ilaç derişiminin saptanmasında ölçüt olarak kullanıldı. Böylece

biyresel olarak her bir kan serumu ve doku ekstraktı için ölçülen inhibisyon alanı çapları, aynı koşullarda ilaç standartları kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrilerine uygulanmak suretiyle serum ve doku ilaç derişimi belirlendi.

### Farmakokinetik hesaplamalar:

Zamana göre serum ve dokulardaki enrofloksasin derişiminin incelenmesi bir bölmeli açık modele göre yapıldı. Farmakokinetik parametrelerden maksimum derişim ( $C_{maks}$ ), maksimum derişime ulaşmak için geçen zaman ( $T_{maks}$ ), emilme hız sabitesi ( $k_a$ ), atılma hız sabitesi ( $k_e$ ), atılma yarı ömrü

( $t_{1/2}$ ) ve eğri altındaki alan ( $EAA_{0-\infty}$ )'ın hesaplanması için Tallarida ve Murray tarafından bildirilen standart eşitlikleri esas alan Pharmacologic Calculation System-Version 4.1 isimli bilgisayar programından yararlanıldı (17). Doku dağılımı ise  $EAA_{doku}/EAA_{serum}$  eşitliğinden hesaplandı (18).

### BULGULAR

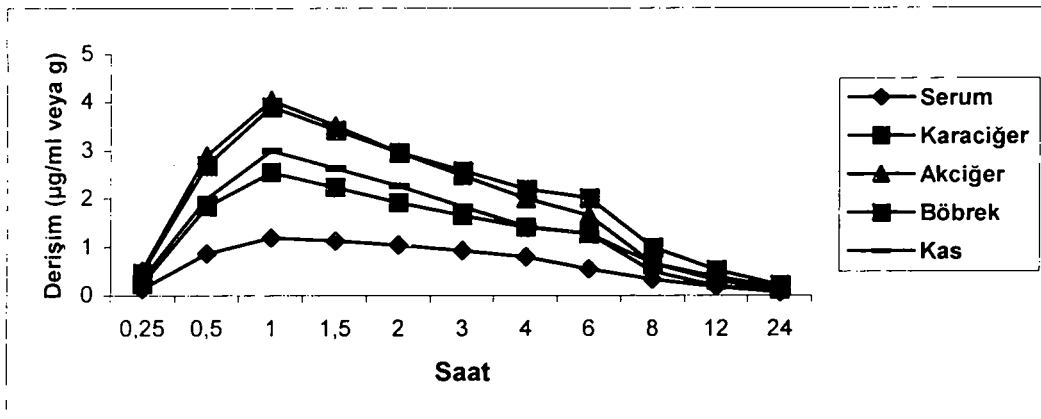
Sadece enrofloksasin verilen 1'inci grupta, belirli saatlerde alınan serum ve doku örneklerinde ölçülen ilaç derişimleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Farelere bir defada 2.5 mg/kg dozda derialtı yolla verilen enrofloksasin'in ortalama serum ve doku derişimleri ( $\mu\text{g/ml}$  veya g)

**Table 1.** Mean serum and tissue concentrations of enrofloxacin in mice following single subcutan dose of 2.5 mg/kg b.w. ( $\mu\text{g/ml}$  or g)

Saat	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
¼	0.14±0.09	0.24±0.13	0.51±0.17	0.46±0.22	0.33±0.18
½	0.86±0.28	1.83±0.44	2.90±0.57	2.70±0.66	2.01±0.61
1	1.20±0.43	2.55±0.53	4.05±0.84	3.90±1.01	3.00±0.89
1½	1.13±0.39	2.23±0.50	3.51±0.81	3.43±1.02	2.63±0.80
2	1.05±0.28	1.92±0.45	2.97±0.72	2.96±0.98	2.27±0.79
3	0.92±0.23	1.66±0.41	2.48±0.61	2.58±0.87	1.83±0.79
4	0.80±0.32	1.40±0.39	2.00±0.56	2.20±0.69	1.42±0.53
6	0.55±0.29	1.28±0.33	1.65±0.46	2.02±0.57	1.28±0.44
8	0.33±0.11	0.66±0.26	0.66±0.34	0.99±0.36	0.49±0.21
12	0.18±0.12	0.31±0.17	0.38±0.23	0.53±0.39	0.20±0.11
24	0.07±0.03	0.12±0.04	0.19±0.08	0.21±0.07	0.09±0.03

Serum ve dokularda ölçülen enrofloksasin derişiminin zamana bağlı olarak gösterdiği eğim Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Birinci grupta serum ve dokularda ölçülen enrofloksasin derişiminin zamana bağlı olarak gösterdiği eğim  
Figure 1. Serum and tissue concentration versus time curves of enrofloxacin on first group.

