

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANATLILARDA KULLANILAN SİPROFLOKSASİN
İÇEREN İKİ FARKLI SPEŞİYALİTENİN ETÇİ
PİLİÇLERDE BİYOEŞDEĞERLİLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tezi Hazırlayan
Zeynep SOYER SARICA**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Bilal Cem LİMAN**

**Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2006
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANATLILARDA KULLANILAN SİPROFLOKSASİN
İÇEREN İKİ FARKLI SPEŞİYALİTENİN ETÇİ
PİLİÇLERDE BİYOEŞDEĞERLİLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tezi Hazırlayan
Zeynep SOYER SARICA**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Bilal Cem LİMAN**

**Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBY-04-03 nolu
proje ile desteklenmiştir.**

**Ocak 2006
KAYSERİ**

Prof.Dr.Bilal Cem LİMAN danışmanlığında **Zeynep SOYER SARICA** tarafından hazırlanan “**Kanatlılarda Kullanılan Siprofloksasin İçeren İki Farklı Spesiyalitenin Etçi Piliçlerde Biyoeşdeğerliliklerinin Karşılaştırılması**” konulu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji** Anabilim Dalı’nda **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

02/02/2006

JÜRİ :

İmza

Üye : Prof.Dr. Bilal Cem LİMAN

Üye : Prof.Dr. Fuat AYDIN

Üye : Yrd.Doç.Dr. Gökhan ERASLAN

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

ÇalıŐmalarıma katkılarından dolayı, hocam Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN' a Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Farmakoloji- Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERASLAN' a, Yrd. Doç. Dr. Murat KANBUR' a, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat AYDIN' a ve ArŐ. Gör. Seçil ABAY' a, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Zafer GÖNÜLALAN' a ve AraŐ. Gör. Nurhan ERTAŐ' a teşekkür ederim.

**KANATLILARDA KULLANILAN SİPROFLOKSASİN İÇEREN İKİ FARKLI
SPESİYALİTENİN ETÇİ PİLİÇLERDE BİYOŞEĞERLİLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Bu çalışmada piyasada veteriner sağaltım amaçlı satılan iki farklı preparatın biyoeşdeğerliğinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmada, 30 günlük 21 adet dişi etçi piliç kullanıldı. Hayvanlar 30 gün boyunca aynı yemle beslenip aynı ortamda tutularak fizyolojik denklik sağlanan yetiştirme çiftliğinden temin edildi. Daha sonra tesadüfi olarak biri kontrol (Grup 1), ikisi deneme(Grup 2 ve Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. 30. günün sonunda kontrol grubundaki piliçlere 5 mg/ kg/ canlı ağırlık dozunda kanat altı venasından siprofloksasin etken maddesi, diğer iki gruptaki hayvanlara ise 5mg/ kg/ canlı ağırlık dozunda kursak içi iki farklı siprofloksasin preparatı verildi. İlaçların verilmesini takiben bütün gruplardaki hayvanlardan 0.08, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde, eş zamanlı olarak kanları alındı ve alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar, analizler gerçekleştirilinceye kadar - 20° C derin dondurucuda muhafaza edildi. Daha sonra plazma siprofloksasin konsantrasyonu agar jel difüzyon yöntemi kullanılarak tayin edildi. Bu yöntemde *Escherichia coli* (ATCC 25922) test organizması kullanıldı. Daha sonra miktar tayinleri yapılarak farmakokinetik hesaplamalara geçildi. Farmakokinetik hesaplamalar, eşitlikleri esas alan farmakokinetik paket programda yapıldı. Elde edilen sonuçların istatistik analizleri SPSS 10. 0 for Windows istatistik paket programında gerçekleştirilerek bu programda verilere tek yönlü varyans analizi ve Duncan testi uygulandı. Damar içi uygulamayı takiben hızlı bir dağılım ve yavaş bir eliminasyon fazı gözlemlendi. Kursak içi uygulamayı takiben emilim hızlı ve geniş ölçüde gözlemlendi. Sonuç olarak kursak içi uygulanan siprofloksasin müstahzarları, ortalama serum konsantrasyonları ve $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, EAA, tmax, Cmax, F olmak üzere farmakokinetik değişkenleri yönünden değerlendirildiğinde ve aynı zamanda EAA, Cmax, tmax değerleri referans preparatla karşılaştırıldığında, F değerinin belirtilen %80-%120 aralığında olduğu, Cmax, tmax değerlerinin ise belirtilen sınırın altında kaldığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Siprofloksasin, Biyoeşdeğerlilik, Etçi Piliç

**THE COMPARATION OF BIOEQUIVALENCE OF TWO DIFFERENT
SPECIALITES INCLUDING CIPROFLOXACIN USED IN BROILER CHICKENS**

ABSTARCT

Aim of this study is to analyze the bio equality comparison of two different specialty of ciprofloxacin used with the birds and chickens. In this work it is aimed to search the bio equality of two different preparations of veterinary medication sold on the market. 21 30 day-old broiler chicken is used in the work. Chickens are feed with the same food and they were kept under same physiological conditions for 30 days. Later they were randomly chosen as one control group (group 1) and two experimental groups (group 2-3). At the end of the 30th day, chickens in the control group were given ciprofloxacin under wing vein with the dose of 5 kg /mg and the other animals in the other two groups were given a different ciprofloxacin preparations at the rate of 5 kg/mgr each. After the injection of the medicines, bloods of the animals in the all groups were taken on the 0.08 0.25 0.75 1 2 4 6 8 12 and 24 hours and the bloods were centrifuged 5 minutes/3000 rpm and thus the serum was prepared. Obtained serums were kept under the -20 C deep freeze condition the analyzes were done. With the agar well diffusion plasma ciprofloxacin concentration was determined. *Escherichia coli*(ATCC 25922) test organism is used in this method. Later, measurement of the substance were done and pharmacokinetic calculations were done. This pharmacokinetic calculations were done by the package application. Statistical analyzes of the obtained results are done by the SPSS 10. windows statistical application and single way variants analyzes and Duncan tests were applied to the data by this application. After application into the vine, fast distribution and slow elimination phase is seen. After into the craw application fast and widely absorption is seen. As a result, in craw application, when commercial preparations of ciprofloxacin are examined with average serum concentrations $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, AUC, t_{max} , C_{max} , F pharmacokinetic variables compared with AUC, t_{max} , C_{max} values of referance preparations, F values can be seen between %80-%120 range; t_{max} , C_{max} values are seen below the desired values.

Key Words: Ciprofloxacin, Bioequivalence, Broiler Chicks

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KANATLILARDA ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARIN KLİNİK KULLANIMI	3
2.1.1. İlaç Seçiminde Farmakokinetik Özelliklerin Önemi.....	4
2.1.2. Antibiyotikler	7
2.2. KİNOLONLAR	7
2.2.1. Kimyasal Yapı	8
2.2.2. Antibakteriyel Spektrum	9
2.2.3. Yapı- Etki İlişkisi.....	12
2.2.4. Etki Mekanizması	13
2.2.5. Farmakokinetik.....	14
2.3. BİOEŞDEĞERLİLİK(Biyolojik Eşdeğerlilik)	15
2.3.1. Biyoeşdeğerlilik Çalışmalarına İhtiyaç Duyulan Durumlar.....	16
2.3.2. Biyoeşdeğerlilik Çalışmaları Yapılmasına İhtiyaç Duyulmayan Durumlar	16
2.3.2.1. Biyoeşdeğerliliğin Deneysel Olarak Saptanması	19
2.3.2.2. İn Vitro Testlerle Klinik Testlerin İlişkisi	21
2.3.3. Biyoeşdeğerlilik Çalışmalarının İki Dönemi	28
2.3.4. Biyoeşdeğerlilik Testlerinin Faydaları.....	28
2.3.5. Türkiye’de Durum	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. GEREÇLER VE KİMYASAL MADDELER.....	31
3.2. YÖNTEM.....	32
3.2.1. Hayvanların El Edilmesi, Bakımı ve Beslenmesi	32
3.2.2. Çalışmada Kullanılan Madde ve Çözeltilerin Hazırlanması.....	32
3.2.3. Deneklere İlaç Uygulaması ve Kan Alınması	33
3.2.4. Laboratuar Analizleri.....	33
3.2.5. Farmakolojik Hesaplamalar	34
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Bazı antibiyotiklerin vücuttan atılma yarı ömürleri	6
Tablo 2.2. Kuşaklara göre bazı kinolonların sınıflandırılması.....	8
Tablo 4.1. Siprofloksasin standardının Damar içi (Grup 1) ve siprofloksasin içeren iki farklı spesyalitenin kursak içi (Grup 2- Grup 3) verilmesi durumundaki farmakokinetik değişkenleri.....	36
Tablo 4.2. Kursak içi uygulamayı takiben iki farklı siprofloksasin preparatı ve damar içi uygulamayı takiben siprofloksasin standardının serum konsantrasyon değerleri	38
Şekil 2.1. Kinolonların temel kimyasal yapısı	9
Şekil 2.2. Florokinolonlar ve belli Kinolonların kimyasal yapısı	11
Şekil 2.3. Siprofloksasin'in kimyasal yapısı	12
Şekil 2.4. Kinolonların etki mekanizması	14
Şekil 4.1. Kursak içi uygulamayı takiben iki farklı siprofloksasin preparatı ve damar içi uygulamayı takiben siprofloksasin standardının serum konsantrasyon- zaman eğrisi.....	37

KISALTMALAR

C_{max}	: Maximum Konsantrasyon
t_{max}	: Maximum Zaman
t_{1/2}	: Yarılanma Ömrü
EAA	: Eğrinin Altında Kalan Alan
MRT	: Ortalama Etki Süresi
F	: Mutlak Biyoyararlanım
N	: Azot
COOH	: Karboksil
O	: Oksijen
C	: Karbon
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribo Nükleik Asit
Mg	: Magnezyum
Ca	: Kalsiyum
Al	: Aluminyum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçlarda aranan en önemli özelliklerden biri kullanıldıkları süreler içinde belirtilen dozlarında tedavinin gerçekleşmesidir. Günümüzde aynı etken maddeyi içeren aynı formülasyonda pek çok ilaç piyasada bulunmaktadır. Etken maddelerinin aynı olması sebebiyle, bu ürünlerin sağaltıcı etkinliklerinin de birbirlerine eş olması gerekir. Eğer bu durumun aksi söz konusu ise, kullanılan ilaçtan beklenen sonuç alınmaz ve hastalıklar sağaltılamaz. Hatta terapötik cevabın oluşmaması sebebiyle ilacın dozunun artırılması bile gündeme gelebilir. Sonuçta, aşırı ilaç kullanımını takiben ekonomik kayıplar, ilaç kalıntısı nedeniyle hayvansal ürün kalitesinde düşüş ve hastalık etkenlerinin antibiyotik ilaçlara dirençliliği söz konusu olabilir. Her ne kadar yeni çıkan bir ürünün referans ürüne göre biyoeşdeğerlilik denemelerinin yapılması ve eş olduğu takdirde, piyasaya sürülmesi zorunlu olsa da, denetimler beşeri ilaçlarda olduğu gibi yapılamamaktadır. Piyasaya ilaç sürüldükten sonra da zaman zaman, piyasadan ürün toplanarak bunların kalite kontrolleri ve biyoeşdeğerlilik durumları ile ilgili denetim yapılamamaktadır. Bu sebeple hem sağaltım indeksinin geniş olması,

hem de dirençlilik mekanizması gereği antibiyotiğe karşı bakterilerde dirençlilik insidensinin düşüklüğü, bu ilacın kullanımını her geçen gün artırmaktadır. Veteriner müstahzarlardaki biyoeşdeğerlilik uygulamalarına beşeri ilaçlara oranla daha geç başlanmıştır. Dünyada pek çok ülkede 1990 yılından itibaren beşeri ilaçların yanı sıra veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlarda da biyoeşdeğerlilik çalışmalarına yasal düzenlemeler getirilmiştir. Biyoeşdeğerliliğin klinik olarak önemi hekimi aynı etken maddeyi aynı miktarda içeren iki farklı üründen birini diğerinin yerine belli endikasyonda kullanmak zorunda kaldığı zaman ortaya çıkar.

Biyoeşdeğerliliğin ön şartı ilaçlar arasında farmasötik eşdeğerliliklerdir. Biyoeşdeğerlilik testleri aynı aktif maddeyi ihtiva eden farklı müstahzarların karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel metotlardır. Bu testlerin amacı iki ürünün sistemik etkisinin etkinlik ve güvenlik yönünden aynı olduğunu belirtmek için bu iki ürünün yeterli derecede benzer plazma yoğunluğu oluşturması gerektiğini göstermektir. Ayrıca bir ilacın aynı kullanım alanlarında kullanılan müstahzarları arasında tercih yapabilmeyi sağlamaktır. Biyoeşdeğerliliğin belirlenmesinde öncelikle önerilen metot kanda etken maddenin yoğunluk- zaman eğrisinin belirlenmesi esasına dayanır. Aynı ve uygun deney şartları altında iki ürünün biyoyararlanımlarının kabul edilebilir sınırlar arasında olduğu takdirde iki ürün biyoeşdeğer kabul edilir.

