

5871

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI
SABE PROJE NO: 96 / 043

**BAZI ANTİMİKROBİYEL İLAÇLARIN PLAZMA ve LENF
SIVISINDAKİ FARMAKOKİNETİK PROFİLLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Muammer ELMAS

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 05/ 06/ 1997 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında (oy birliği) ile kabul edilmiştir.
S.B.E. Yön. Kur. Karar tarih ve No:

Tez Jürisi : Jüri Başkanı : Prof. Dr. H. Ahmet ACET

Danışman : Doç. Dr. Bünyamin TRAŞ

Üye : Doç. Dr. Ömer DEMET

Üye : Doç. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet Levent BAŞ

T.C. YENİ YÜZÜMÜN KURULU
DOKÜMAN MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	LİTERATÜR BİLGİ	2-21
2.1.	Lenf Sıvısı ve Özellikleri	3
2.1.1.	Lenf kapiller damarlarının yapısı	3
2.1.2.	Lenfin oluşumu	4
2.1.3.	Lenfin kompozisyonu	4
2.1.3.1	Proteinler	5
2.1.3.2.	Enzimler	6
2.1.3.3.	Yağlar	7
2.1.3.4.	Lenfositler ve immünoglobulinler	7
2.2.	İlaçların Lenf Yoluyla Emilimi	8
2.3.	İlaçların Dağılımları Esnasında Lenfe Geçişi	10
2.3.1.	Antimikrobiyel ilaçların akciğer lenfine geçişi	11
2.3.2.	Antimikrobiyel ilaçların böbrek lenfine geçişi	12
2.3.3.	Antimikrobiyel ilaçların meme lenfine geçişi	12
2.3.4.	Antimikrobiyel ilaçların bacak lenfine geçişi	13
2.4.	İlaçların Doku Konsantrasyonlarını Belirlemede Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması	14
2.5.	Kloramfenikol	15
2.6.	Enrofloksasin	17
2.7.	Sülfadoksin - Trimetoprim Kombinasyonu	19
2.8.	Nl. Cervicalis Superficialis Sinister'in Drenaj Sahası	21
3.	MATERYAL ve METOT	22-27
3.1.	Materyal	22
3.1.1.	Hayvan materyali	22
3.1.2.	İlaçlar	22
3.1.3.	Araç ve gereçler	22
3.1.4	Kimyasal maddeler ve solüsyonlar	23
3.1.4.1.	Kimyasal maddeler	23
3.1.4.2.	Solüsyonlar	23
3.2.	Metotlar	23
3.2.1.	Nl. cervicalis superficialis sinister'in efferent damarına kalıcı katater yerleştirilmesi	23
3.2.2.	İlaç uygulamaları	25
3.2.3.	Kan ve lenf örneklerinin toplanması	25
3.2.4.	İlaçların plazma ve lenfteki konsantrasyonlarının belirlenmesi.	25
3.2.4.1.	İlaçların plazma ve lenften ekstraksiyonu	25
3.2.4.1.A.	Kloramfenikol ekstraksiyonu	25
3.2.4.1.B.	Enrofloksasin ekstraksiyonu	26
3.2.4.1.C.	Sülfadoksin ve trimetoprim ekstraksiyonu	26
3.2.4.2.	HPLC parametreleri	26
3.2.4.2.A.	Kloramfenikol	26
3.2.4.2.B.	Enrofloksasin	26

3.2.4.2.C.	Sülfadoksin - trimetoprim kombinasyonu.....	27
3.2.5.	Farmakokinetik hesaplamalar	27
3.2.6.	İstatistiksel analiz	27
4.	BULGULAR	28-36
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	37-43
5.1	Tartışma	37
5.1.1.	Kloramfenikol	37
5.1.2.	Enrofloksasin	38
5.1.3.	Sülfadoksin - trimetoprim kombinasyonu	40
5.2.	Sonuç	42
6.	ÖZET	44-45
7.	SUMMARY.....	46-47
8.	LİTERATÜR LİSTESİ	48-56
9.	ÖZGEÇMİŞ	57
10.	TEŞEKKÜR	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	İnsan vücudunun farklı bölgelerinden alınan lenflerdeki protein konsantrasyonları	6
Tablo 2.2.	Bazı antibiyotiklerin renal hilar lenfindeki düzeylerinin plazma konsantrasyonlarına oranları	12
Tablo 2.3.	Bazı antimikrobiyel ilaçların perifer (bacak) lenfteki konsantrasyonlarının plazmaya göre oranları ve ilaçların her iki sıvıdaki yarılanma ömürleri.....	13
Tablo 4.1.	Kloramfenikolün plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması	30
Tablo 4.2.	Enrofloksasinin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.3.	Sülfadoksinin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.4.	Trimetoprimin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.5.	İlaçların $EAA_{(total)}$ değerleri ve eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$) ile lenf $EAA_{(total)}$ / plazma $EAA_{(total)}$ oranlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.6.	Denenen ilaçların geriye kazanç oranları ve konsantrasyon ölçüm metotlarının en düşük duyarlılık limitleri	34

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 3.1	Kalıcı kataterin lenf damarına yerleştirilmesi ve tespit edilmesi..	24
Grafik 4.1.	Kloramfenikolün plazma ve lenfteki konsantrasyonları	30
Grafik 4.2.	Enrofloksasinin plazma ve lenfteki konsantrasyonları	31
Grafik 4.3.	Sülfadoksinin plazma ve lenfteki konsantrasyonları	32
Grafik 4.4.	Trimetoprimin plazma ve lenfteki konsantrasyonları	33
Şekil 4.1.	Kloramfenikolün standart ve numune kromatoğramları	35
Şekil 4.2.	Enrofloksasinin standart ve numune kromatoğramları	35
Şekil 4.3.	Sülfadoksinin standart ve numune kromatoğramları	36
Şekil 4.4.	Trimetoprimin standart ve numune kromatoğramları	37

1. GİRİŞ

Antimikrobiyel ilaçlar gerek beşeri, gerekse veteriner hekimlikte en yoğun kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar, akut veya kronik nitelikte çeşitli yan etkilere neden olurlar. Bu yüzden, antibakteriyel ilaçlar özellikle bakteriler ile mücadelede konakçı savunmasının yetersiz kaldığı durumlarda, kemoterapi için öngörülen temel ilkeler doğrultusunda kullanılmalıdır.

Vücutta enfeksiyonların şekillendiği noktalar, doku aralıkları ve hücrelerdir. Bu nedenle, antimikrobiyel ilaçların etkilerini meydana getirebilmeleri için dokuya EKEY (En Küçük Engelleyici Yoğunluk) veya EKÖY (En Küçük Öldürücü Yoğunluk)'larının üzerinde geçmeleri gerekmektedir. İlaçların doz rejimi, bu değerlerin kanda yeterli süre korunabilmesi esasına göre belirlenmektedir. Oysa antimikrobiyel ilaçların tüm vücut sıvılarına dağılımı eşit şekilde olmamaktadır. Başarılı bir antibakteriyel tedavi için, çeşitli yollarla uygulanan antibakteriyel ilaçların sistemik dolaşımdan enfeksiyon bölgelerine hangi oranda yansıdıklarının bilinmesi gereklidir. Bu da, ilaçların doku konsantrasyonlarının belirlenmesi ile sağlanabilir.

İlaçların dokuya geçiş oranlarını belirlemek amacı ile günümüze gelinceye kadar birçok yöntem denenmiş ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Lenf sıvısı; kaynağını oluşturan hücreler arası sıvı ile aynı fizyolojik özellikleri taşıması, örnekleme esnasında doku sıvısının özelliğini bozacak herhangi bir uygulamaya ihtiyaç duyulmaması ve bu alanda en çok kabul gören metotlardan biri olması nedeniyle, bu çalışmada lenf sıvısı tekniği kullanılmıştır.

Sunulan çalışmada, kan ve lenf sıvısındaki dağılımları incelenen antimikrobiyeller, veteriner pratikte sıkça kullanılan, geniş spektrumlu ilaçlardır. Bunların spesifik olarak dokulara geçiş oranlarının bilinmesinin, kemoterapide faydalı olacağına inanılmaktadır.

Bu çalışma ile, bazı antimikrobiyel ilaçların, veteriner pratiğe yönelik olarak dokuya geçiş oranlarını belirlemek için, plazma ve lenf sıvısındaki düzeylerinin karşılaştırılması olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

İlaçların farmakolojik etkilerinin görülebilmesi için, hedef dokuya belirli bir konsantrasyonun üzerinde ulaşmaları gerekmektedir. İlaçların in vivo doz-cevap ilişkisi incelenirken, hedef dokudaki konsantrasyonun göstergesi olarak plazma düzeyi ölçü olarak alınır.

Doku içine verilşte emilim için aşılması gereken engel, kan ve lenf kapiller damarlarının endotel tabakalarıdır. Eğer ilaçlar vücut boşluklarına (gastrointestinal kanal, ağız ve burun boşlukları, periton vb) verilirse, bu engelden önce, müköz ve seröz membranın epitelyum tabakasının aşılması gerekir. Damar içi uygulamalarda ise, emilimden bahsedilemez.

Absorbsiyon sonucu, sistemik dolaşıma giren ilaç moleküllerinin vücutta dağıldıkları ortam, genellikle fizyolojik sıvı kompartmanlarıdır (Kayaalp 1994, Şanlı 1994). Ancak, ilaç molekülleri, başta plazma olmak üzere, her ortamda makromoleküllere bağlanabildiklerinden dağılımları homojen bir şekilde gerçekleşmez. Canlılardaki fizyolojik sıvı kompartmanları şunlardır:

- Plazma: Kan hacminin yaklaşık yarısını, vücut ağırlığının ise, % 4'ünü oluşturur.
- Hücrelerarası sıvı (İnterstisyel Sıvı): İnterstisyel aralığı dolduran sıvı ile BOS (beyin omurilik sıvısı) ve vücut boşluklarındaki diğer sıvılardan ibarettir. Vücut ağırlığının % 13'ünü oluşturur. Plazma ve hücrelerarası sıvı, ekstrasellüler sıvı kompartmanını oluştururlar.
- Hücreiçi sıvısı (İntrasellüler sıvı) : Vücut ağırlığının % 41'ini oluşturur.

Lenf sistemi, özellikle bazı makromoleküllü ilaçların emilip dolaşıma katılmasında önemli bir yere sahiptir. Bununla beraber ilaçların dağıldığı damar dışı kompartmanlardan biri de hücrelerarası sıvıdır. Bu bölüme de ilaçların etkin şekli olan serbest kısmı geçer. Aynı zamanda bu sıvı, lenfin kaynağını da teşkil ettiğinden her iki sıvının bileşimleri birbirine çok benzemektedir (Szabo ve ark 1976, Szabo ve Magyar 1978, Nicolaysen 1978, Guyton 1986, Ganong 1995). Yakın geçmişte ve günümüzde, bu benzerlikten faydalanılarak, lenfteki ilaç düzeyinin doku sıvısındaki

ilaç konsantrasyonunu yansıtabileceği kabul edilmiş ve konu ile ilgili tıp (Bergan ve ark 1979, 1982, 1986a, 1986b, 1992, Cohen ve ark 1984, May ve ark 1987), veteriner (Franklin ve ark 1986) ve eczacılık (Lamka ve ark, 1989a, 1989b, 1991, Lamka ve Rudisar 1992) sahasında araştırmalar gerçekleştirilmiştir.

2.1. Lenf Sıvısı ve Özellikleri

Dokuda, arteriyel kapiller damarlardan süzülerek hücrelerarası sıvıya geçen, fakat venöz kapillerler vasıtasıyla sistemik dolaşıma geri dönemeyen maddeler ile hücrelerden dışarı çıkan maddelerin doku sıvısı ile birleşmesi sonucu oluşan ve lenfatik kanallara akan biyolojik sıvıya lenf (lenfa) adı verilmektedir.

İlaçların lenfe geçişi ve bu geçişi etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için lenf kapiller damarlarının histolojik yapısı, lenfin oluşumu ve bileşimi hakkında temel bilgilerin bilinmesi gerekmektedir.

2.1.1. Lenf kapiller damarlarının yapısı

Lenf kapiller damarlarının endotel hücreleri, özel bir takım flamanlar (iplikçikler)'la kendilerini çevreleyen doku hücreleri arasındaki bağ dokuya bağlanmışlardır. Birbirine bitişik halde bulunan bu hücreler arasında bağlantı çok zayıftır. Bir endotel hücresi komşu hücrenin üzerine, üst üste gelen uç içeriye doğru serbestçe sarkarak, kapiller sıvı içine açılan bir kapakçık (valv) haline gelecek şekilde yerleşir. İnterstisyel sıvı içinde bulunan süspansiyon halindeki partiküllerle beraber kapakçığı iterek doğrudan kapillere akabilir. Fakat içeriye girmiş olan sıvı, lenf kapiller damarının dışına çıkamaz. Çünkü geriye doğru akımlar damar içine sarkan kapakçığı kapatır (Guyton 1986, Schmid-Schönbein 1990).

Lenf kapiller damarlarındaki endotel hücrelerin tabanında bazal membran ya hiç yoktur, ya da devamlı değildir (Jungulica ve ark 1989, Guyton 1986). Yine venöz kapillerlerin endotel hücrelerinden farklı olarak, prelenfatikler adı da verilen lenf kapillerlerinin endotel hücreleri bünyelerinde aktin, miyozin, tubulin ve diğer düzenleyici proteinleri de bulundurduklarından, kendi başlarına hareket etme yeteneğine sahiptirler (Ragen ve ark 1989, Schmid-Schönbein 1990). Buna karşılık,

venöz kapiller damarların endotel hücreleri, vücuttaki çoğu bölgelerde birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır ve aralarında bulunan küçük porlar ise, makromoleküllü yapıların damar içine geçişine izin vermez. İşte gerek bazal mebranın yokluğu gerekse endotel hücreler arasındaki geniş çaplı valvüllerden dolayı, venöz kapillerlere geçemeyen protein ve diğer makromoleküllü yapılar rahatlıkla lenf kapilleri içine girebilmektedir (Guyton 1986, Ganong 1995).

2.1.2. Lenfin oluşumu

Lenf, doku içinde çok küçük interstisyel kanalcıklara akan interstisyel sıvıdan köken alır. Yani lenf, arteriollerden süzüldüğü halde, venöz kapillerler yardımıyla sistemik dolaşıma geri dönemeyenlerle, hücrelerden dışarı çıkan maddelerin, hücrelerarası sıvı ile birleşmesi sonucu oluşur (Szabo ve ark 1976, Szabo ve Magyar 1978, Nicolaysen 1978, Guyton 1986, Ganong 1995). Bu nedenle lenf, hangi dokudan kaynağını alıyorsa, başlangıçta vücudun o bölümündeki hücrelerarası sıvı ile hemen hemen aynı bileşimi gösterir.

Arteriyel damardan dışarı çıkan sıvının sadece 1/10'i lenf kanalları yolu ile genel dolaşıma döner. İnsanlarda saatteki toplam miktarı 120 ml olarak tahmin edilen bu küçük hacimli sıvı, aslında doğrudan kana geçerek uzaklaştırılmayan proteinleri ve büyük moleküllü maddeleri taşıdığından çok önemlidir. Çünkü bu fonksiyon yerine getirilemezse insanlarda 24 saat içinde ölüm meydana gelir (Guyton 1986).

2.1.3. Lenfin kompozisyonu

Lenf sıvısı genellikle berrak ve renksizdir. Fakat bu özelliği köken aldığı organ ve dokuya göre değişir. Örneğin, ince barsaklardan gelen lenf, süt beyazı görünümündedir. Çünkü barsaklardan emilen yağlar lenf kanalları aracılığı ile taşındığından, lenf bu rengini, içinde emülsiyon halinde bulunan yağ taneciklerinden alır.

Bilindiği gibi lenf, lenfatik kanallara akan hücreler arası sıvıdır. Buna göre, bu sıvının bileşiminin hemen hemen doku sıvısına eşit olması doğaldır. Lenfin

içeriği proteinler, yağlar, yağda eriyen vitaminler, lenfositler ve immüoglobulinler gibi elemanlar tarafından oluşturulur. Ancak bu elemanların oranı, köken aldığı organ ve dokuya göre değişiklik gösterir.

2.1.3.1. Proteinler

Lenfin protein oranının (yaklaşık % 2-3), perifer dokulardaki hücrelerarası sıvıdaki protein bileşimine (yaklaşık % 2) hemen hemen eşit olduğu, plazma protein içeriğinden (yaklaşık % 7) ise düşük olduğu bildirilmektedir (Nicolaysen 1978, Cohen ve ark 1984, Guyton 1986, Hoeprich 1987, Ganong 1995). Lenfteki protein miktarı, drenaj sahasına göre değişiklik arz etmektedir (Tablo 2.1)

Lenfin protein içeriği üzerine çeşitli patolojik durumların da etkisi vardır. Lamka ve ark (1986), akut karaciğer hasarı ve açlığın, ratlarda torasik lenf kanalındaki sıvının total protein konsantrasyonunu artırdığını, kronik karaciğer harabiyeti, akut böbrek yangısı ve malabsorbsiyon durumlarının ise lenfin protein düzeyinde azalmalara yol açtığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, dokudan gelen (afferent) kanal içindeki lenf ile lenf nodülünden çıkıp genel dolaşıma katılan damardaki lenf arasında özellikle protein içeriği bakımından farklılıkların olduğu bildirilmektedir (Schimid-Schönbein 1990)

Karaciğer ve barsaklardan gelen lenfin protein oranı, diğer bölgelerin lenflerine göre daha yüksektir (Tablo 2.1). Merkezi lenf adı da verilen *ductus thorasicus* (torasik dukt) 'daki lenfin yarısından fazlası karaciğer ve barsaklardan geldiği için, protein konsantrasyonu yaklaşık 3-5 gr/dl'dir.