Buna göre hesaplanan serum ve dokulardaki farmakokinetik parametreler ise Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Farelere bir defada 2.5 mg/kg dozda derialtı yolla verilen enrofloksasin'in serum ve dokularda hesaplanan çeşitli farmakokinetik parametreleri

**Table 2.** Various pharmacokinetic parameters of enrofloxacin measured in serum and tissue of mice following single subcutan dose of 2.5 mg/kg

Parametre	Birimi	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
<sup>1</sup> C <sub>maks</sub>	µg/ml veya g	1.20±0.43	2.55±0.53	4.05±0.84	3.90±1.01	3.00±0.89
<sup>2</sup> T <sub>maks</sub>	Saat	1.12±0.19	0.95±0.27	0.66±0.21	1.02±0.28	0.90±0.18
<sup>3</sup> k <sub>a</sub>	Saat <sup>-1</sup>	2.93±0.49	3.60±0.78	5.87±0.96	3.31±0.44	3.66±0.56
<sup>4</sup> k <sub>e</sub>	Saat <sup>-1</sup>	0.13±0.03	0.13±0.04	0.13±0.03	0.13±0.03	0.16±0.05
<sup>5</sup> t <sub>1/2</sub>	Saat	6.67±1.02	6.35±1.24	5.92±1.19	5.92±1.19	5.11±0.99
<sup>6</sup> EAA <sub>0-∞</sub>	µg saat/ml veya g	8.92±1.73	16.97±2.31	23.58±3.24	23.58±3.24	16.03±2.42
<sup>7</sup> Doku dağılımı	-	-	1.9	2.64	3,03	1.8

1. Maksimum derişim, 2. Maksimum derişime ulaşmak için geçen zaman, 3. Emilme hız sabitesi, 4. Atılma hız sabitesi, 5. Atılma yarı ömrü, 6. Eğri altındaki alan, 7. EAA<sub>doku</sub>/EAA<sub>serum</sub>

1. Maximum concentration, 2. The time for reaching maximum concentration, 3. Absorption rate constant, 4. Elimination rate constant, 5. Elimination half-life, 6. Area under curve, 7. AUC<sub>tissue</sub>/AUC<sub>serum</sub>

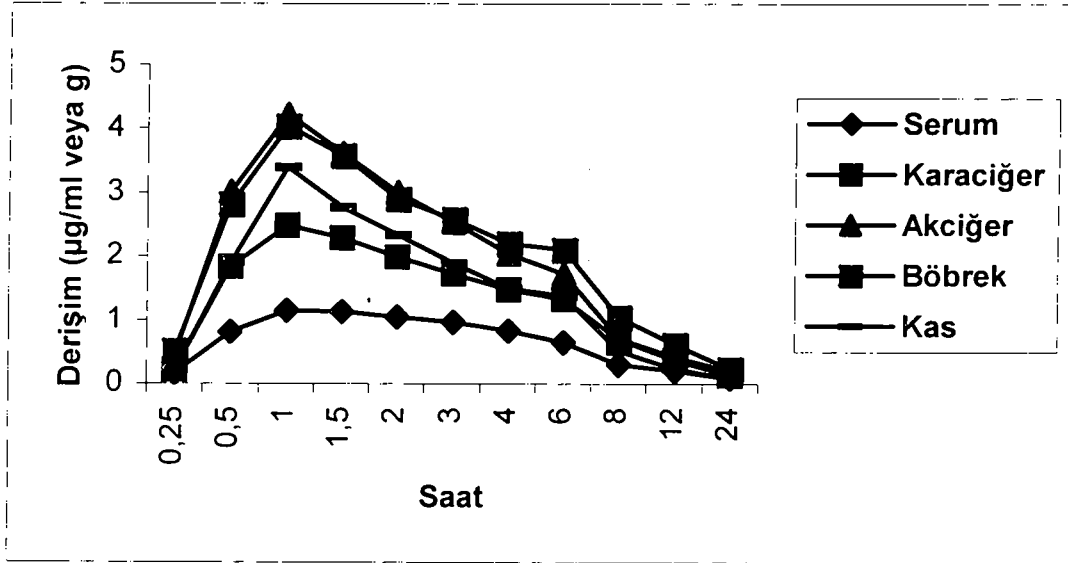
Önce 10 mg/kg kafein ve yarım saat sonra 2.5 mg/kg enrofloksasin'in birlikte verildiği 2'nci grupta ölçülen ortalama serum ve doku enrofloksasin derişimleri Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** İkinci gruptaki farelerde ölçülen ortalama serum ve doku enrofloksasin derişimleri (µg/ml veya g)

