

## Subakut aflatoksin zehirlenmesi oluşturulan etçi piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiğinin araştırılması<sup>\*,\*\*</sup>

Gökhan ERASLAN<sup>1</sup>, Ali BİLGİLİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri; <sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet:** Çalışmada, günlük, aşı uygulanmamış, 170 adet, erkek, Ross-PM3 ırkı, etçi civciv kullanılmıştır ve biri kontrol 4'ü deneme 5 grup oluşturulmuştur. Kontrol grubuna aflatoksin içermeyen, deneme gruplarına ise sırasıyla 0,05 ppm (Grup II), 0,1 ppm (Grup III), 0,5 ppm (Grup IV) ve 1 ppm (Grup V) total aflatoksin içeren yem otuz gün süreyle verilmiştir. Denemenin 15 ve 30. gününde alınan kanlarda glikoz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma-glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), kolesterol, trigliserid ve total protein düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, canlı ağırlık kazancı ile 30. gün karaciğer aflatoksin düzeyleri tespit edilmiştir. Otuzuncu günün sonunda, kontrol ve deneme gruplarından 7'şer hayvan üzerinde damar içi ve kursak içi 10 mg/kg.ca dozunda enrofloksasin verilerek farmakokinetik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak, otuz gün süre ile belirtilen dozlarda verilen aflatoksinin kanatlılarda olumsuz etkilerinin olduğu, yapılan çok yönlü değerlendirmelerle anlaşılmıştır. Farmakokinetik çalışma sonucunda ise, hem kursak hem de damar içi uygulamalarda, özellikle de yüksek dozda (0,5-1 ppm) aflatoksin verilen gruplarda (Grup IV-V) ilacın, biyoyararlanımı düşmüş, atılımı hızlanmış dolayısıyla da vücutta kalış süresi kısalmıştır.

Anahtar kelimeler: Aflatoksin zehirlenmesi, enrofloksasin, etçi piliç, farmakokinetik

### The investigation of enrofloxacin's pharmacokinetics in broiler chickens with subacute aflatoxicosis

**Summary:** In this study, total 170, daily, unvaccinated, male, Ross-PM3 strain, broiler chicks were used. Five main groups were designed; one of them was control and the others experimental groups. While the control group received normal food (without aflatoxin) during to 30 days, the experimental groups received feed with aflatoxin, orderly, 0.05 ppm (Group II), 0.1 ppm (Group III), 0.5 ppm (Group IV), and 1 ppm (Group V). On the 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days of experiments, blood was taken and glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glytamil transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), cholesterol, triglyceride and total protein levels were evaluated. Beside this fact, body weight gain and their liver aflatoxin levels were determined. At the end of 30<sup>th</sup> day, 7 animals were taken from control and experimental groups and 10 mg/kg.bw enrofloxacin were administrated by IV and intra-crop and pharmacokinetic parameters calculated. It was conclusion that there were negative effects of aflatoxin in poultry, given doses above, for 30 days. The pharmacokinetic investigations showed that for both IV and intra-crop applications, especially in high dose (0.5-1 ppm) aflatoxin given groups (Groups IV-V), bioavailability of drug was lowered, its excretion become rapid, therefore, its terminal phase body half-life ( $t_{1/2\beta}$ ) was shortened.

Key words: Aflatoxicosis, broiler chickens, enrofloxacin, pharmacokinetic

### Giriş

Enrofloksasin, 1-siklopropil-7-(4-etil-1-piperazil)-6-floro-1,4-dihidro-4-oxo-3 kinolon karboksilik asit kimyasal yapısında olan bir bileşiktir (1). DNA jiraz etkinliğini seçici olarak engeller (18). Çoğu aerobik, fakültatif anaerobik bakteriler, *Mycoplasma* ve *Rickettsia*'lara karşı etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bileşikte flor grubunun bulunması Gram (pozitif) ve aeoroblara karşı etkinliği artırır (13). Antibiyotiğın en çarpıcı farmakokinetik özelliklerinden birisi de geniş dağılım hacminin (1,5-3 L/kg) olmasıdır (15). Aflatoksinler (Af

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>) ise bir tarafta aktif bifuran halkası, diğer tarafta 6 üyeli lakton halkası ile çevrili; kumarin çekirdeğinden oluşan dayanıklı bir bileşiktir. Aflatoksin sentezini, katabolik etkinlik, düşük koenzim seviyesi, enerji değişikliği ve metal iyonları (çinko ve manganez) etkiler (6). Ayrıca, ürünün niteliği, nem içeriği ve ortamın ısı da önemlidir (4,11,21). Aflatoksin B<sub>1</sub>'in zehirli etkileri; tavukların duyarlılığı, besin, yaş, alınan toksin miktarı, beslenme koşulları, Af B<sub>1</sub>'in zehirsiz bileşiklere dönüşümü ve karaciğer mikrozomal enzim kapasitesine göre değişiklik gösterir (8,16).

\* Bu çalışma aynı isimli doktora tezinin özeti olup Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2000-50-3).

\*\* Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Etik Kurul Onayı alınmıştır.

