

44856

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANATLILARDA BAZI İKİ DEĞERLİ İZ MİNERALLERİN,  
FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARIN  
AĞIZDAN BİYİYARARLANIMI ÜZERİNE ETKİLERİ

*Vet. Hek. Ayhan FİLAZİ*

*DOKTORA TEZİ*

*FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ  
ANABİLİM DALI*

44856

*DANIŞMAN  
Prof. Dr. Sezai KAYA*

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 93-30-00-13 numaralı projeye desteklenmiştir.

*1995-ANKARA*

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	
1.1. Giriş	1
1.2. Genel Bilgiler	1
1.2.1. Florokinolonlarda yapı-etki ilişkisi	4
1.2.2. Farmakokinetik özellikleri	5
1.2.3. Etki şekilleri	6
1.2.4. Etki spektrumları	7
1.2.5. Bakteriyel direnç	9
1.2.6. Florokinolonlarla diğer ilaçlar arasındaki etkileşmeler	9
1.2.7. Kullanılmaları	12
1.2.8. Zehirlilikleri	13
2. MATERYAL VE METOD	
2.1. Materyal	15
2.2. Metod	16
2.3. Standart Eğrisinin Çizilmesi	19
2.4. Farmakokinetik Hesaplamalar	19
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	27
5. TÜRKÇE ÖZET	31
6. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	33
7. KAYNAKLAR	35
8. TEŞEKKÜR	46
9. ÖZGEÇMİŞ	47

## 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

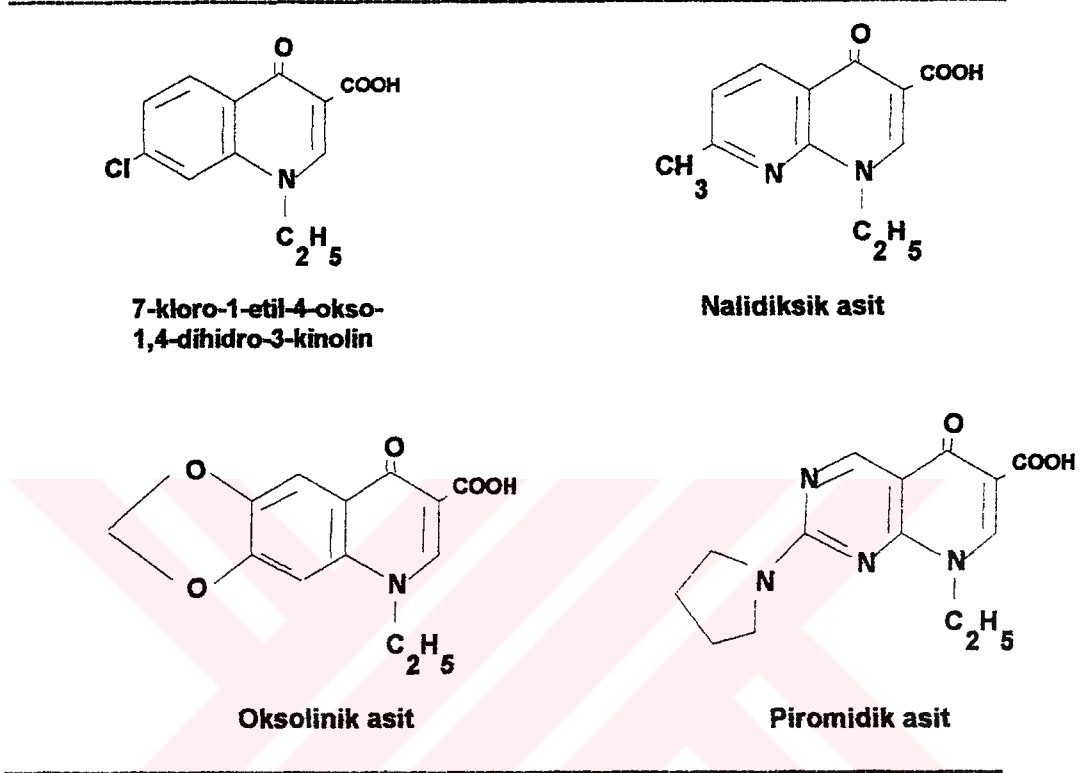
Florokinolonlar veteriner ve beşeri hekimlikte duyarlı bakterilerden ileri gelen sindirim, solunum, idrar ve üreme kanalı, karın ve pelvis içi, kemik ve eklem, yumuşak doku, göz, kulak ve deri hastalıklarının sağıtımında geniş kullanım alanı bulurlar. Türkiye' de, özellikle danofloksasin ve enrofloksasin olmak üzere, bazı florokinolonlar veteriner hekimlikte bu amaçla en fazla kullanılan antibakteriyel ilaçlar arasında bulunurlar. Bunlar kanatlılarda bilhassa mikoplazmalardan ileri gelen solunum yolları hastalıkları ve *Escherichia coli*'nin sebep olduğu sindirim sistemi ve solunum yolları hastalıklarında içme sularına katılmak suretiyle kullanılmaktadırlar. Bunun yanında, verimi artırmak ve gelişmeyi hızlandırmak amacıyla mineral-vitamin karışımlarına dayalı bir çok katkı maddesi üretilmekte ve kanatlı yemlerine katılmaktadır. Beşeri hekimlikte yapılmış çalışmalar dikkate alındığında, iz minerallerle florokinolonlar arasında aksi yönde bir etkileşmenin olduğu görülmektedir. Çok değerli mineraller florokinolonlarla kelat oluşturmak suretiyle sindirim kanalından emilmelerini azaltabilmektedir. Bundan hareketle, kanatlılara sürekli halde mineral madde içeren yem katkı maddesi verilirken, bir hastalık çıktığında, sağıtıcı veya sağlamları koruyucu amaçla kullanılacak florokinolonlar arasında hangi ölçüde bu türden bir etkileşme olabileceğinin ortaya konulması düşünülmüştür.

