

Etlık piliçlerde enrofloksasin içeren müstahzarların farmakokinetiği*

Ali PARLAR¹, Sezai KAYA²

¹ Veteriner Hekim. Gaziantep; ² Ankara Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet: Bu çalışmanın amacı etlik piliçlere Dİ ve içme suyu içinde 10 mg/kg dozda verilen enrofloksasin içeren müstahzarların farmakokinetiğini belirlemek ve farmakokinetik değişkenlerden yararlanarak klinik farmakoloji yönünden bu müstahzarlar arasında farklılık olup olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmada 40 günlük 24 etlik piliç kullanılmıştır. Hayvanlar civciv olarak alınmış ve 40 gün süreyle herhengi bir ilaç içermeyen yemle beslenmiştir. Piliçler 25 günlükken her birinde 6 hayvan bulunan 4 gruba (Grup 1, 2A, 2B ve 2C) ayrılmıştır. İlaç Grup 1'deki hayvanlara kanat altından Dİ yolla; Grup 2'deki hayvanlara da içme suyu ile verilmiştir. İlacın uygulanmasını takiben, her hayvandan 0.08-24 saatleri arasında sıtratlđ tüplere 0.5 ml kan alınmıştır. Kanın plazması ayrıldıktan sonra, plazmadaki ilaç yoğunluğu agar jel disk diffüzyon metodu ile belirlenmiştir. Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu anlaşılmış ve hesaplamalar buna göre yapılmıştır. Enrofloksasinin Dİ, Baytril, Enrolen ve Hıpralona Enro-S'in içme suyu ile verilmesini takiben hesaplanan farmakokinetik değişkenlerin incelenmesi sonucunda, özellikle dağılma ve atılma dönemi yarı-ömrü olmak üzere, bazı farmakokinetik değişkenler arasındaki farkın istatistiki yönden önemli olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmada elde edilen sonuçlar, aralarında fark olmakla beraber, ilaç müstahzarlarının içme suyu ile verilmesi sonucu sindirim kanalından iyi emildiklerini; Enrolen'in biyoyararlanımının hemen hemen tama yakın ve diğerlerinin yeterli olduğu- nu, günde tek sefer verilmelerinin de yeterli olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler: Enrofloksasin, etlik piliç, farmakokinetik.

The pharmacokinetics of approved medicines including enrofloxacin in broiler

Summary: The aim of this study is to determine the pharmacokinetic properties of approved medicines including enrofloxacin in broiler after single intravenous (IV) and orally administered at the dose level of 10 mg/kg body weight (bw) and to find out if there are differences in their pharmacokinetic profiles. In this study, 24 broiler chickens, 40 days-old, were used. Broiler chicks were obtained one-day-old and fed by fodder without any drug supplementation for 40 days. When they were 25 days-old, divided into 4 groups (as groups 1, 2A, 2B and 2C). Enrofloxacin was given IV to the animals in Group 1; Baytril, Enrolen and Hıpralona Enro-S were administered Groups 2A, 2B and 2C via drinking water, respectively. Following the drug administration, blood samples were obtained from left *v. cutenea ulnaris* of chicken at 0.08 to 24 hours and collected with citrated syringes though a canula. The plasma was separated by centrifugation (3000 rpm, 10 minutes) and analyzed by agar-jel disc-diffusion method. Curve of plasma enrofloxacin concentration-time profile was characteristics of a two-compartmental-open model. There were significant differences between IV and orally administration in same pharmacokinetic parameters. Following the IV administration of enrofloxacin, some pharmacokinetic variables were as follows: $k_{12}=4.35\pm 0.47$ hours⁻¹; $k_{21}=0.50\pm 0.19$ hours⁻¹; $k_{10}=4.46\pm 0.47$ hours⁻¹; AUC=41.8±3.1 µg.hours/ml; $t_{1/2\alpha}=0.08\pm 0.00$ hours; $t_{1/2\beta}=9.62\pm 0.36$ hours; $V_1=0.66\pm 0.39$ L/kg; MRT=12.64±0.43 hours; Cl=8.13±4.44 ml/hour.kg. Following the administration of Baytril, Enrolen and Hıpralona Enro-S via in drinking water, some pharmacokinetic variables were as follows, respectively: $t_{1/2\alpha}=0.14\pm 0.07$ hours; 0.09±0.01 hours and 0.14±0.06 hours; $t_{1/2\beta}=17.32\pm 1.69$ hours, 5.33±0.21 hours and 34.65±2.72 hours; $V_1=0.20\pm 0.09$ L/kg, 0.50±0.27 L/kg, and 1.68±0.08 L/kg; AUC=30.7±4.8 µg.hours/ml, 41.3±3.4 µg.hours/ml and 31.2±3.5 µg.hours/ml; F=%73.44, %98.8 and %74.64; MRT=18.02±2.48 hours, 17.00±2.32 hours and 15.06±6.98 hours; Cl=4.31±1.87 ml/hours.kg, 6.15±3.14 ml/hours.kg and 0.33±0.03 ml/hours.kg. The results of this study pointed out that all these approved medicines were absorbed highly from the gastro-intestinal tract in boiler and therefore their bioavailability was high. The best absorbtion and high level drug concentration in plasma were obtained via in drinking water administration by Enrolen.