Enrofloksasin, bağımsızlık sistemini uyarması sebebiyle sıkça kullanılan antibiyotikler arasında yer alır. Aflatoksinin bağımsızlık sistemini baskıladığı ve hastalıklara karşı direnci düşürdüğü bilindiğine göre, bu etkiye bağlı herhangi bir enfeksiyon oluşması halinde, enrofloksasin sağaltım amacıyla tercih edilebilecek en uygun antibiyotikler arasındadır. İlaçın bu şartlarda kullanılabilmesi durumunda farmakokinetiğinde herhangi bir değişimin olup olmayacağına da önceden bilinmesi oldukça önem arz etmektedir. Bu çalışma ile, belirtilen hususlar çok yönlü olarak değerlendirilmiştir.

### Materyal ve Metot

Çalışmada, Ross-PM3 ırkı aşı ve ilaç uygulanmamış günlük, 170 adet, etçi, erkek civciv kullanılmıştır. Günlük civcivler, her birinde 34 hayvan bulunan 5 gruba (10 alt grup) ayrılmıştır. Hayvanlara deneme süresi boyunca ilaç içermeyen yem verilmiştir (ham protein %23, ham selüloz %6, ham kül %8, metabolik enerjisi 3100 kcal/kg). Kontrol grubu (Grup Ia, Ib) normal yem, deneme grubu 0,05 ppm (Grup IIa, IIb), 0,1 ppm (Grup IIIa, IIIb), 0,5 ppm (Grup IVa, IVb) ve 1 ppm (Grup Va, Vb) aflatoksin içeren yem (katıldıktan sonra da yemdeki aflatoksin düzeyi ölçülmüştür) ile beslenmiştir. Otuzuncu günün sonunda, Grup Ia, IIa, IIIa, IVa ve Va'daki hayvanlardan 7'şer tanesine, Baytril® %10'luk enjektabl çözeltiden 10 mg/kg.ca dozunda kanat altı venası yolu ile; Baytril® %2,5'luk oral çözeltiden 10 mg/kg.ca dozunda Grup Ib, IIb, IIIb, IVb ve Vb'deki hayvanlardan 7'şer tanesine sonda ile doğrudan kursağa verilmiştir. Hayvanlardan 0,08, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30 ve 36. saatlerde kuru tüplere 1,5 ml kan alınmıştır ve serumları çıkarılmıştır. Serumlar, analiz edilinceye kadar derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edilmiştir. Diğer taraftan, çalışmanın 15. ve 30. gününde kontrol (Grup Ia, Ib) ve deneme (Grup IIa, IIb; IIIb, IIIb; IVa, IVb; Va, Vb) grubundaki hayvanlardan 10'ar (her alt gruptan 5 hayvan) tanesi kesilerek kan örnekleri alınmış ve biyokimyasal yonden incelenmiştir. Otuzuncu günde, kontrol ve deneme grubu karaciğer dokusu aflatoksin düzeyleri de tespit edilmiştir.

Aflatoksin üretilmesinde, Shotwell ve ark. (19)'nın yöntemini esas alan Demet ve ark. (5)'nin uyarladıkları yöntem; aflatoksinli pirinçte miktar tayini için r-biofarm total aflatoksin kiti ve kitin bildirdiği yöntem; karaciğer dokusundan aflatoksinin ekstraksiyonu aşamasında Williams (22)'nin bildirdiği yöntem; kolon kromatografisi, geliştirme ve sonuçların hesaplanması ile aflatoksin tür analizinde Şanlı ve ark. (20)'nin uyarladıkları yöntem; serum örneklerinin ekstraksiyonu aşamasında Rizk ve ark. (17)'nin bildirdikleri yöntem; spektrumlarının ng/ml cin-

sinden hesaplanmasında Haaland ve Thomas (10)'ın bildirdikleri yöntem kullanılmıştır. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü otoanalizörde gerçekleştirilmiştir. Farmakokinetik hesaplamalar, PKCALC ve CWBASIC programında yapılmıştır. İstatistik hesaplamalar, "SPSS 9.05 for Windows" paket programında yapılmış, tek yönlü varyans analizi ve Duncan testi kullanılmıştır.

### Bulgular

Aflatoksin tür analizi sonucunda, pirinç ununda Af B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>'nin olduğu tespit edilmiştir. Total aflatoksin düzeyi ise 115,60 ppm ölçülmüştür. Otuzuncu günde, karaciğer dokusu Af B<sub>1</sub> düzeyi Grup IV'de 0,14 µg/100 g ve Grup V'de 0,22 µg/100 g bulunmuştur. Yine aynı dönemde, kontrole göre; glikoz, ALT, trigliserid, GGT düzeyinde bütün gruplarda anlamlı (p<0,05) bir düşüş, LDH düzeyinde bütün gruplarda anlamlı (p<0,05) bir artış; kolesterol ve total protein düzeyinde II., III., IV. ve V. Grupta, AST düzeyinde ise IV. ve V. Grupta anlamlı (p<0,05) bir düşüş tespit edilmiştir. Deneme grubu canlı ağırlıklarında yeme katılan total aflatoksin düzeyi ile orantılı olarak düşüş bulunmuştur.

İlaçın damar içi verilmesini takiben "serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi"nin incelenmesi ile ilacın vücutta 2-bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşılmış ve hesaplamalar buna göre yapılmıştır.