İlaçların lenfe geçişi üzerine yapılan çalışmalarda (Cohen ve ark 1984, May ve ark 1987), yetişkin insanlarda plazmadaki protein konsantrasyonunun 5-7 gr/dl olduğu, bununda yaklaşık 3 gr/dl'sini albuminin oluşturduğu; lenfteki protein konsantrasyonunun ise 3-4 gr/dl düzeyinde, bunun ise yaklaşık 2.5 gr/dl'sinin albumin tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir. Bu değerlere bakılarak, ilaçların başlıca bağlandığı protein olan albuminin her iki sıvıda da aynı seviyelerde olduğunu söylemek mümkündür.

Hayvan türleri arasında, lenfteki protein konsantrasyonları yönünden önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Ratlarda total protein konsantrasyonunun 3.5 gr/dl (Lamka ve ark 1989b), tavşanlarda 2.7 gr/dl (Lamka ve ark 1991), koyunlarda ise insanlardakine yakın değerlerde (Cohen ve ark 1984) olduğu belirtilmektedir.

Tablo 2.1. İnsan vücudunun farklı bölgelerinden alınan lenflerdeki protein konsantrasyonları (Ganong 1995)

Lenfin kaynağı	Protein konsantrasyonu (gr/dl)
Koroid pleksus	0
Siliyer cisim	0
Ayak bileği	0.5
Ekstremiteler	2
İskelet kası	2
Deri	2
Akciğer	4
Mide barsak kanalı	4.1
Kalp	4.4
Karaciğer	6

2.1.3.2. Enzimler

Bazı hücre içi enzimlerin perifer lenfteki konsantrasyonu, genellikle kan plazmasından fazladır. Normal ve ısı uygulamasına maruz bırakılan tavşanlarda, LDH ve GOT gibi intrasellüler enzimlerin hücre içi sıvıda, perifer lenften daha fazla miktarlarda bulunduğu belirtilmektedir (Szabo ve Magyar 1978). Ayrıca doku sıvısında birbirinden farklı iki kompartmanın var olduğu, bunlardan birincisinin damar dışı sıvının hareketli kısmını oluşturan, arteriollerden sızan plazma proteinlerinin de yer aldığı ve direkt olarak lenf tarafından toplanan "kapiller süzüntü", ikinci kompartmanın ise, intrasellüler enzim veya genel olarak hücresel orjinli proteinlerin salgılandığı ve "gerçek doku sıvısı" adı verilen kısmın olduğu; her iki kompartmanın da dinamik bir denge içinde buldukları ve bu sıvıların kompozisyonunda meydana gelebilecek değişikliklerin lenfte izlenebileceği de aynı araştırmada (Szabo ve Magyar 1978) ortaya konan önemli sonuçlar arasında yer almaktadır.

2.1.3.3. Yağlar

İnce barsaklardan emilen kolesterol, uzun zincirli yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminler lenf yolu ile dolaşıma katılmaktadırlar (De Marco ve Levine 1969, Guyton 1986, Sugihara ve ark 1988a, 1988b). Bu yüzden, sindirim esnasında barsak lenfindeki yağ oranı yükselir. İnsanlarda merkezi lenfteki yağ oranı normalde % 1-2 düzeyindedir (Guyton 1986).

Barsak epitel hücresi içine giren uzun zincirli yağ asitleri önce küçük yağ damlacıkları halinde miseller oluştururlar. Sonra yağda eriyen vitaminler ve kolesterol gibi maddeler, hep birlikte bir lipoprotein kılıf içerisine hapsedilerek oluşturulan şilomikronlar halinde bölgesel lenf kanalları içine salınırlar (Sugihara ve ark 1988a, 1988b). Bu mekanizmadan faydalanılarak ilaçların gastrointestinal kanaldan emilimini artırmak için, yeni farmasötik şekiller hazırlanmaya çalışıldığı bildirilmektedir (Sugihara ve ark 1988a, 1988b, Supersaxo ve ark 1991, Kayaalp 1994).

2.1.3.4. Lenfositler ve immünoglobulinler

Lenfin lenfosit içeriği de, köken alınan bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Koyunlarda farklı lenf nodüllerinden bir saatte toplanan lenfosit sayısı ortalama 5×10^7 - 2×10^8 arasında değişmektedir. Merkezi lenfteki bu hücrelerin % 95'i küçük, % 5'i ise büyüktür. Ayrıca, anne karnındaki 75 günlük fötuslardan alınan lenfte lenfositlerin var olduğu belirtilmektedir (Morris ve Courtice 1977).

Değişik immünoglobulin (Ig) gruplarının lenfteki konsantrasyonları, normalde plazmadaki konsantrasyonlarından daha azdır. IgM, konsantrasyon olarak IgG₁ ve IgG₂'den düşüktür. Barsak lenfindeki IgA içeriği, bu antikorun çok büyük bir bölümünün lokal olarak sindirim sisteminde sentezlenmesinden dolayı, plazma düzeyinden daha yüksektir (Morris ve Courtice 1977).

2.2. İlaçların Lenf Yoluyla Emilimi

İlaçlar uygulandıkları bölgelerden, kan ve lenf damarlarının endotel tabakalarını geçerek dolaşıma katılmaktadırlar. Emilimde, ilaçların hangi yolu tercih edecekleri, ilaçların ve uygulandıkları dokunun özellikleri tarafından belirlenir.

Normal şartlarda oral yolla uygulanan ilaçların gastrointestinal kanaldan emiliminde, lenfatik absorpsiyon küçük bir paya sahiptir. De Marco ve Levine (1969), model ilaç olarak seçilen PAS (para amino salisilik asit) ve tetrasiklinin sindirim kanalından emiliminde lenfatik yolun çok küçük bir paya sahip olduğunu fakat, lenfagog olarak bilinen tripalmitinin oral yolla verilmesi ile lenf akış hızının artırılması sayesinde, her iki ilacın lenfatik absorpsiyonunun arttığını bildirmektedirler.

Sugihara ve ark (1988a, 1988b), aşağıda belirtilen avantajlarından dolayı, oral yolla uygulanan bazı ilaçları modifiye ederek, sadece lenf yoluyla emilmelerini sağlamaya çalışmışlardır. Sindirim kanalında lenfatik yolla emilimi sağlamak için gerçekleştirilen bu işlemlerin avantajları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Lenfin akış hızı, portal kan akımının yaklaşık 1/500-1/1 000'i olduğundan, ilacın emilimi daha yavaş olacak ve sonuçta yarılanma ömrü uzayacaktır.
- Lenfatik absorpsiyon sonucu lenfe geçen ilaçlar *V. subclavia* veya *V.jugularis* aracılığı ile direk dolaşıma katıldıklarından, karaciğer tarafından ilk geçişte eliminasyona uğratılmadan tüm vücuda dağılacaklardır.
- Barsaklardaki emilimi zayıf ilaçların absorpsiyon oranı artacaktır.
- Oral uygulamada ilacın neden olduğu gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji gibi yan etkiler, ilaç modifiye edilirken fonksiyonel grup gastrointestinal kanaldan geçinceye kadar kimyasal olarak bloke edildiğinden, azalacaktır.

İlaçların sindirim kanalından sadece lenfatik yolla emilimini sağlamak için başlıca iki yöntem denenmektedir; bunların ilki, ilaçların yağlı emülsiyonları, lipozomlar ve karıştırılmış miseller gibi farmasötik şekillerini hazırlamak (Supersaxo ve ark 1991, Kayaalp 1994), ikincisi ise, Sugihara ve ark (1988a,

1988b)'nın yaptığı gibi ilaçların yapısına lipid (mono ve trigliserid zincirleri) benzeri maddeleri ilave ederek ilaçların fizikokimyasal özelliklerini değiştirmektedir. Sugihara ve ark (1988a, 1988b) bu şekilde trimetilquinol, asetominofen, naproksen ve nikotinik asitin alkil ester, trigliserid, α - ve β -monogliserid türevlerini sentezleyip oral yolla uyguladıklarında, bunların sadece lenf yoluyla emildiğini ve bu türevlerin lenf sisteminde hidrolize olmamalarına rağmen kan dolaşımına ulaştıklarında hemen serbest kaldıklarını ortaya koymuşlardır.

DA ve Kİ yolla verilen ilaç molekülleri öncelikle bölgedeki hücrelerarası sıvıya dağılırlar. İlacın veriliş noktasından emiliminde rol oynayan faktörlerden biri de molekül büyüklüğüdür. Bazı kaynaklarda (Kayaalp 1994, Şanlı 1994) molekül ağırlığı (MA) 20 000 'in üzerinde olan ilaç ve diğer maddelerin belirtilen yollarla vücuda verildiklerinde tamamıyla lenfatik absorpsiyona uğradıkları ve sonra sistemik dolaşıma geçtikleri bildirilmektedir. Supersaxo ve ark (1990) ise, DA yolla uygulanan, suda çözünen ve MA 16 000'in üzerinde olan maddelerin tamamen lenf damarlarına geçtiğini; buna karşılık, MA 1 000'in altında olan ilaçların lenf yoluyla absorbe edilemediğini; MA 1 000-16 000 arasında olan maddelerin ise, ağırlık arttıkça lenfatik absorpsiyona karşı eğilimlerinin arttığını belirtmektedirler.

İlacın lipofilikliği ile lenfatik absorpsiyonu arasında pozitif bir korelasyon vardır. İlacın lipofilikliğini gösteren log P oktanol /su değeri ile iyi bir korelasyona sahip R_m^0 değeri 10'dan büyük olan ilaçlar spesifik olarak, 4'ten küçük olanlar ise güçlükle lenf yoluyla emilirler (Supersaxo ve ark 1991).

Lenf dokusuna etkimesi istenen ilaçların lipozomlar ve diğer yağlı taşıyıcılarla beraber kullanılması gerekmektedir. Lipozomlar, ilaç solüsyonlarının hücre membranına yapıcı benzeyen yapay monomoleküler veya çok katlı lipid membranlardan oluşan hücresel mikrokapsüller içine hapsedilmesi suretiyle hazırlanır (Kayaalp 1994). Supersaxo ve ark (1991) ise, bunlara alternatif olarak, ısıya dayanıklı karıştırılmış miseller taşıyıcısını öne sürmekte, fakat bu yapının in vivo şartlarda vezikül halde kalmasını sağlayabilmek için ilave çalışmaların yapılması gerektiğini de bildirmektedirler.

Belirtilen şekillerde hazırlanan bu ilaçların bazı spesifik kullanım alanları bulunmaktadır (Supersaxo ve ark 1991). Birincisi, lenfoid hücrelerin modülasyonudur. Lenfositler, kandan lenfe geçerek sürekli sirkülasyon yaparlar ve bu migrasyonun çoğu lenf nodüllerinde olur. Bundan dolayı, bir veya daha fazla lenf nodülüne bir ilacın sürekli lokal olarak uygulanması ile sirkülasyondaki lenfositler, ilacın yüksek konsantrasyonlarına periyodik olarak maruz kalırlar. Hücre migrasyon sahasında böyle özel bir mikroçevre oluşturulması ile, genel dolaşımda ilacın aşırı konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmaksızın, daha geniş alana yayılmış lenfoid hücrelerin immünolojik aktivitelerini değiştirmek mümkün olabilir.

İkinci kullanım alanı ise, sadece lenfatik yolla metastaz yapan tümörlerin (malignant melanom, akciğer, kolon, testis, prostat ve meme karsinoması gibi) tedavisidir. Bu işlem DA enjeksiyon ile primer tümörün drenaj sahasına ulaşıldığı zaman kolaylıkla yapılabilir. İç organlarda lokalize olmuş tümörlerde ise, yağlı taşıyıcılarla hazırlanmış formülasyonun endoskopi klavuzluğunda uygulanması ile başarı sağlanabileceği bildirilmektedir (Supersaxo ve ark 1991).

2.3. İlaçların Dağılımları Esnasında Lenfe Geçişi

İlaçlar uygulama yerinden emilip sistemik dolaşıma geçtikten sonra plazma, hücrelerarası sıvı ve hücreiçi sıvıdan oluşan fizyolojik sıvı kompartmanlarına, homojen olarak dağılmazlar. Böyle olmasına rağmen, bütün ilaçların doz rejimleri, plazma konsantrasyonları gözönüne alınarak belirlenir. Bu durum özellikle doku aralıklarında meydana gelen enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan antibakteriyel ilaçlar için geçerli değildir, çünkü asıl önemli olan dokuda sağladıkları konsantrasyonlardır. Dokudaki ilaç konsantrasyonunu doğru bir şekilde belirlemek çok güç ve karmaşık bir işlemdir. Bunu başarabilmek için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaç için en doğru, güvenilir ve geçerli metotlardan biri, lenfteki konsantrasyonu dokudaki ilaç konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul eden lenf sıvısı tekniğidir.

2.3.1. Antimikrobiyel ilaçların akciğer lenfine geçişi

Özellikle antibakteriyel ajanların akciğer dokusuna geçiş oranlarını belirlemek amacıyla, lenfteki ilaç konsantrasyonlarının değerlendirmeye alındığı çalışmalarda (Cohen ve ark 1984, Hoeprich ve ark 1987, May ve ark 1987) akciğer lenfi, ilk kez Staub ve ark (1975) tarafından koyunlara operasyonla yerleştirilen kronik lenf fistulası yardımıyla elde edilmiştir. Bu yöntemin esası, koyunlarda akciğer dokusundan toplanan tüm lenfi, *d. torasicus*'a götüren ana lenf kanalı ve aynı zamanda sağ kaudal mediastinal lenf yumrusu (*Nl. mediastinalis caudalis*)'nun efferent damarına kalıcı katater yerleştirmektir.

Cohen ve ark (1984), koyunlara Dİ infüzyon şeklinde uyguladıkları sefalosporin grubu ilaçlardan sefazolin, sefaperazon ve seftriaksonun infüzyondan sonraki ilk beş dakikada, moksolaktamın ise 30. dakikada lenf pik konsantrasyonlarına ulaştıklarını belirlemişlerdir. Ancak, diğer üçü ile karşılaştırıldığında moksolaktamın kan ve lenften daha kademeli olarak uzaklaştığını; buna bağlı olarak etki süresinin uzun olduğunu, bu durumun da aynı ilacın her iki sıvıda da proteinlere bağlanma oranını yüksek oluşuyla ilişkili olduğunu bildirmektedirler. Vankomisin'in akciğer dokusuna geçiş oranını belirlemek için yapılan diğer bir çalışmada (May ve ark 1987), ilacın akciğer lenfine, plazma ile aynı oranda (lenf/ plazma oranı 0.9) geçtiğini ortaya konulmuştur. Hoeprich ve ark (1987) ise, beş antifungal ajandan, suda çözünen ve plazma proteinlerine düşük derecede bağlanan flusitozinin, akciğer lenfine en hızlı geçen ilaç olduğunu; polyenler grubuna dahil olan Amfoterisin B ve metil esterinin, kısmen hidrofobik olmaları ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaları sebebi ile, lenfe en yavaş geçen, fakat orada en uzun süre kalabilen ilaçlar olduklarını; ayrıca, imidazollerden olan BAY n 7133 kodlu ilaç ve ketakonazol'ün ise, plazma proteinlerine bağlanma oranlarının daha düşük ve suda çözünürlüklerinin de orta derecede olmasında dolayı, lenfe polyenlerden daha çabuk, fakat flusitozinden daha yavaş geçtiklerini tespit etmişlerdir.

2.3.2. Antimikrobiyel ilaçların böbrek lenfine geçişi

Naber ve ark, bazı antimikrobiyel ilaçların böbrek lenfine geçiş oranlarını belirlemek amacı ile birbirine bağlantılı olarak gerçekleştirdikleri çalışmaların sonuçları, 1978'de "Antibiyotiklerin Dokuya Geçişi" isimli bir sempozyumda sunulmuştur. Buna göre, hiçbir antibiyotiğin böbrek hücrelerarası sıvısında beklenildiği kadar konsantre olamadığı; bununla beraber, antibiyotiklerin renal lenf konsantrasyonu ile böbrek arterindeki konsantrasyonu arasında yakın bir ilişkinin bulunduğunu fakat, idrar konsantrasyonu ile herhangi bir ilişkinin bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Bazı antibiyotiklerin renal hilar lenfindeki düzeylerinin plazma konsantrasyonlarına oranları (Naber 1978)

Antibiyotik	Lenf/Plazma oranı
Sefasetril	0.64
Sefalotin	0.66
Sefazolin	0.72
Sefradin	0.73
Sefaloridin	0.84
Ampisilin	0.77
Amoksisilin	0.73
Karbenisilin	0.79
Tikarsilin	0.62
Tobramisin	0.82

2.3.3. Antimikrobiyel ilaçların meme lenfine geçişi

Mastitis tedavisinde sıkça kullanılan ilaçların meme dokusundaki konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla, Franklin ve ark (1986) tarafından sığırlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmada, sol arka meme lobunun supramammar lenf nodülünün afferent koluna heparinize polietilen kalıcı kateter yerleştirilerek, meme lenfi toplanmıştır. Sonuç olarak, parenteral (Dİ veya Kİ) uygulanan spiramisin ve benzil penisilinin lenfe, plazma ile aynı oranda ve mastit etkenlerine karşı etkili olabilecek düzeyde geçtiği; benzil penisilin ile dihidrostreptomisin aynı miktardaki kombinasyonunun meme içi uygulamasını takiben benzil penisilinin

parenteral uygulamada olduğu gibi yeterli oranda lenfe geçmesine rağmen, dihidrostreptomisinin ihtiyaç duyulduğu kadar meme lenfine geçemediği ortaya konmuştur.

