

## Hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat içeren yemle beslenen etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği\*

Seyhan ŞAHAN, Sezai KAYA

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

**Özet:** Bu çalışmada, yemlerinde %1.5 hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat (HSCAS) içeren ve HSCAS içermeyen yemle beslenen etlik piliçlerde, enrofloksasinin farmakokinetiğinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmada 28 günlük 21 erkek civciv kullanıldı. Üç grup (Grup 1-3) oluşturuldu ve her grupta 7 hayvan kullanıldı. Grup 1 ve Grup 2'deki hayvanlar HSCAS içermeyen, Grup 3'teki hayvanlar %1.5 HSCAS içeren yemle 3 gün beslendi. Enrofloksasin bütün gruplara 10 mg/kg dozda, Grup 1'deki hayvanlara damar içi, Grup 2 ve Grup 3'tekilere içme suyuna katılarak uygulandı. İlacın plazmadaki yoğunluklarının belirlenmesi amacı ile ilaç uygulamasını takiben, Grup 1'deki hayvanlardan 0.083-36 saatler arasında, Grup 2 ve 3'tekilerden 0.25-36 saatler arasında heparinli tüplere kan alındı ve plazmaları ayrıldı. Plazmada enrofloksasin yoğunluklarının tespitinde agar jel disk difüzyon metodu kullanıldı. Enrofloksasinin damar içi verilmesini takiben belirlenen plazma yoğunluğu-zaman eğrisinden ilacın vücutta 2-bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, içme suyu ile uygulanması durumunda, toksin bağlayıcı olarak yeme katılan HSCAS'ın ilacın emilimini büyük oranda engellediğini ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler: Enrofloksasin, etlik piliç, farmakokinetik, hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat.

### The pharmacokinetics of enrofloxacin in broiler chickens fed with feed containing hydrate sodium calcium aluminosilicate

**Summary:** This research was aimed to determine whether the pharmacokinetics of enrofloxacin would show any changes in broiler chickens fed with feed including 1.5% hydrate sodium calcium aluminosilicate (HSCAS) and normal feed (without HSCAS). For the study, 28-day old total 21 male chicks were used. Three main groups (Group 1-3) were designed and 7 animals were used in each group. The animals in Group 1 and Group 2 fed with normal feed (without HSCAS), in Group 3 fed with feed including 1.5 % HSCAS for three days. 10 mg/kg enrofloxacin was given to Group 1 intravenously, to Group 2 and Group 3 in drinking water. Following the drug administration, the blood samples were taken into heparinized tubes at 0.083 to 36 hours from Group 1, at 0.25 to 36 hours from Groups 2 and 3 in order to determine the plasma levels of the drug. The enrofloxacin concentration in plasma was determined by agar-gel disc diffusion method. The plasma concentration-time curve, determined after the administration of enrofloxacin intravenously, showed that the drug distributed according to two-compartment open model. It was concluded that HSCAS which was supplemented to feed as an adsorbent made significant decrease in the absorption of the drug.

Key words: Broiler, enrofloxacin, hydrate sodium calcium aluminosilicate, pharmacokinetic.

### Giriş

Enrofloksasin, 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-(4-etil-1-piperazinil)-3-kuinolin karboksilik asit yapısındadır (10). DNA jirazin (Tip II *topoizomeraz*) etkinliğini engelleyerek bakteri DNA'sının katlanmasını önler (10, 19).

Enrofloksasin, Gram negatif ve Gram pozitif aeroblara, bazı anaerobik patojenlere ve *Rickettsia* türlerine etkili, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Klinik anlamda önemli Mycoplazma türleri de etki spektrumuna dahildir (15).

Enrofloksasinin, tetrasiklinler,  $\beta$ -laktam antibiyotikler, aminoglikozidler gibi ilaçların birine veya birkaçına dirençli mikroorganizmalara etkili olması, iyi tolere edi-

lebilmesi, sindirim kanalı ve parenteral uygulama yollarından iyi emilmesi, eklem sıvısı ve prostat da dahil tüm vücut sıvıları ve dokularına hızlı ve iyi nüfuz etmesi gibi önemli üstünlükleri bulunmaktadır (10).

Enrofloksasin vücutta, siprofloksasin de dahil, birçok etkili-etkisiz metabolite çevrilir. İlacın %10-50 kadarı değişmemiş halde olmak üzere idrar ve safrayla atılır (7, 10).