İlaçın Dİ verilmesi durumunda, kontrol grubuna göre; dağılım yarı ömrü (t<sub>1/2α</sub>), atılım yarı ömrü (t<sub>1/2β</sub>), ilacın vücuttan atılması için geçen süre (MRT) ve A<sub>2</sub>\*'de Grup IVa ve Grup Va'da, eğrinin altında kalan alan (EAA)'da Grup IIIa, Grup IVa ve Grup Va'da anlamlı (p<0,05) bir düşüş; plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), kararlı durumda görünür dağılım hacmi (V<sub>dss</sub>), merkezi bölme dağılım hacmi (V<sub>1</sub>), çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi (k<sub>21</sub>), merkezi bölmeden atılım hız sabitesi (k<sub>10</sub>), plazma klirensi (Cl) ve alana göre hesaplanan görünür dağılım hacmi (V<sub>dalan</sub>)'nde Grup IVa ve Va'da önemli (p<0,05) bir artış; t<sub>0</sub> anında plazma doruk ilaç yoğunluğu (Y<sub>p</sub><sup>0</sup>)'nda Grup Va'da önemli (p<0,05) bir düşüş görülmüştür (Tablo 1).

İlaçın kursak içi verilmesi durumunda kontrole göre, β'da Grup IVb ve Grup Vb'de anlamlı (p<0,05) bir artış; ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü (t<sub>1/2a</sub>)'nda Grup Vb'de anlamlı (p<0,05) bir artış; t<sub>1/2β</sub>'da Grup IVb ve Grup Vb'de önemli (p<0,05) bir düşüş; MRT, EAA, plazma doruk ilaç yoğunluğu (C<sub>doruk</sub>)'nda Grup IIIb, Grup IVb ve Grup Vb'de anlamlı (p<0,05) bir düşüş; Cl ve V<sub>dss</sub>'de Grup IVb ve Grup Vb'de önemli (p<0,05) bir artış; V<sub>1</sub>, k<sub>10</sub>'da Grup Vb'de önemli bir artış (p<0,05) görülmüştür. Biyoyararlanım (F)'da, ise kontrole göre bütün gruplarda düşüş tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Damar içi uygulama durumunda kontrol ve deneme grubu farmakokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart sapma).  
Table 1. Pharmacokinetic parameters in control and experimental groups during intravenous administration (arithmetic mean±standard deviation).

Değişken	Grup				
	Grup Ia (n:7) (Kontrol)	Grup IIa (n:7) (0,05 ppm)	Grup IIIa (n:7) (0,10 ppm)	Grup IVa (n:7) (0,50 ppm)	Grup Va (n:7) (1 ppm)
A <sub>1</sub> * (µg/ml)	9,02±0,14 <sup>a</sup>	8,90±1,23 <sup>a</sup>	9,40±1,27 <sup>a</sup>	8,67±1,03 <sup>a</sup>	7,35±1,29 <sup>b</sup>
A <sub>2</sub> * (µg/ml)	3,20±0,32 <sup>a</sup>	3,06±0,36 <sup>ab</sup>	2,73±0,30 <sup>ab</sup>	2,13±0,36 <sup>c</sup>	1,73±0,14 <sup>d</sup>
α (saat <sup>-1</sup> )	2,70±0,21	3,43±0,73	3,41±0,31	3,11±0,39	3,07±0,55
β (saat <sup>-1</sup> )	0,09±0,006 <sup>c</sup>	0,09±0,004 <sup>c</sup>	0,09±0,006 <sup>c</sup>	0,11±0,006 <sup>b</sup>	0,12±0,096 <sup>a</sup>
t <sub>1/2α</sub> (saat)	0,28±0,01 <sup>a</sup>	0,22±0,05 <sup>a</sup>	0,21±0,01 <sup>a</sup>	0,18±0,03 <sup>b</sup>	0,17±0,03 <sup>b</sup>
t <sub>1/2β</sub> (saat)	7,11±0,50 <sup>a</sup>	7,04±0,31 <sup>a</sup>	7,25±0,47 <sup>a</sup>	6,01±0,30 <sup>b</sup>	5,39±0,39 <sup>c</sup>
MRT (saat)	9,42±0,69 <sup>a</sup>	9,38±0,41 <sup>a</sup>	9,56±0,55 <sup>a</sup>	7,62±0,45 <sup>b</sup>	6,65±0,44 <sup>c</sup>
V <sub>dss</sub> (L/kg)	2,75±0,11 <sup>b</sup>	2,82±0,38 <sup>b</sup>	3,05±0,30 <sup>b</sup>	3,56±0,52 <sup>a</sup>	3,93±0,17 <sup>a</sup>
V <sub>1</sub> (L/kg)	0,81±0,01 <sup>c</sup>	0,84±0,11 <sup>bc</sup>	0,82±0,08 <sup>bc</sup>	0,94±0,08 <sup>b</sup>	1,09±0,12 <sup>a</sup>
k <sub>12</sub> (saat <sup>-1</sup> )	1,80±0,09	2,23±0,59	2,28±0,31	2,13±0,45	2,13±0,40
k <sub>21</sub> (saat <sup>-1</sup> )	0,70±0,03 <sup>a</sup>	0,81±0,08 <sup>a</sup>	0,81±0,06 <sup>a</sup>	0,73±0,02 <sup>b</sup>	0,75±0,02 <sup>b</sup>
k <sub>10</sub> (saat <sup>-1</sup> )	0,34±0,02 <sup>c</sup>	0,35±0,04 <sup>c</sup>	0,37±0,04 <sup>c</sup>	0,49±0,08 <sup>b</sup>	0,56±0,05 <sup>a</sup>
Cl (L/saat/kg)	0,27±0,02 <sup>c</sup>	0,29±0,03 <sup>c</sup>	0,31±0,02 <sup>c</sup>	0,49±0,07 <sup>b</sup>	0,60±0,02 <sup>a</sup>
V <sub>dalan</sub> (L/kg)	2,93±0,14 <sup>b</sup>	3,04±0,42 <sup>b</sup>	3,30±0,42 <sup>b</sup>	4,39±0,59 <sup>a</sup>	4,81±0,39 <sup>a</sup>
Y <sub>p</sub> <sup>c</sup> (µg/ml)	12,23±0,22 <sup>a</sup>	11,93±1,33 <sup>a</sup>	12,11±1,11 <sup>a</sup>	10,81±1,18 <sup>a</sup>	9,09±1,38 <sup>b</sup>
A <sub>2</sub> /A <sub>1</sub>	0,47±0,04	0,46±0,10	0,39±0,08	0,35±0,07	0,40±0,12
EAA <sub>t0→∞</sub> (mg/saat/L)	35,11±3,48 <sup>a</sup>	36,57±4,06 <sup>ab</sup>	30,24±2,36 <sup>b</sup>	21,70±2,66 <sup>c</sup>	17,68±1,18 <sup>d</sup>