Bu araştırmada, kanatlılar için kullanıma sunulan ve aynı formülasyondaki iki farklı firmanın siprofloksasin preparatı (Siprofloksasin A ve Siprofloksasin B), plazma konsantrasyonları ve bazı farmakokinetik parametre değerlerine göre biyoeşdeğerlilik yönünden araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KANATLILARDA ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARIN KLİNİK KULLANIMI

Hayvansal üretimin artırılmasına yönelik bütün dünyada sürdürülen yoğun araştırmalar sonucunda geleneksel üretim seçenekleri yerini endüstriyel hayvancılığa bırakmıştır. Bu nedenle en ekonomik biçimde yüksek verimin elde edilmesinde ilaç kullanımı özellikle maliyet açısından önemli yer tutmaktadır. Hayvansal üretimde sürekli ilaç ve benzeri kimyasalların, yetiştiricilik ürünlerinin kullanılması, bulaşıcı ve salgın hastalıkların önlenmesi yanında, hayvan başına verim düzeyinin artması sağlanarak, birim alanda daha fazla hayvan yetiştirilmiş ve üretim giderek artırılmıştır (1).

Kanatlı hayvan hastalıklarının sağaltımı ve kontrolünde kullanılan ilaç grupları başlıca antibiyotikler (sülfonamidler, furan grubu ilaçlar), antikoksidiyal ilaçlar ve antiparaziter ilaçlardır. Vitamin ve mineraller ise beslenme yetersizliklerinden ileri gelen hastalıklarda kullanılır (1).

Sağaltımda kullanılan antibakteriyel ilaç çeşitlerinin şu farmakolojik özelliklere sahip olması tercih sebebidir:

- a) Olanak ölçüsünde bakterisit nitelikli ilaçlar öncelik sebebidir. Uygun İlaç çeşidinin bulunmaması halinde veya ekonomik nedenlerle bakteriyostatik etkili bir ilaç çeşidinin seçimi söz konusu olduğunda da geniş spektrumlu, antibakteriyel etkisi hızla gelişebilen, halen direnç durumları görülebilen ve antibakteriyel etkinliği dönüşümsüz nitelikte olan ilaç tercihi yerinde olur.
- b) Yine imkanlar ölçüsünde düşük kan konsantrasyonu veya dokusal değerlerde minimum inhibitör ya da bakterisit etkinlik gösteren ilaçlar seçilmelidir.
- c) Antibakteriyel etkinliği kısa sürede gelişebilmelidir.
- d) Sindirim kanalından hızla emilebilmeli ve yüksek düzeylerde biyoyararlanım sağlayabilmelidir (2).

Antibakteriyel ilaç seçilirken bakterisit etkili ve geniş spektrumlu ilaçlar ya da aralarında sinerjik etki oluşabilecek geniş antibakteriyel spektruma sahip ilaç kombinasyonlarına öncelik verilmelidir. Kombine ilaç kullanımı söz konusu olduğunda, özellikle sinerjik etki oluşturanlarda sağaltım dozlarının tam olarak belirlenmesi ve ayarlanması zordur. Su içinde ağız yoluyla verilen ilaçların sağaltım dozları yüksek tutulur. Ancak seçilecek antibiyotığın hastalıklara karşı tedavide nasıl bir etki oluşturacağı göz önüne alınmalıdır (2).

2.1.1. İlaç Seçiminde Farmakokinetik Özelliklerin Önemi

Sindirim kanalından emilme miktarı ve oranı esas alındığında, bazı antibakteriyel ilaçlar bu yoldan hiç emilmezken, bazıları sınırlı oranda bazıları ise tamamen ve hızla emilebilir. Bu kapsamda, aminoglikozid grubu antibiyotikler, polimiksinler ve çinko basitrasin ile furazolidon sindirim kanalından düşük oranda emilirler. Ayrıca emilen ilaç kısımları da hiçbir zaman etkili ilaç derişimlerini sağlayamaz. Dolayısıyla belirtilen ilaç çeşitleri hayvanlara ağızdan verilmek suretiyle sistemik enfeksiyonların sağaltımında uygun yöntem değildir (3).

Ağız yoluyla verildikten sonra kolayca emilebilen ilaçların vücutta dağılım kinetikleri arasında önemli ayrımlar söz konusudur. Enfeksiyonların kolayca yerleşebilmesi açısından başlıca hedef organ niteliğinde olması sebebiyle antibakteriyel ilaçların aynı organa geçme ve etkili derişimlerde birikebilme özelliği önemlidir. Sayılan özellikler bakımından danofloksasin, enrofloksasin, norfloksasin ve siprofloksasin gibi florokinolon grubu antibakteriyel ilaçlar, özellikle oksitetrasiklin olmak üzere, tetrasiklin türevleri, tilosin, tiamulin, linkomisin-spektinomisin ile sülfonamid türevleri ve trimetoprim kombinasyonları yüksek derişimlerde akciğer, plevra ve solunum yolu salgılarına geçerek etkili antibakteriyel derişimlerde birikebilirler. Dolayısıyla, aynı çeşitten antibakteriyel ilaçlar etkili oldukları patojenlerden kaynaklanan solunum sistemi enfeksiyonlarının sağaltımı yönünden uygun bir farmakokinetik model sergilerler (4).

Kanatlılarda sıklıkla kullanılan antibakteriyel ilaçların metabolizma oranları ve vücuttan atılma hızları arasında da önemli ayrımlar vardır. Örneğin doğal ve yarı sentetik penisilin çeşitleri, kloramfenikol, aminoglikozid grubu antibiyotikler gibi ilaçların biyolojik yarı ömürleri kısa olduğundan su içerisinde ya sürekli verilmeli ya da her gün en az 3-4 fraksiyon doz halinde verilmelidir. Bunun yanında florokinolon ve tetrasiklin türevi ilaçlar kanatlı vücutunda geniş bir dağılım hacmi göstermeleri ve kombinasyonlarının yüksek düzeyde kan proteinlerine bağlanabilmeleri nedeniyle, ayrıca vücuttan yavaş bir hızla atıldıkları için sağaltım süresince daha az tekrarlanarak kullanılır. İlacın yarılanma ömrü kanatlı hayvanların enfeksiyonlarında göz önüne alınması gereken önemli bir unsurdur. Çünkü yarılanma ömrü düşük olan ilaçlar geleneksel sağaltım dozlarında verildiklerinde düşük kan ve doku ilaç derişimi sağlarlar (1).

Tablo 2.1. Bazı antibiyotiklerin vücuttan atılma yarı ömürleri (5)

Antibiyotik Adı	Vücuttan Atılma Yarı Ömürleri
Ampisilin	10- 15 dk
Penisilin G	60 dk
Kloramfenikol	72 dk
Oksitetrasiklin	250 dk
Tilosin	60 dk
Florokinolonlar	60-180 dk
Flumequin	60 dk

İlaç Adı	İçme Suyu İçindeki Derişimleri (Önerilen Sağaltım Dozları)	Kan Plazması Ort. İlaç Derişimi (Mcg/ Ml)
Ampisilin	55 mg/1	0,10
	10x 55 mg/1	0,15
	30x 55 mg/1	0,39
	40x 55 mg/1	0,77
Tetrasiklin	200 mg/1	3,2
	10x 200 mg/1	7,6
	10x400 mg/ 1	10,0
Enrofloksasin	25 mg/1	0,4
	50 mg/1	0,9
	100 mg/1	1,3
	100 mg/1(hindi)	1,1
Danofloksasin	25 ppm	0,25
	37,5 ppm	0,25
	50 ppm	0,25
Norfloksasin	80 mg/1	1,27
	175 mg/1	1,27
	280 mg/ 1	0,52
Siprofloksasin	62,5 ppm	1,2

2.1.2. Antibiyotikler

Antibiyotikler, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucu olarak ve sağaltım amacıyla kullanılırlar. Kanatlı hayvan yemlerine az oranda katılmaları ile gelişimleri de hızlandırılmaktadır. Büyüme faktörü olarak yemlere katılan antibiyotiklerin dozları düşüktür ve bu dozların enfeksiyöz hastalıklardan koruma veya sağaltım etkileri yoktur. Antibiyotikler oral yoldan, yeme katılarak veya içme suları ile verilebilirler; ya da enjekte edilirler. Antibiyotiklerin hiçbirisi oral yolla verildiğinde kanatlı hayvanlarda toksik etki göstermez. Ancak yemlere çok yüksek dozda katılan antibiyotikler büyümeyi yavaşlatabilir. Ayrıca bazı antibiyotiklerin enjeksiyon yoluyla verilmesi sonucu hayvanda toksik etki ya da lokal irritasyonlar ve nekrozlar oluşabilir (1).

2.2. KINOLONLAR

Kinolonlar 1960'lı yıllardan bu yana bilinen eski bir antimikotik grubudur. Bu grubun ilk üyesi antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılması sırasında elde edilen bir ara üründen elde edilen nalidiksik asittir. Nalidiksiklik asit idrarda yüksek yoğunlukta bulunabildiği için, sadece Gram Negatif aerobik basillere etkili olabilen, dar etki spektrumuna sahip bir bileşik olmasına rağmen özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında tercih edilen bir bileşik olmuştur. Ancak etki spekturumunun dar olması nedeniyle klinik kullanımı sadece üriner sistem enfeksiyonlarıyla kısıtlı kalan nalidiksik asit ve bunun kimyasal yapılarında yapılan oynamalarla elde edilen diğer kinolonlar çok fazla ilgi çekmemiştir. Ayrıca bunların tedavide kullanılması esnasında bulantı, kusma diyare gibi çeşitli gastrointestinal ve ışığa duyarlı dermatitis gibi dermatolojik yan etkiler görülmüş, fakat sonraki yıllarda bakterilerin bu gruba kolay direnç geliştirememesi bu grubun klinik tedavide kullanımı için gündeme gelmesini sağlamıştır(6-7).

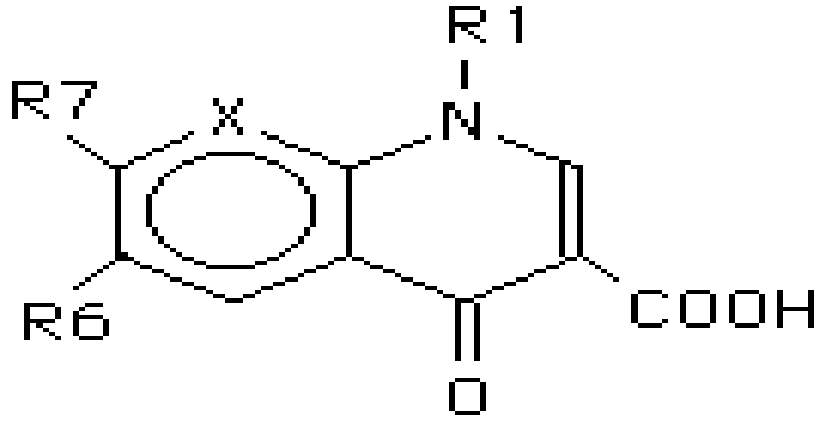
Özellikle 1980'li yıllardan sonra geliştirilen florokinolonlar ya da Flor atomunun bağlandığı yerle adlandırılan 4-kinolonlar; nalidiksik asit ve diğer eski kuşaklara kıyasla geniş etki alanı oluşturan, daha iyi in vivo etki ve daha iyi farmakokinetik özellikleri ile değişik enfeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır (6).

Tablo 2.2. Kuşaklara göre bazı kinolonların sınıflandırılması (5)

1.Kuşak Kinolonlar	2.Kuşak Kinolonlar	3.Kuşak Kinolonlar	
<ul style="list-style-type: none"> • Nalidiksik Asit • Oksalinik Asit • Sinoksasin 	<ul style="list-style-type: none"> • Pipedimik Asit • Flumektin 	<ul style="list-style-type: none"> • Siprofloksasin • Norfloksasin • Ofloksasin • Fleroksasin • Pefloksasin • Amifloksasin 	<ul style="list-style-type: none"> • Temofloksasin • Lomefloksasin • Enoksasin • Rufloksasin

2.2.1. Kimyasal Yapı

Kinolonlar antibiyotik değildir. Bu ajanlar tamamen sentetik olarak üretilen saf kimyasal maddelerdir. Yani antibakteriyel etkili kemoterapötiklerdir. Kinolonların temel çekirdeği iki halkadan oluşmaktadır. Birinci pozisyonda azot (N), üçüncü pozisyonda karboksil (COOH) ve dördüncü karbon atomunda oksijen (O) içeren temel yapı antibakteriyel etki için şarttır (6).



Şekil 2.1. Kinolonların temel kimyasal yapısı

Molekülerinde 8 numaralı atom genellikle karbon, fakat enoksasin ve pipedimik asitte azottur. 6 numaralı karbona bağlanan flor ise Gram pozitif bakterilere karşı etkinlik sağlar. 7 numaralı karbona bağlı piperazin halkası Gram negatif bakterilere karşı etkinliği artırır (8).

Florokinolonlar kimyasal olarak suda çözünen fazla lipofilik bileşiklerdir. Geniş spektrumlu, hızlı etkili bakterisit olmaları en önemli üstünlükleridir (8).