2.3.4. Antimikrobiyel ilaçların bacak lenfine geçişi

Bu konuda yapılan çalışmalarda (Bergan ve ark 1979, 1982, 1986a, 1986b, 1992), insanların bacağına bulunan yüzeysel lenf damarlarından birine mikrokater yerleştirme metodu (Engeset ve ark 1973) yardımı ile, kanla eş zamanlı olarak lenf toplanmış ve beşeri hekimlikte sık olarak kullanılan antimikrobiyel ilaçların dokulara geçişinin göstergesi olarak, perifer lenfteki dağılımı incelenmiştir.

Belirtilen çalışmalarda, ilaçların dokuya geçişini belirleyen en önemli faktörlerin; ilacın serum proteinlerine bağlanma oranının ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin olduğu, bunun yanında ilacın fizikokimyasal özellikleri (pH, pKa, iyonizasyon derecesi) ve molekül büyüklüklerinin de dokulara geçişi etkilediği (Bergan ve ark 1987); dokularda kalma süresinin de, dokudaki ligand proteinlere bağlanma düzeyine göre değiştiği bildirilmiştir (Bergan ve ark 1986b).

Tablo 2.3. Bazı antibakteriyel ilaçların perifer(bacak)lenfteki konsantrasyonlarının plazmaya göre oranları ve ilaçların her iki sıvıdaki yarılanma ömürleri (Bergan ve ark 1987)

İlaçlar	Lenf EAA / Plazma EAA (%)	Yarılanma ömrü (saat)	
		Serum	Lenf
Amoksisilin	88	0.8	1.1
Ampisilin	80	0.9	1.0
Ampisilin	78	0.9	1.0
Seftazidim	77	1.9	2.4
Siprofloksasilin	69	3.4	3.1
Klavulanik asit	81	0.9	1.1
Eritromisin	35	2.1	5.0
Flukloksasilin	20	2.1	1.4
Gentamisin	100	2.1	2.1
Mesillinam	97	1.2	1.8
Sulfadiazin	63	8.0	10.7
Temosilin	63	4.9	4.4
Tikarsilin	58	1.1	1.1
Trimetoprim	57	10.6	12.7

2.4. İlaçların Doku Konsantrasyonlarını Belirlemede Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

Oldukça yaygın olarak kullanılan doku homojenatları yöntemi, dokudan direkt numune alınarak gerçekleştirildiğinden, çeşitli zorlukları olan ve hata payı yüksek olan bir yöntemdir (Chisholm ve ark 1973, 1978, Cohen ve ark 1984, Bergan ve ark 1987). Öncelikle bu yöntemle elde edilen doku örnekleri, doku sıvısı yanında; kan, lenf, hücreiçi yapılar, yağlar, bağ doku ve bazı fonksiyonel organlarda doku sekresyonları (idrara, safra, salya, tükürük, bronşiyel sekresyon, prostat sıvısı vb) gibi kontaminantları da ihtiva ettiklerinden, tam olarak hücrelerarası sıvıdaki konsantrasyonu yansıtamamakta ve çoğu zaman olması gerekenden daha farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmaktadır. Aynı yöntemin modifiye edilmiş hali olan ve dokuya gelen arteriollerin koparılmasıyla gerçekleştirilen yöntem de, istenilen başarıya ulaşmamıştır (Bergan ve ark 1987).

Guyton tarafından, direkt olarak doku sıvısının basıncını ölçmek amacı ile, doku içerisine inert bir maddeden yapılmış, küçük çaplı ve etrafında çok sayıda delikler bulunan tüplerin yerleştirilip, yapay bir doku boşluğu oluşturma esasına dayanan TCF (tissue cage fluid: doku kafesi sıvısı) metodu, daha sonra ilaçların hücrelerarası sıvıdaki konsantrasyonlarını belirlemek için de kullanılmıştır (Chisholm 1978, Bergan ve ark 1987). Belirtilen bu yöntemin de bazı dezavantajları mevcuttur. Herşeyden önce, normal canlılarda hücrelerarası sıvı, hücreler arasında çok ince bir tabaka halinde bulunurken, bu metotta fizyolojik şartlara uygun olamayacak kadar geniş bir boşluk olduğundan, ilaçların buraya geçişinde gecikmeler meydana gelmektedir (Cohen ve ark 1984). Ayrıca, mikroskopik düzeydeki araştırmalarda, yerleştirilen inert maddenin etrafında kan damarları ve kollajenlerin yer aldığı ilave bir hat oluşmakta, bu da ilaçların normal membran dışında diğer bir zarı da geçme durumunda bırakmaktadır (Cohen ve ark 1984).

Özellikle kemoterapötik ilaçların dokudaki konsantrasyonunu belirlemek için kullanılan metotlardan biri de deri kabarcıkları (skin blisters) metodu'dur. Bu metotta kabarcıklar, lokal irritasyonun minimum düzeyde şekillendiği vakumlama ile oluşturulur. Aynı amaçla kullanılan kantaridin ise, lokal yangısel reaksiyonlara

yol açarak, kabarcıkların etrafında ilaçların içeri geçişini engelleyecek bir penetrasyon bariyeri meydana getirdiği ve böylece bazı ilaçların yarılanma ömrünün, vakumla yapılan deri kabarcıklarındakine göre daha uzun olmasına yol açtığı ortaya konmuştur (Bergan ve ark 1986a, 1987). Bundan dolayı, bu metodun normal ve sağlıklı dokulardan daha çok, enfeksiyon meydana gelmiş dokulardaki ilaç konsantrasyonlarını göstermek amacıyla kullanılabileceği ifade edilmektedir (Bergan ve ark 1986b, 1987).

Bunların dışında deriden parça koparma, deri bölmesi (skin chambers) oluşturma, fibrin pıhtıları, deri altına filtre kağıdı veya pamuk ipliği yerleştirme ve fonksiyonel organlardaki salgıları toplama gibi yöntemlerde, antimikrobiyel ilaçların doku konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılmış, fakat tüm bu yöntemlerden farklı sonuçlar elde edilmiştir (Cohen ve ark 1984).

Buna karşılık lenf sıvısı, direne ettiği bölgenin doku sıvısı ile aynı özellikleri göstermesi ve sahip olduğu çok yaygın küçük lenf damarları ağı sayesinde, dokulardaki herhangi bir maddenin konsantrasyonunda meydana gelebilecek tüm değişiklikleri rahatlıkla yansıtabilmektedir (Bergan ve ark 1987). Özellikle manüplasyonu zor olan dokularda meydana gelen enfeksiyon sahalarındaki ilaç konsantrasyonlarını, lenf sıvısının diğer tüm tekniklerden daha iyi yansıttığı, birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (Cohen ve ark 1984, Franklin ve ark 1986, Bergan ve ark 1986, 1987, Hoeprich ve ark 1987, May ve ark 1987).

2.5. Kloramfenikol

Kloramfenikol, lipofilikliğinin fazla oluşu nedeniyle tüm biyolojik membranları ve bariyerleri aşarak dokulara çok iyi geçebildiğinden, 30 yıl süreyle veteriner hekimliğinde kullanılmıştır. Fakat günümüzde, ciddi yan etkileri ortaya konduğundan veteriner sahadaki kullanımı sınırlandırılmıştır. Bununla beraber, kloramfenikol özellikle koyunlarda *pink eye*, *kolibasillozis*, *erysipelathritic artrit* ve *tifo* tedavisinde tercih edilen ilaçlar arasındadır (Ahmad ve Bal 1987).

Kloramfenikol küçük baş hayvanlara önceleri 4-10 mg/kg dozunda uygulanmıştır (Ahmad ve Bal 1987, Kaya 1994). Fakat bu dozun, bakteri türlerine

göre değişmekle beraber, başarılı bir tedavi için gerekli olan EKEY (0.5-5 µg/ml, Nouws ve ark 1979, 1986)'a ulaşmak için yeterli olmadığı ve bu dozların 20-50 mg/kg 'a çıkarılması gerektiği belirtilmektedir (Abiola ve ark 1985, Akakpo ve ark 1988). Hatta son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha iyi bir tedavi için dozun 45-90 mg/kg ve uygulama sıklığının da 8-12 saatte bir şeklinde ayarlanması tavsiye edilmektedir (Bosquet 1990, Dagorn ve ark 1990).

Kloramfenikol ağızdan, parenteral ve haricen uygulanır. Kloramfenikol süksinat tuzu şeklinde Kİ yolla uygulandığında, baz formuna göre daha çabuk ve daha yüksek oranda emilmesine rağmen (Brown ve ark 1984, Nouws ve ark 1986), enjeksiyon sahasında daha çok rezidü bırakması ve diğer dezavantajları (daha düşük pik konsantrasyonu, doku hasarı vb) nedeni ile, ikinci seçenek haline gelmiştir (Nouws ve ark 1986). İlacın baz formunun Kİ uygulamadan sonraki emilim oranının %85 olduğu bildirilmektedir (Dagorn ve ark 1990). Kloramfenikolün Kİ verilmesinden sonra pik konsantrasyonuna ulaşma süresi hayvanlarda 0.5-4 saat arasında değişirken (Sisoida ve ark 1973, Brown ve ark 1984, Buonpane ve ark 1988, Sanders ve ark 1988), özellikle koyunlarda 1-2 saat olarak belirlenmiştir (1.5 saat; Abiola ve ark 1985, 1 saat; Ahmad ve Bal 1987, 2 saat; Dagorn ve ark 1990).

Kloramfenikolün vücuttaki dağılım hacmi 0.9-2.8 l/kg arasında değişmektedir (Brown ve ark 1984, Huber 1986, Sanders ve ark 1988). Bu, ilacın vücudun tüm doku ve sıvılarına dağıldığının bir göstergesidir. Kloramfenikol karaciğer, böbrek ve safrada yüksek konsantrasyonlarda birikir ve kan-beyin ile plesanta bariyerlerini rahatlıkla aşar. Aynı zamanda hücrelerarası sıvıya geçtiği kadar hücre içine de ulaşır (Huber 1986, Kaya 1994).

İlacın Kİ yolla uygulanması sonucu koyunlardaki eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olarak belirlenmiştir (Nouws 1979, Ahmad ve Bal 1987). Kloramfenikolün sığırlardaki yarılanma ömrü 2.5-5.3 saat arasında değişirken, aynı değer domuzlar için 1.2, keçiler için de 2 saat olarak kaydedilmektedir (Dagorn ve ark 1990).

Kloramfenikol köpeklerde Dİ enjeksiyondan 4-6 saat sonra kandan tamamen uzaklaşırken, ağızdan uygulamada bu süre 12-16 saate kadar uzamaktadır. Koyunlarda yapılan çalışmalarda (Abiola ve ark 1985, Nouws ve ark 1979, Akakpo ve ark 1988) ise, kloramfenikol süksinat tuzunun Kİ uygulamayı takibeden 12. saatte kandan tamamen kaybolduğu belirlenmiştir. Kloramfenikol az miktarlarda süte de geçer.

2.6. Enrofloksasin

Enrofloksasin (1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7[4-etil-1-piperazinil]-3-kuinolin karboksilik asit), sadece veteriner pratikte kullanılmak üzere geliştirilmiş, florokinolonlar grubunda yer alan, bakterisid etkili antimikrobiyel bir ilaçtır. Gram (+) ve gram (-) bakteriler yanında mikoplazma türlerini de içine alan çok geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptir. Aminoglikozidler, β -laktamlar, tetrasiklinler, folik asit antagonistleri ve makrolidler gibi antimikrobiyel ilaçlara dirençli mikroorganizmalara da etkilidir (Scheer 1987a, Paton ve Reeves 1988, Flammer ve ark 1991, Walker ve ark 1992, Anadon ve ark 1995).

İlacın EKEY'u hakkında farklı değerler bildirilmektedir (0.008-0.75 $\mu\text{g/ml}$; Scheer 1987b, 0.01-0.5 $\mu\text{g/ml}$; Flammer ve ark 1991, 0.03- 0.75 $\mu\text{g/ml}$; Vancutsem ve ark 1990). Fakat bu değer *Pseudomonas auroginosa* için 2.04 $\mu\text{g/ml}$ 'a kadar çıkabilmektedir (Vancutsem ve ark 1990).

İlacın, 2.5-5 mg/kg dozunda oral veya parenteral yollarla günde bir defa hayvanlara verilmesi, veteriner pratikte kabul ve tavsiye edilen kullanım şeklidir (Vancutsem ve ark 1990, Kaya 1994).

Enrofloksasinin, oral yolla uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan emilme oranı (F değeri) piliçlerde % 64 (Anadon ve ark 1995), tavşanlarda % 61 (Broome ve ark 1991), köpeklerde % 100 (Küng ve ark 1993), buzağılarda % 80 (Vancutsem ve ark 1990) ve yetişkin ruminantlarda % 10 (Scheer 1987b) olarak belirlenmiştir. Bu değerlere göre, enrofloksasinin özellikle tek mideli türlerde ve buzağılardaki oral absorpsiyonun genellikle iyi olduğu söylenebilir. İlacın Kİ uygulamalarında, biyoyararlanımının çok yüksek olduğu, enjeksiyon bölgesinden

çok hızlı bir şekilde ve tamamına yakın bir oranda sistemik dolaşıma geçtiği belirtilmektedir (Cabanes ve ark 1992).

Enrofloksasin, oral ve Dİ dışındaki parenteral uygulamaları takiben 2-6 saat içinde serum pik konsantrasyonlarına ulaşmaktadır (tavşanlarda DA uygulamada 0.9 ve oral uygulamada 2.3 saat; Broome ve ark 1991, tavşanlarda Kİ uygulamada 2 saat; Scheer ve Bauditz 1990, sığırlarda Kİ uygulamada 2.4 saat; Walser ve ark 1993, köpeklerde oral uygulamada 3.6 saat; Küng ve ark 1993, köpeklerde yine oral uygulamada 2-2.5 saat; Walker ve ark 1992).

Uygulama yerinden çok hızlı ve yüksek oranda emilen enrofloksasinin vücudun tüm doku ve organlarına dağılım oranı çok yüksektir. Dağılım hacmi ise, ortalama 1.5-3 l/kg arasındadır (Davidson ve ark 1986, Vancutsem ve ark 1990, Kaya 1994). Florokinolonlar plazma proteinlerine çok düşük oranlarda bağlanmaları (% 10-30) ve çok geniş dağılım hacmine sahip olmaları nedeniyle, biyolojik membranları kolayca aşır, vücudun çoğu bölümlerine birçok mikroorganizmanın EKEY değerlerinin çok üstünde geçebilmektedirler. Enrofloksasin ve diğer florokinolonlar özellikle karaciğer ve üriner sistemde (insanların idrarında, plazmaya göre 100-300 kat) çok yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiklerinden, ürogenital sistem hastalıklarında yaygın olarak kullanılırlar.

Enrofloksasin metabolizma sonucu ana metabolit olarak siprofloksasine dönüşür (Paton ve Reeves 1988, Vancutsem ve ark 1990, Kaya 1994). Florokinolonların ana metabolitlerinin çoğu bakterilere karşı etkili olmakla beraber, yarılanma ömürleri ana bileşiklerden daha kısadır.

Florokinolonlar, vücuttan başlıca böbrek, sekonder olarak karaciğer yoluyla atılırlar. Glomerüler filtrasyon ve probenaside duyarlı tubuler sekresyon sayesinde idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Böbrek yetmezliklerinde atılım azalacağından, hastaların durumu gözden geçirilerek gerekli doz ayarlaması yapılmalıdır. Safra yoluyla atılma oranları türlere göre değişmektedir. Örneğin, pefloksasinin glukronid konjugatı halinde safra ile atılma miktarı, köpek ve ratlarda, diğer türlere göre daha fazla bulunmuştur (Vancutsem ve ark 1990).

2.7. Sülfadoksin - Trimetoprim Kombinasyonu

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ilk kullanılan antimikrobiyel ajanlardan olan sülfonamidler bakteriyel direnç gelişmesi nedeni ile, 1970'li yıllardan itibaren, sülfonamid sinerjistleri adı da verilen diaminopiridin (DAP) türevleri (trimetoprim, o-metoprim, aditoprim vb) ile kombine kullanılmaktadır (Barnett ve Busby 1970).

Sulfonamid-trimetoprim kombinasyonlarının birleştirilme oranı 5:1 'dir. Çünkü, trimetoprim sülfonamidlere göre 10-20 kat daha güçlü bir antibakteriyel etkiye sahiptir ve vücutta 1:20 (trimetoprim:sülfonamid) oranı sağlandığı zaman iki ilaç arasındaki etki optimum düzeye ulaşmakta ve her iki ilacın EKEY değerinde de en uygun azalma meydana gelmektedir. Sülfametaksazol ve trimetoprim kombinasyonu 5:1 oranında hazırlandığında, insan vücudunda 1:20 düzeyine erişildiği belirlendikten sonra, tüm sülfonamid ve trimetoprim kombinasyonları bu sabit oranda hazırlanmaya başlanmıştır (Barnett ve Busby 1970).