Enrofloksasin, kanatlı ve gevişenler başta olmak üzere, hemen tüm hayvan türlerinde, özellikle Gram negatif basil ve koklardan ileri gelen hastalıkların sağaltımında uygulama alanı bulur. Kanatlılarda özellikle Mycoplasma türlerinin ve *Escherichia coli*'nin sebep olduğu hastalıklarının sağaltımında fazla kullanılır (7).

\* Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Kararı (01.08.2002 tarih ve B.30.2.ANK.0.06.00.01/2503 sayılı) alınmış aynı başlıklı doktora tezinin bir kısmının özetidir.

Hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat (HSCAS), iç su yapısında belirli bir miktarda su içeren ve az miktarda değişebilir katyonik yapıda veya tuzları şeklinde kalsiyum ve sodyum bulunan aluminosilikatlara verilen isimdir (17, 18).

Mikotoksinlerin olumsuz etkilerini ve kalıntılarını önlemek amacıyla, günümüzde en sık kullanılan bağlayıcı madde HSCAS'dır (8). HSCAS, aflatoksin metabolitleriyle birleşerek sabit bir yapı haline gelir ve bu yapı da sindirim kanalını emilmeden geçer (16).

Hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikatın vitaminler, mineraller gibi maddeleri de bağlama özelliği üzerine çalışmalar vardır. Bu maddenin, veteriner hekimlikte kullanılan antibakteriyel ilaçlarla arasında nasıl bir etkileşimin olduğuna dair yeterli bilgi yoktur ve enrofloksasinle birlikte bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada HSCAS'ın enrofloksasinin farmakokinetiği üzerine etkisi incelenmiştir.

## Materyal ve Metot

### Hayvanlar, bakım ve beslenmesi

Çalışmada 21 Ross 308 ırkı ilaç uygulanmamış günlük etçi erkek civciv kullanıldı. Civcivler ilk hafta yaklaşık 30°C, diğer haftalarda da 24-29°C sıcaklık ve %60-65 neme sahip ortamda barındırıldı. Sürekli ışık alacakları ortam sağlandı. Hayvanlar, antibakteriyel ilaç içermeyen, ham selülozu %6, ham külü %8, ham proteini %23, metabolik enerjisi 3100 kcal/kg olan yem ile beslendi.

### Hayvanların gruplandırılması ve ilaçların uygulanması

Hayvanlar 29. günde her bir grupta 7 hayvan bulunacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Tüm hayvanlar ayrı ayrı tartılarak işaretlendi. Grup 1 ve 2'deki hayvanlar aynı yemle beslenmeye devam edilirken, Grup 3'teki hayvanların yemine %1.5 HSCAS ilave edildi.

Grup 1'deki piliçlere enrofloksasinin 50 mg/ml'lik enjeksiyonluk çözeltisi 10 mg/kg c.a. dozda kanat altı venası (v. cutanea ulnaris) ile; Grup 2 ve 3'deki piliçlere enrofloksasinin 25 mg/ml'lik çözeltisi 10 mg/kg c.a. dozda içme suyuna katılarak verildi. İlacın katılacağı içme suyunun miktarı, hayvanların daha önce bir gece susuz bırakılmasını takiben 15 dakika içerisinde tükettikleri su miktarı tespit edilerek belirlendi.

### Kan örneklerinin alınması

İlacın verilmesini takiben Grup 1'deki piliçlerden 5., 15., 30. dakika, 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30., 36. saatlerde; Grup 2 ve 3'teki piliçlerden 15. ve 30. dakika 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30., 36. saatlerde heparinli tüplere 1 ml kan alındı. Kan, 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmalar analiz edilene kadar derin dondurucuda (-18 °C) muhafaza edildi ve bir hafta içerisinde analiz edildiler.