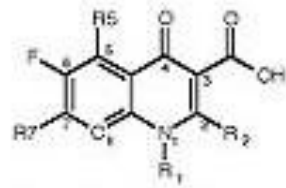
2.2.2. Antibakteriyel Spektrum

Kinolon grubu antibiyotikler bakterileri öldürerek etki oluştururlar; ilk kuşak kinolonlar yani nalidiksik asit, oksolinik asit ve flor içermeyen sinoksasin dışındakilerin etki spektrumları geniştir. Özellikle *Enterobacteriaceae* ailesindekiler olmak üzere, Gram negatif ve bazı Gram pozitif bakteriler için son derece etkilidirler. Bu gruba duyarlı bakteri türlerini şu şekilde sıralayabiliriz: *E.coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Ehrlichia*, *Acinotebacillus*, *Brucella*, *Leptospira*, *Pasteurella*, *Coxiella burnetii*, *Campyobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus* gibi Gram negatif basiller; metisiline ve gentamisine dirençli olanlar da dahil olmak üzere *Staphylocodlar*; penisiline dirençli olanlar da dahil

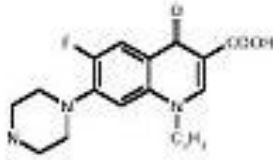
N.gonorrhoeae, *N.meningitis*, *Corynebacterium*, *V.cholerae*, grup A, B ve D *Streptococlar* *Mycoplasma* ve *Chlamydia spp.*, *Strep.agalactia*, *Strep.dysgalactia*, *Strep.suis*, *Strep.zooepidemicus*, *R.equi* ve *Mycobacterium* türlerinin duyarlılığı orta derecelidir. Aerobik kokların çoğu, *Clostridium* türleri ve *Bacteroides* türleri, *Ps.maltophila* ise genellikle kinolonlara az duyarlı veya dirençlidirler (1).

Kinolon bileşiklerinin bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi de vardır. Bu durumda bir yandan makrofajların interlökin I' in hazırlanmasını teşvik etmelerini ve diğer yandan da lenfositler tarafından gamma-interferon üretimini azaltmalarında rol oynar (1).

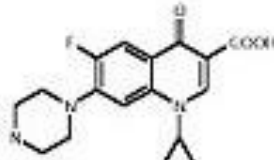
Florokinolonların klinik kullanımda en iyi sonuç verdiği enfeksiyonlar fakültatif ve aerobik Gram- negatif bakteriler ve koklardır. Dirençli olan suşlar ise *Staph. aureus* ve *P. aeruginosa* dır (9).



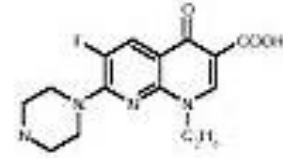
The quinolone pharmacore



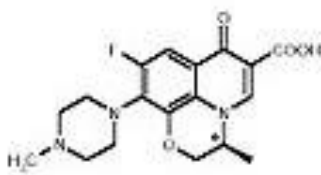
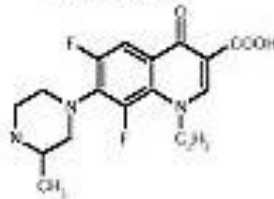
Norfloxacin



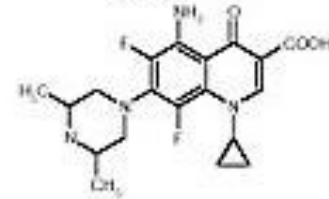
Ciprofloxacin



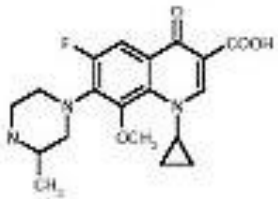
Enoxacin

Ofloxacin (racemate)
Levofloxacin (L-isomer)

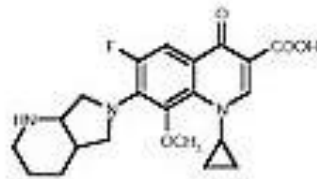
Lomefloxacin



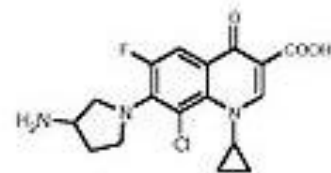
Sparfloxacin



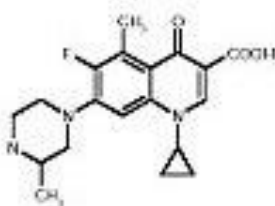
Gatifloxacin



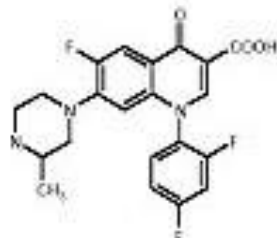
Moxifloxacin



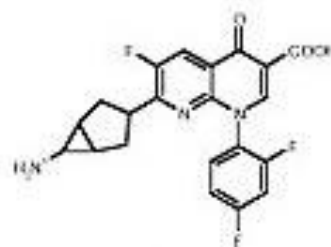
Clinafloxacin



Grepfloxacin

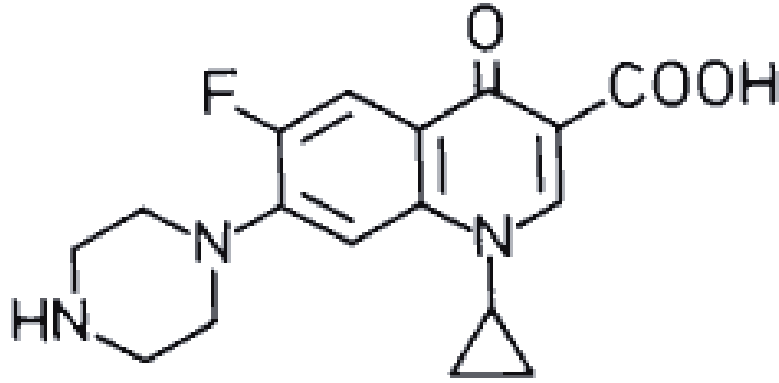


Temafloxacin



Trovafloxacin

Şekil 2.2. Florokinolonlar ve belli Kinolonların kimyasal yapısı



Şekil 2.3. Siprofloksasin'in kimyasal yapısı

2.2.3. Yapı- Etki İlişkisi

Kinolon türevlerinden sağaltıma sokulan ilk madde nalidiksik asittir. Yapılarında; kinolonların çoğunda bulunan N1 de etil, C3 de karboksil ve C4 de keton grubu bulunur. Bu gruplar kinolon etkinliği açısından oldukça önemlidir. C6-7 arasında dioksimetilen köprüsünün bulunması oksolinik asit, sinoksasin gibi bileşiklerin oluşmasına önder olur. Bu durum bu ilaçların bakterilere yönelik etki güçlerini artırırken, etki spektrumları pek değişmez (1).

Floro-4-kinolon yapısındaki florokinolonların ilk temsilcisi flumektindir. Yapısındaki C6' ya bağlanan F atomu etki gücünü artırmıştır. Çünkü yapısında bulunan F atomu kinolon bileşiklerinin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere girişini kolaylaştırır. Ancak çekirdeğin diğer kısımlardaki karbonlarına bağlanacak F atomları ise bakterilere karşı etkinlikte önemli bir artış sağlayamaz (1).

2.2.4. Etki Mekanizması

Tüm kinolonların etki mekanizması hemen hemen aynıdır ve bu etkilerini DNA sentezini bozarak gerçekleştirirler. Bakterisit etkiye sahiptirler. Kinolonların bakteri hücresindeki temel hedefleri DNA- giraz (topoizomeraz II) enzimidir. Bilindiği gibi bakteriler ikiye bölünerek ürerler. Bu üreme sırasında bakterinin DNA' sı da replike olur. Bakterilerde zarla çevrili bir çekirdek olmadığı için kromozom sitoplazma içinde yerleşmiştir. Kromozom çift sarmallı bir DNA iplikçığı olup bakteri hücresinin 200- 300 katı uzunluktadır. Bu nedenle kromozom kendinden çok daha küçük olan bakteri hücresinin içine yerleşebilmek için kendi etrafına sarılarak kıvrımlar oluşturur. Ancak bu olay kromozomun bakteri hücresi içine yerleşmesine yetmez ve oluşan kıvrımlar bir RNA çekirdeği etrafında ikinci kez ve bu defa ters yönde sıkışmaya başlarlar. Bu olaya “supercolling” ya da “süpersarmal” adı verilir. Bakteri hücresinde bu olayı yöneten, kromozom halkalarının önce açıp daha sık kıvrım yapmasını sağlayan ve sonra açılan uçları yapıştıran enzim DNA- giraz enzimidir. Kinolonlar bakteri hücresi ile karşılaştıklarında DNA- giraz enzimine bağlanırlar ve enzim fonksiyonlarını inhibe ederler. Bunun sonucu olarak da DNA'nın negatif yönlü süpersarmalı engellenir ve bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürlere(6).

İnsan ve hayvan hücrelerinin çekirdeğinde DNA- giraz yoktur; aynı işlevi yapan ve bu enzime benzeyen başka tür bir topoizomeraz-II vardır ve DNA' ların kıvrılmasında rol oynar. Ancak insan ve hayvan DNA' sı süpersarmal haline gelmez. Dolayısıyla florokinolonların insan ve hayvan topoizomeraz II üzerindeki inhibitör etkinliği bakteri üzerindeki etkisiyle kıyaslandığında 54- 2460 kez daha düşüktür. Bu durum kinolonların selektif öldürücü etkilerini ve bakteri hücreleri dışındaki hücrelerde belirgin bir toksik etki yapmamalarını açıklar(8).

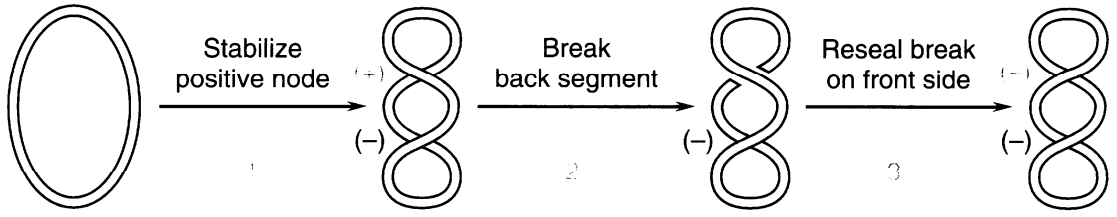


Figure. Model of the formation of negative DNA supercoils by DNA gyrase.

Şekil 2. 4. Kinolonların etki mekanizması(10)

2.2.5. Farmakokinetik

Kinolonlar ağızdan ve parenteral yollarla uygulanır. Oral yolla alındıktan sonra sindirim kanalından % 30- 100 arasında değişen oranlarda emilime sahiptirler. Lipofilik bileşikler olduğu için mide-barsak kanalından iyi emilirler. Örneğin norfloksasin % 30- 40 oranında, siprofloksasin % 50- 70 oranında, diğer gruplar ise %80-100 oranında emilime sahiptir. Emilimi en hızlı olan siprofloksasindir. Yeni nesil florokinolonlar tok karnına verilmeleri durumunda emilimleri yavaşlar, ancak C max ve t_{1/2} pek değişmez. Yapısında Mg, Ca, Al içeren antiasitlerle ve demir ve çinko ile birlikte verildiklerinde, şelat oluşturdukları için biyoyararlanımları azalır(1,8).

Florokinolonlar vücutta yaygın bir dağılım gösterirler ve hem ekstraselüler hem de intraselüler sıvı kompartmanlarına girerler. Bazı hücre ve hücre komponentlerine dönüşümlü olarak bağlanırlar. Plazma proteinlerine ise fazla olmamakla birlikte %14- 51 oranında bağlanırlar. Bazı dokulara iyi penetre olabilmeleri nedeniyle böbrek, akciğer, bronşiyal mukoza, çizgili kaslar, kalp kası safra kesesi, prostat ve genital kanal içindeki konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksektir. Grubun bazı üyeleri haricinde idrar, safra burun salgısı, broşiyal salgı, salya, prostat salgısı ve ejakülata plazmadakine göre diğer antibiyotik ilaçların çoğuna kıyasla daha yüksek oranda geçerler. Kemik dokusuna görece fazla, garnüosit ve makrofajlara yüksek, BOS' a ise düşük konsantrasyonda toplanırlar (8).

Karaciğerde grubun üyeleri, değişen oranlarda sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilirler. Metabolizasyon genellikle piperazin halkası üzerinden oksitlenme suretiyle olur. Siprofloksasin, enrofloksasinin metabolitlerinden biridir. Yaklaşık % 15- 50' si tübüler sekresyon ve glomerular filtrasyonla elimine olarak değişmeden atılır. Enrofloksasin ve siprofloksasin daha az aktif olan pek çok metabolite dönüşse de dolaşıma giren enrofloksasinin yaklaşık % 30- 40' ı siprofloksasine metabolize olur. Bu metabolitler idrar ve feces tarafından elimine edilir(8,11).

2.3. BİOEŞDEĞERLİLİK(Biyolojik Eşdeğerlilik)

Biyoeşdeğerlilik; farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın aynı molar dozda verilmişinden sonra hız ve derece bakımından biyoyararlanımlarını ve böylece oluşturdukları etkilerin, etkinlik ve güvenilirlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak ölçüde benzer olması şeklinde tanımlanabilir(12).