Sulfonamid-trimetoprim kombinasyonlarında doz hesaplaması genellikle bileşimde bulunan sulfonamid esas alınarak yapılır. Buna göre ilaç parenteral yolla 15 mg/kg dozunda (Kaya 1994) uygulanabilmesinin yanında, veteriner pratikte trimetoprimde göz önüne alınarak 16 mg/kg dozunda da uygulanabileceği ifade edilmektedir (Conlon ve ark 1993).

Sulfadoksin ve trimetoprim kombinasyonunun parenteral uygulama yerlerinden emilimlerinin iyi olduğu kabul edilir (Carli ve ark 1993, Kaya 1994). İlaçlar Kİ uygulamayı takiben 2-4 saat içinde pik konsantrasyonlarına ulaşmaktadırlar (Conlon ve ark 1993, Kaya 1994).

Sulfadoksinin plazma proteinlerine bağlanma oranı, serum konsantrasyonlarına bağlı olarak değişmekle beraber % 48-66, trimetoprimin ise % 44 -73 oranında bağlandığı ve bu oranların birbirlerinin varlığında etkilenmediği bildirilmektedir (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b).

Sulfadoksin ve DAP türevlerinin kombinasyonları hazırlanırken gözönüne alınan hususlardan biri de, seçilen ilaçların farmakokinetiklerinin birbirine benzemesidir. Sülfametaksazol ve trimetoprim bileşimi insanlara uygulandığında

aynı oranda elimine edildikleri yani yarılanma ömürlerinin 10-12 saat arasında değiştiği belirtilmektedir (Barnett ve Busby 1970, Kaya 1994, Kayaalp 1994). Ama hayvanlarda kullanılan bu kombinasyonlar için aynı durum geçerli değildir. Çünkü veteriner sahada yaygın kullanım alanı bulan sulfadoksin ve trimetoprim kombinasyonundaki ilaçların yarılanma ömürleri, hayvan türlerine göre değişiklik arz etmektedir. Sulfadoksinin yarılanma ömrü, insanlarda 150-200 saat arasında değişirken (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b), sığırlarda 11 saat (Davitiyananda ve Rasmussen 1974a), domuzlarda 6.5 saat (Nielsen ve Rasmussen 1975a) ve keçilerde de 12 saat (Nielsen ve Rasmussen 1976b) olarak bulunmuştur. Trimetoprimin yarılanma ömrü ise, insanlarda 9-12 saat (Nielsen ve Rasmussen 1976b, Kayaalp 1994), sığır ve ratlarda 1 saat (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b), domuzlarda 2 saat (Nielsen ve Rasmussen 1975a), keçilerde 30-40 dakika (Nielsen ve Rasmussen 1976a, 1976b), atlarda 4 saat (Carli ve ark 1993) ve bufalo buzağılarda 4 saat (Jain ve Uppal 1984) olarak belirlenmiştir.

Sulfadoksin, vücuttaki tüm dokulara plazmadan daha düşük düzeylerde geçmektedir. Nielsen ve Rasmussen (1975a, 1975b) tarafından sığır, keçi ve domuz üzerinde yapılan çalışmalarda, ilaç uygulamasını takibeden 3. saatte kesilen hayvanların incelenen tüm dokularında (kalp, karaciğer, akciğer, böbrek vb), sulfadoksin düzeyi plazmaya göre daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi, ilacın zayıf asidik karakterde olması (pKa 5.86; Watson ve ark 1987) ve doku pH'larında çoğunlukla plazmadan daha düşük olması nedeniyle iyon tuzağı fenomenine göre dokuya iyi geçememesi ve penetre olan ilacın daha çok hücre içi sıvıda dağılmasına bağlanmaktadır (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b, Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b, Traş ve ark 1994).

Trimetoprim ise, sulfadoksinin aksine geniş bir dağılım hacmine sahiptir ve tüm dokulara plazmaya göre daha yüksek oranlarda geçmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda (Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b, Madsen ve ark 1978) trimetoprimin beyin hariç kalp, kas, karaciğer, böbrek, testis, prostat ve uterus gibi dokuların hepsinde plazmadan daha yüksek seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Bu durum, sulfadoksinin aksine ilacın zayıf bazik karakterde (pKa 7.6; Watson ve ark

1987, Traş ve ark 1994) olmasından dolayı, genelde plazmadan daha düşük pH'ya sahip dokulara çok yüksek düzeylerde geçmesi ile açıklanmaktadır.

Sulfadoksin, trimetoprim'e göre çok az miktarlarda metabolize edilir ve çoğunluğu değişmeden idrarla vücuttan uzaklaştırılır (Nielsen ve Rasmussen 1976a, 1976b). İlacın yarılanma ömrünün uzun oluşu, idrardan reabsorbsiyon oranının yüksek oluşuyla yakından ilişkilidir. Trimetoprime ise başta keçiler olmak üzere ruminantlarda, insanlara göre çok hızlı bir şekilde karaciğerde metabolize edildiği ve dışkı ile dışarı atılma oranında diğer türlere göre fazla olduğu bildirilmektedir (Nielsen ve Rasmussen 1976a, 1976b). Davitiyananda ve Rasmussen (1974b) ise, her iki ilacın da ruminantlardaki yarılanma ömürlerinin çok düşük olmasını, bu hayvanlardaki hızlı metabolize edilme ve atılmalarına bağlamaktadırlar.

2.8. *Nl. Cervicalis Superficialis Sinister*'in Drenaj Sahası

Bu çalışmada kalıcı kateter yerleştirilen *Nl. cervicalis superficialis sinister*'in efferent damarı; drenaj sahasında yer alan, boynun ve 10. kosta aralığına kadar toraks bölgesinin yan ve üst duvarlarının kasları ile derisinin ve pektoral bölgenin birkaç yüzeysel lenfatik kanalının lenfini toplayıp, sol tarafta direkt olarak *V. jugularis*'e açılmaktadır (May 1964, Getty 1975, Nickel ve ark 1981).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan materyali

Çalışmada, Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Koyunculuk Ünitesi'nde bulunan ağırlıkları 32-37 kg arasında değişen, 18-24 aylık, 18 adet koyun (Türk Merinosu x Hampshire melezi) kullanıldı. Hayvanlar, herhangi bir ilaç uygulamasını önlemek amacıyla, çalışmaya başlamadan 10 gün önce özel bölmelere alındı. Hayvanlar deneme boyunca sabit rasyonla beslendi. Kalıcı kateter uygulamasını takiben rastgele altışarlı üç gruba ayrıldı. Her bir gruba ayrı ilaç uygulaması yapıldı.

3.1.2. İlaçlar

1. Kloramfenikol sodyum süksinat (Kemicetine süksinat[®], flakon, her flakonda 1 gr sentetik kloramfenikol levajir'e eş değer kloramfenikol süksinat sodyum tuzu, Carlo Erba)
2. Enrofloksasin (Baytril[®], % 10 enjektabl solüsyon, 1 ml'de 100 mg enrofloksasin, Bayer)
3. Sulfadoksin-Trimetoprim Kombinasyonu (Animar[®], enjektabl solüsyon, 1 ml'de 200 mg sulfadoksin ve 40 mg trimetoprim, Roche)

3.1.3. Araç ve gereçler

1. Vakumlu tüp (5 ml EDTA ve Heparin'li)
2. Polietilen kateter (0.86 x 1.27 mm, PE 90, Polyethylen tubing, Becton Dickinson)
3. Damar içi kateter (1 x 1.5 mm, Medikit)
4. Steril operasyon seti
5. Evaporatör (Heidolph)
6. Yüksek Basıncılı Likit Kromatografi (HPLC) Ekipmanı (Shimadzu LC 6A ve Waters 486)

7. Rutin laboratuvar araç ve gereçleri ile cam malzemeler

3.1.4. Kimyasal maddeler ve solüsyonlar

3.1.4.1. Kimyasal maddeler

Kloroform (Merck, gradient grade), Acetonitril (Merck, gradient grade), Diklormetan (Merck, gradient grade), Etil Asetat (Merck, gradient grade), Metanol (Merck, gradient grade), n-Hekzan (Merck, gradient grade).

Na₂HPO₄ (Merck), NaH₂PO₄ (Merck), KH₂PO₄ (Merck), NaOH (Merck), (NH₄)₂HPO₄ (Merck), H₃ PO₄ (Merck).

Enrofloksasin % 99.9 (Bayer), Sülfadoksin % 99.9 (Roche), Trimetoprim % 99.9 (Roche), Kloramfenikol % 99.9 (Sigma).

3.1.4.2. Solüsyonlar

Stok Çalışma Solüsyonları: Kloramfenikol, sülfadoksin, trimetoprim ve enrofloksasin'in saf şekillerinden 10'ar mg tartılarak, ilk üç ilaç 100 ml metanolde, enrofloksasin ise 100 ml 0.5 M sodyum hidroksitte çözdürüldü.

3.2. Metotlar

3.2.1. *Nl. cervicalis superficialis sinister*'in efferent damarına kalıcı kateter yerleştirilmesi

Bu işlem, diğer lenf alma yöntemlerinin (Engeset ve ark 1973, Staub ve ark 1975, Obel ve ark 1989) sadece kateter yerleştirme tekniklerinden faydalanılarak gerçekleştirildi. Buna göre, kateter yerleştirilecek hayvana önce 0.5 ml xylazine (Rompun[®], Bayer) Kİ yolla uygulanarak premedikasyon işlemi gerçekleştirildi ve sol tarafı üste gelecek şekilde operasyon masasına yatırıldı. Daha sonra 22 mg/kg dozunda Kİ yolla uygulanan ketamin (Ketalar[®], Parke Davis) ile dissosiyatif anestezi gerçekleştirildi. Skapula kemiğinin hemen önündeki boyun kısmını (regio prescapularis) içine alan operasyon bölgesi gerektiği şekilde temizlendi. Sonra dışarıdan palpasyonla hissedilen *Nl. cervicalis superficialis*'in 4-5 cm önünden ve

jugular oluğun 3-4 cm üzerinde, oluğa paralel olarak deriye, 2-3 cm uzunluğunda ensizyon yapıldı. Daha sonra küt diseksiyon ile deri altı bağ doku diseke edilerek, daha önceden lenf yumrusuna direkt dilue evans mavisi (1:5, evans mavisi: % 0.9 serum fizyolojik) enjeksiyonu ile görünebilir hale getirilen, efferent lenf damarına ulaşıldı. Yine aynı şekilde, küt diseksiyonla etrafındaki bağ dokusundan ayrılan elastik yapıdaki lenf damarına, enjeksiyon iğnesi kılavuzluğunda girilerek, polietilen kateter, lenf akış yönüne ters istikamette 2-3 cm itilerek yerleştirildi. Daha sonra etraftaki bağ doku ile beraber, içinde kateter bulunan lenf damarı ve kateterin damar dışındaki bölümüne krome katgüt ile düğümler atılarak, kateter tespit edildi (Şekil 3.1). Ensizyon hattının alt tarafındaki deride kateterin geçebileceği kadar bir delik açılarak buradan hem kateterin dışarı alınması, hemde bölgede oluşabilecek eksudatın dışarı akması sağlandı. Bu işlemlerin tamamlanmasından sonra, hemen ensizyon hattı kapatıldı ve hayvanlar özel bölmelerde dinlenmeye alındı.



Şekil 3.1. Kalıcı kateterin lenf damarına yerleştirilmesi ve tespit edilmesi

3.2.2. İlaç uygulamaları

Altışarlı üç gruba ayrılan ve kateter yerleştirilen hayvanlara, operasyonlardan üç gün sonra ;

1. grupta yer alanlara 30 mg/kg dozunda Kİ yolla kloramfenikol,
2. grupta yer alanlara 2.5 mg/kg Kİ yolla enrofloksasin,
3. grupta yer alanlara ise, 16 mg/kg (sulfadoksine göre) dozunda Kİ yolla sülfadoksin ve trimetoprim kombinasyonu, uygulandı.

İlaç uygulamaları, birinci gruptan başlamak üzere, üç gün ara ile gerçekleştirildi.

3.2.3. Kan ve lenf örneklerinin toplanması

Hayvanlardan, ilaç uygulamalarını takibeden 2., 4., 8., 12., 16. ve 24. saatlerde eş zamanlı olarak, *V.jugularis*'ten damar içi kateterlerle 5 ml kan ve Nl. cervicalis superficialis'in efferent damarına yerleştirilen kalıcı kateter yardımıyla 2-3 ml lenf, steril EDTA'lı vakumlu tüpler içerisine alındı. Toplanan kan ve lenf örnekleri hemen 2500 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek hücrelerden arındırıldı. Santrifüj işlemini takiben vakit kaybetmeden küçük saklama tüplerine aktarılan üstteki kısımlar analiz edilinceye kadar derin dondurucuda (-20 °C) saklandı.

3.2.4. İlaçların plazma ve lenfteki konsantrasyonlarının belirlenmesi

3.2.4.1. İlaçların plazma ve lenften ekstraksiyonu

Tüm ilaçların lenften ekstraksiyonunda da, ilaçların kan plazmasından ekstraksiyonu için kullanılan metotlardan faydalandı.

3.2.4.1.A. Kloramfenikol ekstraksiyonu

Ekstraksiyonda, Sanders ve ark (1988) tarafından uygulanan yöntemden faydalandı. Buna göre, 1ml örnek (plazma veya lenf) üzerine 5 ml etilasetat ilave edilerek 15 dakika yavaşça çalkalandı. Karışım 2500 rpm'de 5 dakika santrifüj edikten sonra etilasetat fazı alınarak evaporatörde kuruyuncaya kadar uçuruldu. Uçurma balonunda kalan rezidü, 2.4 ml (su:n-hekzan:kloroform, 1:1:1) karışımı ile

çözdürülerek yeniden santrifüj edildi. Üstte oluşan fazın (1 ml), 20 µl'si HPLC'ye enjekte edildi.

3.2.4.1.B. Enrofloksasin ekstraksiyonu

Anadon ve ark (1992)'nin norfloksasinin plazmadan ekstraksiyonu için kullandıkları metot modifiye edilerek uygulandı. 2 ml örnek üzerine 3 katı oranında diklormetan ve 1 ml 0.05 M Na-fosfat buffer solüsyonu (pH 7.5) ilave edilerek, 2500 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi. Diklormetan kısmı alınarak üzerine 0.5 ml 0.5 M NaOH solüsyonu ilave edildikten sonra, tekrar 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Üstteki sulu kısmın 20 µl'si HPLC analizi için kullanıldı.

3.2.4.1.C. Sülfadoksin ve trimetoprim ekstraksiyonu

Ascalone (1980) tarafından bildirilen yönteme göre; 0.5 ml örnek üzerine 0.2 ml 1M fosfat buffer (pH 6.3) ve 5 ml etilasetat ilave edilerek oluşturulan bileşim, 15 dakika vorteks yardımıyla iyice karıştırıldı. Elde edilen üst kısım başka bir tüpe aktararak, 50 °C'de kuruyuncaya kadar evaporatörde uçuruldu. Rezidüer 100 µl metanolde çözdürülerek, 20 µl'si HPLC'ye uygulandı.

3.2.4.2. HPLC parametreleri

3.2.4.2.A. Kloramfenikol

Dedektör :UV-VIS spektrofotometrik

Kolon : C₁₈ Shimpack CLC-ODS, 250 x 4.6 mm

Dalga boyu : 278 nm

Mobil faz : 0.005 M (NH₄)₂HPO₄:Acetonitril (78:22, V/V)

Akış hızı :1 ml/dakika

3.2.4.2.B. Enrofloksasin

Dedektör :UV-VIS spektrofotometrik

Kolon : C₁₈, Phenomenex, 125 x 4.6 mm

Dalga boyu : 278 nm

Mobil faz : Acetonitril:Na fosfat buffer (pH:2.2) (20:80, V/V)

Akış hızı : 2 ml/dakika

3.2.4.2.C Sülfadoksin - trimetoprim kombinasyonu

Dedektör : UV-VIS spektrofotometrik

Kolon : C₁₈ Shimpack CLC-ODS, 250 x 4.6 mm

Dalga boyu : Sülfadoksin için 270 nm, Trimetoprim için 225 nm

Mobil faz : Metanol : 0.065 M fosfat buffer (% 97 KH₂PO₄ + % 3Na₂HPO₄)
(35:65, V/V, pH 3.5)

Akış hızı : 1 ml/dakika

3.2.5. Farmakokinetik hesaplamalar

İlaçların hepsinin "iki kompartmanlı dışarıya açık model"e uygunluk gösterdiği belirlendikten sonra, eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$) ve eğrinin altındaki alan (EAA_{total}) değerleri bilgisayar programı (PKCALC, 1987) ile hesaplandı. Pik konsantrasyon (C_{max}) ve bu konsantrasyonlara ulaşma zamanları (T_{max}) çizilen zaman-konsantrasyon grafiklerine bakılarak belirlendi.

İlaçların lenfe ve dokuya geçiş oranının belirlenmesinde Lenf EAA/ plazma EAA oranı kriter olarak kullanıldı (Bergan ve ark 1987).

3.2.6. İstatistiksel analiz

İlaçların parenteral uygulamayı takibeden örnekleme zamanlarındaki plazma ve lenf konsantrasyonları ile farmakokinetik hesaplamalar sonucu elde edilen eliminasyon yarılanma ömürleri ve eğrinin altında kalan alan değerlerine, her ilacın kendi içinde, Minitab Release 9.2 (1993) yardımıyla "iki yönlü t testi" uygulanarak önem kontrolü yapıldı.