**Table 3.** Mean serum and tissue concentrations of enrofloxacin in mice on second group (µg/ml or g)

Saat	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
¼	0.16±0.10	0.21±0.09	0.44±0.23	0.51±0.26	0.21±0.11
½	0.81±0.33	1.84±0.34	3.01±0.95	2.81±0.74	1.91±0.72
1	1.14±0.53	2.49±0.82	4.23±1.09	4.04±1.10	3.40±0.99
1½	1.12±0.42	2.29±0.69	3.61±0.99	3.57±1.07	2.77±0.84
2	1.04±0.38	1.99±0.54	2.99±0.82	2.90±0.89	2.34±0.84
3	0.96±0.24	1.73±0.96	2.54±0.72	2.58±0.91	1.89±0.82
4	0.82±0.39	1.48±0.41	2.04±0.65	2.20±0.77	1.49±0.64
6	0.65±0.34	1.33±0.38	1.73±0.56	2.11±0.72	1.38±0.55
8	0.30±0.14	0.70±0.31	0.72±0.35	1.04±0.47	0.51±0.25
12	0.20±0.12	0.36±0.20	0.42±0.32	0.62±0.44	0.24±0.13
24	0.09±0.04	0.14±0.07	0.20±0.09	0.23±0.11	0.09±0.04

Böylece 2'nci grupta bulunan farelerde ölçülen serum ve doku enrofloksasin derişiminin zamana bağılı olarak gösterdiği eğim ise Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. İkinci grupta serum ve dokularda ölçülen enrofloksasin derişiminin zamana bağılı olarak gösterdiği eğim

Figure 2. Serum and tissue concentration versus time curves of enrofloxacin in mice on second group.

Bu değerlere göre enrofloksasin'in serum ve dokularda hesaplanan farmakokinetik parametreleri ise Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. İkinci gruptaki farelerde enrofloksasin'in serum ve dokularda hesaplanan çeşitli farmakokinetik parametreleri

Table 4. Various pharmacokinetic parameters of enrofloxacin measured in serum and tissue of mice on second group.

Parametre	Birimi	Serum	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Kas
<sup>1</sup> C <sub>maks</sub>	µg/ml veya g	1.14±0.53	2.49±0.82	4.23±1.09	4.04±1.10	3.40±0.99
<sup>2</sup> T <sub>maks</sub>	Saat	1.18±0.23	0.93±0.32	0.73±0.36	1.10±0.41	0.98±0.28
<sup>3</sup> k <sub>a</sub>	Saat <sup>-1</sup>	2.81±0.55	3.74±0.97	5.53±1.07	3.13±0.66	3.48±0.71
<sup>4</sup> k <sub>e</sub>	Saat <sup>-1</sup>	0.14±0.05	0.13±0.04	0.13±0.03	0.12±0.04	0.15±0.06
<sup>5</sup> t <sub>1/2</sub>	Saat	6.51±1.23	6.41±1.32	6.02±1.33	6.49±1.79	5.32±1.22
<sup>6</sup> EAA <sub>0-∞</sub>	µg saat/ml veya g	9.28±1.47	17.69±3.24	22.38±4.03	28.52±4.62	15.32±3.25
<sup>7</sup> Doku dağılımı	-	-	1.91	2.41	3.07	1.65

1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7 Tablo 2'deki gibi

1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 same as Table 2

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yalnız başına 2.5 mg/kg dozda deri altı yolla enrofloksasin verilen 1'inci grupta, ilacın kandan en fazla olarak böbreklere (3.03 katı) dağıldığı ve bunu azalan sırayla akciğer (2.64), karaciğer (1.9) ve kas dokusunun (1.8) izlediği görülmektedir. Önce 10 mg/kg kafein ve yarım saat sonra 2.5 mg/kg enrofloksasin verilen 2'nci grupta ise aynı şekilde ilacın kandan en fazla olarak yine böbreklere (3.07) dağıldığı ve bunu azalan sırayla akciğer (2.41), karaciğer (1.91) ve kas dokusunun (1.65) izlediği belirlenmiştir. Böylece doku dağılımları yönünden incelendiğinde 2 grup arasında önemli bir fark ( $P>0.05$ ) bulunamamıştır. Ancak enrofloksasin'in farelerdeki farmakokinetik dağılımı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadığı için hesaplanan bu değerler başka tür hayvanlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırılacaktır.