### Analitik çalışmalar

Plazmadaki ilaç yoğunluğu Ellerbroek (3) metodu temel alan, Kaya ve ark. (9) tarafından bildirilen agar jel disk diffüzyon yöntemiyle belirlendi. Test mikroorganizması olarak bakteri yoğunluğu  $10^8$ - $10^9$  olacak şekilde ayarlanan *Escherichia coli* (ATCC 25922) suşu, besi yeri olarak Antibiyotik Assay Medium-1 (Seed agar; Himedia-M003), Assay Medium-2 (Base agar; Himedia-M005) ve kültür ortamı olarak da Nutrient Broth Agar (Difco; Cat.0003-17-8, Lot. 68385JA) kullanıldı. Derin dondurucudan çıkarılan plazmalar ve standartlardan 100'er µl alınarak agarda porselen boncuklarla oluşturulan boşluklara her birinden farklı petrilere üçer kez ekim yapıldı. Petri kutuları oda sıcaklığında 1 saat bekletildi, 37 °C'ye ayarlanmış etüve konularak 12 saat inkübe edildi. Oluşan zon çapları kompas yardımıyla ölçüldü ve mm olarak kaydedildi. Standartlardan elde edilen zon çaplarının yardımı ile standart eğri çizildi. Plazmalardan elde edilen zon çapları standart eğriden elde edilen formülde ( $y=6.6694\ln(x)+25.235$ ) yerine konularak enrofloksasinin miktarı µg/ml plazma olarak ifade edildi. Yöntemin duyarlılığı 0.1 µg/ml olarak tespit edildi.

### Farmakokinetik hesaplamalar

Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin incelenmesi ile ilacın vücuttaki hareketinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu anlaşıldı ve hesaplamalar buna göre yapıldı. Emilme hız sabitesi ( $k_a$ ), plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi ( $\alpha$ ), plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi ( $\beta$ ), ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü ( $t_{1/2a}$ ),  $\alpha$ -dönemi yarı ömrü ( $t_{1/2\alpha}$ ),  $\beta$ -dönemi yarı ömrü ( $t_{1/2\beta}$ ), ilacın vücuttan % 63,2'sinin atılması için geçen süre (MRT), alana göre hesaplanan görünür dağılım hacmi ( $V_{dalan}$ ), merkezi bölmeden geri dönüşsüz olarak atılma hız sabitesi ( $k_{10}$ ), merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi ( $k_{12}$ ), çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi ( $k_{21}$ ), toplam plazma klirensi (Cl), plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi ( $t_{dorum}$ ), plazma doruk ilaç yoğunluğu ( $Y_{dorum}$ ), plazma ilaç yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), biyoyararlanım (F),  $t_0$  anında plazma ilaç yoğunluğu ( $Y_p^0$ )'nun hesabı Shumaker (14) ve Wagner (20) tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan PKCALC programı ile gerçekleştirildi.

### İstatistiksel hesaplamalar

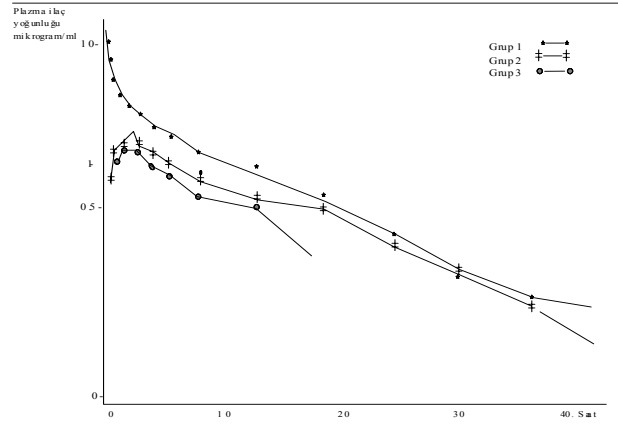
İstatistiksel hesaplamalar için "SPSS 11.0 for Windows" istatistik paket programından yararlanıldı. Veriler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edildi. Farmakokinetik parametreler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Farklı gruplar, Duncan testi ile tespit edildi.

## Bulgular

Damar içi ve içme suyu ile verilmesini takiben enrofloksasinin çizilen yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrileri Şekil 1’de, farmakokinetik değişkenler de Tablo 1’de verilmiştir.

İlacın 10 mg/kg dozda Dİ (Grup I) verilmesini takiben etkili plazma yoğunluğu ( $0.5 \mu\text{g/ml} \geq$ ) 18 saat sürmüştür. İlacın aynı dozda içme suyu (Grup II ve Grup III) ile verilmelerini takiben etkili plazma yoğunluğuna 0.25 saatte (sırasıyla 0.832 ve 1.211  $\mu\text{g/ml}$ ) ulaştığı, bu yoğunluğu sırasıyla 18 (0.512  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 12 (0.523  $\mu\text{g/ml}$ ) saat süreyle sürdürdüğü gözlenmiştir (Şekil 1).