4.BULGULAR

Kloramfenikolün, plazma ve lenfteki pik konsantrasyonlarına aynı zamanda (2. saat) ulaştığı, fakat plazma pik konsantrasyonunun lenfe göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). İlacın, 4. ve 8. saatlerde her iki numunedeki düzeylerinin birbirinden farklı olmadığı ($p>0.05$) ve 12. saatte plazma ve lenften tamamen kaybolduğu belirlendi (Tablo 4.1 ve Grafik 4.1). İlacın lenfe geçiş oranı ise 0.97 olarak tespit edildi (Tablo 4.5). Kloramfenikolün plazma ve lenfteki eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$)nin sırasıyla 2.5 ve 2.2 saat (Tablo 4.5) olduğu ve bu değerler arasında istatistiksel açıdan bir farkın mevcut olmadığı ortaya kondu.

Enrofloksasinin parenteral uygulamayı takibeden 2. saat haricindeki tüm örnekleme zamanlarında, lenfteki konsantrasyonlarının plazmaya göre yüksek olduğu ($p<0.01$, Tablo 4.2 ve Grafik 4.2); ayrıca, ilacın 16. saatte her iki sıvıda da iz miktarlarda olduğu, denemenin 24. saatinde plazmadan tamamen kaybolmasına rağmen, lenfte varlığını koruduğu belirlendi (Tablo 4.5). Enrofloksasinin plazma pik konsantrasyonuna 2. saatte, lenfte ise 4. saatte ve daha yüksek düzeylerde ulaştığı görüldü (Grafik 4.2). İlacın dokuya geçiş oranı 1.34 olarak hesaplanırken, plazma ve lenfteki yarılanma ömürlerinin de birbirine benzer olduğu tespit edildi (Tablo 4.5).

Sülfadoksin, plazma ve lenfteki en yüksek konsantrasyonlarına 2. saatte ve aynı seviyelerde ulaştı (Tablo 4.3 ve Grafik 4.3). Uygulamayı takibeden tüm örnekleme zamanlarındaki plazma ve lenf konsantrasyonlarının benzer olduğu ve 24. saatte her iki sıvıda varlığını koruduğu tespit edildi (Tablo 4.3). Bunlara paralel olarak sülfadoksinin lenf $EAA_{(total)}$ /plazma $EAA_{(total)}$ oranı 0.96, lenf ve plazmadaki eliminasyon yarılanma ömürleri de yaklaşık 4 saat olarak bulundu. (Tablo 4.5).

Trimetoprimin farmakokinetik seyrinde ise, sülfadoksine göre bir takım farklılıklar izlendi. İlacın lenfte daha çabuk pik konsantrasyonuna ulaştığı (2. saat) ve lenfteki seyrinin özellikle uygulamayı izleyen 2. ve 4. saatlerde plazmadan istatistiksel olarak farklı olduğu ($p<0.02$) gözlemlendi (Tablo 4.4 ve grafik 4.4). Ayrıca, trimetoprimin plazmadan 16. saatte, lenften ise 24. saatte kaybolduğu belirlendi (Tablo 4.4). İlacın lenfe çabuk geçtiği ($p<0.05$) ve lenfteki yarılanma ömrünün

istatistiksel açıdan önem arzemesine de ($p > 0.05$) plazmaya göre daha uzun olduğu ve lenfe geçiş oranının da (0.86) diğer ilaçlardan biraz düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

İlaçların ekstraksiyonlarındaki geriye kazanç oranları (%) ve her ilacın konsantrasyonunun belirlendiği metodun en düşük duyarlılık limitleri Tablo 4.6'da sunulmuştur.

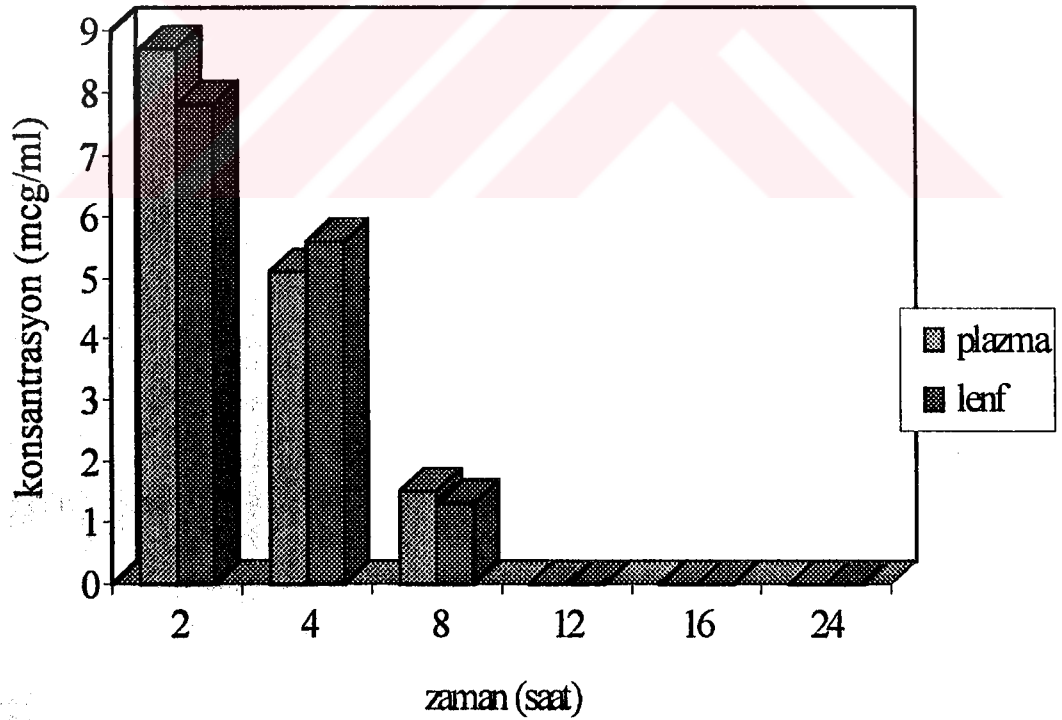


Tablo 4.1. Kloramfenikolün plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Saatler	Plazma konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Lenf konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Önemlilik
2	8.665 ± 0.288	7.830 ± 0.221	* $p < 0.05$
4	5.107 ± 0.091	5.557 ± 0.178	- $p > 0.05$
8	1.508 ± 0.079	1.305 ± 0.079	- $p > 0.05$
12	0	0	
16			
24			

* Aynı satırdaki değerler arasındaki farklılık önemlidir

- Aynı satırlar arasındaki farklılık önemli değildir



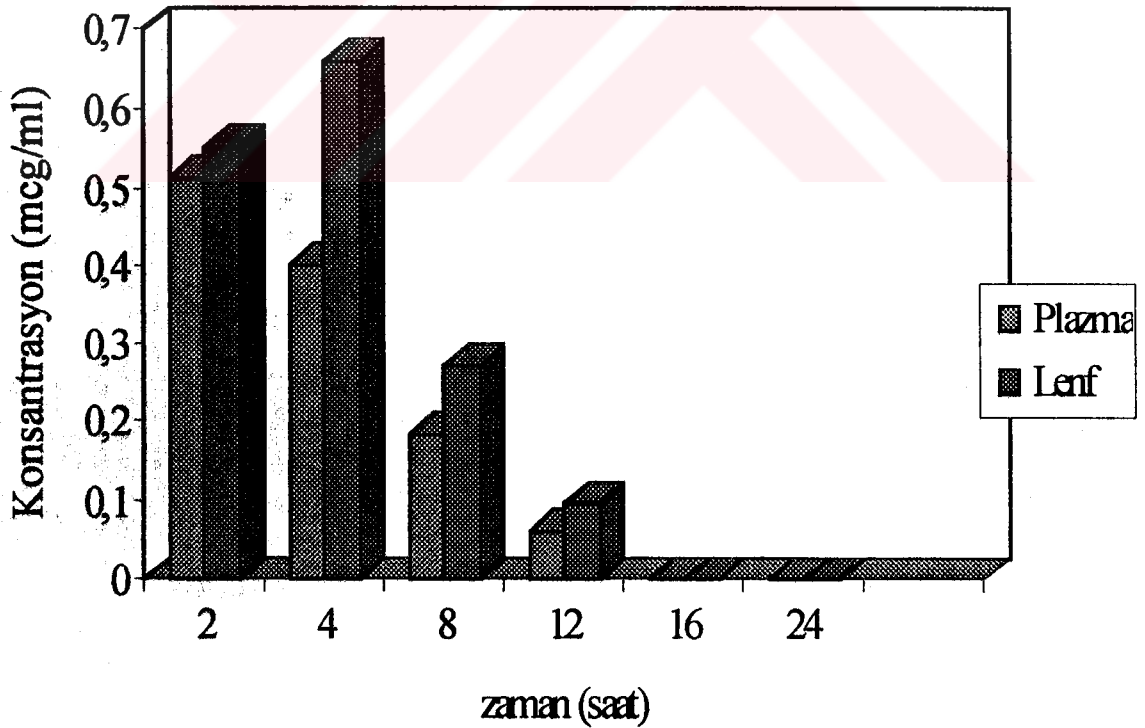
Grafik 4.1. Kloramfenikolün plazma ve lenfteki konsantrasyonları

Tablo 4.2. Enrofloksasinin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Saatler	Plazma konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Lenf konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Önemlilik
2	0.511 ± 0.0078	0.551 ± 0.0073	- $p > 0.05$
4	0.401 ± 0.0034	0.658 ± 0.0034	* $p < 0.03$
8	0.183 ± 0.0030	0.270 ± 0.0021	* $p < 0.01$
12	0.061 ± 0.0030	0.095 ± 0.0034	* $p < 0.0001$
16	iz	iz	
24	0	iz	

* Aynı satırdaki değerler arasındaki farklılık önemlidir

- Aynı satırlar arasındaki farklılık önemli değildir



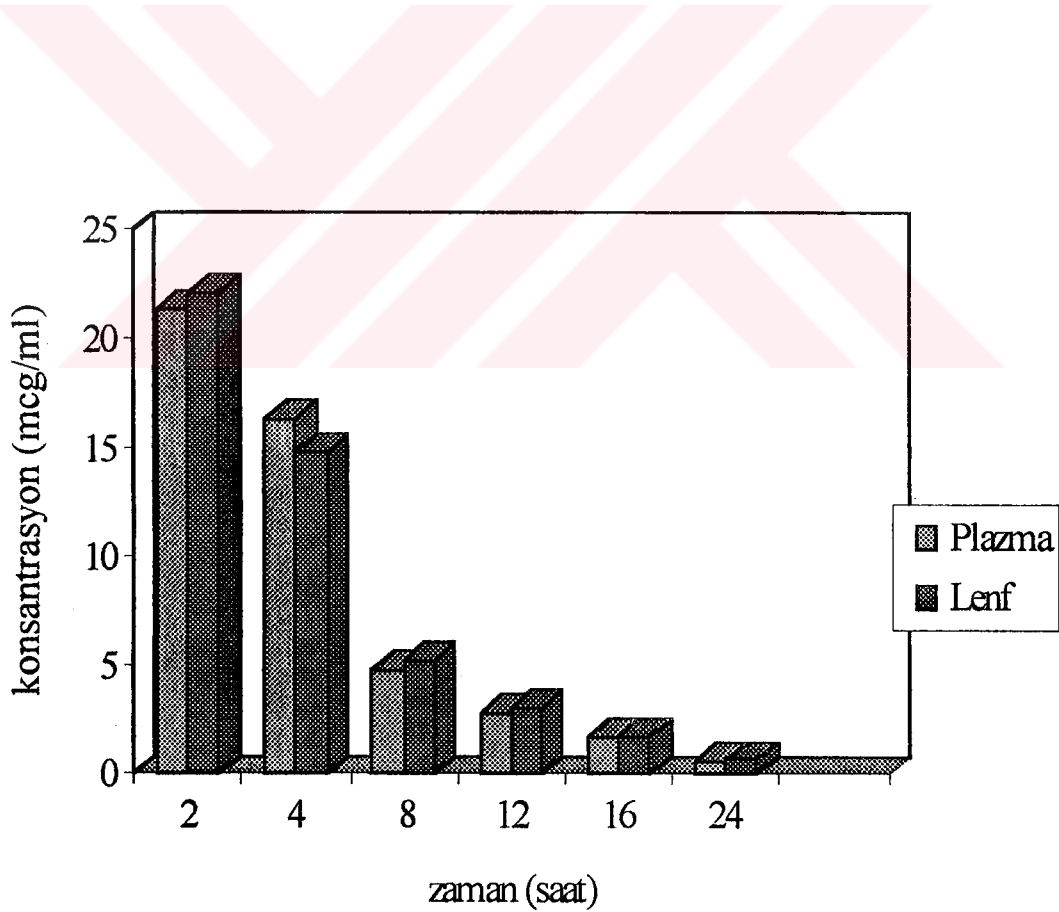
Grafik 4.2. Enrofloksasinin plazma ve lenfteki konsantrasyonları

Tablo 4.3. Sülfadoksinin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Saatler	Plazma konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Lenf konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Önemlilik
2	21.320 ± 0.359	22.068 ± 0.344	- $p>0.05$
4	16.361 ± 0.660	14.780 ± 1.051	- $p>0.05$
8	4.799 ± 0.367	5.158 ± 0.173	- $p>0.05$
12	2.773 ± 0.177	2.979 ± 0.260	- $p>0.05$
16	1.660 ± 0.087	1.743 ± 0.121	- $p>0.05$
24	0.574 ± 0.038	0.661 ± 0.035	- $p>0.05$

* Aynı satırdaki değerler arasındaki farklılık önemlidir

- Aynı satırlar arasındaki farklılık önemli değildir



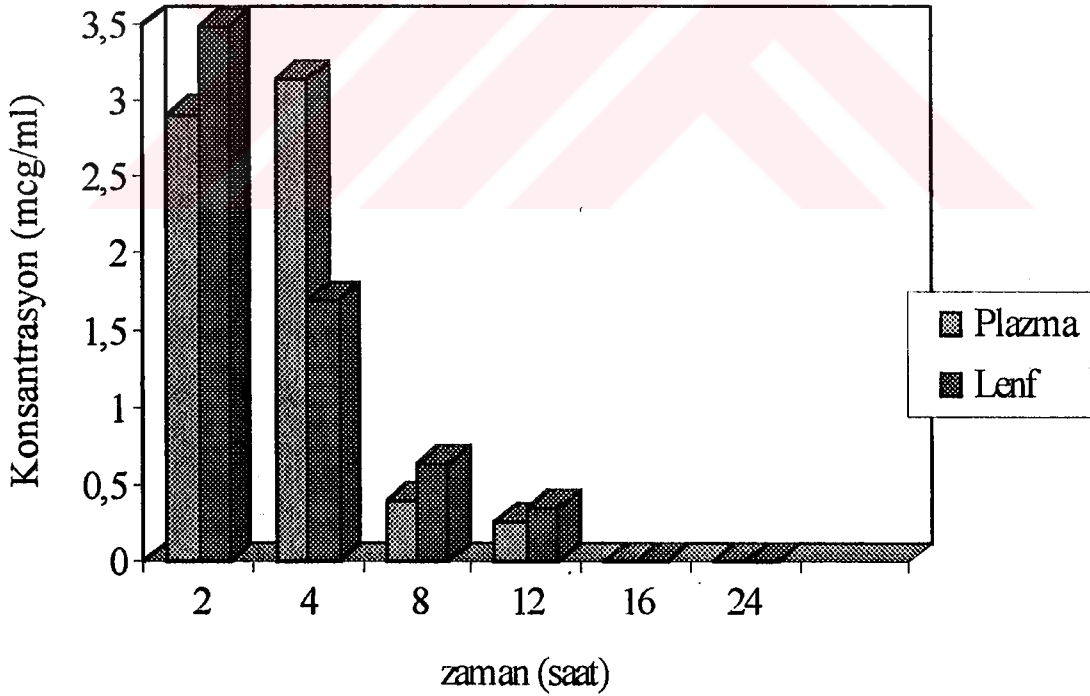
Grafik 4.3. Sülfadoksinin plazma ve lenfteki konsantrasyonları

Tablo 4.4. Trimetoprimin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Saatler	Plazma konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Lenf konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Önemlilik
2	2.899 ± 0.130	3.475 ± 0.150	* $p < 0.02$
4	3.134 ± 0.249	1.696 ± 0.100	* $p < 0.002$
8	0.401 ± 0.077	0.641 ± 0.114	-
12	0.259 ± 0.055	0.350 ± 0.081	-
16	0	iz	
24	0	0	

* Aynı satırdaki değerler arasındaki farklılık önemlidir

- Aynı satırlar arasındaki farklılık önemli değildir



Grafik 4.4. Trimetoprimin plazma ve lenfteki konsantrasyonları

Tablo 4.5. İlaçların $EAA_{(total)}$ değerleri ve eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$) ile lenf $EAA_{(total)}$ /plazma $EAA_{(total)}$ oranlarının karşılaştırılması