Key words: Broiler, enrofloxacin, pharmacokinetic.

Giriş

Enrofloksasin [1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7(4-etil-1-piperazinil) -3-kuinolin karboksilik asit] 4-kinolon türevi bir antibiyotiktir. Duyarlı bakterilerde

DNA jirazın (topoizomeraz II) etkinliğini engelleyerek etkir (9, 11).

Enrofloksasin'in sindirim kanalı ve parenteral uygulama yerlerinden genellikle iyi emilmesi (1, 21), prostat

* Aynı adlı doktora tez çalışmasının bir kısmının özetidir.

ve eklem kesesi sıvısı da dahil vücudun tüm kesimlerine iyi nüfuz etmesi (15), dağılım hacminin büyük (hayvan türüne göre 1-7 L/kg) olması (2, 4, 13), bakteriler için hızlı öldürücü etkisinin olması (17), Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterileri kapsayan geniş etki spektrumunun bulunması (14, 15, 18), hücre içine iyi girmesi sebebiyle buradaki bakterilere etkinliğinin iyi olması (15), diğer ilaçlara dirençli bakterileri de etkilemesi, hastaların tahammülünün iyi olması (11) gibi üstünlükleri vardır.

Enrofloksasin vücutta, kendisi gibi etkili siprofloksasin yanında, birçoğu etkisiz olan metabolitlere çevrilir; ilacın % 10-50 kadarı değişmemiş halde olmak üzere, vücudu başlıca idrar ve safrayla terk eder. Atılma yarı-ömrü tavuklarda 10 saat, hindilerde 4-6 saat ve köpeklerde 4 saat dolayındadır (11).

Enrofloksasin, kanatlılar ve geviş getiren hayvanlar başta olmak üzere, evcil ve laboratuvar hayvanlarında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hayvanlarda özellikle Mycoplasma türleri ve koliform bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında başarıyla kullanılır (11,16,17).

Çalışmada Türkiye’de içme suyuna katılarak kanatlılarda kullanılmak için ruhsatlandırılmış enrofloksasin içeren müstahzarların (Baytril: %10 enrofloksasin, Bayer; Enrolen: %10 enrofloksasin, Alke; Hipralona Enro-S: %10 enrofloksasin, Gürtav) biyoeşdeğerliliğinin incelenmesi; farmasötik yönden benzer olan bu müstahzarların farmakokinetik değişkenler esasına göre aralarında fark olup olmadığının ortaya konulması; böylece, klinik farmakoloji yönünden birbirlerine üstünlüklerinin bulunup bulunmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvanlar, bakım ve beslenmesi

Çalışma Avian ırkı 24 adet piliçte gerçekleştirildi. Hayvanlar 40 gün süre ile hiçbir katkı içermeyen yemle (%15.49 protein, %3.6 yağ, %4.8 ham selüloz, %5.59 ham kül, 2883 kilo kalori metabolik enerji) beslendi. Piliçler oda sıcaklığında ve %60-65 nispi nem içeren kümeste tutuldu.

Hayvanların gruplandırılması ve ilaçların uygulanması

Hayvanlar birisinde 6 (Grup 1), diğerinde 18 hayvan bulunan 2 gruba (Grup 2) ayrıldı. İlk grup kontrol olarak tutuldu; diğeri ise 3 alt gruba (Grup 2A, 2B, 2C) ayrıldı. Enrofloksasin (etkinliği 996 µg/ml) damıtık suda 40 mg/ml derişimde hazırlandı; damar-içi (Dİ) verilecek ilaç çözeltisinin hacmi 0.5 ml, ağızdan verilecek olan 1 ml olacak şekilde ayarlandı. Tüm gruplarda ilaç 10 mg/kg dozda hesaplanarak verildi. İlaç Dİ (Sağ kanat altı venası “v.cutenea ulnaris” aracılığıyla tek sefer uygulama) ve ağızdan içme suyuna katılarak uygulandı.