Biyoeşdeğerlilik; iki farklı preparatın aynı etkin maddenin ya da maddelerin aynı miktarlarını aynı ya da karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller içinde içermesi şeklinde de tanımlanabilir(13). İlaç eşdeğerlilikleri farklı şekillerde incelenebilir:

a) Farmakolojik Eşdeğerlilik: Bu eşdeğerlilik; iki ayrı farmasötik şeklin içinde kimyasal olarak farklı ancak vücutta aynı etkin molekülleri ortaya çıkaran ve aynı farmakolojik etkiye yol açan moleküllerin katıldığı durumdur. Örneğin eritromisin estolat ve eritromisin strearat. Örnekte olduğu gibi aynı maddenin ester veya tuzları farmakolojik yönden eşdeğerdirler, çünkü ikisi de vücutta aynı maddeye ayrışır(2).

b) Farmasötik eşdeğerlilik: Bu durumda aynı türden farmasötik şekle aynı maddenin aynı miktarda katılması söz konusudur. Bu farmasötik şekillerde taşıyıcı maddelerin miktarı eşit olmasa bile etkin madde miktarının aynı olup olmadığına bakılır(2).

c) Kimyasal eşdeğerlilik: Bu durum aynı etken maddeyi aynı miktarda içeren ve aynı dozda kullanılan, değişik farmasötik şekillerdeki bir ilacın resmi kaynaklarda bahsedilen fiziko-kimyasal özellikleri taşımasıdır(2).

d) Biyolojik eşdeğerlilik (Biyoeşdeğerlilik): Aynı canlıda ve aynı deneysel şartlarda tek ya da tekrarlanan dozlarda miktar ve hız olarak aynı biyoyararlanım ölçülerine sahip veya farmasötik eşdeğerliliği olan ilaçlar söz konusudur. Biyoeşdeğerlilikde incelenen ilaçların plazma yoğunluk- zaman eğrisi birbiriyle çakışmalıdır(2).

e) Klinik eşdeğerlilik: Aynı canlıya aynı dozda ve doz aralığında verildiğinde aynı tedavi edici etkinliği gösteren, ayrıca farmakolojik, kimyasal ya da farmasötik eşdeğer ilaçları veya ilaç şekillerini ifade eder (2).

2.3.1. Biyoeşdeğerlilik Çalışmalarına İhtiyaç Duyulan Durumlar

- Jenerik olarak tasarlanmış fakat bilinen bir maddeyi veya yeni bir maddeyi içeren ürünler
- Jenerik olarak tasarlanmış, bilinen yeni bir maddeyi içeren ürünler
- Uygulama yollarının karşılaştırılması
- Ürünün farmasötik şekli ve veriliş yolu(14).

2.3.2. Biyoeşdeğerlilik Çalışmaları Yapılmasına İhtiyaç Duyulmayan Durumlar

- Sadece damar içi yolla kullanılmak üzere tasarlanmış ve bu ürünle aynı kullanım alanlarında kullanılan ve aynı miktarda etken madde ihtiva eden önceden kullanımına izin verilmiş bir ilaç olduğunda
- Parenteral ya da oral yolla uygulanacak bir solüsyon ise ve önceden kabul edilen ürün ile aynı etken ve inaktif maddeyi aynı

miktarda içeriyor ise; ayrıca, aynı türde ve aynı endikasyonda kullanılacaksa

- Biyoyararlanımı hedef türlerde gösterilmiş referans ürünle aynı formulasyona(aynı etkin madde, aynı inaktif ve fizikokimyasal özellikler) sahipse
- Mide barsak sisteminde lokal etki için tasarlanan oral dozaj formunda ise
- Önceden kullanımına izin verilen ilaçla aynı etken maddeyi aynı oranda ihtiva eden aynı tür ve kullanım alanlarında kullanılacak ve etkin maddenin emilimi üzerinde etkili olabilecek etkin olmayan bir madde içermeyen oral solüsyon, şurup ya da diğer çözünmüş formlarda ise
- Uçucu anestezi solüsyon ise
- Gıda üretiminde kullanılmayan hayvanlara özgü yerel etki için tasarlanan ilaçlarda testlerin yapılmasına gerek yoktur(14).

Aynı aktif maddeyi belirli bir farmasötik şekil içinde aynı miktarlarda içeren iki müstahzar kimyasal bakımdan eşdeğerdir. Ancak farmasötik şeklin endüstriyel düzeyde yapımı sırasında rol oynayan çeşitli teknik faktörlerden dolayı, yapımçı firmanın aynı anda ürettiği farmasötik şekiller(özellikle katı farmasötik müstahzarların) her biri içindeki ilaç miktarı tam olarak aynı olmayabilir. Bu nedenle müstahzarların ambalajı üzerinde belirli miktarlardan % 10' u geçmeyen bir oranda eksik ya da fazla oranda etken madde olabileceği uyarısı vardır. Ancak bu hoşgörü aralığı güçlü etkili ve terapötik indeksi düşük ilaçlarda %10' dan daha düşüktür(örn; digoksin tablet) (3).

Kimyasal bakımdan eşdeğer olan farklı müstahzarların ya da aynı müstahzarların bir farmasötik şekline ait farklı zamanlarda üretilen örneklerin biyoyararlanımları farklı olabilir. Tedavi ve diğer amaçlarla hastalarda ilaç kullanan hekimler için önemli olan nokta o etken maddeyi içeren müstahzarların kullanan canlıdaki etkilerinin aynı

olması yani biyoeşdeğer (biyolojik eşdeğer) olmasıdır. Kimyasal eşdeğerlilik ve biyoeşdeğerlilikten başka aynı etken maddeyi içeren müstahzarlar arasında farmasötik eşdeğerlilik de söz konusudur. Aynı etken maddeyi ya da maddeleri içeren iki farklı müstahzar, bu etken maddenin ya da maddelerin aynı miktarlarını karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekil türü içinde içeriyorsa farmasötik eşdeğer müstahzar sayılır(3).

Görüldüğü gibi kimyasal eşdeğerlilik farmasötik eşdeğerlilik için ve farmasötik eşdeğerlilik de biyoeşdeğerlilik için gerekli ön koşul durumundadır. Bir de müstahzarlar arasında terapötik eşdeğerlilik vardır. Terapötik eşdeğerlilik; bir müstahzarın etkinliği ve güvenilirliği saptanmış başka bir müstahzar ile aynı etken maddeyi veya terapötik molekül kısmını içermesi ve aynı etkinlik ve güvenilirliği klinik olarak göstermesi şeklinde tanımlanır. Burada sözü edilen terapötik molekül terimi, ön ilaçlara veya ilaçların farklı tuz veya vücutta parçalanan ester şekillerine uygulanabilen bir kavramdır. Terapötik eşdeğerlilik ile klinik eşdeğerlilik aynı anlamda kullanılmaktadır(3).

Biyoyararlanımın iki temel ögesi vardır:

- a) İlacın absorbsiyon derecesi
- b) İlacın absorbsiyon hızı

Biyoyararlanım incelemelerinde bu iki parametrenin plazma konsantrasyon- zaman eğrisine yansımalarını temsil eden 3 parametre üzerinden biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik değerlendirilir:

1) Doruk Konsantrasyon (Cmax): Sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu ifade eder. Farmakolojik etkinin maksimum şiddeti ile bağlantı gösterir. Genellikle ug/ml ya da birim/ ml olarak ifade edilir.

2) Doruk Konsantrasyon Zamanı (tmax): İlacın verilışinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun doruğa çıkmasına kadar geçen zamandır. Biyolojik cevabın yani farmakolojik etkini

başlama süresi ve özellikle de doruk seviyeye erişme süresi genellikle ilişkilidir. Özellikle ağrı gibi akut durumların tedavisinde kullanılan ilaçlar için önemlidir.

3) Eğrinin Altında Kalan Alan (EAA): Absorbe edilen ilaç miktarının kaba bir ölçüsüdür. Genellikle $\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{saat}$ olarak ifade edilir.

Bir müstahzarın yukarıda sayılan üç değerini biyoeşdeğerlilik bakımından karşılaştırma tabanını teşkil eden müstahzarların, yani referans müstahzarın değerlerine göre %80- %125 arasında olması halinde iki ürünün biyoeşdeğer olduğu kabul edilir(3).

2.3.2.1 Biyoeşdeğerliliğin Deneysel Olarak Saptanması

Müstahzarların biyoeşdeğerliliğinin deneysel olarak belirlenmesi, onların biyoyararlanımlarının ve biyoyararlanım esasını teşkil eden absorpsiyonla ilişkili olan in vitro parametrelerin ölçülme ve karşılaştırılması suretiyle yapılır(4)

İn Vitro Denemeler: İn vitro deneylerin kısıtlı ölçüde öngörüşel değeri vardır. Bu deneylerde aynı sonuç veren iki ilacın klinik deneylerde her zaman aynı sonucu vermeleri gerekmez. Bunun yanında klinik deneylerin fazla sayıda gönüllü veya hasta denekler üzerinde yapıldığı, uzun ve masraflı incelemeler gerektirdiği göz önüne alınırsa, in vitro deneylerin kısa zamanda ve basit tekniklerle yapılması nedeniyle pratik ve ekonomik değeri vardır. Yani in vitro testler gerçekte biyoyararlanımın bir göstergesini oluşturabilir. Ancak bu testler katı farmasötik formlar için uygundur(4).

Çeşitli ülkelerin farmakopelerinde veya yarı resmi formüllerlerinde kabul edilen başlıca iki önemli in vitro test vardır:

1) Dissolüsyon Hızı Testi: Katı farmasötik şekildeki ilacın yapay mide ya da barsak suyu gibi belli ortamlarda, 37°C gibi belli koşullarda çözünme hızı saptanır. Bu testin sonucu genellikle ilacın farmasötik

şeklinin mevcut miktarlarının % 50' sinin çözünmesi için geçen süre olarak değerlendirilir. Eğer ilaç uygulama yerinden (örneğin gastrointestinal kanaldan) gerçekte çabuk absorbe edilen ancak absorpsiyon hızı farmasötik şeklin dissolüsyonu tarafından kısıtlanan bir ilaçsa bu durumda in vitro testlerin ilacın verileceği canlıdaki absorpsiyon hızının öngörülmesi bakımından değeri genellikle yüksektir. Bunun aksi durumda ise; yani ilacın dissolüsyonu hızlı fakat absorpsiyonu yavaş ise bu durumda dissolüsyon hızı testinin öngörülmesi düşüktür(4).

Dissolüsyon hızı testi ilaç araştırmalarında başlıca dört amaçla kullanılır(15):

- a)** Yeni ilacın farmasötik geliştirme programı çerçevesinde, klinik denemelerde kullanılacak formülasyonlarını karşılaştırmak ve bunlardan en uygun gözükeni bu dönemdeki in vitro biyoyararlanım veya biyoeşdeğerlilik denemelerinde kullanmak için seçmek
- b)** Farmasötik üretim sırasında serilerin süreç kontrollerinin ve kalite güvencesinin öğelerinden biri olarak kullanmak ve özellikle seriler arası kalite doğrulamak amacıyla yapılır. Aynı şekilde, klinik deneme döneminde kullanılan ilaç ürünü ile üretim döneminde yapılan ürünün biyoyararlanımını dolaylı olarak karşılaştırmak
- c)** Seçilmiş jenerik ürünlerin referans ürünle biyoeşdeğerliliğini kanıtlamak için in vitro dissolüsyon testini in vivo biyoeşdeğerlilik denemelerinin yerine kullanmak; bu seçilmiş ilaçlar genellikle biyoyararlanım sorunu oluşturmayan ilaçlar ve in vivo/ in vitro biyoyararlanım ilişkisi açık seçik gösterilmiş ilaçlardır.
- d)** İn vivo biyoeşdeğerlilik denemelerinden önce test ve referans ürünün karşılaştırmalı in vitro dissolüsyonunun benzerliğini araştırmak suretiyle bu ürünlerin karşılaştırmalı biyoyararlanım

bakımından ön incelemesini yapmak, diğer bir deyişle in vitro dissolüsyon testini in vivo biyoeşdeğerliliğin tamamlayıcısı olarak olarak kullanmak (15).

Katı farmasötik şekillere uygulanan bir diğer test ise **disintegrasyon testidir**. Ancak bu testin önemi biyoyararlanımı öngörme bakımından dissolüsyon testininki kadar fazla değildir.

2) X- Işını Disfraksiyon Testi: Bazı ilaçların çeşitli kristal şekilleri (polimorf tipleri) vardır ve her bir şeklin dissolüsyon hızı farklıdır. Söz konusu test, ilacın kristal yapısını ortaya çıkarmak suretiyle onun dissolüsyon özelliğinin dolaylı olarak tespitini sağlar(4).

2.3.2.2 İn Vitro Testlerle Klinik Testlerin İlişkisi

Belirli bir yöntemle göre yapılan dissolüsyon hızı testinin sonuçları aynı ilaçla klinik biyoyararlanım testi yapılarak elde edilen sonuçlarla karşılaştırılır. Eğer bu iki tür denemenin sonuçları arasında yakın bir ilişki saptanmış ise dissolüsyon hızı testinin öngörüşel değeri fazladır. Belli bir müstahzarı aynı formülle ve aynı yapım tekniğine göre yapan ilaç yapımıcısı, formülünü ve tekniğini değıştirmediği sürece çeşitli zamanlarda üreteceğı şajlar için uygulayacağı in vitro deneme testinin sonuçlarına, yukarıda belirtilen ilişkinin saptanması koşuluyla güvenilebilir. Eğer bu ilişki saptanamamışsa in vitro dissolüsyon hızı testinin öngörüşel değeri şüphelidir(4).