Broome et al. (3) tavşanlara 5 mg/kg dozda derialtı yolla verdikleri enrofloksasin'in serum  $T_{maks}$ ,  $k_a$ , EAA,  $t_{1/2}$ ,  $C_{maks}$  ve  $k_e$  değerlerini sırasıyla 0.9 saat, 2.78 saat<sup>-1</sup>, 6.09 µg saat/ml, 1.71 saat, 2.07 µg/ml ve 0.461 saat<sup>-1</sup> olarak hesaplamışlardır. İlk iki parametre ( $T_{maks}$  ve  $k_a$ ), bu çalışmada gerek 1'inci grupta ve gerekse 2'nci grupta hesaplanan değerlere yakın bulunmuş, diğerleri ise (EAA,  $t_{1/2}$ ,  $C_{maks}$  ve  $k_e$ ) farklılık göstermiştir. Ancak bu farklılığın en büyük nedeninin verilen dozla ilgili olduğu açıkça görülmektedir.

Scheer (14), danalara deri altı yolla 2.5 mg/kg dozda verdiği enrofloksasin'in serum  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$  ve  $t_{1/2}$  değerlerini sırasıyla 1.1 µg/ml, 1.7 saat ve 5.4 saat olarak hesaplamıştır. Aynı araştırmacı aynı doz ve kas içi yolla domuzlara verdiği enrofloksasin'in serumunda hesapladığı bu parametrelerin sırasıyla 0.8 µg/ml, 1.3 saat ve 5.8 saat olduğunu belirlemiştir. Benzeri olarak domuzlarla yapılan araştırmalarda Richez et al. (12), plazmada enrofloksasin'in  $t_{1/2}$  ve EAA değerlerini sırasıyla 13.12 saat ve 7.53 µg saat/ml, Pijpers et al. (11) ise  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ ,  $t_{1/2}$  ve EAA değerlerini sırasıyla 0.75 µg/ml, 0.92 saat, 5.49 saat ve 5.5 µg saat/ml olarak hesaplamışlardır. Böylece, bu çalışmada, farelerde hesaplanan parametrelerle, yukarıda adı geçen ve başka tür hayvanlarda hesaplanan

parametreler arasında yakın bir benzerlik olduğu görülmüştür. Bu da enrofloksasin'in farelerdeki dağılım kalıbının tavşan, dana ve domuzlardaki dağılım kalıbına uyduğunu göstermektedir. Bunlardan farklı olarak McKellar et al. (9) ise danalara deri altı yol ve 2.5 mg/kg dozda verilen enrofloksasin'in serum  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$  ve EAA değerlerini 0.49 µg/ml, 2.25 saat ve 3.12 µg saat/ml olarak belirlemişlerdir.

Kafein ve teofillin gibi metilksantinler, karaciğerde başlıca sitokrom P-450'ye bağımlı mikrozomal enzimler aracılığıyla demetilasyona ve hidroksilasyona uğratılmak suretiyle metabolize edilirler (10, 15). Sitokrom P-450 enzim sisteminin etkinliği engellendiği takdirde bu ilaçların da metabolizması dolaylı olarak azalacaktır. Böylece yapılan çalışmalarda enoksasin, siprofloksasin, norfloksasin, pefloksasin (4, 13), pipemidik asit (13), ofloksasin ve nalidiksik asitin (4) teofillin'in, enoksasin, siprofloksasin (1, 4, 8), pipemidik asit ve norfloksasin'in (1, 8) de kafein'in klerensini değişik oranlarda azalttığı, ayrıca lomefloksasin'in (13) teofillin'in, ofloksasin'in (1, 4, 8) ise kafein'in klerensinde herhangi bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Bu durumda iki ayrı varsayım üzerinde durulmuştur; bir görüşe göre yalnızca 4-okso-metabolit oluşturan kinolonların ksantin metabolizmasını engelleyeceği, bu türden metabolit oluşturmayan lomefloksasin ve ofloksasin gibi kinolonların ise ksantin metabolizması üzerine herhangi bir etki yapmayacağı düşünülmüştür. Diğer görüşe göre, kinolonların ksantinlerin metabolizmasını etkileyebilmesi için aynı kimyasal yapıya sahip olmaları gerekir. Böylece lomefloksasin'de olduğu gibi kinolon çekirdeğindeki 8 no'lu karbon atomuna değişik bir bağ tipinin bağlanması bileşiklerin ksantin türevlerine olan yapısal benzerliğinin azalmasına neden olur (4, 8, 13).