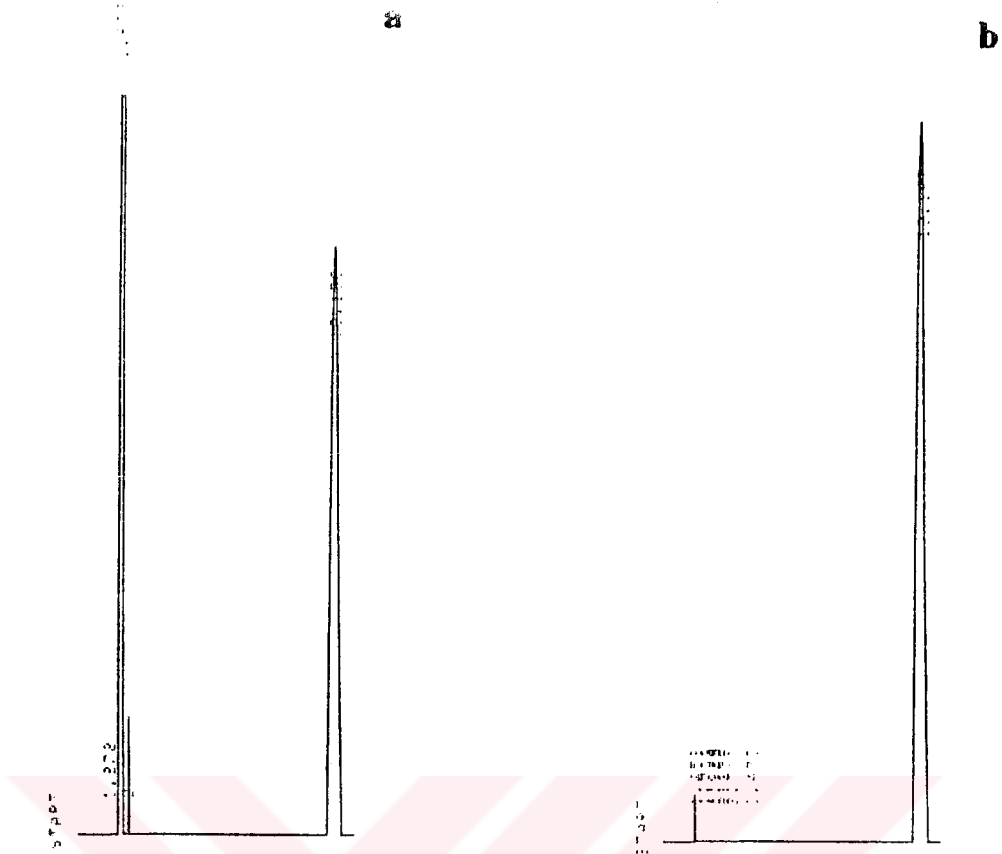
İlaçlar	Parametreler	Lenf	Plazma	Önemlilik	Lenf $EAA_{(total)}$ / Plazma $EAA_{(total)}$
Kloramfenikol	$EAA_{(total)}$ (mcg.saat/ml)	38.249 ± 1.292	39.419 ± 0.918	-	0.97
	$t_{1/2\beta}$ (saat)	2.295 ± 0.265	2.474 ± 0.138	-	
Enrofloksasin	$EAA_{(total)}$ (mcg.saat/ml)	4.721 ± 0.171	3.443 ± 0.235	*	1.37
	$t_{1/2\beta}$ (saat)	3.733 ± 0.180	3.347 ± 0.239	p<0.003	
Sulfadoksin	$EAA_{(total)}$ (mcg.saat/ml)	132.271 ± 8.738	137.946 ± 5.317	-	0.96
	$t_{1/2\beta}$ (saat)	4.010 ± 0.151	3.940 ± 0.153	-	
Trimetoprim	$EAA_{(total)}$ (mcg.saat/ml)	16.805 ± 1.481	19.457 ± 1.202	-	0.86
	$t_{1/2\beta}$ (saat)	2.848 ± 0.272	2.389 ± 0.208	-	

* Aynı satırdaki değerler arasındaki farklılık önemlidir

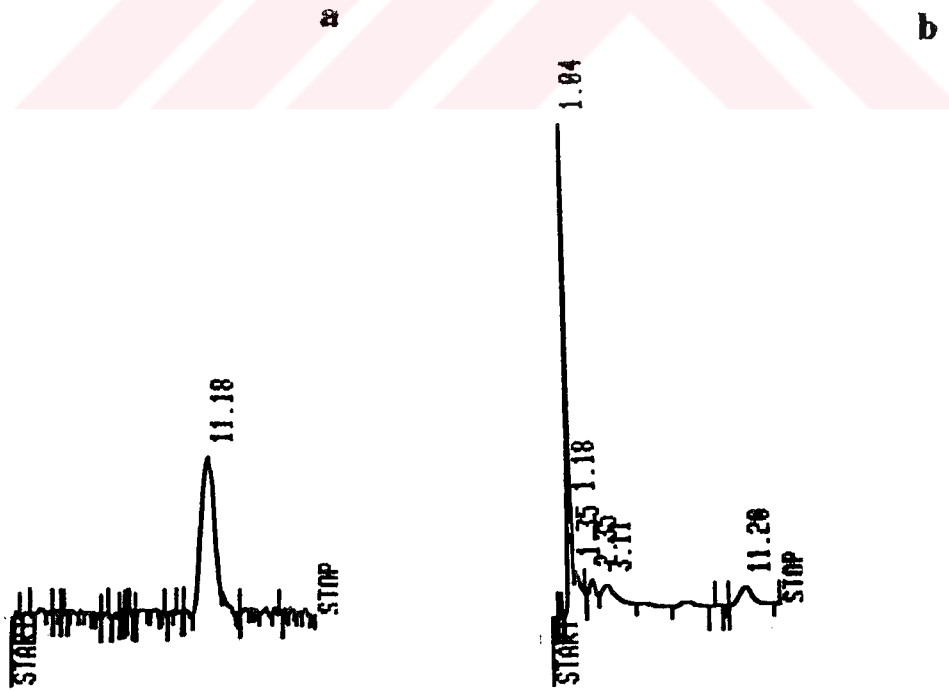
- Aynı satırlar arasındaki farklılık önemli değildir

Tablo 4.6. Denenen ilaçların geriye kazanç oranları ve konsantrasyon ölçüm metodlarının en düşük duyarlılık limitleri

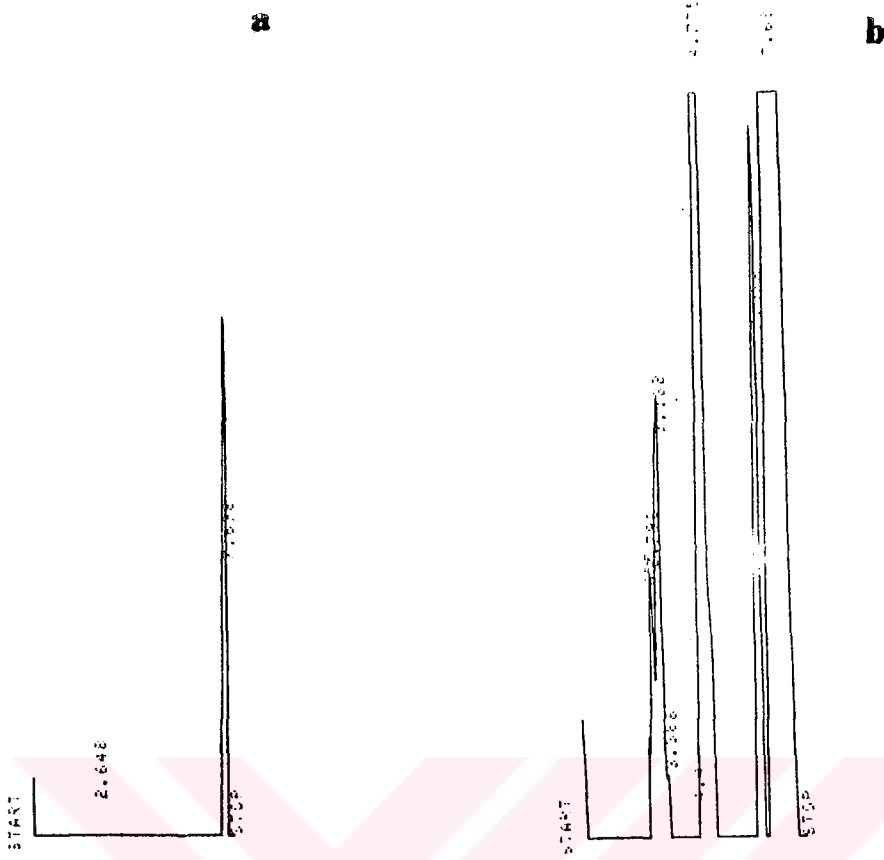
	Kloramfenikol		Enrofloksasin		Sulfadoksin		Trimetoprim	
	Plazma	Lenf	Plazma	Lenf	Plazma	Lenf	Plazma	Lenf
Geriye kazanç oranı (%)	96	95	88	84	93	91	95	91
Duyarlılık limiti (µg/ml)	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02



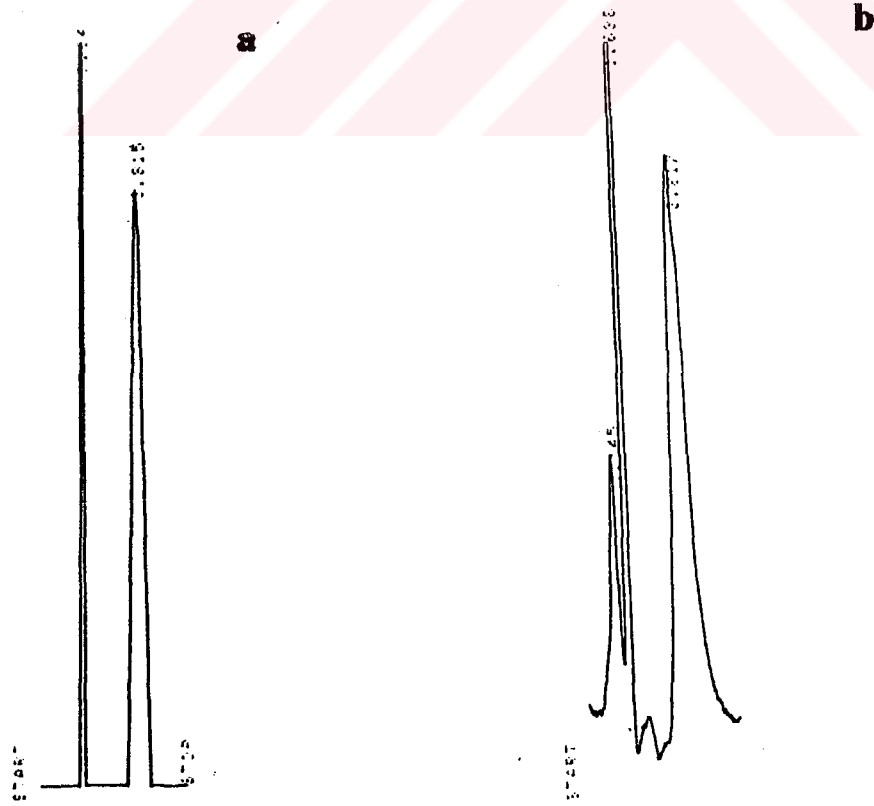
Şekil 4.1. Kloramfenikolün standart (a) ve numune (b) kromatoğramları (pik zamanı 10.1 dakika)



Şekil 4.2. Enrofloksasinin standart (a) ve numune (b) kromatoğramları (pik zamanı 11.2 dakika)



Şekil 4.3. Sülfadoksinin standart (a) ve numune (b) kromatogramları (pik zamanı 7.6 dakika)



Şekil 4.4. Trimetoprimin standart (a) ve numune (b) kromatogramları (pik zamanı 3.8 dakika)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Tartışma

5.1.1. Kloramfenikol

Kloramfenikolün plazma ve lenf pik konsantrasyonlarına 2. saatte ulaşması (Tablo 4.1. ve Grafik 4.1), aynı dozda (30mg/kg) ilaç uygulaması yapılan diğer çalışmalarda bulunan pik konsantrasyon zamanları ve elde edilen pik konsantrasyonları (8-13 µg/ml) ile uyum içerisindedir (Abiola ve ark 1985, Ahmad ve Bal 1987, Akakpo ve ark 1988, Dagorn ve ark 1990). İlacın lenfte ulaştığı pik konsantrasyonunun plazmadakinden istatistiksel olarak farklı olduğu ($p<0.05$) 2. saat hariç, diğer zamanlardaki seyri her iki sıvıda da aynıdır. Periton ve eklem sıvılarındaki kloramfenikol konsantrasyonu ile plazma düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (Brown ve ark 1984), ilacın bu vücut sıvılarına rahatlıkla girebildiği, seyirlerinin plazma ile aynı olduğu ve bu sıvılardaki seviyelerinin direk serum konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Koyunlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda (Nouws ve ark 1979, Abiola ve ark 1985, Akakpo ve ark 1987) olduğu gibi, bu çalışmada da kloramfenikolün KI yolla 30 mg/kg dozda uygulamasından sonraki 12. saatte kandan tamamen kaybolduğu belirlendi.

İlacın, belirtilen lenf damarının direne ettiği bölgelerdeki dokulara geçiş oranını belirlemede kullanılan lenf EAA/plazma EAA oranının yaklaşık "1" çıkması (Tablo 4.5), ilacın dokuya geçişinin en az plazmadaki seviyelerine eşit ve yeterli olduğunun bir göstergesidir. Nouws ve Ziv (1979), ruminantlarda kimyasal olarak yapılan ölçümler sonucunda, serum konsantrasyonu/doku konsantrasyonu oranının hemen hemen 1'e yakın, mikrobiyolojik olarak yapılan ölçümlerde ise kas konsantrasyonu/serum konsantrasyonu oranında devamlı olarak 1'den küçük olduğunu öne sürmektedirler. Ayrıca, Sisoida ve ark (1973) buzağılarda, iskelet kası, beyin ve myokard gibi dokulardaki kloramfenikol konsantrasyonunun plazmadaki ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu ortaya koymuşlardır. Koyunlarda yapılan bir çalışmada (Dagorn ve ark 1990) ise, kloramfenikolün 30 mg/kg dozunda KI yolla uygulamasını takiben 4. ve 10. saatlerde toplanan kas

örneklerindeki aktif madde miktarının, plazma ile aynı seviyelerde olması ve dağılım hacminin 0.9 l/kg bulunmasının, ilacın koyunlardaki dağılımının çok geniş hacimli ve dokulara geçişinin de çok iyi olduğunun göstergesi olduğu öne sürülmektedir.

Bu çalışmada, kloramfenikolün plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü, koyunlar üzerinde yapılan diğer çalışmalardaki (Nouws ve Ziv 1979, Ahmad ve Bal 1987) sonuçlara benzer şekilde 2.5 saat olarak bulundu (Tablo 4.5). Kloramfenikolün lenfteki eliminasyon yarılanma ömrünün de plazmadakine benzer şekilde (2.2 saat) bulunması, ilacın her iki sıvıdan da hemen hemen aynı hızda uzaklaştıklarını göstermektedir. Kloramfenikolün dokularda akümüle olmayıp, perifer dokulara geçtiği hızda sistemik dolaşıma geri döndüğü bildirilmektedir (Dagorn ve ark 1990).

Bu çalışmada, kloramfenikolün 30 mg/kg dozunda KI yolla verilmesini takibeden 4.-8. saatler arasında plazma ve lenfteki seviyelerinin, EKEY'un altına düşmesi sonucunun, koyunlarda aynı dozun uygulandığı diğer çalışmalardaki (Abiola ve ark 1985, Ahmad ve Bal 1987, Dagorn ve ark 1990) verilerle uygunluk göstermesi; başarılı bir antibakteriyel tedavi için, kloramfenikolün en az 50 mg/kg dozunda ve daha sık aralıklarla uygulanması gerektiğini yansıtmaktadır.

5.1.2. Enrofloksasin

Tablo 4.2 ve Grafik 4.2'de görüldüğü gibi enrofloksasinin, tüm örnekleme zamanlarında, lenfteki konsantrasyonunun plazmadakinden daha yüksek ($p<0.01$); aynı zamanda lenf EAA değerinin plazma EAA değerinden yüksek ($p<0.003$, Tablo 4.5) ve lenf EAA/plazma EAA oranında 1.34 olarak belirlenmesi, enrofloksasinin vücudun tüm doku ve organlarına dağılım oranının çok yüksek olduğu görüşüyle (Davidson ve ark 1986, Vancutsem ve ark 1990, Kaya 1994) tam bir uyum içindedir. Scheer (1987b), buzağı, domuz, kedi-köpek ve kanatlılar üzerinde gerçekleştirdiği ve karaciğer, akciğer, böbrek, dalak, uterus ve kas gibi birçok dokudaki enrofloksasin konsantrasyonlarını belirlediği çalışmada, ilacın çoğu dokuya seruma göre 3 kat fazla; deri, yağ doku ve beyin dokusuna ise serumdaki ile

aynı düzeylerde geçtiğini bildirmektedir. Scheer ve Bauditz (1990) ise, 5 mg/kg dozunda DA yolla enrofloksasin uyguladıkları tavşanların akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, dalak ve deri örneklerinde, ilacın serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlarına rastlamışlardır. Enrofloksasinin dokuya geçiş oranını belirlemek amacıyla doku homojenatları yönteminden farklı olarak, lateral karın derilerinin altına silikon tüpler yerleştirilen köpekler üzerinde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada (Walker ve ark 1992) da, ilacın dokuya geçişinin göstergesi olarak değerlendirmeye alınan TCF EAA/serum EAA oranının, üç farklı dozda da 0.85-0.9 olarak belirlenmiştir. Bu da enrofloksasinin bölge dokularına iyi ve yeterli seviyelerde ulaştığını göstermektedir.