Biyoyararlanımın Klinik Deneylerle Ölçülmesi

Bu tür denemelerde denenecek ilaç gönüllüler üzerinde ya daha önce biyoyaralanımı ayrıntılı olarak saptanmış standart bir müstahzarla karşılaştırılır ya da aynı ilacın katı farmasötik formu ile solüsyonu karşılaştırılır. Bu karşılaştırmanın rasgele çapraz (random- crossover) yöntemine göre yapılması tercih edilir. Bu yöntemle göre belli sayıdaki deneğın rasgele seçilen yarısına incelenecek ilaç, geri kalanına ise standart ilaç ya da solüsyon günün aynı zamanında verilir. Deneklere ilaç verilirken açlık- tokluk durumları göz önüne alınmalıdır. Bunun

yanında deneklerin yatar ya da ayakta olması da biyoyararlanım incelemelerinin sonuçlarını etkileyebilir(3).

İlacın eliminasyon yarılanma ömrüne göre her deneğe günün aynı saatinde daha önceki verilişte almadığı ilaçlar verilir. Bu incelemelerde biyoyararlanım aşağıdaki iki parametreye göre değerlendirilir:

1) Kan düzeyi Profilinin Belirlenmesi: ilaç hasta ya da sağlam gönüllülere uygulanır. Sonra belirli aralıklarla kan örneği alınarak bu örnekteki ilaç konsantrasyonu ölçülür ve kandaki ayda plazma serumdaki ilaç konsantrasyonu- zaman eğrisi çizilir. Tek dozdan sonra kan düzeyini izlemek üzere toplam örnek alma süresi kural olarak ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün en az üç katı kadar olmalıdır. Bu eğrilerin ilaçların biyolojik eşdeğerliliğini saptama yönünden üç önemli özelliği vardır:

- a) Doruk İlaç Konsantrasyonu (C max)**
- b) Doruk Konsantrasyon süresi(t max):** Konsantrasyonun doruğa ulaşması için geçen süre
- c) Eğrinin Altında Kalan Alan(EAA):** Bu alan absorbe edilen total ilaç miktarın göstergesidir.

Eğer incelenen iki müstahzarın doruk konsantrasyonları ve doruk konsantrasyon süreleri eşitse bu iki ilaç absorpsiyon hızları bakımından eşdeğer sayılır. Bu açıdan eşdeğer olmak uyku ilaçları ve analjezikler gibi bazı müstahzarlar açısından önemlidir. Fakat uzun süren bir tedavi için kullanılan etkili bir ilaç konsantrasyonuna (plato konsantrasyonu), ancak tekrarlayan verilişten sonra ulaşan ilaçlar için bu nokta fazla önemli değildir. Eğer iki müstahzarın yukarıda sayılan ilk iki özelliği aynı değil fakat üçüncü özelliği aynı ise yani eğrilerin şekli farklı ama eğrinin altında kalan alan eşitse bunların biyoyararlanımları sadece absorpsiyon derecesi bakımından eşdeğerdir. Uzun süren tedavilerde tekrarlanarak verilen ilaç müstahzarlarının sadece üçüncü parametre yönünden eşdeğer olması yeterli kabul edilir. Ancak müstahzarların absorpsiyon derecesindeki farklılık bazen tehlikeli zehirlenmelere yol

açabilir; aslında absorpsiyon hızındaki farklılık bir önem taşımaz. İdeal durum ise; karşılaştırılan müstahzarların yukarıda bahsedilen üç özelliğinin de birbiriyle hemen hemen eşit olmasıdır. Bu durumda her iki müstahzarın konsantrasyon - zaman eğrisi birbiri üzerine biner (süperimpozisyon)(3).

2) İdrarda Kümülatif İlaç Miktarının Ölçülmesi: Hastaya ilaç verilmesinden sonra genellikle ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün 5- 10 katına eşit bir süre boyunca deneğin idrarı belli aralıklarla toplanır ve idrarla atılan ilacın kümülatif miktarının zamana göre eğrisi çizilir. Bu eğriler eriştikleri maksimum miktar ve eğimleri yani maksimuma erişebilmeleri bakımından değerlendirilirler. Her iki müstahzara ait eğri de aynı maksimum değere erişebiliyorsa bu iki müstahzar içindeki ilaç aynı derecede absorbe ediliyor demektir. Eğimlerindeki fark ise absorpsiyon hızlarındaki fark ile ilgili olabilir.

İdrarda kümülatif ilaç miktarının saptanması esasına göre yapılan incelemelerde sadece değişmeden atılan ilacın miktarı değil, metabolitlerin miktarı da ölçümlere dahil edilebilir. Gerek kan gerekse idrar numunelerinin kimyasal analizi için kullanılan yöntemin hem ilaç hem de metabolitlerde bulunan kimyasal gruba özgü bir yöntem olmasına dikkat edilir. Bu şekilde bir tek kantitatif analiz işlemiyle biyolojik materyalde ilaç ve metabolitlerin total miktarı saptanabilir. Ancak karşılaştırma, duruma göre sadece idrarda değişmemiş ilaç miktarı üzerinden yapılabilir (3).

İdrarla atılan kümülatif ilaç miktarının en yüksek değeri, kandaki konsantrasyon- zaman eğrisinin altında kalan alan üzerinden formülle hesaplanan absorpsiyona uğramış ilaç miktarı (doz) her zaman eşit olmayabilir. Çünkü ilaçlar karaciğer gibi böbrek dışı yollardan da itrah edilebilir. Yukarıdaki şekilde ilacın kan düzeyinin profili ile idrarla atılan kümülatif miktarının zamana göre seyri şematik olarak ifade edilmiştir (3).

Yukarıda belirtilen yöntemlere göre biyolojik eşdeğerliliğin saptanmasında geçerli sayılan varsayım; ilacın kandaki konsantrasyonunun etki yerindeki konsantrasyonu yansıttığıdır, ve bu varsayım çoğu zaman doğrudur. Ancak plazma ve ilaçların hızlı nüfuz edebildiği santral kompartman gibi sıvı kompartmanları etki yerinin oluşturduğu periferik kompartman arasındaki ilişki ve dengelenme bazen yeterli hızda ve boyutlarda olmayabilir. Bu duruma seyrek rastlansa bile biyoyararlanımın yukarıdaki denemelerin gösterdiği şekilde aynı olması iki müstahzarın biyolojik bakımdan eşdeğer olduğu anlamına gelmeyebilir (3).

Biyoyararlanım Bakımından Oluşan Farkların Değerlendirilmesi

Müstahzarların kimyasal eşdeğerlilik bakımından gösterdiği farklılıklar nasıl ki belli bir dereceye kadar hoş görülüyorsa aynı durum biyoyararlanım açısından da söz konusudur. Ancak ideal olan durum kimyasal bakımdan eşdeğer olan müstahzarların biyoyararlanım bakımından da eşdeğer olmasıdır(3).

Biyoyararlanım değerlendirmelerindeki bazı faktörler biyoyararlanım tolerasyonunu kısıtlar. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

1. İlacın Etki Gücü ve Terapötik İndeksi: Doz cevap eğrisi dik olan yani etkisi güçlü ve terapötik indeksi küçük olan ilaç müstahzarlarının biyoyararlanımlarındaki ufak farklar bile önem taşır(3).

2. Hastalığın Ağırlık Derecesi: Tedavi edilemediği takdirde kısa zamanda ölüme yol açan bir hastalığın tedavisinde kullanılacak müstahzarların biyoyararlanım farklarındaki tolerans sınırı dardır. Bu durumda biyoyararlanımı düşük bir müstahzar, hasta tedavi edilemediği takdirde ölüme yol açabilir(3).

3. Kullanılan Dozda Erişilen Konsantrasyonun İlacın 'log kan koansantrasyonu- etki' Eğrisindeki Yeri: Eğer ilacın kandaki konsantrasyonunun logaritmasını yatay eksen ve etki şiddetini dikey eksen göstererek çeşitli konsantrasyonlarda elde edilen etkinin, konsantrasyona göre eğrisini çizersek sigmoid bir eğri elde edilir. Bu

eğri, konsantrasyonun belli bir oranda azalması etki şiddetinde her zaman aynı derecede azalma yapmaz. Genellikle ilaçların tedavide kullanılan dozları ile elde edilen kan konsantrasyonları bu eğrinin alt ve orta kısımlarına uyar. Bu durumda biyoyararlanımın azalması nedeniyle konsantrasyonun düşmesi de etkide nispeten fazla bir azalmaya neden olur. Halbuki eğrinin maksimum ya da maksimuma yakın kısımlarına uyan konsantrasyonun azalması etkide önemli bir azalmaya neden olmaz(3).

4. İlacın Doza Bağımlı Kinetik Göstermesi: Bu özelliği olan ilaçların plazma konsantrasyonu ve dolayısıyla etki şiddeti belirli bir dozdan sonra dozun artma oranına göre çok daha yüksek bir oranda artar. Böylece ilaçların müstahzarlarında biyoyararlanım farkı tedavi ve toksisite bakımından özellikle önem kazanır(3).

Sonuç olarak, belirli bir ilacın müstahzarlarının biyoyararlanım farkının hoşgörü sınırının saptanması, kimyasal eşdeğerlilik farkındaki hoşgörü sınırının saptanması kadar basit değildir. Bu işlemi yaparken her bir ilaç türünün ayrı bir konu olarak ele alınması gerekir. Ancak denenen müstahzarın biyoyararlanımın standart bir müstahzarinkine göre yarı yarıya veya yakın bir oranda düşük olması elbette onaylanması mümkün olmayan bir durumdur(3).

Biyoyararlanımın Farklı Olmasına Yol Açan Müstahzarlarla İlgili Faktörler

Farmasötik müstahzarlar arasındaki biyoyararlanım farkları özellikle katı farmasötik şekildeki farmasötik müstahzarlar için söz konusudur. Solüsyon halindeki müstahzarlarda eğer kimyasal bakımdan eşdeğer iseler biyoyararlanım açısından fazla bir fark görülmez. Görülse bile bu farklar müstahzarlardan daha çok kullanan kişilerin biyolojik bakımdan gösterdikleri farka bağlı olabilir(4).

Katı farmasötik şekillerin içeriğinde aktif madde yanında farmasotik şekil yapım tekniği bakımından gerekli dolgu maddeleri, bağlayıcı maddeler, lubrikan maddeler gibi yardımcı maddeler bulunur. Bu

şekildeki müstahzarların biyoyararlanımlarındaki farklılık kısmen ilacın fizikokimyasal özelliği ve yardımcı maddelerden ve kısmen de yapım tekniğine ait mekanik işlemlerden kaynaklanır.

Biyoyararlanım bakımından farklılığa yol açan müstahzarlarla ilgili faktörler aşağıdaki gibi özetlenebilir (4):

1. Dozaj Şekli: Katı farmasötik şekil halindeki müstahzarlar arasında biyoyararlanım açısından farklılığın solüsyon halindekiyelerden daha fazla olduğu daha önceden belirtilmişti. Katı şekiller biyoyararlanım değişkenliği bakımından büyükten küçüğe doğru şu şekilde sıralanabilir(4):

- a) Yavaş salımlı farmasötik şekiller
- b) Barsak kaplamalı tabletler
- c) Film kaplı tabletler
- d) Drajeler
- e) Normal tabletler
- f) Kapsüller
- g) Çiğneme tabletleri

Süspansiyonlar solüsyonlara göre nispeten daha fazla değişkenlik gösterir(4).

2. İlacın İyonizasyon Derecesi ve Lipid/ Su Partisyon Katsayısı

3. Katı Şeklin Dissolüsyon Hızı

4. Tuz Şekli: İlacın tuz şeklinin dissolüsyon hızı, baz veya asit şeklindeki ana bileşikten genellikle farklıdır. Barbitürat, fenitoin, varfarin ve penisilin gibi zayıf asidik ilaçların sodyum tuzları asit şekillerine göre daha çabuk dissolüsyona uğrayıp çabuk absorbe olurlar. Tuz halinde verilen bu ilaçların doruk konsantrasyonu aynı miktar ilacın asidik durumdaki doruk konsantrasyonuna göre daha yüksek ancak, doruk konsantrasyon süresi kısadır. Aynı şekilde zayıf bazik ilaçların kuvvetli inorganik asitlerle yaptıkları tuzların(örn; amfetamin ve çeşitli

alkaloidlerin sülfat, hidroklorür ve fosfat tuzları gibi dissolüsyon ve absorpsiyon hızları baz şeklindeki ana bileşiğe göre daha yüksektir. Bu da bazik ilaçların genellikle, neden tuz şeklinde ilaç yapımında kullanıldığını açıklar(4).

5. Partikül Büyüklüğü: İlaçların belli bir miktarının sıvı faza karşı sunduğu yüzey partikül çapının azalması oranında artar. Bu nedenle, partikül çapının azalması dissolüsyon, dolayısıyla absorpsiyon hızını artırır. Ancak midenin asit ortamında parçalanıp inaktive olan ilaçlar için durum değişik olabilir. Bu ilaçlar ufak partikül çaplı şekiller halinde verildiklerinde midede parçalanma artacağından biyoyararlanımda azalabilir(4).