<sup>a, b, c, d</sup>. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0,05).

Tablo 2. Karsak içi uygulama durumunda kontrol ve deneme grubu farmakokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart sapma).  
Table 2. Pharmacokinetic parameters in control and experimental groups during intra-crop administration (arithmetic mean±standard deviation).

Değişken	Grup				
	Grup Ib (n:7) (Kontrol)	Grup IIb (n:7) (0,05 ppm)	Grup IIIb (n:7) (0,10 ppm)	Grup IVb (n:7) (0,50 ppm)	Grup Vb (n:7) (1 ppm)
A <sub>1</sub> * (µg/ml)	-0,60±0,51	-1,911±1,78	-0,19±0,93	0,40±1,88	0,13±1,12
A <sub>2</sub> * (µg/ml)	2,56±0,39 <sup>ab</sup>	3,32±1,24 <sup>a</sup>	2,31±0,67 <sup>ab</sup>	1,81±1,07 <sup>b</sup>	1,59±0,26 <sup>b</sup>
A <sub>3</sub> * (µg/ml)	-1,98±0,19	-1,42±0,73	-1,94±0,99	-2,35±1,42	-1,56±0,20
k <sub>a</sub> (saat <sup>-1</sup> )	1,15±0,62	0,99±0,38	1,21±0,31	0,89±0,13	0,77±0,20
α (saat <sup>-1</sup> )	0,42±0,14	0,36±0,14	0,34±0,26	0,29±0,11	0,32±0,10
β (saat <sup>-1</sup> )	0,08±0,005 <sup>c</sup>	0,10±0,01 <sup>bc</sup>	0,09±0,01 <sup>c</sup>	0,11±0,02 <sup>b</sup>	0,14±0,01 <sup>a</sup>
t <sub>1/2a</sub> (saat)	0,69±0,21 <sup>b</sup>	0,68±0,26 <sup>ab</sup>	0,59±0,12 <sup>c</sup>	0,78±0,13 <sup>abc</sup>	0,99±0,20 <sup>a</sup>
t <sub>1/2α</sub> (saat)	1,95±1,19	2,16±0,94	3,13±2,01	2,63±0,78	2,34±0,78
t <sub>1/2β</sub> (saat)	7,94±0,44 <sup>a</sup>	7,62±1,08 <sup>ab</sup>	7,42±1,16 <sup>ab</sup>	6,27±1,48 <sup>b</sup>	5,44±0,34 <sup>c</sup>
MRT (saat)	12,86±0,47 <sup>a</sup>	12,26±0,98 <sup>ab</sup>	11,69±1,53 <sup>b</sup>	9,76±0,79 <sup>c</sup>	8,30±0,33 <sup>d</sup>
V <sub>1</sub> (L/kg)	4,36±0,33 <sup>b</sup>	4,27±0,58 <sup>b</sup>	4,33±1,15 <sup>b</sup>	4,87±1,40 <sup>ab</sup>	5,64±0,48 <sup>a</sup>
V <sub>dss</sub> (L/kg)	5,36±0,28 <sup>a</sup>	5,5±0,18 <sup>a</sup>	5,8±0,17 <sup>a</sup>	6,9±0,10 <sup>b</sup>	7,6±0,32 <sup>b</sup>
k <sub>10</sub> (saat <sup>-1</sup> )	0,07±0,004 <sup>b</sup>	0,07±0,01 <sup>b</sup>	0,09±0,01 <sup>b</sup>	0,11±0,01 <sup>b</sup>	0,21±0,17 <sup>a</sup>
Cl (L/saat/kg)	0,34±0,02 <sup>c</sup>	0,35±0,03 <sup>c</sup>	0,39±0,05 <sup>c</sup>	0,70±0,07 <sup>b</sup>	0,94±0,24 <sup>a</sup>
t <sub>doruk</sub> (saat)	2,28±0,75	2,28±0,75	2,28±0,75	2,85±1,06	2,85±1,06
C <sub>doruk</sub> (µg/ml)	2,04±0,11 <sup>a</sup>	1,94±0,11 <sup>ab</sup>	1,84±0,23 <sup>b</sup>	1,35±0,20 <sup>c</sup>	1,19±0,07 <sup>c</sup>
EAA <sub>t0→∞</sub> (mg/saat/L)	30,98±2,95 <sup>a</sup>	31,50±3,85 <sup>a</sup>	24,48±2,01 <sup>b</sup>	16,28±1,23 <sup>c</sup>	13,32±1,38 <sup>c</sup>
F (%)	88,23	86,13	80,95	75,02	75,33

<sup>a, b, c</sup>. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0,05).