Araştırma sonuçlarının değerlendirilmesiyle yalnız başına enrofloksasin verilen 1'inci grup ile enrofloksasin ve kafein'in birlikte verildiği 2'nci grupta ölçülen serum ve doku antibakteriyel ilaç derişimleri ve bunlardan hesaplanan  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ ,  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $t_{1/2}$ , EAA ve doku dağılımı gibi farmakokinetik

parametreler arasında önemli bir fark ( $P>0.05$ ) bulunamamıştır. Böylece kafein'in, enrofloksasin'in farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- (1) **Barnett, G. et al.** (1990) *Pharmacokinetic determination of relative potency of quinolone inhibition of caffeine disposition.* Eur J Clin Pharmacol, **39**, 63-69.
- (2) **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.
- (3) **Broome, R.L. et al.** (1991) *Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits.* Am J Vet Res, **52**, 1835-1841.
- (4) **Edwards, D.J. et al.** (1988) *Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics.* Clin Pharmacokin, **15**, 194-204
- (5) **Ellerbroek, L.** (1991) *Zum mikrobiologischen Nachweis der chinolon carbonseure-derivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin.* Fleischwirtsch, **71**, 187-189.
- (6) **Filazi, A.** (1995) *Kanatlılarda bazı iki değerli iz minerallerin, florokinolon grubu antibakteriyel ilaçların ağızdan biyoyararlanımı üzerine etkileri.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, **42**, 337-347.
- (7) **Filazi, A. ve ark.** (1995) *Sağlıklı farelere ağızdan verilen danofloksasin'in farmakokinetiği.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, **42**, 527-533.
- (8) **Harder, S. et al** (1988) *4-quinolones inhibit biotransformation of caffeine.* Eur J Clin Pharmacol, **35**, 651-656.
- (9) **McKellar, Q.A. et al.** (1997) *Pharmacokinetic study comparing enrofloxacin and danofloxacin in calves.* J Vet Pharmacol Therap, **20(Suppl 1)**, 23-24.
- (10) **Parent, M. and LeBel, M.** (1991) *Meta-analysis of quinolone-teophylline interactions.* DICP, Annals Pharmacoth, **25**, 191-194.
- (11) **Pijpers, A. et al.** (1997) *Enrofloxacin pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration in pigs.* J Vet Pharmacol Therap, **20(Suppl 1)**, 42-43.
- (12) **Richez, P. et al.** (1997) *Plazma pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin and enrofloxacin in pigs.* J Vet Pharmacol Therap, **20(Suppl 1)**, 41-42.
- (13) **Robson, R.A.** (1992) *The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics.* Am j Med, **92(Suppl 4A)**, 22S-25S.
- (14) **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.
- (15) **Şanlı, Y. ve Kaya, S.** (1994) *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri.* Medisan Yayınevi, Yayın No:15, Ankara.
- (16) **Şanlı, Y.** (1998) *Veteriner İlaçları Rehberi ve Bilinçli İlaç Kullanımı El Kitabı.* ICC İletişim, Ankara.
- (17) **Tallarida, R.J. and Murray, R.B.** (1987) *Manual of Pharmacologic Calculation with Computer Programs.* 2<sup>nd</sup> ed. Printed in the United States of America by Springer-Verlag.
- (18) **Wagner, J.** (1975) *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetic.* Printed in the United States of America by the Hamilton Press, Inc. Hamilton, Illionis 62341.

**NOT:** Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalına teşekkür ederiz.

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ayhan FİLAZİ

Ankara Üniv. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110-Dışkapı/ANKARA

E-mail: filazi@veterinary.ankara.edu.tr