6. Kristal Şekil ve Solvasyon Durumu: İlaçlar kristal şekilli ya da amorf şekilli olabilirler. Kristal şeklindeki ilaçlarında kristal tipleri olabilir. Bu tiplerin kimyasal özellikleri aynı olmakla birlikte fiziksel özellikleri ve de dissolüsyon hızları farklıdır. Bu şekilde aynı kimyasal maddenin kristal şekillerinin farklı oluşuna polimorfizm denir. Polimorf şekilli ilaçların suda çözünme hızlarını büyükten küçüğe göre şu şekilde sıralayabiliriz(3):

Amorf- metastabil- stabil

İlacın dissolüsyon hızı düşükse ve absorpsiyonu kısıtlıyorsa uygun bir metastabil formunun ya da amorf şeklinin müstahzar yapımında kullanılması gereklidir(4).

İlaç kristallerinin solvasyon durumu da absorpsiyonu etkileyebilir. İlaç molekülleri kristal hale geçerken içinde buldukları solvent moleküllerini, ki bu çoğu zaman sudur, kristal yapı içinde belli bir oranda hapsederler. Bu tür kristallere genel olarak solvatlar, eğer solvent su ise hadratlar denir. Solvatlar değişik kristal şekilleri halinde bulunur ve bu şekillere pseudopolimorflar denir. Çeşitli pseudopolimorfların sudaki çözünürlükleri ve bu nedenle mide barsak

kanalından biyoyararlanımları da farklıdır. Genellikle hidratlar anhidratlara göre daha hızlı ve daha fazla çözünürler (4).

7. Yardımcı Maddelerle Etkileşme: Tablet yapımında kullanılan lubrikan maddeler fazla miktarlarda ilave edilirse tableti su geçirmez hale getirebilirler. Sonuçta da disintegrasyon ve dissolusyon hızını azaltabilirler.

- **Misel Oluşumu:** Müstahzar yapımında kullanılan çeşitli iyonik veya anyonik deterjanlar bazı ilaçların ufak miktarlarda absorpsiyonunu artırır. Eğer deterjan farmasötik şekle fazla miktarda katılmışsa mide barsak kanalının sıvı ortamında deterjan moleküllerinin kümeleşmesi sonucu misel denilen partiküller oluşur. Bunlar ilaç moleküllerinin bir kısmını kendilerine bağlayarak onların absorpsiyonunu azaltırlar.

8. Kompleks Oluşumu: Katı farmasötik şekil yapımında kullanılan selüloz türevleri, gamlar ve bazı non iyonik deterjanlar gibi makromoleküller ilaç molekülleri ile kompleks oluşturur ve onları absorbe ederler. Yani bu tür yardımcı maddeler ilacın absorpsiyonunu azaltabilirler. Örneğin;

- i) Sodyum karboksi metil selüloz, amfetaminle kompleks oluşturur.
- ii) Tetrasiklin tablet yapımında kullanılan dikalsiyum fosfat, tetra- siklinle kompleks oluşturduğu için biyoyararlanımı azaltmış ve kullanılmasından vazgeçilmiştir.
- iii) Fenitoin tabletlerin yapımında kalsiyum sülfat kullanıldığında kalsiyum sülfat ilacı absorbe ettiği için biyoyararlanımı azalmıştır. Dolgu maddesi olarak laktoz kullanıldığında ise fenitoin' in biyoyararlanımında artış görülmüştür (4).

2.3.3. Biyoeşdeğerlilik Çalışmalarının İki Dönemi

Biyoeşdeğerlilik çalışmalarının iki farklı dönemi vardır:

a) Klinik Dönem: Kan örneklerinin alındığı dönemdir.

b) Biyoanaliz Dönemi: Kan örnekleri alınıp santrifüj edildikten sonra çıkarılan plazma ya da serumun derin dondurucuda saklanan örneklerindeki ilaç konsantrasyonunun ölçüldüğü dönemdir(15).

2.3.4. Biyoeşdeğerlilik Testlerinin Faydaları

Veteriner hekimlikte tedavide kullanılan ilaç müstahzarları için biyoeşdeğerlilik testlerinin uygulanmasının faydaları hasta, hekim, üretici firma, ve halk sağlığı yönünden değerlendirilebilir.

Bir hastalığın başarılı şekilde sağaltılması teşhisin doğru yapılmasına ve uygun ilaç kullanımına bağlıdır. İlacın arzu edilen farmakolojik etkisinin tam olarak ortaya çıkması ilacın sadece ihtiva ettiği etken madde miktarı ile değil, aynı zamanda kalite ve güvenliğine de bağlıdır. Aynı etken maddeyi ihtiva eden aynı kullanım alanı, aynı tür ve aynı yoldan kullanım için sunulmuş değişik firmalara ait çok sayıda ilaç müstahzarı bulunmaktadır. Hekimin kullandığı veya reçetesi doğrultusunda tüketicinin doğru şekilde kullanıp da ilaçtan beklenen etkinin tam olarak ortaya çıkmaması durumunda tüketicinin hakkı korunmamış olur. Hekim ya da tüketici doğal olarak hangi ürünün daha kaliteli ya da güvenli olduğunu bilemez. Tüketici riskini kontrol altına almak ve hekim ile tüketicinin aklında ilacın güvenilirliği hakkında oluşabilecek sorulardan korumak için biyoeşdeğerlilik testlerinin yapılması yararlı olur(14).

Bunun yanında fazla para ve emek harcayarak kaliteli ve güvenli bir müstahzar sunan üreticinin hakkını korumak için de biyoeşdeğerlilik testlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu testlerin resmi kurumlarca yapılmasının zorunlu kılınması ilaç firmalarının AR- GE' ye önem

vermesini ve ticarete rekabet edilebilecek kalitede ürün üretmesini teşvik edecektir (14).

Halk sağlığı açısından da biyoeşdeğerlilik çalışmaları, hayvansal gıdalarda kalıntı problemlerinin azaltılması ve gıda güvenliği yönünden önemlidir. Biyoeşdeğerlilik çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilip, sonuçta verilen kararların doğru olması üretici, tüketici ve ülke ekonomisi açısından oldukça önemlidir (14).

2.3.5. Türkiye’de Durum

Ülkemizde veteriner müstahzarlar için biyoeşdeğerlilik çalışmalarının yürütülmesi hakkında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından hazırlanmış bir yönetmelik mevcut değildir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi biyoeşdeğerlilik çalışmalarının bilimsel veri ve kurallara göre nasıl yürütüleceği konusunda firmalara yardımcı olacak ve rehberlik edecek uzmanlardan oluşmuş bir komisyonun bakanlık bünyesinde çalışması, testlerin sağlıklı yürütülmesi açısından zorunlu bir ihtiyaçtır.

Veteriner müstahzarların ruhsatlandırılmasından sorumlu bakanlığın, ilaçların etkinlik, güvenlik ve kalitesini değerlendiren birimi ve oluşturulması önerilen komisyonun özellikle oral yolla sistemik etki amaçlı kullanılan katı farmasötik formdaki antibakteriyel, antihelmintik ve damar içi yol dışında parenteral yolla kullanılan antibakteriyel ilaçlarda biyoeşdeğerlilik çalışmalarına önem vermelidir. Çünkü bu grupta yer alan ilaçlar veteriner hekimlikte kullanılan ilaçların arasında en büyük paya sahiptir. Biyoeşdeğerlilik çalışmaları konusunda ilaç üreticisi firmalar bilgilendirilmeli ve işbirliğine gidilmelidir. Veteriner ilaçları hakkındaki mevcut yönetmelik gelişmiş ülkelerdeki biyoeşdeğerlilik çalışmalarında uygulanan kural ve düzenlemelerle uyumlu hale getirilmelidir (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER VE KİMYASAL MADDELER

1. Dijital Kumpas (Mitutoyo Absolut Digimatic)
2. Fluka Bichemika Antibiyotik Agar (Sigma- 70181- No 1)
3. Fluka Biokemika Antibiyotik Agar (Sigma- 70182- No 2)
4. Venoject Vacutainer Tüp
5. Siprofloksasin Preparatı (A)
6. Siprofloksasin Preparatı (B)
7. Siprofloksasin Standardı (E. Ü veteriner Fakültesi Farmakoloji- Toksikoloji A. B. D)
8. *Escherichia coli* suşu(ATCC 25922) (A. Ü Veteriner Fakültesi Farmakoloji- Toksikoloji A. B. D)
9. Santrifüj (Elektro-Mag M 615 M)
10. Otoklav (Nüve)
11. Etüv (Nüve)

3.2. YÖNTEM

3.2.1 Hayvanların El Edilmesi, Bakımı ve Beslenmesi

Araştırmamızdaki deneylerde kullanılan hayvanlar özel bir tavuk yetiştirme çiftliğinden temin edildi. Çiftlikteki hayvanlar günlük halde alınıp aynı ortamda, aynı ısıda ve aynı yemle 30 gün boyunca yetiştirildi. Böylece fizyolojik denklik sağlandı. Bu süre boyunca kontrol ve deneme gruplarına antibiyotik içermeyen bazal rasyon verildi. İçme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. 30' uncu günde 21 adet, dişi etçi piliç alındıktan sonra, biri kontrol grubu olmak üzere her grupta 7 hayvan olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Deneklerin 24 saatlik takibi boyunca birbirleriyle temasları, oluşturulan özel barındırma sistemi ile engellendi. Deneklerin isimlendirilmesi ise; ayak bileklerine takılan, deneğin ait olduğu grup ve deneğe verilen harflerle isimlendirme şeklinde yapıldı.

3.2.2. Çalışmada Kullanılan Madde ve Çözeltilerin Hazırlanması

Base Agar Hazırlanması

1000 ml'de 25.5 mg olacak şekilde, 12.7 mg base agar tartıldı. 500 ml distile su ile sulandırıldı. 121° C de 15 otoklavda sterilize edildi.

Seed Agar Hazırlanması

1000 ml'de 30.5 mg olacak şekilde, 21.35 mg seed agar tartıldı. 700 ml distile su ile sulandırıldı. 121° C de 15 otoklavda sterilize edildi.

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Önce 100µg/ml oranında stok çözelti hazırlandı. Ardından 13 adet tüpe 0,5µg/ml, 0,8 µg/ml, 1 µg/ml, 1,6 µg/ml, 2 µg/ml, 4 µg/ml, 6 µg/ml ve 8 µg/ml miktarlarında olacak şekilde standart çözeltiler hazırlandı.

3.2.3. Deneklere İlaç Uygulaması ve Kan Alınması

Birinci gruptaki hayvanlara kanat altı venası yoluyla 5 mg/kg canlı ağırlık dozunda siprofloksasin etken maddesi verildi. İkinci ve üçüncü gruba ise aynı dozda sonda yoluyla kursak içi olarak iki farklı

siprofloksasin içeren preparat verildi(siprofloksasin A, Siprofloksasin B). İlacın verilmesini takiben bütün gruplardaki hayvanlardan 0.08, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24' üncü saatlerde kan alındı. Bu şekilde her grupta bulunan 7 deneğin her birinden 24 saat boyunca 11' er defa kan alınmış oldu. Böylece toplamda 231 adet numune elde edildi. Alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek - 20 ° C derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2.4. Laboratuvar Analizleri

Analizler Bennet ve ark. (16) bildirdikleri mikrobiyolojik metoda göre yapıldı. Bu metoda göre; daha önceden hazırlanıp sterilize edilen cam petrilere önce 10 ml base agar döküldü. Soğuduktan sonra üzerlerine eşit aralıklarla, 100 µl hacme sahip kuyucuklar oluşturacak şekilde porselen boncuklar yerleştirildi. Boncuklar base agarın üzerinde iken, içerisine 10 µl/ 100 ml oranında *E. coli* (ATCC 25922) suşu eklenmiş seed agar 15 ml miktarında döküldü ve soğumaya bırakıldı. Soğuduktan sonra yine steril ortamda boncuklar petrilere çıkarıldı. Boncukların steril ortamda agardan çıkarılmasıyla oluşan kuyucuklara, alınan kanlardan elde edilen serumlar 100 µl miktarda ekildi. Petrilere üzerine, ekilen her serumun elde edildiği denek, serumun elde edildiği kanın alındığı saat, ait olduğu grup ve denek, önceden yapılan numaralandırma sistemine göre cam kalemi ile yazıldı. Daha sonra ekim yapılan petrilere 37° C' ye ayarlanmış etüvde 24 saat inkübasyona bırakıldı. 24' üncü saatin sonunda agarda oluşturulan kuyuların etrafında antibiyotiğe bağlı bakteriyel üremede inhibisyon oluşturan alanlar, dijital kumpasla ölçüldü.

3.2.5. Farmakokinetik Hesaplamalar

Çıkan değerlerden miktar tayinleri yapılarak farmakokinetik hesaplamalara geçildi. Farmakokinetik hesaplamalar Schumaker'in (17) bildirdiği eşitlikleri esas alan farmakokinetik paket programda yapıldı.

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen sonuçların istatistik analizleri SPSS 10.0 for Windows istatistik paket programda gerçekleştirildi. Bu programda verilere tek yönlü varyans analizi ve Duncan testi uygulandı.

4. BULGULAR

Kursak içi uygulamayı takiben siprofloksasin preparatları ve damar içi siprofloksasin standardının serum konsantrasyon- zaman eğrisi ile farmakokinetik değişkenleri sırası ile tablo 4.1 ve tablo 4.2 ile şekil 4.1'de verildi.