### Tartışma ve Sonuç

Hayvanlarda aflatoksinin ileri gelen zehirlenmelerin tanısında ilk başvurulan karaciğer enzimleri ve diğer parametrelerdir (7). Kan parametreleri ve canlı ağırlık kazancındaki düşüş bütün deneme gruplarının aflatoksinin etkilediğini ortaya koymaktadır.

İlacın Dİ verilme durumunda, kontrol grubu  $t_{1/2\alpha}$ 'sının  $0,28\pm 0,01$  saat olduğu tespit edilmiştir.  $T_{1/2\alpha}$ 'nın kısa olması ilacın vücutta hızla dağıldığını gösterir. Bu değer,  $\alpha$ 'daki değişikliklerle de uyum göstermiştir. Deneme gruplarının,  $t_{1/2\alpha}$ 'sında, görülen kısalma düşük dozlarda önemli değilken, yüksek dozlarda (0,5-1 ppm) önemli bulunmuştur. Bu da, ilacın Dİ verilmesini takiben hasarlı dokulara daha hızlı geçtiğini akla getirmektedir. Kontrol grubu  $t_{1/2\beta}$ 'sı,  $7,11\pm 0,50$  saat bulunmuştur. Bu değerde, deneme gruplarından Grup IVa ve Grup Va'da anlamlı bir düşüş ( $6,01\pm 0,30$  saat;  $5,39\pm 0,39$  saat) gözlenmiştir. Bu değişiklikler,  $\beta$  değeri ile de uyumlu bulunmuştur. İlacın  $t_{1/2\beta}$ 'sının kısa olmasının, aflatoksin zehirlenmesi sonucu plazma protein düzeylerindeki düşüşe, plazmadaki serbest ilaç yoğunluğundaki artışa ve dolayısıyla da atılımın hızlanmasına bağlı olduğu anlaşılmıştır. Oysa, enrofloksasin birincil olarak böbrekler ile atılmaktadır ve böbreklerden atılan ilaç serbest ilaçtır. Aflatoksinin karaciğerdeki kadar olmasa da böbrekte de hasara sebep olduğu bilinmektedir (9). Böbrek hasarında ilacın atılımının zayıflaması beklenir (3). Çalışmada,  $t_{1/2\beta}$ 'nin kısa, dolayısıyla da atılımın hızlı olması bu görüş ile tezat oluşturmaktadır. Fakat, aflatoksin verilen hayvanlarda kandaki serbest ilaç yoğunluğunun yüksek olması sebebi ile bu hasarın bile, ilacın atılımının kontrole göre hızlı olmasının önüne geçemediğini göstermektedir. Deneme gruplarında atılım yarı ömrünün kısa olması, ilacın hasarlı dokulara hızla penetre olmasına rağmen ( $t_{1/2\alpha}$ 'nin kısa olması,  $V_{dss}$ 'in geniş olması ile açıklanabilir) bu dokularda uzun süre kalmadığı ve hızla kana geçerek atıldığını da ortaya koymaktadır. Kontrol grubunda  $k_{12}$ 'nin  $k_{21}$ 'den büyük olması ilacın dokulara hızla geçtiği, merkezi bölmeye geçişin ise yavaş olduğunu gösterir. Deneme gruplarında, kontrole göre  $k_{12}$  ve  $k_{21}$ 'de artış görülmüştür. Bu da, ilacın deneme gruplarında çevresel dokulara hızla geçtiği fakat çevresel dokularda uzun süre kalmadığı ve tekrar merkezi bölmeye geçtiğini gösterir. Çevresel bölme ilaç miktarı/Merkezi bölme ilaç miktarı ( $A_2/A_1$ )'ndaki azalmanın da bununla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Deneme gruplarında  $k_{10}$  değerinde ise kontrole göre bulunan önemli artış ilacın merkezi bölmede fazla kalmadığı, hızla atıldığını gösterir. Kontrol grubu  $V_{dss}$ 'i  $2,75\pm 0,11$  L/kg'dır. Deneme gruplarında ise  $V_{dss}$ 'de artış görülmüş, fakat bu artış yalnızca Grup IVa ( $3,56\pm 0,52$  L/kg) ve Grup Va ( $3,93\pm 0,17$  L/kg)'da anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubun  $V_1$  değeri,  $0,81\pm 0,01$