Hidrate sodyum alüminyum alüminosilikat verilen Grup 3’de vücuda giren ilaç miktarı (EAA) ve sindirim kanalından emilme oranı (F) önemli şekilde azalmıştır.



Şekil 1. Damar içi ve içme suyu ile verilme durumunda enrofloksasinin plazma yoğunluğu-zaman eğrisi (yarı-logaritmik).  
Figure 1. Plasma enrofloxacin concentration-time curve for drug administration intravenous and in drinking water (in semi-logarithmic).

Tablo 1. Damar içi, kursak içi ve içme suyu ile verilen enrofloksasinin farmakokinetik değişkenleri .  
Table 1. The pharmacokinetic parameters of enrofloxacin given intravenous and in drinking water.

Parametre	Grup 1 (Damar İçi) $\bar{x} \pm S_x$	Grup 2 (İçme Suyu) $\bar{x} \pm S_x$	Grup 3 (İçme Suyu) $\bar{x} \pm S_x$
$k_a$ (saat <sup>-1</sup> )	-	1.008±0.130	0.853±0.079
$\alpha$ (saat <sup>-1</sup> )	3.909±1.344 <sup>a</sup>	0.352±0.098 <sup>b</sup>	0.371±0.030 <sup>b</sup>
$\beta$ (saat <sup>-1</sup> )	0.094±0.008 <sup>a</sup>	0.059±0.004 <sup>d</sup>	0.072±0.003 <sup>c</sup>
$t_{1/2a}$ (saat)	-	0.696±0.088 <sup>a</sup>	0.818±0.072 <sup>b</sup>
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0.190±0.046 <sup>a</sup>	2.095±0.578 <sup>b</sup>	1.878±0.162 <sup>b</sup>
$t_{1/2\beta}$ (saat)	7.421±0.650 <sup>a</sup>	11.625±0.820 <sup>d</sup>	9.630±0.536 <sup>c</sup>
MRT (saat)	10.219±0.897 <sup>a</sup>	15.936±0.939 <sup>d</sup>	13.23±0.851 <sup>bc</sup>
$V_{d\text{alan}}$ (L/Kg)	2.723±0.147 <sup>a</sup>	8.623±0.613 <sup>d</sup>	7.133±0.405 <sup>c</sup>
$k_{10}$ (saat <sup>-1</sup> )	0.260±0.026 <sup>a</sup>	0.108±0.016 <sup>b</sup>	0.100±0.013 <sup>b</sup>
$k_{12}$ (saat <sup>-1</sup> )	2.322±0.865 <sup>a</sup>	0.126±0.045 <sup>b</sup>	0.073±0.023 <sup>b</sup>
$k_{21}$ (saat <sup>-1</sup> )	1.420±0.510 <sup>a</sup>	0.216±0.026 <sup>b</sup>	0.269±0.023 <sup>b</sup>
Cl (L/saat.kg)	0.255±0.018 <sup>a</sup>	0.514±0.002 <sup>b</sup>	0.513±0.001 <sup>b</sup>
$T_{\text{doruk}}$ (saat)	-	2.285±0.487	2.000±0.000
$Y_{\text{doruk}}$ (µg/ml)	-	1.971±0.137 <sup>b</sup>	1.786±0.153 <sup>b</sup>
EAA $t_{0-\infty}$ (mg/saat/L)	39.337±2.876 <sup>a</sup>	27.565±2.150 <sup>c</sup>	19.050±1.977 <sup>d</sup>
F (%)	-	70.43	48.67
$Y_p^0$ (µg/ml)	10.212±1.145	-	-

<sup>a,b,c,d,e</sup>. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ( $p < 0.05$ ).

$k_a$ , emilmeli verilmelerde merkezi bölme birinci derece emilme hız sabitesi,

$\alpha$ , plazma ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi,

$\beta$ , plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi,

$t_{1/2a}$ , ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü,

$t_{1/2\alpha}$ ,  $\alpha$  dönemi yarı ömrü,

$t_{1/2\beta}$ ,  $\beta$  dönemi yarı ömrü,

MRT, ilacın vücuttan %63.2’sinin atılması için geçen süre,

$V_{d\text{alan}}$ , alana göre hesaplanan görünür dağılım hacmi,

$k_{10}$ , ilacın merkezi bölmeden geri dönüşsüz olarak atılma hız sabitesi,

$k_{12}$ , ilacın merkezi bölmeden çevresel bölme geçiş hız sabitesi,

$k_{21}$ , ilacın çevresel bölmeden merkezi bölme geçiş hız sabitesi,

Cl, toplam plazma klirensi,

$T_{\text{doruk}}$ , plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi,

$Y_{\text{doruk}}$ , plazmada doruk ilaç yoğunluğu,

EAA $t_{0-\infty}$ , plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altındaki kalan alan,

F, biyoyararlanım,

$Y_p^0$ ,  $t_0$  anında plazma ilaç yoğunluğu.