Grup 2’deki hayvanlardan 2A’da bulunanlara Baytril, 2B’de bulunanlara Enrolen ve 2C’de bulunanlara Hipralona Enro-S verildi. Hayvanlarda ilaç uygulaması

bir gece susuz bırakılan ve 2 saatte tüketebilecekleri içme suyuna katılarak yapıldı.

Kan örneklerinin alınması

Grup 1’deki hayvanlara ilacın verilmesini takiben 5, 15 ve 30 uncu dakika (dk), 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 ve 24 üncü saatlerinde sol kanat altı venasından 0.5 ml kan alındı. Kan sitratlı (suda %10 sodyum sitrat çözeltisinden 0,01 mg/ml kan olacak şekilde) tüplere doğrudan alındı ve plazmaların ayrılmasını (3000 devirde 10 dk santrifüj) takiben analiz edilene kadar -18°C’de saklandı. Grup 2’deki hayvanlardan kan alınması 15 inci dk’da başlaması dışında, yukarıdaki gibi yapıldı.

Analitik çalışmalar

Plazmadaki ilaç yoğunluğu Anadon ve ark. (2), Ellerbroek (6), Kayser ve Wüst (12), Barry ve Fuchs (3) tarafından bildirilen agar-jel disk difüzyon yöntemiyle ölçüldü. Bunun için test mikroorganizması olarak koloni sayısı 10^8 - 10^9 /ml olacak şekilde ayarlanan *E.coli* (ATCC 25922), besi yeri olarak Antibiotik Assay Medium 1 (Seed agar, Himedia-M003), Antibiotik Assay Medium 2 (Base agar, Himedia-M005) ve kültür ortamı olarak da Muller Hinton Broth Agar (Himedia-M391) kullanıldı. Her petri kutusuna eşit aralıklarla direnç halkası yerleştirildi; bu şekilde hazırlanan agarın her çukuru 0.1 ml plazma konuldu. Ekim yapılan agarlar 24 saat süreyle etüvde (37°C) tutuldu. Bu sürenin sonunda oluşan zonlar kompasla ölçüldü. Daha önce hazırlanan standart eğri ile karşılaştırılarak, plazmadaki ilaç miktarına ilişkin sonuçlar µg/ml olarak belirlendi.

Farmakokinetik hesaplamalar

Enrofloksasinin Dİ yolla verilmesini takiben çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu anlaşıldı; hesaplamalar da buna göre yapıldı. İlaçların Dİ ve içme suyuna katılarak ağızdan verilmesini takiben, çizilen plazma yoğunluğu-zaman eğrileri sırasıyla eşitlik 1 ve 2 ile tanımlandı (2, 10).

$$C=A_1e^{-\alpha t}+A_2e^{-\beta t} \quad 1$$

$$C=A_1e^{-\alpha t}+A_2e^{-\beta t}+A_3e^{-k_{at}t} \quad 2$$

Burada:

C. Plazmada ilaç yoğunluğunu,

A_1, A_2, A_3 . Matematik katsayıları,

α . Dağılım dönemini,

β . Atılma dönemini,

k_a . Emilmeli verilmeye birinci derece hız sabitesini,

t. Zamanı ifade eder.

Farmakokinetik değişkenlerden matematik katsayılar (A_1, A_2, A_3), plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi (α -dönemi), plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β -dönemi), α -dönemi yarı-ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β -dönemi yarı-ömrü ($t_{1/2\beta}$), ortalama kalış süresi (MRT), merkezi bölme hacmi (V_1), merkezi bölmeden

çevresel bölmeğe geçiş hız sabitesi (k_{12}), çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçiş hız sabitesi (k_{21}), merkezi bölmeden geriye dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (k_{10}), klirens (Cl), eğri altındaki alan (EAA_{0-24 saat}) Wagner (20) tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan GW BASIC 2.02 bilgisayar programı ile yapıldı.

Plazmada doruk ilaç yoğunluğu (C_{dorum}) ve doruk yoğunluğa ulaşma süresi (T_{dorum}) ağızdan verildikten sonra plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden bulundu.