L/kg olarak gerçekleşmiştir. Deneme gruplarında, bu değerde artış görülmüş fakat bu artış yalnızca Grup Va ( $1,09\pm 0,12$  L/kg)'da önemli bulunmuştur.  $V_{dalan}$ , kontrol grubunda  $2,93\pm 0,14$  L/kg olarak gerçekleşmiştir. Bu değer, deneme gruplarında ise artış göstermiş, bu artış Grup IVa ve Grup Va'da önemli ( $4,39\pm 0,59$  L/kg;  $4,81\pm 0,39$  L/kg) bulunmuştur. Gerek  $V_{dss}$  ve  $V_{dalan}$  gerekse  $V_1$ 'in deneme gruplarında kontrol grubuna göre büyük olması ilacın dağılım hacminin genişlediği, dokulara daha yüksek düzeyde geçtiğini gösterir. Bu durum ayrıca  $A_1^*$  ve  $Y_p^0$ 'nin düşüşü ile de anlaşılmaktadır. Kontrol grubu  $C_1$ 'si,  $0,27\pm 0,02$  L/saat/kg bulunmuştur. Bu değer, Kaya ve ark. (12)'dan yüksek ( $0,22\pm 0,016$  L/saat/kg), Anadon ve ark. (1)'nin sonuçlarına yakın ( $0,29\pm 0,001$  L/saat/kg) çıkmıştır. Deneme gruplarında, plazma proteinlerindeki düşüş sonucu klirenşin giderek arttığı ve dolayısıyla da MRT'nin kısaldığı tespit edilmiştir. Bu kısalma yüksek dozlarda (Grup IVa ve Grup Va'da sırasıyla  $7,62\pm 0,45$  saat ve  $6,65\pm 0,44$  saat) daha belirgin olup, istatistiksel olarak da önem arz etmektedir. Bu durum, EAA'daki düşüşteki (Grup IIIa, Grup IVa ve Grup Va'da sırasıyla  $30,24\pm 2,36$  mg/saat/L,  $21,70\pm 2,66$  mg/saat/L,  $17,68\pm 1,18$  mg/saat/L) önemlilikle de açıkça görülmektedir. Kontrol grubu  $Y_p^0$ 'ı  $12,23\pm 0,22$   $\mu$ g/ml olmuştur. Deneme gruplarında, özellikle Grup IVa ve Grup Va'da kontrole göre belirgin bir düşüş ( $10,81\pm 1,81$   $\mu$ g/ml;  $9,09\pm 1,38$   $\mu$ g/ml) görülmüş, bu düşüş Grup Va'da önemli bulunmuştur (Tablo 1). Bu durum aynı gruplarda, kontrole göre  $A_1^*$  ve  $A_2^*$ 'deki düşüşle de açıkça anlaşılmaktadır.

İlacın kursak içi verilmesi durumunda,  $C_{doruk}$  ve plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi ( $t_{doruk}$ ) kontrol grubunda  $2,04\pm 0,11$   $\mu$ g/ml ve  $2,28\pm 0,75$  saattir. Deneme gruplarından Grup IIB'de bu değerler  $1,94\pm 0,11$   $\mu$ g/ml ve  $2,28\pm 0,75$  saat; Grup IIIb'de  $1,84\pm 0,23$   $\mu$ g/ml ve  $2,28\pm 0,75$  saat; Grup IVb'de  $1,35\pm 0,20$   $\mu$ g/ml ve  $2,85\pm 1,06$  saat; Grup Vb'de  $1,19\pm 0,07$   $\mu$ g/ml ve  $2,85\pm 1,06$  saat bulunmuştur. Buna göre ilacın  $C_{doruk}$ 'unda, yemdeki aflatoksin miktarı ile ters orantılı bir düşüş gözlenmiştir.  $T_{doruk}$  ise, düşük dozlarda (0,05-0,1 ppm) kontrol ile aynı kalırken yüksek dozlarda (0,5-1 ppm) ise kontrole göre uzama ( $2,85\pm 1,06$  saat) göstermiştir.  $C_{doruk}$ 'daki düşüş, aflatoksinin mide bağırsak mukozasını tahrip etmesi sonucu emilmenin zayıflaması ( $k_a$ 'daki düşüş ve  $t_{1/2a}$ 'daki uzama ile de anlaşılmaktadır), plazma proteinlerindeki düşüşe bağlı olarak kan serbest ilaç yoğunluğunun artışı ve dağılım hacminin deneme gruplarında giderek genişlemesi ( $V_{dss}$  ve  $V_1$ 'in artışı) ile açıklanabilir. Kontrol grubu, emilmeli verilmelerde merkezi bölmeye birinci derecede emilme hız sabitesi ( $k_a$ ),  $t_{1/2a}$  ve  $t_{1/2\beta}$  değeri sırasıyla,  $1,15\pm 0,62$  saat<sup>-1</sup>;  $0,69\pm 0,21$  saat;  $1,95\pm 1,19$  saat ve  $7,94\pm 0,44$  saat'dir. Bu sonuçlar,