## Tartışma ve Sonuç

### Damar içi verilme

İlaç vücutta hızlı bir şekilde dağılmış ( $\alpha=3.909\pm 1.344$  saat<sup>-1</sup>) ve  $t_{1/2\alpha}$  0.190±0.046 saat olarak belirlenmiştir. Dağılma dönemi hız sabitesi, Abd. El-Aziz ve ark. (1) ile Anadon ve ark. (2)'nin yaptığı çalışmalarda sırasıyla 7.64±0.71 saat<sup>-1</sup> ve 9.72±0.18 saat<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Dağılma dönemi yarı ömrü ise Abd. El-Aziz ve ark. (1) ile Anadon ve ark. (2)'nin yaptığı çalışmalarda sırasıyla 0.09±0.009 saat ve 0.07±0.01 saat olarak bildirilmiştir. İçme suyu ile uygulama durumunda (Grup 2) dağılma dönemi yarı ömrü, Dİ yolla uygulamaya göre uzun sürmüştür ( $p<0.05$ ). Dağılmanın hızlı, dağılma dönemi yarı ömrünün kısa olması, ilacın Dİ verilmesini takiben vücuda hızla dağıldığını göstermektedir.

İlacın vücuttan atılması da hızlı bir şekilde (0.094±0.008 saat<sup>-1</sup>) gerçekleşmiştir. Atılma yarı ömrü (7.421±0.650 saat) Anadon ve ark. (2) (10.29±0.45 saat)'nin bulunduğu süreden kısa; Kaya ve ark. (9), Knoll ve ark. (12), Abd. El-Aziz ve ark. (1), Garcia ve ark. (6) (sırasıyla, 6.79±0.056 saat, 5.56 saat, 4.16±0.19 saat, 6.99±0.48 saat)'nin bulunduğu sürelerden uzundur. Merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (0.260±0.026 saat<sup>-1</sup>) ve Cl'in (0.255±0.018 L/saat.kg) de Dİ (Grup 1) uygulamada içme suyuna göre (Grup 2) hızlı; ortalama kalış süresinin (10.219±0.897 saat) kısa olması bu görüşü desteklemektedir.

V<sub>dalan</sub> (2.723±0.147 L/kg), Abd. El-Aziz ve ark. (1) (2.20±0.168 L/kg) ile Kaya ve ark. (9) (2.010±0.128 L/kg)'nin bulunduğu değere yakın; Kietzmann ve ark. (11) (5 L/kg)'nin bulunduğu değerden küçük çıkmıştır. Bu değer, ilacın Dİ verilme durumunda dağılım hacminin geniş ve dokulara geçişinin yüksek olduğunu göstermektedir.

EAA (39,337±2,876 mg/saat/L), Kaya ve ark. (9) (46.26±2.56 mg/saat/L)'nin bulunduğu değerden küçük, Abd. El-Aziz ve ark. (1) (27.60±1.44 mg/saat/L), Knoll ve ark. (12) (16.17 mg/saat/L), Anadon ve ark. (2) (34.51±1.30 mg/saat/L)'nin bulunduğu değerden büyüktür. Dİ verilme durumunda içme suyu ile verilmeye göre EAA'nın daha büyük olması, ilacın doğrudan Dİ uygulanması ve biyoyararlanımının tam olmasından kaynaklanmaktadır.

### İçme suyu ile verilme

Emilme yarı ömrü Grup 2'ye (0.696±0.088 saat) göre Grup 3'de (0.818±0.072 saat) daha uzun sürmüştür ( $p<0.05$ ). Bu farklılık, içme suyu ile verilme durumunda, HSCAS'ın ilacın Emilme hızını yavaşlattığını ortaya koymaktadır.