Ayrıca bu çalışmada, uygulamayı takibeden 16. saatte enrofloksasinin her iki sıvıda da iz miktarlara düştüğü, 24. saatte ise plazmadan tamamen kaybolmasına rağmen lenfteki mevcudiyetini koruması, ilacın koyunların belirtilen dokularına geçişinin çok iyi olduğunu ve daima serum konsantrasyonlarına göre, dokularda daha yüksek düzeylerde varolduğu sonucunu desteklemektedir.

Bu çalışmada, enrofloksasinin plazmadaki pik konsantrasyonuna, diğer kaynaklarda (Scheer 1987b, Cabanes ve ark 1992, Küng ve ark 1993, Kaya 1994) da belirtildiği gibi, 2. saatte ve lenften daha düşük düzeylerde ulaşmasına karşılık, lenfteki pik konsantrasyonuna 4. saatte ve plazmaya göre daha yüksek seviyelerde varması; enrofloksasinin dokulara geç fakat daha yüksek düzeylerde geçtiğini ortaya koymaktadır.

Yapılan literatür incelemelerinde, enrofloksasinin koyunlardaki farmakokinetiği üzerinde yapılan bir çalışmaya rastlanılmamasına rağmen, bu çalışmada elde edilen plazma eliminasyon yarılanma ömrü (3.4 saat), diğer ruminant türlerinde belirlenen değerlerle (ortalama 3-7 saat) benzerlik arz etmektedir (Scheer 1987b, Walser ve ark 1993). İlacın lenfteki eliminasyon yarılanma ömrünün plazma değerine benzer bulunması (Tablo 4.5), ilacın dokularda alıkonulmadığı ve dokulara geçiş hızıyla sistemik dolaşıma geri dönüş hızının birbirine yakın olması (Cabanes ve ark 1992) ile ilişkili olabilir.

Bu ve diğerk çalışmalarda, enrofloksasinin dokulara her zaman serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlarda ulaştığının tespit edilmesi, enfeksiyonların başlıca geliştiği yerler olan doku ve organlarda EKEY'un sağlanıp sağlanamayacağı endişesini de iyice azaltmaktadır.

5.1.3. Sulfadoksin - trimetoprim kombinasyonu

Bu çalışmada sulfadoksinin, diğerk kaynaklarda da belirtildiği gibi (Conlon ve ark 1993, Kaya 1994) enjeksiyonu takibeden 2. saatte plazma ve lenfte yakın seviyelerde pik konsantrasyonlarına ulaştığı gözlendi (Tablo 4.3). Ayrıca, sulfadoksinin uygulamayı izleyen tüm örnekleme zamanlarındaki plazma ve lenf konsantrasyonlarının birbirlerine çok yakın olması ve bunun sonucu olarakta lenf EAA/plazma EAA oranının 0.96 olarak tespit edilmesi; sulfadoksinin dokulara daima plazmadan daha düşük miktarlarda geçtiğini öne süren çalışmaların (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b, Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b) sonuçlarıyla çelişmektedir. Bu durum, belirtilen çalışmalarda, farmakokinetiği değiştirebilen faktörler arasında yer alan, ilacın uygulama yolu (Dİ) ve dozunun farklı olması yanında, doku homojenatları yönteminin bir dezavantajı olarak örneklemenin genellikle tek bir defa (3. saat) yapılmasından dolayı yöntemin tüm zamanlardaki ilaç dağılımını lenf kadar yansıtamaması ve bakılan dokuların (bu çalışmada lenf damarının direne ettiği bölgedeki kas ve deri) farklı olması ile ilişkili olabilir.

Trimetoprimin lenfteki pik konsantrasyonuna, plazmadan daha önce ve daha yüksek düzeylerde ulaştığı; tüm örnekleme zamanları gözönüne alındığında ise ilacın lenfe geçiş oranının (0.86) yeterli fakat, konu ile ilgili yapılan diğerk çalışmalarda (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b, Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b) incelen dokularda elde edilen seviyeler kadar yüksek olmadığı gözlendi (Grafik 4.4). Bu durum, belirtilen çalışmalarda alınan doku örneklerinin farklı olması, yine sulfadoksinde olduğu gibi veriliş yolu ve dozunun değişik olması ve örneklemenin sadece bir defa yapılması ile ilişkili olabilir. Kullanılan metot açaşından bu çalışma ile benzerlik gösteren ve insanlarda sulfadiazin-trimetoprim

kombinasyonunun bacak lenfine geçiş oranlarının belirlendiği bir çalışmada (Bergan 1986b), trimetoprimin lenf EAA/plazma EAA oranı ise daha düşük (0.57) bulunmasına rağmen tedavi için yeterli olduğu belirtilmektedir.

Zayıf bazik karakterde (pKa 7.6) ve lipofilikliği yüksek olan trimetoprimin, vücudun çoğu dokularının plazmaya göre daha asidik olması nedeni ile, iyon tuzağı fenomenine uygun olarak, dokulara çok çabuk geçtiği ve özellikle karaciğer, akciğer ve dalak gibi fazla kanlanan ve sıvı hacmi fazla olan organlarda yüksek oranlarda akümüle olduğunu ileri süren görüşler (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b, Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b, Mandell ve Sande 1985) göz önüne alındığında, bu çalışmada trimetoprimin plazmadan daha önce ve daha yüksek düzeylerde lenfte pik konsantrasyonuna ulaşmasının (Tablo 4.4), ilacın uygulama yerinden emilim hızına eşit oranlarda dokulara geçmesi ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Ayrıca trimetoprimin, aynı kombinasyonun KI yolla köpeklere uygulandığı bir çalışmada (Traş ve ark 1997), trimetoprimin plazmada 4. saatte pik konsantrasyona ulaştığı bildirilmektedir. Diğer bir kaynakta (Kaya 1994) ise, sülfametaksazol - trimetoprim kombinasyonunun parenteral uygulamasını takiben 4. saatte plazmada en yüksek düzeylere ulaştığı belirtilmektedir. Trimetoprimin lenfte pik konsantrasyonuna ulaşmasını takiben iki saat sonra % 50'den daha fazla oranda azalması, ilacın çok hızlı bir şekilde geçtiği perifer doku ve fazla kanlanan organlardan sistemik dolaşıma geri dönmesi ile ilişkili olabilir. Buna ek olarak, trimetoprimin 2. ve 4. saatler dışındaki örnekleme zamanlarında, plazma ve lenfteki seviyelerinin birbirine yakın olması (Grafik 4.4) ve her iki sıvıdaki yarılanma mrlерinin birbirinden farklı bulunmaması ($p > 0.05$), bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca trimetoprimin, perifer lenfte pik konsantrasyona ulaştığı zamanda, karaciğer, akciğer ve dalak gibi fazla kanlanan organların hücrelerarası sıvısında daha yüksek miktarlarda bulunabileceği ne sürülebilir.

Bu araştırmada, sülfadoksinin eliminasyon yarılanma ömrü, insan ve diğer tüm hayvan trlerindekiinden çok düşük (4 saat) bulundu. Trimetoprimin yarılanma ömrünün (2.3 saat) ise, sığır ve keçiler (Davitiyananda ve Rasmussen 1974b, Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b) için bildirilen zamana (1 saat) göre biraz fazla

bulunurken, diğerk bir ruminant türü olan bufalo buzağlarında elde edilen 4 saatlik süreden (Jain ve Uppal 1984) düşük bulundu. Bu kombinasyonun farmakokinetiğı üzerinde yapılan çalışmalarda (Davitiyananda ve Rasmussen 1974a, 1974b, Nielsen ve Rasmussen 1975a, 1975b, Carli ve ark 19993), her iki ilacında hayvanlardaki yarılanma ömrünün insanlardakine göre çok düşük olmasının, başta keçiler ve diğerk ruminantlar olmak üzere tüm türlerde, bu ilaçların metabolize edilme hızlarının ve eliminasyon oranlarının fazla olmasına; özellikle trimetoprimin insanların böbreklerinden geri emilmesine karşılık hayvanlarda bu durumun geçerli olmamasına bağılı olabileceğı öne sürülmektedir. Bu çalışmada, sülfadoksinin eliminasyon yarılanma ömrünün diğerk ruminantlara göre daha düşük çıkması da, çalışmada materyal olarak kullanılan koyunlardaki metabolize edilme hızının çok daha fazla olabileceğı fikrini akla getirmektedir.

Kombinasyondaki ilaçların dokuya geçiş oranları yeterli olduğundan, ilaçların 16 mg/kg dozda Kİ uygulama sonucu, dokuda çoğı bakteri için yeterli konsantrasyonlarda bulunabilecekleri kanaatine varıldı.

5.2.Sonuç

Buna göre;

- Kloramfenikol ve sülfadoksinin plazma ve lenfteki pik konsantrasyonlarına aynı zamanlarda ulaştığı,
- Enrofloksasinin lenfte plazmaya göre daha geç fakat daha yüksek bir pik konsantrasyonda ulaşırken, trimetoprimin plazmaya göre daha hızlı ve daha yüksek düzeylerde lenfe geçtiğı,
- Kloramfenikol, enrofloksasin, sulfadoksin ve trimetoprimin koyunlardaki plazma eliminasyon yarılanma ömürlerinin sırasıyla 2.47, 3.35, 3.94 ve 2.90 saat olduğú,
- Sülfadoksin ve kloramfenikolün kan ve lenfteki seyirleri arasında farklılık görülmezken, trimetoprim ve özellikle enrofloksasinin her iki sıvıdaki seyirlerinin farklı olduğú,

- Denenen tüm ilaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinin, kendi içlerinde birbirinden farklılık arzetmemesinin, hiçbir ilacın bu dokularda birikme eğiliminde olmadığını bir göstergesi olduğu,
- *Nl. cervicalis superficialis sinister*'in direne ettiği bölgedeki dokulara, denenenler arasında enrofloksasinin en iyi geçen ilaç olmasının yanında, diğer üç ilacında, enfeksiyon etkenlerine karşı etkili olabilecek düzeylerde dokuya geçtikleri,
- Lenf tekniğinin, özellikle doku homojenatları yöntemine göre ilaçların tüm dağılımlarını çok sayıda ve daha sık örnekleme yaparak inceleme imkanı tanınmasından ve sadece doku sıvısını taşıyıp herhangi bir kontaminasyona izin vermemesinden dolayı daha avantajlı bir yöntem olduğu,
- Canlılarda ulaşılması güç ve fonksiyonel olmayan organ ve dokularda, potansiyel bir enfeksiyon sahası durumunda olan hücrelerarası boşluktaki ilaç konsantrasyonunu, kendisini toplayıp sistemik dolaşıma götüren lenfte izlemenin, en güvenilir ve doğru yöntem olduğu,
- Antibakteriyel ilaçların doz rejimlerinin, doku (lenf) konsantrasyonlarında göz önünde tutularak belirlenmesinin, bakteriyel hastalıkların tedavi başarısını artıracığı, sonuçlarına varıldı.

6. ÖZET

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji (VET) Anabilim Dalı
DOKTORA TEZİ / KONYA - 1997

Muammer ELMAS

Danışman
Doç. Dr. Bünyamin TRAŞ

Bazı Antimikrobiyel İlaçların Plazma ve Lenf Sıvısındaki Farmakokinetik Profillerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada, bazı antimikrobiyel ilaçların dokuya geçiş oranlarını belirlemek için, plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonları ile bazı farmakokinetik parametreler karşılaştırıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 32-37 kg arasında değişen, 18-24 aylık, 18 adet koyun (Türk Merinosu x Hampshire melezi) kullanıldı. Lenf örnekleri toplamak amacıyla, hayvanların *Nl. cervicalis superficialis sinister*'in efferent damarına kalıcı katater yerleştirildi. Bütün ilaçların tavsiye edilen dozlarda (Kloramfenikol 30 mg/kg, Enrofloksasin 2.5 mg/kg, Sülfadoksin-trimetoprim kombinasyonu 16 mg/kg) Kİ yolla uygulanmasını takiben 2., 4., 8., 12., 16. ve 24. saatlerde eşzamanlı olarak kan ve lenf örnekleri toplandı. İlaçların bu sıvılardaki konsantrasyonları HPLC ile belirlendi.

Enrofloksasinin lenfteki konsantrasyonlarının tüm örnekleme zamanlarında plazmadan yüksek olduğu ($p<0.01$), sülfadoksinin ise her iki sıvıdaki seyirleri arasında istatistiksel bir farkın bulunmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kloramfenikol plazma düzeyinin, sadece ilaç uygulamasını takibeden 2. saatte lenften daha yüksek ($p<0.05$), trimetoprimin ise 2. saatte lenfte ($p<0.02$), 4. saatte plazmada daha yüksek ($p<0.002$) olduğu, diğer örnekleme zamanlarında ise, benzer bir seyir izledikleri gözlemlendi.

Kloramfenikol, enrofloksasin, sülfadoksin ve trimetoprimin dokuya geçiş oranlarının göstergesi olarak kabul edilen lenf $EAA_{(total)}$ /plazma $EAA_{(total)}$ oranları sırasıyla 0.97, 1.37, 0.96 ve 0.86 olarak belirlendi. Enrofloksasinin her iki sıvıdaki $EAA_{(total)}$ değerleri arasındaki fark önemli bulunurken ($p < 0.003$), diğer ilaçların bu değerleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p > 0.05$). İlaçların plazma eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$) yine sırasıyla 2.47, 3.35, 3.94 ve 2.39 saat, lenfteki yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$) ise 2.30, 3.73, 4.01 ve 2.85 saat olarak belirlendi. Her ilacın kendi parametreleri arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

Enrofloksasin ve sülfadoksin-trimetoprim kombinasyonunun tavsiye edilen doz ve sıklıkta kullanıldığında, perifer dokulara hızlı ve yeterli miktarlarda ulaştıkları; kloramfenikolün ise belirtilen dozda hızlı bir şekilde dokuya geçtiği fakat, klinikte öngörülen doz rejiminin dokularda etkili konsantrasyonu sağlamak için yetersiz olduğu, görüşlerine varıldı

7. SUMMARY

Comparasion of Pharmacokinetic Profiles of Some Antimicrobial Agents in Plasma and Lymph Fluids

In this study, some pharmacokinetic parameters and concentrations of four antimicrobial agents in plasma and lymph fluids were compared for determine penetration into peripheral tissues.

Eighteen healthy, adult sheep (Turk Merino x Hampshire cross, 18-24 month, weighing 32-37 kg) were used, as materials. For collecting of lymph samples, the efferent vessel of *Nl. cervicalis superficialis sinister* was cannulated with a polyethylene catheter. All antimicrobial agents were administered intramuscularly at single recommended doses (Chloramphenicol 30 mg/kg b.wt., Enrofloxacin 2.5 mg/kg b.wt., Sulphadoxine-trimethoprim 16 mg/kg b.wt.). Subsequently, blood and lymph samples were concurrently obtained at 2, 4, 8, 12, 16 and 24 hr postinjection. Concentrations of these agents in all samples were analysed by HPLC.

Concentrations of enrofloxacin in lymph fluids at all sampling times were found higher than plasma ($p < 0.01$), but concentrations of sulphadoxine in plasma and lymph fluids at all sampling times were not found statistically differences ($p > 0.05$). Level of chloramphenicol in plasma was found higher than lymph fluid only at 2 hr ($p < 0.05$). Concentration of trimethoprim in lymph fluids was found higher than plasma at 2 hr ($p < 0.02$), but its level of lymph fluid was found lower compare to plasma at 4 hr after IM administration ($p < 0.002$). However, levels of chloramphenicol and trimetoprim in plasma and lymph fluids were found similar at other sampling times.

Ratios of lymph $AUC_{(total)}$ / plasma $AUC_{(total)}$ of chloramphenicol, enrofloxacin, sulphadoxine and trimethoprim were found 0.97, 1.37, 0.96 and 0.86, respectively. While differences between lymph $AUC_{(total)}$ and plasma $AUC_{(total)}$ of

enrofloxacin were found statistically significant ($p < 0.003$), $AUC_{(total)}$ of other drugs in plasma and lymph fluids were found no significantly ($p > 0.05$). While terminal elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) of agents in plasma were found 2.47, 3.35, 3.94 and 2.39, same parameters of agents in lymph fluids were found 2.30, 3.73, 4.01 and 2.85, respectively. It was not significantly differences between this parameters of all agents ($p > 0.05$).

The result show that when enrofloxacin, sulphadoxine and trimethoprim were used at recommended doses and intervals, these drugs penetrated quickly and enough concentrations into peripheral tissues, and also chloramphenicol penetrated quickly into peripheral tissue but this dosages regimen was inadequate to supply effective concentrations in tissues.