ilacın DI verilmeye göre vücutta dağılımının ve atılımının daha yavaş olduğunu göstermektedir. Aynı durum deneme gruplarında da gözlemlenmiştir. İlacın  $t_{1/2a}$ 'sı, Kaya ve ark. (12)'nin çalışmasından uzun ( $0,51 \pm 0,19$  saat); Anadon ve ark. (2)'nin çalışmasından kısa ( $1,43 \pm 0,10$  saat) çıkmıştır. İlacın  $t_{1/2a}$ 'sında grup IVb ve Grup Vb'de belirgin bir uzama görülmüş, bu uzama Grup Vb ( $0,99 \pm 0,20$  saat)'de kontrole göre anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubu  $k_a$  değeri  $1,15 \pm 0,62$  saat<sup>-1</sup> iken bu kat-sayıda deneme gruplarından Grup IVb ve Grup Vb'de kontrole göre görülen düşüş ( $0,89 \pm 0,13$  saat<sup>-1</sup>;  $0,77 \pm 0,20$  saat<sup>-1</sup>) emilmenin giderek zayıfladığını ortaya koymaktadır. Emilme düzeyindeki bu değişikliklerin, aflatoksinin bağırsak mukozasında tahribata sebep olması sonucu şekillenmiş olabileceği düşünülmektedir. Kontrol grubu  $t_{1/2\alpha}$ 'sı  $1,95 \pm 1,19$  saat olarak tespit edilmiştir.  $T_{1/2\alpha}$ 'da deneme gruplarında kontrole göre şekillenen uzamanın kesin olmamakla birlikte, emilme katsayısındaki düşüş ve emilme yarı ömründeki uzama ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu uzama,  $\alpha$  değerleri ile de uyumlu bulunmuştur. Kontrol grubu  $t_{1/2\beta}$ 'sı  $7,94 \pm 0,44$  saat çıkmıştır. Deneme gruplarında ise yemdeki aflatoksin düzeyi arttıkça  $t_{1/2\beta}$ 'da kontrole göre kısalma görülmüştür ( $\beta$ 'daki artıştan da anlaşılmaktadır). Fakat bu kısalma, sadece Grup IVb ve Grup Vb'de anlamlı ( $6,27 \pm 1,48$  saat ve  $5,40 \pm 0,34$  saat) bulunmuştur. Atılım yarı ömründeki kısalma, ilacın yemdeki aflatoksine bağlı olarak atılmanın hızlandığını gösterir. Aflatoksinin buradaki rolü ise plazma protein düzeyini düşürmesidir. Kontrol grubunda MRT,  $12,86 \pm 0,47$  saat çıkmıştır. Bu değer Anadon ve ark. (2)'nin bulduğu değere yakinken ( $15,30 \pm 0,53$  saat) Kaya ve ark. (12)'nininkinden, ise oldukça kısa ( $21,44 \pm 10,51$  saat) seyretmiştir. Deneme gruplarında ise MRT'nin kısaldığı ve kısalmanın Grup IIIb, Grup IVb ve Grup Vb'de ( $11,69 \pm 1,53$  saat;  $9,76 \pm 0,79$  saat;  $8,30 \pm 0,33$  saat) önemli olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, serbest ilaç yoğunluğundaki artışa bağlı olarak atılımının hızlandığının diğer bir göstergesidir. Çünkü, 30. günde bütün deneme gruplarında aflatoksin düzeyindeki artış ile ilişkili olarak plazma protein düzeyinde düşüş tespit edilmiştir. Doz ile ilişkili olarak görülen MRT'deki kısalmanın sebebi de bu sayede açıkça anlaşılmaktadır. Kontrol grubunda EAA,  $30,98 \pm 2,95$  mg/saat/L iken, deneme gruplarında ise giderek düşmüştür. Bu düşüş Grup IIIb, IVb ve Vb'de önemli bulunmuştur. Bu, biyoyararlanımdaki önemli farktan da anlaşılmaktadır. Kontrol grubunda  $V_1$ ,  $4,36 \pm 0,33$  L/kg'dır. Deneme gruplarında doz ile ilişkili olarak görülen artış  $C_{\text{donuk}}$ 'daki düşüşle de uyumlu bulunmuştur. Bu artış yalnızca Grup Vb'de önemli ( $5,64 \pm 0,48$  L/kg) olmuştur. Kontrol gru-

bunda  $Cl$ ,  $0,34 \pm 0,02$  L/saat/kg bulunmuştur. Deneme gruplarından Grup IVb ve Vb'de kontrole göre anlamlı bir artış ( $0,70 \pm 0,07$  L/saat/kg ve  $0,94 \pm 0,24$  L/saat/kg) görülmüştür. Bu da ilacın atılımının deneme gruplarında daha hızlı olduğunu gösterdiği gibi, aynı zamanda dağılım hacmindeki artışla da ilişkili olabilir.  $k_{10}$ 'da Grup Vb'de görülen önemli artış da ilacın merkezi bölmede de kalış süresinin kontrole göre oldukça kısa olduğunu göstermektedir. Klirens ve  $k_{10}$ 'ın deneme gruplarında, kontrole göre giderek artış göstermesi aynı zamanda, aflatoksinin böbreklerde ileri derecede hasara sebep olmadığını da ortaya koymaktadır.

İlacın F'si kontrol grubunda %88,23 bulunmuştur. Bu değer Kaya ve ark. (12) ile Anadon ve ark. (2)'nin buldukları değerden yüksek (%41,08 $\pm$ 2,97; %64,00 $\pm$ 0,02; %59,58 $\pm$ 4,16) çıkarken Knoll ve ark. (14) bulduğu değere ise yakın (%89,20) çıkmıştır. Kontrol grubu F'sinin yüksek olması, kursak içi verilme durumunda EAA'nın büyük olmasından da anlaşılmaktadır. Deneme gruplarında bu değer sırasıyla %86,13; %80,95; %75,02 ve %75,33 bulunmuştur. Biyoyararlanımdaki bu düşüş  $k_a$ 'daki düşüş ile de uyumlu çıkmıştır. Deneme gruplarında, kontrole göre şekillenen bu düşüş aslında, ilacın kontrol grubundaki ile aynı doz rejiminde uygulanamayacağı da ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, kanatlılar yüksek dozda verilen aflatoksinden ileri derecede etkilenmiştir. Buna bağlı olarak ilacın biyoyararlanımı düşmüş, atılım yarı ömrü ve dolayısıyla vücutta kalış süresi kısalmıştır. Verilerden hareketle de, bu durumda olan kümeslerde ilacın normal sağaltım sıklığında verilemeyeceği, koşullara göre doz aynı kalmak şartı ile kullanım sıklığının tekrar belirlenmesi gerektiği anlaşılmıştır. Diğer taraftan, günümüzde karışılma ihtimali çok daha yüksek olan düşük dozlardaki maruziyet sonucunda ise değerlendirilen farmakokinetik değişkenlerin hemen hemen hepsinde kontrole göre istatistik olarak önemli bir farkın olmaması, biyoyararlanımdaki düşüşün özellikle de, 0,05 ppm aflatoksin verilen grupta ihmal edilebilir düzeylerde kalması, ilacın önceden belirlenen sağaltım sıklığında verilebileceğini göstermektedir.