Grup 2 için dağılım dönemi hız sabitesi (0.352±0.098 saat<sup>-1</sup>), Parlar ve Kaya'nın (13) bulunduğu değerden (4.71±0.17 saat<sup>-1</sup>) yavaş,  $t_{1/2\alpha}$  (0.14±0.07 saat) ise uzundur. İçme suyu ile verilme durumunda ilacın dağılma dönemi yarı ömrü Grup 1'e göre oldukça uzun çıkmıştır ( $p<0.05$ ).

Grup 2'de atılma dönemi hız sabitesi (0.059±0.004 saat<sup>-1</sup>), Parlar ve Kaya'nın (13) çalışmasındaki değerden (0.04±0.01 saat<sup>-1</sup>) hızlıdır. Grup 2 için  $t_{1/2\beta}$  (11.625±0.820 saat), Flammer ve ark. (5) tarafından bildirilen süreden (2.59±2.74 saat) uzun, Parlar ve Kaya'nın (13) bildirdiği süreden (17.32±1.69 saat) kısadır. Grup 3'de ise  $t_{1/2\beta}$  önemli şekilde ( $p<0.05$ ) kısalmıştır.

Ortalama kalış süresi, Grup 3'de (13.23±0.851 saat) Grup 2'ye (15.936±0.939 saat) göre daha kısa çıkmıştır. Grup 2'deki MRT, Parlar ve Kaya (13) bulunduğu süreden (18.02±2.48 saat) daha kısadır. MRT'deki kısalma  $t_{1/2\beta}$  ile paralel gitmektedir; yani,  $t_{1/2\beta}$  kısaldıkça MRT de kısalmaktadır.

Klirens, Grup 2'de 0.514 ±0.002 L/saat.kg, Grup 3'de ise 0.513±0.001 L/saat.kg olarak bulunmuştur. Grup 2'deki Cl, Parlar ve Kaya (13)'nin yaptığı çalışmada 4.31±1.87 L/saat.kg olarak bildirilmiştir. Cl'in yavaş olmasının kullanılan ırk farklılığından ileri geldiği sanılmaktadır.

V<sub>dalan</sub>'da Grup 3'de (7.133±0.405 L/kg) Grup 2'ye (8.623±0.613 L/kg) göre önemli bir azalma ( $p<0.05$ ) görülmüştür. Bu durum, HSCAS'ın ilacın sindirim kanalından emilme oranını azaltmasına bağlı olarak meydana gelmiştir.

Grup 2'deki Y<sub>doruk</sub> (1.971±0.137 µg/ml), Filazi (4)'nin çalışmasında 1.82±0.41 µg/ml, Parlar ve Kaya (13)'in çalışmasında ise 2.10 ±0.02 µg/ml olarak bulunmuştur. Grup 2'deki T<sub>doruk</sub> (2.285±0.487 saat), Parlar ve Kaya (13) (2.00±1.08 saat)'in çalışmasında bildirilen değerden uzun sürmüştür. Grup 3'te iki değer de (1786±0.153 µg/ml, 2.000±0.000 saat) düşmüştür. Bu veriler, sindirim kanalından emilme hızının yavaşlaması ve emilme oranının düşmesi ile ilişkilendirilmiştir.

EAA, Grup 3'te (19.50±1.977 mg/saat/L) Grup 2'ye (27.565±2.150 mg/saat/L) göre küçülmüştür ( $p<0.05$ ). Grup 2'deki bu değer, Filazi (4), Parlar ve Kaya (13) tarafından bulunan değerlerden (sırası ile 64.75±4.33 mg/saat/L, 30.7 ±4.8 mg/saat/L) küçüktür. Bu durum, ilacın sindirim sisteminde bağlayıcı madde tarafından bağlandığını ve emilme oranını düşürdüğünü göstermektedir.

Biyoyararlanım Grup 2'te %70.43 iken Grup 3'te %48.67'ye inmiştir. Bu da yem ile HSCAS verilen grupta ilacın biyoyararlanımının %30 dolayında düştüğünü ortaya koymaktadır. Biyoyararlanımı Kaya ve ark. (9) %41, Anadon ve ark. (2) %64 olarak bulmuştur. Grup 2'de emilme oranı (%70) iki araştırmacının bulunduğu değerden önemli ölçüde yüksek çıkmıştır.

Bu sonuçlar, yeme mikotoksin bağlayıcı olarak HSCAS katılmasının enrofloksasinin sindirim kanalından emilmesini önemli şekilde engellediğini, bu durumun sağaltımı yapan hekim tarafından dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur.