8. KAYNAKLAR

- Abiola FA, Akakpo JA, Bornarel P and Yemadje PL (1985)** *Pharmacokinetic study of chloramphenicol on Sahel sheep. Note 2:plasmatic concentration.* Rev Med Vet 136 (12):867-871.
- Ahmad B and Bal MS (1987)** *Pharmacokinetic studies of chloramphenicol in sheep.* Indian Vet J 64:296-300.
- Akakpo JA, Abiola FA, Bornarel P, Kouossi E and Sawadago G (1988)** *Pharmacokinetics of chloramphenicol on Sahel sheep. 2:administration route and evolution of plasmatic concentrations.* Rev Med Vet 140 (2):135-140.
- Anadon A, Martinez-Larranaga MR, Velez C, Diaz MJ and Bringas P (1992)** *Pharmacokinetics of norfloxacin and 1st N-desethyl an oxo-metabolites in broiler chickens.* Am J Vet Res 53 (11):2090-2093.
- Anadon A, Martinez-Larranaga MR, Diaz MJ, Bringas P, Martinez MA, Fernandez-Cruz ML, et al (1995)** *Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens.* Am J Vet Res 56 (4):501-505.
- Ascalone V (1980)** *Assay of trimethoprim, sulfamethoxazole and its N₄-acetyl metabolite in biological fluids by high-pressure liquid chromatography.* J High Resolution Chromatogr Commun 3:261-264
- Barnett M and Bushby SRM (1970)** *Trimetoprim and the sulphonamides.* Vet Rec 87:43-51
- Bergan T, Engeset A, Olszewski W and Solberg R (1979)** *Pharmacokinetics of bacampicillin and bacmecillinam in plasma and peripheral lymph.* Lymphology 12:85-94.
- Bergan T, Engeset A, Olszewski W, Josefsson K and Lersen N (1982)** *Penetration of erytromycin into human peripheral lymph.* J Antimicrob Chemother 10: 319-324

- Bergan T, Engeset A and Olszewski W (1986a)** *Pharmacokinetics of oral cotrimazine and penetration of its components sulphadiazine and trimethoprim into peripheral lymph.* Chemotherapy 32:209-211.
- Bergan T, Engeset A, Olszewski W, Ostby N and Solberg R (1986b)** *Extravascular penetration of highly protein-bound flucloxacillin.* Antimicrob Agents Ch 30 (5):729-732.
- Bergan T, Engeset A and Olszewski W (1987)** *Does serum protein binding inhibit tissue penetration of antibiotics?.* Review of Infectious Disease 9 (4):713-718.
- Bergan T, Jorgensen NP, Olszewski W and Zhang Y (1992)** *Ázithromycin pharmacokinetics and penetration to lymph.* Scand J Infect Dis 83:15-21
- Bosquet E (1990)** *Pharmacokinetics in the calf of a long-acting chloramphenicol formulation administered intravenously and intramuscularly.* Ann Rech Vet 21 (Suppl 1):47s-55s.
- Broome RC, Brooks DL, Babish JG, Copeland DD and Conzelman GM (1991)** *Pharmacokinetics properties of enrofloxacin in rabbits.* Am J Vet Res 52 (11):1835-1841.
- Brown MP, Kelly RH, Stover SS and Gronwall RR (1983)** *Trimethoprim-sulphadiazine in the horse: serum, sinovial, peritoneal, and urine concentrations after single-dose intravenous administration.* Am J Vet Res 44 (4):540-543.
- Brown MP, Kelly RH, Gronwall RR and Stover SS (1984)** *Chloramphenicol sodium succinate in the horse: serum, sinovial, peritoneal, and urine concentrations after single-dose intravenous administration.* Am J Vet Res 45 (3):578-580.
- Buonpane NA, Brown MP, Gronwall RR, Stone HW and Miles N (1988)** *Serum concentrations and pharmacokinetics of chloramphenicol in foals after a single oral dose.* Equine Vet J 20 (1):59-61.

- Cabanes A, Arboix M, Garcia Anton JM and Reig F (1992)** *Pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intramuscular injection in rabbits.* Am J Vet Res 53 (3):2090-2093.
- Carli S, Sonzogni O, Villa R, Bignazzi R and Montesissa C (1993)** *Pharmacokinetic profile of sulphamonomethoxine-trimetoprim in horses after intravenous, intramuscular and oral administration.* Res Vet Sci 54:184-188.
- Chisholm GD, Waterworth PM, Calnan JS and Garrod LP (1987)** *Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid.* Brit Med J 1:569-573.
- Chisholm GD (1978)** *The tissue cage model in the distribution of antibacterial agents.* Scand J Infect Dis 14:118-124.
- Cohen SH, Hoepfich PD, Demling R, Gunther R, Merry JM, Franti CE et al. (1984)** *Entry of four cephalosporins into ovine lung.* J Infect Dis 149 (2): 264-270
- Conlon PD, Butler DG, Burger JP and Gervais MD (1993)** *Evolution of route and frequency of administration of three antimicrobial drugs in cattle.* Can Vet J 34:606-610.
- Dagorn M, Guillot P and Sanders P (1990)** *Pharmacokinetics of chloramphenicol in sheep after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration.* Vet Quart 12 (3): 166-174.
- Davidson JN, Conzelman GM and Baggot JD (1986)** *Pharmacokinetics of (1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7[4-ethyl-1-piperazinyl]-3quinoline-carboxylic acid (CFPQ) in preruminant and ruminant calves.* Proc West Pharmacol Sci 29: 129-132.
- Davitiyananda D and Rasmussen F (1974a)** *Mammary and renal excretion of sulphadoxine and trimethoprim in cows.* Acta Vet Scand 15:340-355.

- Davitayananda D and Rasmussen F (1974b)** *Half-lives of sulphadoxine and trimethoprim after a single intravenous infusion in cows.* Acta Vet Scand 15: 356-365
- De Marco TJ and Levine RR (1969)** *Role of lymphatics in the intestinal absorption and distribution of drugs.* J Pharm Exp Ther 169 (1): 636-638.
- Engeset A, Hager B, Nesheim A and Kolbenstvedt A (1973)** *Studies on human peripheral lymph I. sampling method.* Lymphology 6:1-5.
- Flammer K, Ancoin DP and 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.
- Franklin A, Horn of Rantzien M, Obel V, Östensson K and Aström G (1986)** *Concentrations of penicillin, streptomycin and spiramycin in bovine udder tissues liquid.* Am J Vet Res 47(4):804-807
- Ganong GW (1995)** *Dolaşım, "Tıbbi Fizyoloji".* 16. Baskı, s:636-638, Barış Kitabevi İstanbul.
- Getty R (1975)** *Ruminant lymphatic system* in Sisson and Grossman's "The Anatomy of the Domestic Animals", 5th Ed., Vol. 1, p:1044, WB Saunders Company London GB.
- Guyton AC (1986)** *Vücut Sıvıları ve böbrekler* Tıbbi Fizyoloji II "Textbook of Medical Physiology". Ed. A.C. Guyton. 7.Baskı., s: 521-529, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.
- Hoepflich PD, Merry JM, Gunther R and Franti CE (1987)** *Entry of five antifungal agents into ovine lung.* Antimicrob Agents Ch 31 (8): 1234-37
- Huber WG (1982)** *Aminoglycosides, macrolides, lincosamides, polymixins, chloramphenicol, and other antimicrobial drugs,* In "Veterinary Pharmacology and Therapeutics", Ed. N.H. Booth and L.E. McDonalds, 5th Ed., p: 748-771, The Iowa State University Press Ames USA.

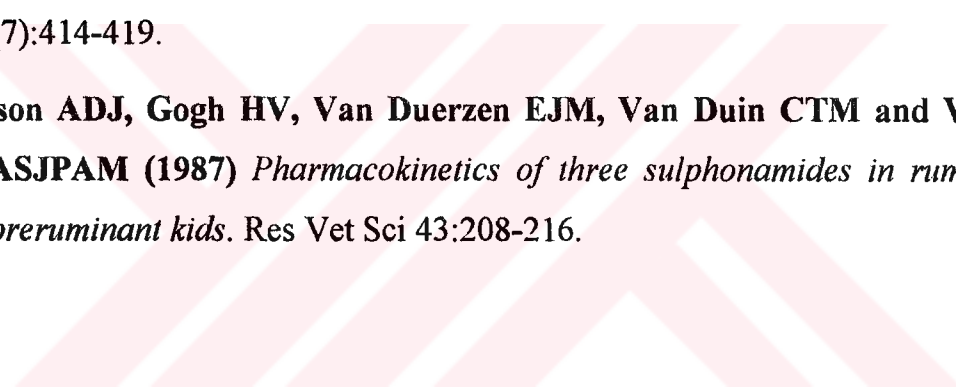
- Jain SK and Uppal RP (1984)** *Data on pharmacokinetics of sulphamethaxazole and trimethoprim in buffalo calves.* J Vet Med A 31:25-30.
- Jungulica C, Carneiro J and Kelley RO (1989)** *Circulatory system,* In “Basic Histology”, 6th Ed., Hall Int Inc USA.
- Kaya S (1994)** *Kemoterapötikler* “Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri”, 2. Baskı, s: 571-650, Medisan Yayınevi Ankara.
- Kayaalp SO (1994)** *Genel farmakoloji,* “Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji” 6. Baskı, Feryal Matbaacılık Ankara.
- Küng K, Riond JL and Wanner M (1993)** *Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs.* J Vet Pharmacol Therap 16:462-468.
- Lamka J, Kolarova H, Maresova J and Kvetina J (1986)** *The influence of experimentally induced pathological states and composition of central lymph in the rat.* Physiologia Bohemoslovaca 35:328-333.
- Lamka J, Jindrova L, Rudisar L, Gallova S and Kvetina J (1989a)** *The pharmacokinetics of intravenously administered diazepam in the rat influenced by composition of the lymph.* Physiologia Bohemoslovaca 38:259-266.
- Lamka J, Jindrova L, Rudisar L, Kohoutek P, Gallova S and Kvetina J (1989b)** *The pharmacokinetics of intradourally administered diazepam in the rat as influenced by composition of the central lymph.* Physiologia Bohemoslovaca 38:441-448.
- Lamka J, Krejcova V, Vondrackova Z, Gallov S and Kvetina J (1991)** *Distribution of subcutaneously administered inulin between blood and peripheral lymph in the rabbit.* J Pharm Pharmacol 43:177-179.
- Lamka J and Rudisar L (1992)** *On pharmacokinetic evaluation of model drugs into rat central lymph.* Pol J Pharmacol Pharm 44:33-40.

- Madsen PO, Baumeller A and Hayme U (1978)** *Experimental models for determination of antimicrobials in prostatic tissue, interstitial fluid and secretion.* Scand J Infect Dis Suppl 14:145-50
- Mandell GL and Sande MA (1985)** *Sulfonamides trimethoprim - sulfamethaxazole and agents for urinary tract infections,* In "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics". Ed. A. Goodman Gilman., 7th Ed., p 1095- 1115, Macmillan Publishing Company Newyork.
- May DG, Stratton CW, Denney WD, Watts FL, Bernard GR and Branch RA (1987)** *Vancomycin entry into lung lymph in sheep.* Antimicrob Agents Ch 31:1689-91
- May NDS (1964)** *The forelimb,* In "The Anatomy of Sheep" 2nd Ed., University Queenslve Prees St. Lucia Brisbane Queenslve.
- Morris B and Courtice B (1977)** *Cells and immunoglobulins in lymph.* Lymphology 10:62-70.
- Naber KG (1978)** *Renal lymph concentrations of antibiotics.* Scand J Infect Dis 14:164-165.
- Nickel R, Schummer A and Seiferle E (1981)** *Lymph vessel system, lymph nodes of the goat and sheep,* In " The Anatomy of the Domestic Animals". Vol.3, 407, Verlag Paul Parey Berlin Germany.
- Nicolaysen, G. (1978)** *Protein concentration in lymph.* Lymphology 11:143-146.
- Nielsen P and Rasmussen F (1975a)** *Trimethoprim and sulphadoxine in swine.* Zbl Vet Med A 22:564-571
- Nielsen P and Rasmussen F (1975b)** *Concentrations of trimethoprim and sulphadoxine in tissues from goats and a cow.* Acta Vet Scand 16:405-410
- Nielsen P and Rasmussen F (1976a)** *Elimination of trimethoprim, sulphadoxine and their metabolites in goats.* Acta Pharmacol et Toxicol 38:104-112
- Nielsen P and Rasmussen F (1976b)** *Influence of age on half-life of trimethoprim and sulphadoxine in goats.* Acta Pharmacol Toxicol 38:113-119

- Nouws JFM and Ziv G (1979)** *Serum chloramphenicol levels and the intramuscular bioavailability of several parenteral formulations of chloramphenicol in ruminants.* Vet Quart 1 (1):47-58.
- Nouws JFM, Vree TB, Holtkamp J, Baakman M, Driessens F and Guelen PJM (1986)** *Pharmacokinetic, residue and irritation aspects of chloramphenicol sodium succinate and a chloramphenicol base formulation following intramuscular administration to ruminants.* Vet Quart 8 (3):224-232.
- Obel N, Östensson K and Aström G (1989)** *Sampling of lymph from lymph vessels afferent to the supramammary lymph gland in the cow.* J Vet Med A 36:490-493.
- Paton JH and Reeves DS (1988)** *Flouoroquinolones antibiotics: microbiology, pharmacokinetics and clinical use.* Drugs 36:193-228.
- Ragen DMS, Schmidt EE, McDonald IC and Groom AC (1988)** *Spontaneous cyclic contractions of capillary wall in vivo, impeding red cell flow: a quantative analysis. Evidence for endothelial contractility.* Microvasc Res 36:31-39.
- Sanders P, Guillot P and Mourot D (1988)** *Pharmacokinetics of a long-acting chloramphenicol formulation administered by intramuscular and subcutaneous routes in cattle.* J Vet Pharmacol Therap 11:183-190.
- Scheer M (1987a)** *Studies on antimicrobial activity of Baytril.* Vet Med Rev 2:90-99.
- Scheer M (1987b)** *Concentrations of active ingredient in serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril.* Vet Med Rev 2:104-118.
- Scheer M and Bauditz RC (1990)** *Baytril- antibakterielle aktivitat und pharmakokinetische untersuchungen beim kaninchen.* 7th Symposium on Housing and Disease, Furbearing Animals and Pet Animals, Celle Germany.
- Schmidt-Schönbein GW (1990)** *Microlymphatics and lymph flow.* Physiol Rev 70 (4):987-1028.

- Sisodia CS, Dunlop RH, Gupta VS and Taksas L. (1973)** *A pharmacologic study of chloramphenicol in cattle.* Am J Vet Res 34 (9): 1147-1151.
- Staub NC, Bland RD, Brigham KL, Demling R, Erdman II AJ and Woolverton WC (1975)** *Preparation of chronic lymph fistulas in sheep.* J Surg Res 19:315-320.
- Sugihara J, Furuuchi S, Nakano K and Harigaya S (1988a)** *Studies on intestinal lymphatic absorption of drugs. I. Lymphatic absorption of alkyl ester derivatives and α -monoglyceride derivatives of drugs.* J Pharmacobio-Dyn 11:369-376.
- Sugihara J, Furuuchi S, Ando H, Takashima K and Harigaya S (1988b)** *Studies on intestinal lymphatic absorption of drugs. II. Glyceride prodrugs for improving lymphatic absorption of naproxen and nicotinic acid.* J Pharmacobio-Dyn 11:555-562.
- Supersaxo A, Hein WR and Steffen H (1990)** *Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water soluble compounds following subcutaneous administration.* Pharmacol Res 7 (2): 167-169.
- Supersaxo A, Hein WR and Steffen H (1991)** *Mixed micelles as a proliposomal, lymphotropic drug carrier.* Pharmacol Res 8 (10): 1286-1291.
- Szabo G, Magyar Z and Posch E (1976)** *The relationship between tissue fluid and lymph.* Lymphology 9:145-149.
- Szabo G and Magyar Z (1978)** *The relationship between tissue fluid and lymph. II. Enzymes in tissue fluid and lymph.* Lymphology 11:101-105.
- Şanlı Y (1994)** *Genel Farmakoloji, "Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri"* 2. Baskı, s: 1-124, Medisan Yayınevi Ankara.
- Traş B, Dinç DA and Baş AL (1994)** *A pharmacodynamic study on the ion-trapping phenomena in udder tissues of cows.* Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences 18:157-159.

- Traş B, Ok M, Elmas M and Şen İ (1997)** *The study on determination of diuretic drug for hard diuresis in acute toxicosis. Vet Bil Derg (basımında).*
- Vancutsem PM, Babish JG and Schwark WS (1990)** *The flouoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. Cornell Vet 80:173-186.*
- Walker RD, Stein GE, Hauptman JG and McDonald KH (1992)** *Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to helthy dogs. Am J Vet Res 53 (12): 2315-2319.*
- Walser K, Gandorfer B, Steinberger A, Treitinger E and Winter T (1993)** *Untersuchungen zur antibakteriellen aktivitat und pharmakokinetik von enrofloxacin (Baytril) bei der laktierendin kuh. Tierarztliche Umschau 48 (7):414-419.*
- Watson ADJ, Gogh HV, Van Duerzen EJM, Van Duin CTM and Van Miert ASJPAM (1987)** *Pharmacokinetics of three sulphonamides in ruminant and preruminant kids. Res Vet Sci 43:208-216.*

T.C.  KURULU
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

9. ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Samsun-Terme’de doğdu. İlk öğrenimini aynı ilçede, orta öğrenimini Aydın-Nazilli’de, lise öğrenimini ise Çanakkale-Gökçeada’da tamamladıktan sonra, 1987 yılında S.Ü. Veteriner Fakültesi’ne girdi. Bu eğitim kurumundan 1992 yılında mezun oldu. Aynı yıl S.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlığı tarafından açılan sınavı kazanarak, 04.03.1993 tarihinde Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı Anabilim Dalı’nda çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.



10. TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Bünyamin TRAŞ'a, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. A. Levent BAŞ'a, Anatomi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. İsmail Türkmenoğlu'na, değerli mesai arkadaşım Vet. Hek. Enver YAZAR'a, ayrıca Vet. Hek. Önder TAŞCI'ya, Vet. Sağ. Tek. Ahmet AKTAŞ'a Kim. Müh. Mahmut ÖZBEK'e ve Vet. Hek. Ali ERGİN'in şahsında Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Koyunculuk Ünitesi'nin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

T.C. İZMİR İLİ KURULU
DÜĞENLİK MERKEZİ