### Kaynaklar

1. Altreuther P (1987): *Data on chemistry and toxicology of Baytril®*. Vet Med Rev, 59, 87-89.
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*. Amer J Vet Res, 56, 42-46.
3. Baydan E, Kurtde A, Kaya S, Borkü K, Yarsan E, Pekkaya S (1988): *Sağlıklı ve piyelonefritli köpeklerde enrofloksasinin farmakokinetiği üzerine çalışmalar*. 100. Yıl Üniv Vet Fak Derg, 9, 73-76.

4. **Dalvi RR** (1986): *An overview of aflatoxicosis of poultry: Its characteristics, prevention and reduction.* Vet Res Commun, 10, 429-443.
5. **Demet Ö, Oğuz H, Çelik İ, Nizamloğlu F** (1995): *Pirinçte aflatoksin üretilmesi.* Vet Bil Derg, 1, 19-23.
6. **Dutton MF** (1988): *Enzymes and aflotoxin biosynthesis.* Microbiol Rev, 52, 274-295.
7. **Fernandez A, Verde MT, Goscon M, Ramos J, Gomes J, Luco DF, Chavez G** (1994): *Variations of clinical biochemical parameters of laying hens and broiler chickens fed aflatoxin-containing feed.* Avian Pathol, 23, 37-47.
8. **Giroir LE, Huff WE, Kubena LF, Harvey RB, Elissalde MH, Witzel DA, Yersin AG, Ivic GW** (1990): *The individual and combined toxicity of kojic acid and aflatoxin in broiler chickens.* Poultry Sci, 70, 1351-1356.
9. **Glahn RP, Beers KW, Bottje WG, Widerman RF, Huff WE, Thomas W** (1991): *Aflatoxicosis alters avian renal function, calcium, and vitamin D metabolism.* J Toxicol Environ Health, 34, 309-321.
10. **Haaland DM, Thomas EV** (1988): *Parcial least squares methods for spectral anal reaction to other quantitative information.* Analytical Chemistr, 60, 1193-1202.
11. **Kaya S** (1985): *Küflenmeden şüpheli yem ve yem hammaddelerinde aflatoksinler.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, 32, 1-12.
12. **Kaya S, Baydan E, Bilgili A, Yarşan E, Şeker Y** (1996): *Etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği ve manganla enrofloksasin arasında emilme yönünden etkileşme.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, 43, 195-202.
13. **King A, Bethune L, Phillips I** (1991): *The in-vitro activity of tosufloxacin, a new fluorinated quinolone, compared with that of ciprofloxacin and temafloxacin.* J Antimicrob Chemother, 28, 719-725.
14. **Knoll U, Glünder G, Kietzman 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.
15. **Lode H, Höffken G, Borner K, Koeppe P** (1989): *Unique aspects of quinolone pharmacokinetics.* Clin Pharmacokinet, 16, 1-4.
16. **Oğuz H, Kurtuluş V, Coşkun B** (2000): *Preventive efficacy of clinoptilolite in broiler during chronic aflotoxin (50 and 100 ppb) exposure.* Res Vet Sci, 69, 197-201.
17. **Rizk M, Belal F, Im F, Ahmed S, El-Enany N** (2000): *Spectrofluorimetric analysis of certain 4-quinolone pharmaceuticals and biological fluids.* Pharm Acta Helv, 74, 371-377.
18. **Shen LL, Kohlbrenner WE, Weigl D, Baranowski J** (1989): *Mechanism of quinolone inhibition of DNA gyrase.* J Biol Chem, 264, 2979-2978.
19. **Shotwell OL, Hesselstine CW, Stubblefield RD, Sorenson WG** (1966): *Production of aflatoxin on rice.* Appl Microbiol, 14, 425-428.
20. **Şanlı Y, Ceylan S, Kaya S** (1982): *Karma yemlerde aflatoksin analizi.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, 29, 50-70.
21. **Şanlı Y, Ceylan S, Kaya S** (1982): *Tavuk yemlerinde ve yem ilkel maddelerinde aflatoksinler.* Ankara Üniv Vet Fak Derg, 29, 473-492.
22. **Williams S** (1984): *Aflatoxins B<sub>1</sub> and M<sub>1</sub> in Liver, Thin Layer Chromathographic Method, First Action.* In: S Williams (Ed), Official Methods of Analysis. 15<sup>th</sup> ed. Association of Official Analytical Chemists, Arlington.

Geliş tarihi: 3.10.2002 / Kabul tarihi: 31.10.2002

**Yazışma adresi:**

Dr. Gökhan Eraslan  
Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı  
Kayseri