İstatistiki hesaplamalar

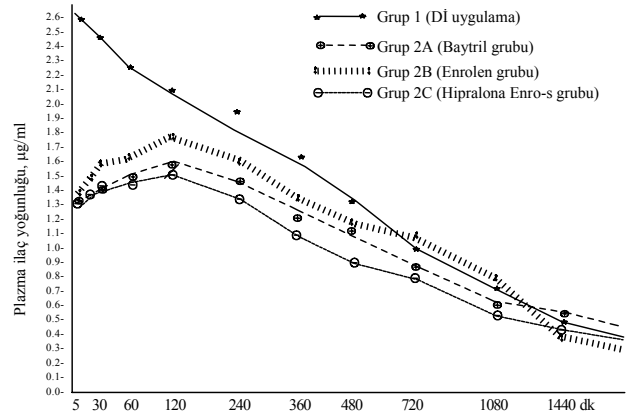
Bu amaçla SPSS 9.05 programı kullanıldı. Farmakokinetik değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanarak gruplar arasındaki farklılık değerlendirildi. Farklı gruplar, Duncan testi ile tespit edildi.

Bulgular

Dİ yolla uygulama

Dİ yolla 10 mg/kg dozda verilmesini takiben hayvanlardan belli zaman aralıklarında alınan plazma örneklerinde ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen eğri Şekil 1'de, hesaplanan farmakokinetik değişkenler de Tablo 1'de verilmiştir.

Plazmada ölçülen ilaç yoğunluğu 5 inci dk'da 2.6 ± 0.6 µg/ml, 15 inci dk'da 2.5 ± 0.6 µg/ml, 6 ncı saatte 1.7 ± 0.5 µg/ml ve 24 üncü saatte 0.6 ± 0.1 µg/ml olarak hesaplanmıştır.



Şekil 1. Grup 1, 2A, 2B ve 2C'deki hayvanlarda plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi
Figure 1. Plasma drug concentration-time curve in groups 1, 2A, 2B and 2C animals.

Tablo 1. Enrofloksasin ve müstahzarları için hesaplanan bazı farmakokinetik değişkenler.

Table 1. Some pharmacokinetic parameters calculated for enrofloxacin and their approved medicines.

Farmakokinetik değişkenler	Dİ uygulama			
	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2A (Baytril)	Grup 2B (Enrolen)	Grup 2C (Hiralona Enro-S)
α , saat ⁻¹	8.5±0.37 ^a	4.71±0.17 ^b	7.23±1.82 ^c	4.95±0.16 ^b
β , saat ⁻¹	0.072±0.06 ^a	0.04±0.011 ^a	0.13±0.08 ^b	0.02±0.00 ^a
$t_{1/2\alpha}$, saat	0.08±0.0 ^a	0.14±0.07 ^b	0.09±0.01 ^a	0.14±0.06 ^b
$t_{1/2\beta}$, saat	9.62±0.36 ^a	17.32±1.69 ^b	5.33±0.21 ^c	34.65±2.72 ^d
k_{12} , saat ⁻¹	4.35±0.47 ^a	4.26±0.16 ^a	4.45±0.31 ^a	4.15±0.77 ^a
k_{21} , saat ⁻¹	0.5±0.19 ^a	0.4±0.11 ^b	0.42±0.19 ^b	2.51±0.34 ^c
k_{10} , saat ⁻¹	4.46±0.47 ^a	4.33±0.14 ^a	4.52±0.36 ^a	4.2±0.4 ^a
EAA _{0-24 saat} , µg.saat/ml	41.8±3.1 ^a	30.7±4.8 ^b	41.3±3.4 ^a	31.2±3.5 ^b
V_1 , L/kg	0.66±0.39 ^a	0.2±0.09 ^b	0.5±0.27 ^a	1.68±0.08 ^c
MRT, saat	12.64±0.43 ^a	18.02±2.48 ^b	17.0±2.32 ^c	15.06±6.98 ^c
Cl, ml/saat.kg	8.13±4.44 ^a	4.31±1.87 ^b	6.15±3.14 ^c	0.33±0.03 ^d
T_{dorum} , saat	-	2.0±1.08 ^a	1.33±0.75 ^b	0.79±0.095 ^c
C_{dorum} , saat	-	2.1±0.02 ^b	2.0±0.03 ^b	2.0±0.01 ^b
F, %	-	73.44 ^a	98.8 ^b	74.64 ^a

α . Plazma ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi.

β . Plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi.

$t_{1/2\alpha}$. α -dönemi yarı ömrü.

$t_{1/2\beta}$. β -dönemi yarı ömrü.

EAA. Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi altındaki alan.

MRT. İlacın vücuttan %63.2'sinin atılma süresi.

k_{12} . İlacın merkezi bölmeden çevresel bölmeğe geçiş hız sabitesi.

k_{21} . İlacın çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçiş hız sabitesi.

k_{10} . İlacın merkezi bölmeden geriye dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi.

V_1 . Merkezi bölmenin hacmi.

T_{dorum} . Plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi.

C_{dorum} . Plazma ilaç yoğunluğunun doruk değeri.

F. Biyoyararlanım.

Cl. Birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmi.

Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

İçme suyu ile uygulama

İlaç müstahzarlarının içme suyuna katılarak ağızdan verilmesini takiben çizilen eğrileri Şekil 1'de, hesaplanan farmakokinetik değişkenler Tablo 1'de verilmiştir. Bu değişkenlerden EAA, α , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, k_{21} , V_1 , MRT, Cl, T_{doruk} yönlerinden ilaç müstahzarları arasındaki farkın önemli ($p < 0.05$) olduğu anlaşılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Dİ yolla uygulama

Dİ yolla verilmesini (Grup 1) takiben çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden (Şekil 1) vücutta 2-bölmeli dışarıya açık modele uygun şekilde hareket eden ilacın geçiş ve hız sabitleri (k_{12} , k_{21} , k_{10}) tüm vücut kesimlerine dağıldığını, merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçişinin hızlı, çevresel bölmeden merkezi bölmeye geriye dönüşünün yavaş olduğunu ortaya koymuştur.

İlaç vücutta hızlı bir şekilde ($\alpha = 8.50 \pm 0.37$ saat⁻¹) dağılmıştır; bu durum $t_{1/2\alpha}$ 'nın kısa süreli (0.08 ± 0.00 saat) olması ile kendisini göstermiştir. Bu değerler Anadon ve ark. (2) tarafından bildirilen değerlere ($\alpha = 9.72 \pm 0.18$ saat⁻¹; $t_{1/2\alpha} = 0.07 \pm 0.001$ saat) yakın, Kaya ve ark. (10) tarafından bildirilen değerlerden ($\alpha = 2.951 \pm 0.388$ saat⁻¹; $t_{1/2\alpha} = 0.237 \pm 0.029$ saat) önemli ölçüde kısa sürmüştür.

İlacın plazmadan atılma yarı ömrü ($t_{1/2\beta} = 9.62 \pm 0.36$ saat) ve MRT (12.64 ± 0.43 saat) uzun sürmüştür. Atılma yarı ömrü Anadon ve ark. (2) tarafından bildirilen sonuçla ($t_{1/2\beta} = 10.29 \pm 0.45$ saat) benzerlik gösterirken, Kaya ve ark. (10) tarafından bildirilen sonuçtan ($t_{1/2\beta} = 6.079 \pm 0.56$ saat) yaklaşık %50 daha uzun çıkmıştır.

Plazma ilaç yoğunluğu 12 nci saatte $1 \mu\text{g/ml}$ 'ye inmiş, 24 saat süreyle $0.5 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde kalmıştır. Kaya ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada plazma ilaç yoğunluğunun 18 saat süreyle $0.5 \mu\text{g/ml}$ ve Anadon ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmada 12 saat süreyle $>0.5 \mu\text{g/ml}$ 'de kalmıştır. Buna göre, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ilacın Dİ yolla tek sefer verilmesinin duyarlı bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımı için yeterli olduğunu ortaya koymuştur.

İçme suyu ile uygulama

İlaç müstahzarlarının içme suyuna katılarak verilmelerini takiben, Grup 2B'de ilaç vücutta hızlı ($t_{1/2\alpha} = 0.09 \pm 0.01$ saat), Grup 2A ve 2C'de ise daha yavaş dağılmıştır. Üç grupta da elde edilen değerler Anadon ve ark. (2) ile Kaya ve ark. (10) tarafından bildirilen değerlerden (sırasıyla, $t_{1/2\alpha} = 1.43 \pm 0.1$ saat ve 3.97 ± 1.4 saat) önemli şekilde ayırım göstermiştir. Çalışmada elde edilen veriler ilaçlı suyun hayvanlar tarafından hızla emildiğinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Üç ilaç formülasyonunun atılma yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) yönünden aralarında önemli farkın bulunduğu dikkat çekmiştir. Bu değerlerden sadece Grup 2A ($t_{1/2\beta} = 17.32 \pm 1.69$ saat) Kaya ve ark. (10) ile Anadon ve ark.