İlacın damar içi verilmesini takiben serum konsantrasyon- zaman eğrisi incelendiğinde, dağılımın iki kompartmanlı modele uygunluk gösterdiği anlaşıldı ve farmakokinetik hesaplamalar buna göre yapıldı.

Kursak içi emilim yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$) Grup 2' de $0,386 \pm 0,346$ saat, Grup 3' de $1,609 \pm 1,368$ saat bulundu. Biyoyararlanım değerleri ise; Grup 2 için % 47,96 Grup 3 için % 55,13 bulundu.

Damar içi uygulamadan sonra ise siprofloksasin standardında hızlı bir dağılım ve yavaş bir eliminasyon seyri gözlemlendi. $t_{1/2\alpha}$ tanımlı yarılanma ömründe $0,183$ saat, β tanımlı yarılanma ömründe ($t_{1/2\beta}$) $4,4$ saat olduğu saptandı.

Tablo 4.1. Siprofloksasin standardının Damar içi (Grup 1) ve siprofloksasin içeren iki farklı spesiyalitenin kursak içi (Grup 2- 3) verilmesi durumundaki farmakokinetik değişkenleri

Parametre	Grup 1	Grup 2 (referans Preparat)	Grup 3 (test Preparat)
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0,183±0,130 ^a	0,386±0,346 ^a	1,609±1368 ^b
$t_{1/2\beta}$ (saat)	4,473±0,995	7,208±2,711	6,926±3,569
MRT (saat)	7,451±3,635 ^a	10,558±3,880 ^b	12,757±3,191 ^b
EAA($0 \rightarrow \infty$) (mg saat/L)	13,530±4,005 ^a	6,497±1,613 ^b	7,465±1,902 ^b
t_{max} (saat)	–	0,5	2
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	–	0,71	0,50
F(%)	–	47,96	55,13

a, b : Aynı satırlarda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir.($p < 0,05$)

$t_{1/2\alpha}$ ve $t_{1/2\beta}$; dağılım ve atılım yarı ömrü

MRT; ortalama etki süresi

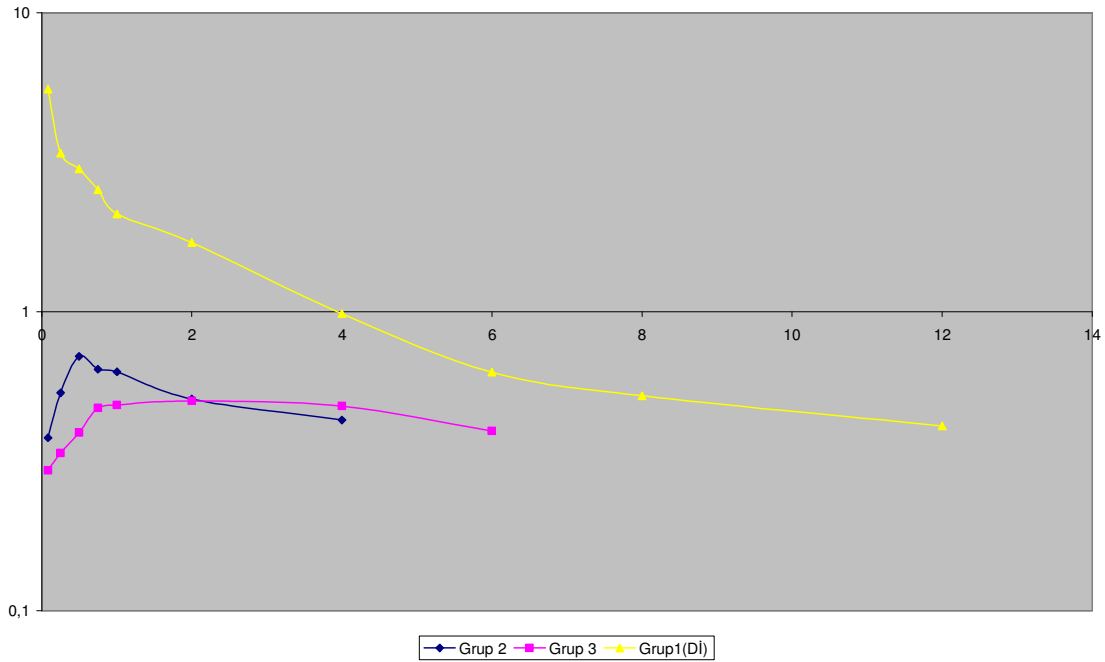
EAA; Eğrinin Altında Kalan Alan

t_{max} ; kandaki en yüksek konsantrasyona erişme süresi

c_{max} ; en yüksek konsantrasyon

F; oral biyoyararlanım

Özellikle $t_{1/2\alpha}$ değişkeni bakımından gerek standart, gerekse gruplar arası farklılıklar önemli bulundu ($p < 0,05$). Aynı durum EAA değişkeni içinde geçerlidir. MRT ve $t_{1/2\alpha}$ içinde farmakokinetik değişkenler istatistiksel açıdan önemli bulundu. Kursak içi uygulamayı takiben oluşan serum konsantrasyon zaman eğrisinde (Şekil 4.1) bifazik bir değişim görüldü.



Şekil 4.1. Kursak içi uygulamayı takiben iki farklı siprofloksasin preparatı ve damar içi uygulamayı takiben siprofloksasin standardının serum konsantrasyon-zaman eğrisi (Grup1(damar içi)→ siprofloksasin standardı, Grup2(siprofloksasin A)→ kursak içi, Grup3(siprofloksasin B)→ kursak içi)

Serum konsantrasyon değerleri Grup 1 için; uygulamayı takip eden beşinci dakikada 5,56 µg/ ml, otuzuncu dakikada 3,00 µg/ml, birinci saatte 2,12 µg/ml, dördüncü saatte 0,98 µg/ml, on ikinci saatte 0,41 µg/ml olarak saptandı. Grup 2 için; beşinci dakikada 0,37 µg/ml, otuzuncu dakikada 0,71 µg/ml, birinci saatte 0,62 µg/ml, dördüncü saatte 0,43 µg/ml olarak saptandı. Grup 3 için; beşinci dakikada 0,29

$\mu\text{g/ml}$, otuzuncu dakikada $0,39 \mu\text{g/ml}$, birinci saatte $0,48 \mu\text{g/ml}$, dördüncü saatte $0,68 \mu\text{g/ml}$ olarak saptandı.

Tablo 4.2. Kursak içi uygulamayı takiben iki farklı siprofloksasin preparatı ve damar içi uygulamayı takiben siprofloksasin standardının serum konsantrasyon değerleri ($\mu\text{g/ml}$)

Saat	Grup 2 ($\mu\text{g/ml}$)	Grup 3 ($\mu\text{g/ml}$)	Grup1(Dİ) ($\mu\text{g/ml}$)
0,083	0,37	0,29	5,56
0,25	0,53	0,33	3,39
0,5	0,71	0,39	3,00
0,75	0,64	0,47	2,56
1	0,62	0,48	2,12
2	0,51	0,50	1,70
4	0,43	0,48	0,98
6	–	0,39	0,62
8	–	–	0,52
12	–	–	0,41

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Siprofloksasinin insanlarda yaygın olarak kullanılmasıyla ilişkili Gonzalez ve ark. (18), Drusano ve ark. (19), Tartaglione ve ark. (20), Dudley ve ark. (21), Cuadrado ve ark. (22), Beovic ve ark. (23), farmakokinetik değerlendirmelere dayalı çalışmalar yapmışlardır. Bunun yanında Hayakawa ve ark. (24) rat, köpek ve maymunlarda oral ve damar içi yollardan verilen garenoksasin etken maddesini çeşitli farmakokinetik parametreleri eş zamanlı olarak incelemişlerdir. Keza çeşitli hayvan türlerinde, örneğin ratlarda ve maymunlarda Siefert ve ark. (25), yine ratlarda Nouaille- Degorce ve ark. (26) ile Tsai ve Wu (27), tavşanlarda Barriere ve ark. (28), domuzlarda ve danalarda Nouws ve ark. (29), yine sığırlarda Sharma ve ark. (30), midillilerde Dowling ve ark. (31), atlarda Yun ve ark. (32), tavuklarda Atta ve Sharif (33), Garcia Ovando ve ark. (34), Anadon ve ark. (35), koyunlarda Munoz ve ark. (36), keçilerde Garcia Ovando ve ark. (37), Rao ve ark. (38), yine Rao ve ark. (39), köpeklerde Walker ve ark. (40), Lefebvre ve ark. (41), Abadia ve ark. (42) ve kedilerde Albarelllos ve ark. (43), yine kümes hayvanlarında Sumano ve ark. (44) tarafından, siprofloksasin ya da

deneklere verildiğinde metabolit olarak siprofloksasin oluşturan bir kısım florokinolonların farmakokinetiğine ilişkin yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde ise veteriner ilaçlarında biyoeşdeğerlilik çalışmaları sınırlıdır.

Biyoyararlanımın iki temel ögesi vardır:

c) İlacın absorpsiyon derecesi

d) İlacın absorpsiyon hızı

Biyoyararlanım incelemelerinde bu iki parametrenin plazma konsantrasyon- zaman eğrisine yansımalarını temsil eden 3 parametre üzerinden biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik değerlendirilir:

Doruk Konsantrasyon (C_{max}): Sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu ifade eder. Farmakolojik etkinin maksimum şiddeti ile bağlantı gösterir. Genellikle $\mu\text{g}/\text{ml}$ ya da birim/ml olarak ifade edilir.

Doruk Konsantrasyon Zamanı (t_{max}): İlacın verilişinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun doruğa çıkmasına kadar geçen zamandır. Biyolojik cevabın yani farmakolojik etkini başlama süresi ve özellikle de doruk seviyeye erişme süresi genellikle ilişkilidir. Özellikle ağrı gibi akut durumların tedavisinde kullanılan ilaçlar için önemlidir.

Eğrinin Altında Kalan Alan (EAA): Absorbe edilen ilaç miktarının kaba bir ölçüsüdür. Genellikle $\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{saat}$ olarak ifade edilir.

Bir müstahzarın yukarıda sayılan üç değerinin biyoeşdeğerlilik bakımından karşılaştırma temelini teşkil eden müstahzarların, yani referans müstahzarın değerlerine göre %80- %125 arasında olması halinde iki ürünün biyoeşdeğer olduğu kabul edilir (3).

Bu çalışmada, kanatlı yetiştiriciliğinde sıkça kullanılan bir antibiyotik olan siprofloksasinin iki farklı ticari preparatının sağaltım dozlarında, etçi piliçlerde, biyoeşdeğerliliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İkinci kuşak florokinolon olan siprofloksasin fazla miktarda ve yaygın olarak

kullanılan bir antibiyotiktir. Ülkemizde bu etken maddeleri içeren preparatları kıyaslayan biyoeşdeğerlilik çalışmaları sınırlıdır.

Çalışmamızda $t_{1/2\alpha}$ parametresi; Grup 1 için $0,183\pm 0,130$ Grup 2 için $0,386\pm 0,346$ Grup 3 için $1,609\pm 1,368$ saat bulundu. Damar içi uygulamayı takiben hızlı bir dağılım ve yavaş bir eliminasyon fazı gözlemlendi. Atta ve Sharif (33) damar içi uygulama için $t_{1/2\alpha}$ parametresini $30,49\pm 5,68$ dakika olarak bildirmiştir. Garcia Ovando ve ark. (34) yine damar içi uygulama için, $t_{1/2}$ parametresini $3,11\pm 0,25$ saat olarak bildirmişlerdir. Anadon ve ark. (35) ise damar içi uygulama için $t_{1/2\alpha}$ parametresini $0,087\pm 0,65$ saat olarak bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz $t_{1/2\alpha}$ parametresi damar içi uygulama yönünden, yapılan diğer çalışmalarla yakın bulundu.

Kursak içi uygulamalarda ise emilim hızlı ve geniş ölçüde tespit edildi. Anadon ve ark. (35) yaptığı uygulamada $0,63\pm 0,90$ saat olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda Grup 2'ye uygulanan referans preparatın belirtilen çalışmaya göre daha hızlı dağılıma sahip, Grup 3'e uygulanan test preparatın daha yavaş dağılıma sahip olduğu tespit edildi.

$t_{1/2\beta}$ parametresi; Grup 1 için $4,473\pm 0,995$ saat, Grup 2 için $7,208\pm 2,711$ saat, Grup 3 için $6,926\pm 3,569$ saat bulundu. Damar içi uygulama için Atta ve Sharif (33) $t_{1/2\beta}$ parametresini $540,63\pm 47,67$ dakika olarak bildirmiştir. Anadon ve ark. (35) $6,30\pm 11,55$ saat olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda damar içi uygulama elde ettiğimiz $t_{1/2\beta}$ parametresinin değeri kıyaslandığında, ilacın atılım süresinin daha kısa olduğu tespit edildi. Bu değerler tavşan, buzağı ve domuzlarda yapılan çalışmalardan elde edilen $t_{1/2\beta}$ değerlerinden daha uzundur(28, 29, 31, 40).

Kursak içi uygulama $t_{1/2\beta}$ parametresi incelendiğinde Anadon ve ark. (35) $9,62\pm 14,44$ saat olarak belirtmişlerdir. Bu değerler çalışmamızda elde edilen değerlerden daha yüksektir.