### Kaynaklar

1. **Abd El-Aziz MI, Aziz MA, Soliman FA, Afify NA** (1997): *Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chickens*. Brit Poult Sci, **38**, 164-168.
2. **Anadon A, Martinez-Larranagra MR, Diaz MJ, Brigas P, Martinez MA, Fernandez-Cruz ML, Fernandez MC, Fernandez R** (1995): *Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens*. Am J Vet Res, **56**, 501-506.
3. **Ellerbroek L** (1991): *Zum mikrobiologischen nachweis der chinoloncarbonsaure derivate enrofloxacin, ciprofloxacin und flumequin*. Fleischwirtsch, **71**, 2090-2093.
4. **Filazi A** (1995): *Kanatlılarda Bazı İki Değerli İz Mineralerin Florokinolon Grubu Antibakteriyel İlaçların Ağızdan Biyoyararlanımı Üzerine Etkileri*. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
5. **Flammer K, Aucoin DP, Whitt DA** (1991): *Intramuscular and oral disposition of enrofloxacin in African grey parrots following single and multiple doses*. J Vet Pharmacol Therap, **14**, 359-366.
6. **Garcia MA, Solans C, Aramayona JJ, Rueda S, Bregante MA, Jong A** (1999): *Simultaneous determination of enrofloxacin and its primary metabolite, ciprofloxacin, in plasma by HPLC with fluorescence detection*. Biomed Chromatogr, **13**, 350-353.
7. **Kaya S** (2000): *Kemoterapötikler*. 267-420. Alınmıştır: : S. Kaya, İ. Pirinçci, A. Bilgili (Editörler). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Cilt 2. Baskı 2. Medisan Yayınevi. Ankara.
8. **Kaya S, Yarsan E** (1995): *Yem ve yem hammaddelerinde küflenmenin önlenmesi ve mikotoksinlerle kirlenmiş bu tür yemlerin değerlendirilmesine yönelik uygulamalar*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **42**, 111-122.
9. **Kaya S, Baydan E, Bilgili A, Yarsan E, Şeker Y** (1996): *Etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği ve manganla enrofloksasin arasında emilme yönünden etkileşme*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **43**,195-202.
10. **Kaya S, Baydan E, Kurtdede A, Yarsan E, Börkür K, Pekaya S** (1998): *Sağlıklı ve piyelonefritli köpeklerde enrofloksasinin farmakokinetiği üzerine çalışmalar*. YYÜ Vet Fak Derg, **9**, 73-76.
11. **Kietzmann M, Knoll U, Glunder G** (1997): *Pharmacokinetics of enrofloxacin in broiler chickens*. J Vet Pharmacol Therap, **20**, 181-218.
12. **Knoll U, Glunder G, Kietzmann M** (1999): *Comparative study of the plasma pharmacokinetics and tissue concentrations of danofloxacin and enrofloxacin in broiler chickens*. J Vet Pharmacol Therap, **22**, 239-246.
13. **Parlar A, Kaya S** (2005): *Etlik piliçlerde enrofloksasin içeren müstahzarların farmakokinetiği*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **52**, 99-103.
14. **Shumaker RC** (1986): *PKCALC. A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data*. Drug Metabol Rev, **17**, 331-348.
15. **Stipkovitz L** (1988): *Studies on the efficiency of Baytril in chicks after experimental infection with Mycoplasma gallisepticum and E. coli*. Vet Med Rev, **59**, 103-107.
16. **Şahin T** (2000): *Mikotoksinler ve kontrol yolları*. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı. Seminer.
17. **Şanlı Y** (2002): *Veteriner Klinik Toksikoloji*. 2. Baskı. Medipres Yayınevi. Malatya. 487-547.
18. **Taylor DR** (1999): *Mycotoxin binders*. Feedstuffs, January **18**, 41-45.
19. **Vancutsem PM, Babish JG, Schwark WS** (1990): *The fluoroquinolone antimicrobials: Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity*. Cornell Vet, **80**, 173-186.
20. **Wagner JG** (1979): *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. Illinois: The Hamilton Pres, Inc, USA.

Geliş tarihi: 21.10.2005 / Kabul tarihi: 08.11.2005

#### Yazışma adresi

Prof. Dr. Sezai Kaya

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

06110 Dışkapı/Ankara