(2) tarafından bildirilen değerlere (sırasıyla, $t_{1/2\beta} = 14.82 \pm 4.67$ saat ve 14.23 ± 0.46 saat) yakın çıkmıştır; $t_{1/2\beta}$ Grup 2B'de kısa (5.33 ± 0.21 saat), Grup 2C'de çok uzun (34.65 ± 2.72 saat) sürmüştür. Bu değer gri papağanlar ($t_{1/2\beta} = 2.59 - 2.74$ saat; 8), tavşanlar ($t_{1/2\beta} = 10.8 - 18.2$ dk; 5), köpeklerde ($t_{1/2\beta} = 3.39 - 1.94$ saat; 13, 21) elde edilen değerlerden önemli ölçüde uzundur. Bu durum tavuklarda diğer hayvan türlerine göre enrofloksasinin vücuttan daha yavaş atıldığını göstermektedir.

Sindirim kanalından en yüksek emilme (F-değeri) Grup 2B'de (%98.8) elde edilmiştir. Grup 2A ve 2C'de bu değer sırasıyla %73.44 ve %74.64 olmuştur. Buna göre, Enrolenin F-değeri diğer iki formülasyona, Kaya ve ark. (10) ile Anadon ve ark. (2) tarafından bildirilenlere (sırasıyla %41 ve %64) göre oldukça yüksek çıkmıştır.

Plazmada ulaşılan doruk ilaç yoğunluğu üç grupta da yaklaşık $2.0 - 2.1 \mu\text{g/ml}$ olmuştur. Bu değeri, Kaya ve ark. (10) $1.81 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$, Anadon ve ark. (2) $2.44 \pm 0.64 \mu\text{g/ml}$, Filazi (7) $2.24 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ (3 gün süreyle verilme) olarak bulmuşlardır. Buna göre, plazma ilaç yoğunluğu diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen değerlerle genellikle benzer çıkmıştır.

Plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresini Scheer (18) 2 saat, Anadon ve ark. (2) 1.64 saat, Kaya ve ark. (10) 1-4 saat olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada ise süre formülasyon çeşidine göre $0.79 \pm 0.95 - 2.00 \pm 1.08$ saat arasında değişmiştir. Bu yönden çalışmalar arasındaki sonuçların benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Aralarında az-çok fark bulunmakla beraber, plazmada ilaç yoğunluğu 3 grupta da >24 saat süreyle $>0.5 \mu\text{g/ml}$ olmuştur. Bu değer üzerinde kalma süresi Anadon ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmada 12 saat, Kaya ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada 18 saat olarak bulunmuştur. Buna göre enrofloksasin içeren üç müstahzarın içme suyu ile 10 mg/kg dozda günde bir kez verilmesiyle sağlanan plazma ilaç yoğunluğu duyarlı bakteriler için 24 saat süreyle en küçük etkili yoğunluk (11) üzerinde kalmaktadır. Diğer yandan, TerHune (19) tarafından enrofloksasinin suya 50 mg/ml miktarda katılıp 7 gün süreyle uygulanması ile 6 nci saatte $0.46 \mu\text{g/ml}$, 12 nci saatte $0.63 \mu\text{g/ml}$ ve 7 nci günde $0.71 \mu\text{g/ml}$ miktarda plazma ilaç yoğunluğu sağlandığı bildirilmiştir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar enrofloksasin içeren üç müstahzarın da etlik piliçlerde sindirim kanalından yüksek oranda emildiğini; 24 saat süreyle plazmadaki ilaç yoğunluğunun $>0.5 \mu\text{g/ml}$ 'de kaldığını; üç müstahzar arasında, farmakokinetik değişkenler yönünden fark olsa da, klinik farmakoloji yönünden bunların önemli olmadığını ortaya koymuştur.

Kaynaklar

1. Anadon A, Martinez-Larranaga GA, Diaz, MJ, Velez B, Biringaz P (1990): *Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquinoxid in poultry*. Ann Res Vet, **21**, 137-144.