MRT değerleri, Grup 1 için $7,451\pm 3,635$ saat, Grup 2 için $10,558\pm 3,880$ saat, Grup 3 için $12,757\pm 3,191$ saat olarak tespit edildi. Atta ve Sharif (33)'in yaptığı çalışmada damar içi siprofloksasin uygulamasından

sonra $24,55 \pm 2,7$ saat, Garcia Ovando ve ark.(34) yapmış olduğu çalışmada damar içi uygulamadan sonra $4,44 \pm 0,46$ saat, Anadon ve ark.(35) yapmış olduğu çalışmada damar içi uygulamada $6,52 \pm 10,76$ saat olarak bildirilmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz değerler belirtilen değerlerle benzer şekildedir. Kursak içi uygulamadan sonra bildirilen MRT değerleri ise Atta ve Sharif' in (33) çalışmasında $31,53 \pm 3,5$ saat, Anadon ve ark. (35) çalışmasında ise $10,73 \pm 17,09$ saattir. Oral uygulamadan sonra elde ettiğimiz MRT değerleri ile yapılan çalışmalarda bildirilen MRT değerleri birbirine yakındır.

EAA değerlerine bakıldığında yaptığımız çalışmada Grup 1 için $13,530 \pm 4,005$ mg saat/L, Grup 2 için $6,497 \pm 1,613$ mg saat/L, Grup3 için $7,465 \pm 1,902$ mg saat/L olarak tespit edildi. Atta ve Sharif' in (33) çalışmasında damar içi uygulama için $78,04 \pm 9,45$ mg saat/L, Garcia Ovando ve ark.(34) yaptığı çalışmada $5,67 \pm 0,52$ mg saat/L, Anadon ve ark.(35) yaptığı çalışmada $11,34 \pm 26,06$ mg saat/L olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen değerler, belirtilen değerler içerisinde saptandı. Kursak içi uygulamayı takiben elde edilen EAA değerleri ise Atta ve Sharif' in (33) çalışmasında $55,51 \pm 7,3$ mg saat/L, Anadon ve ark. (35) çalışmasında $10,34 \pm 14,14$ mg saat/L olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen EAA değerleri Atta ve Sharif' in (33) rapor ettiği değerlere yakın Anadon ve ark. (35) rapor ettiği değerlerin altında tespit edildi.

Çalışmamızda t_{max} değerleri Grup2 için 0,5 dakika Grup 3 için 2 saat olarak gözlemlendi. Atta ve Sharif' in (33) çalışmasında t_{max} $42,5 \pm 8,14$ dakika olarak, Anadon ve ark. (35) çalışmasında ise $0,17 \pm 0,41$ saat olarak rapor edilmiştir. Bu verilere göre çalışmamızda kullandığımız test siprofloksasin preparatının, kandaki en yüksek konsantrasyona erişme süresi, diğer çalışmalarda kullanılan siprofloksasin preparatlarına göre daha uzundur. Bu durum memelilerde yapılan (28- 30, 37- 41) çalışmalarla kıyaslandığında, etçi piliçlerde daha kısa gözlemlenmiştir.

Çalışmada elde ettiğimiz C_{max} değerleri Grup 2 için 0,71 µg/ml, Grup3 için 0,50 µg/ml olarak gözlenmiştir. Atta ve Sharif in(33) çalışmasında 4,67±0,33 µg/ml, Anadon ve ark.(35) çalışmasında 2,40±2,83 µg/ml olarak rapor edilmiştir. Rapor edilen verilere göre çalışmamızda kullanılan hem test hem de referans preparatların C_{max} süreleri rapor edilen değerlerden daha düşük gözlenmiştir.

Sonuç olarak; kursak içi uygulanan siprofloksasin müstahzarları, ortalama serum konsantrasyonları ve $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, EAA, t_{max} , C_{max} , F olmak üzere farmakokinetik değişkenleri yönünden değerlendirildiğinde ve aynı zamanda EAA, C_{max} , t_{max} değerleri referans preparatla karşılaştırıldığında, 21942 sayılı resmi gazetede yayımlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” de (12) belirtildiği gibi F değerinin belirtilen %80-%120 aralığında olduğu, C_{max} , t_{max} değerlerinin ise belirtilen sınırın altında kaldığı gözlemlendi.

6. KAYNAKLAR

1. Kaya S, Veteriner Uygulamalı Farmakoloji (2. Cilt, 1. Baskı). Ankara, Medisan Yayınevi, 1997: 364- 373
2. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji (1. Cilt 2. Baskı), Ankara, Medisan Yayınevi, 2000: 62
3. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji Gözden Geçirme Kitabı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, 1995: 67- 68
4. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden tıbbi Farmakoloji (1. Cilt 4. Baskı). Ankara, Toraman ve Ulucan Matbaası, 1987: 475- 482
5. Bökesoy A.T, Çakıcı İ, Melli M, Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı. In: A. G Akkan, Florokinolonlar. Ankara, Gazi Kitabevi 2000: 565- 567
6. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003: 407- 416
7. Barrogry T.B. (3 ed.) Vet. Drug Therapy, Williams And Wilkins, Philadelphia, 1994: 282- 293
8. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, (10. Baskı). Ankara, Hacettepe-Taş, 2002: 288- 293

9. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M. Pharmacology(Fourth Edition). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999: 700-702
10. Hardman G.J, Limbird L.E, Molinoff P.B, Ruddon R. W, Goodman Gilman A, Goodman& Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, (9 th ed), Newyork, The McGraw- Hill Comp., 1996:1065- 1072.
11. Pumb C. Donald, Veterinary Drug Hand Book, (3 nd ed.), Ames, Iowa State Univ. Press, 1999: 137- 138
12. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete , (1994), Sayı 21942
13. Dökmeci İ. Farmakoloji Temel Kavramlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 50-52
14. Traş B, Elmas M, Biyoeşdeğerlilik Birinci Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi Bildiri Kitabı. Ankara, 25-32 ,22-24 Eylül 2005, Ankara Üniversitesi, Ankara
15. Kayaalp O,Klinik Farmakoloji Temel Esasları ve Temel Düzenlemeler. (3.Baskı). Ankara, Hacettepe TAŞ, 2005: 408-416
16. Bennet J.V, Brodie J.L, Benner E.J, Kirby W.M.M. Simplified, Accurate Method For Antibiotic Assay of Clinical Specimens App. Microbiol. 1966; 14: 170-177
17. Shumaker R.C. PKCALC: A Basic İnteractive Computer Program For Statistical and Pharmacokinetic Analysis of Data. Drug Metabolism Reviews. 1986; 17: 331-348
18. Gonzalez M.A, Uribe F, Duran Moisen S, Pichardo Fuster A, Selen A, Welling P.G, Painter B. Multiple- dose Pharmacokinetics and Safety of Ciprofloxacin in normal volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984;26: 741- 744
19. Dursano G.L, Plaisance K.I, Forrest A, Standiford H.C. Dose ranging study and constatnt infusion evaluation of ciprofloxacin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1986; 30: 440- 443
20. Tartaglione P.L, Raffalovich A.C, Poynor W.J, Espinel- İngroff A, Kerkering T.M.Pharmacokinetics and tolerance of ciprofloxacin after

- sequential increasing oral doses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986; 29: 62- 66
21. Dudley M.N, Mandler H.D, Gilbert D, Mayer K.H, Zinner S.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin. Studies in vivo and in an in vitro dynamic model. *The American Journal of Medicine* 1987;82(4A): 363-368
 22. Cuadrado A, Gascon A.R, Solinis M.A, Ramirez E, Hernandez R.M, Knie U, Pedraz J.L. Bioequivalence of two oral ciprofloxacin tablet formulation *International Journal of Clinical Pharmacology And Therapeutics* 2004;42(6): 336- 341
 23. Beovic B, Mrhar A, Karba R, Zupancic T, Grabnar I, Belic A, Marold-Gomiscek M. Influence of fever on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Int. Journal of Antimicrobial Agents* 1999; 11: 81-85
 24. Hayakawa H, Fukushima Y, Kato H, Fukumoto H, Kadota T, Yamamoto H, Kuroiwa H, Nishigaki J, Tsuji A. Metabolism and disposition of novel des-floro quinolone garenoxacin in experimental animals and interspecies scaling of pharmacokinetic parameters. *Drug Metabolism and Disposition* 2003; 31(11):1409- 1418
 25. Siefert H.M, Maruhn D, Maul W, Förster D, Ritter W. Pharmacokinetics of Ciprofloxacin. 1. communication: absorption, concentration in plasma, metabolism and Excretion after a single administration of [¹⁴C] ciprofloxacin in albino rats and rhesus Monkeys. *Arzneimittel-Forschung/ Drug Research* 1986;36: 1496- 1502
 26. Nouaille-Degorce B, Veau C, Dautrey S, Tod M, Laouari D, Carbon C, Farinotti R. Influence of renal failure on ciprofloxacin pharmacokinetics in rats. *Antimicrob Agents Chemoter* 1998;42(2):289-292
 27. Tsai T, Wu J Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the rat and its interaction with cyclosporin A: a microdialysis study. *Analytica Chimica Acta* 2001;448:195-199
 28. Barriere S.L, Kaatz G.W, Schaberg D.R, Fekety R. Altered pharmacokinetic disposition of ciprofloxacin and vancomycin after single and multiple doses in rabbits. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 1987; 31: 1075-1078

29. Nouws J.F.M, Mevius D.J, Vree T.B, Baars A.M, Laureasen J. Pharmacokinetic, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *Veterinary Quarterly* 1988; 10: 156-163
30. Sharma P.K, Ahmad A.H, Sharma L.D, Rachna Varma. Pharmacokinetics of enrofloxacin and the rate of formation of its metabolite ciprofloxacin following intravenous and intramuscular single dose administration to male buffalo calves. *The Veterinary Journal* 2003; 166: 101-104
31. Dowling P.M, Wilson R.C, Tayler J.W, Duran S.H. Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in ponies. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1995;18: 7-12
32. Yun H.I, Park S.C, Yun M.H, Hur W, Oh T.K. Ciprofloxacin in horses: antimicrobial activity, protein binding, and pharmacokinetics. In *Proceeding of 6th EAVPT Congress*, ss 28-29. Blackwell Science, Oxford.
33. Atta A.H, Sharif L. Pharmacokinetics of ciprofloxacin following intravenous and Oral administration in broiler chickens. *J. Vet. Pharmacol. Therap* 1997;20: 326-329
34. Garcia Ovando H, Gorla N, Luders C, Poloni G, Erracalde C, Prieto G, Puelles I. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1999; 22: 209-212
35. Anadon A, Martinez- Larranaga M.R, Iturbe J, Martinez M.A, Diaz M.J, Frejo M.T, Martinez M. Pharmacokinetics and residues of ciprofloxacin and its metabolites in broiler chickens. *Research in Veterinary Science* 2001; 71: 101-109
36. Munoz M.J, Lloveria P, Santos M.P, Abadia A.R, Aramanoya J.J, Bregante M.A. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in sheep after single intravenous or intramuscular administration. *Vet. Q.* 1996; 18(2): 45-8
37. Garcia Ovando H, Gorla N, Poloni G, Tirrotti N, Prieto G, Errecalde C. Intravenous pharmacokinetics of ciprofloxacin in goats. *Int. Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 15: 77-79
38. Rao G.S, Ramesh S, Ahmad A.H, Tripathi H.C, Sharma L.D, Malik J.K. Disposition kinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin following

intravenous administration of enrofloxacin in goats. *Small Ruminant Research* 2002; 44: 9-15

39. Rao G.S, Ramesh S, Ahmad A.H, Triphati H.C, Sharma L.D, Malik J.K. Effects of endotoxin- induced fever and probenecid on disposition of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravascular administration of enrofloxacin in goats. *J.Vet. Pharmacol. Therap.* 2000; 23: 365-372
40. Walker R.D, Stein G.E, Hauptman J.G, MacDonald K.H, Budsberg S.C, Rosser E.J. Serum and tissue cage fluid concentration of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1990; 51: 896-900
41. Lefebvre H.P, Schneider M, Dupouy V, Laroute V, Costes G, Delesalle L, Toutain P.L. Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1998; 21: 453-461
42. Abadia A.R, Aramanoya J.J, Munoz M.J, Pla Delfina J.M, Bregante M.A. Ciprofloxacin pharmacokinetics in dogs following oral administration. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1995; 42(8): 505-11
43. Albarellos G.A, Kreil V.E, Landoni M.F. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *J.Vet. Pharmacol. Therap.* 2004; 27: 155-162
44. Sumano L.H, Gutierrez O.L, Zamora M.A,. Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *J.Vet. Pharmacol. Therap* 2001; 24: 309-313

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep SOYER SARICA
Doğum Tarihi : 27.09.1976
Doğum Yeri : Yozgat
İlköğretim : Bahçelievler İ.Ö.O. , Çorum, 1987
Ortaöğretim : İncirli Lisesi Orta Kısım , Ankara, 1990
Lise : Ankara Lisesi, Ankara,1993
Lisans : Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Kayseri, 2001
Sürekli adres : Yavuzlar mah. Evin sok. Hilal apt. No:47/15
Kocasinan/Kayseri
Telefon : 0.352.338.1812
e-Posta : zeynepsoyer94@hotmail.com