### 1.2. Genel Bilgiler

Bakteriyel hastalıkların sağıtımındaki ilerlemeler yeni antibakteriyel ilaçların geliştirilmesiyle mümkün olmuştur. Özellikle son yıllarda 4-kinolon grubundaki ilaçların geliştirilmesinde dikkate değer ilerlemeler sağlanmıştır. Başlangıçta, idrar yolları antiseptiği olarak sayılan bu ilaçların bazı analogları, klinik etki ile birleştirilmiş yüksek in vitro etkinlik göstermişlerdir (44).

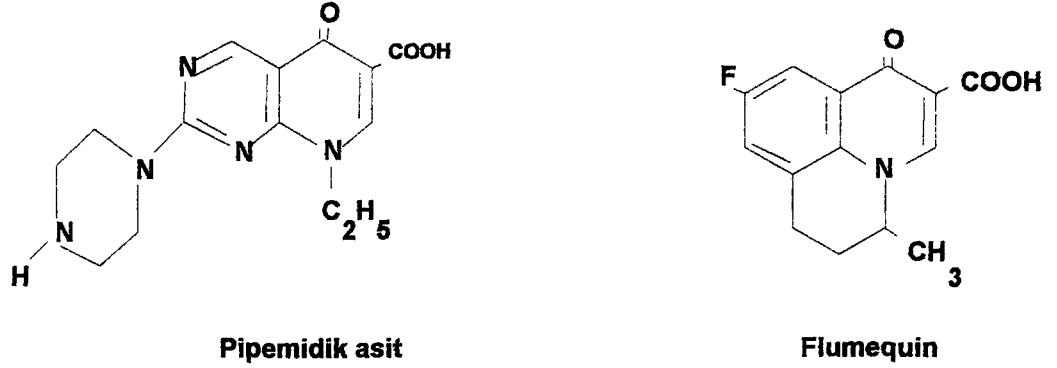
1946 yılında klorokuin'in, 3-kloroanilin ve etoksümetilenmalonik asit esterinden hareketle, sentezi esnasında ara ürün olarak meydana gelen 7-kloro-3-karboksi kinolonun 1'inci konumundan alkilasyonu ile elde edilen 7-kloro-1-etil-4-okso-1,4-dihidro-3-kinolin karboksilik asitin antibakteriyel etki gösterdiği tesbit edilmiştir. 1946 yılından beri bilinçsiz olarak kullanıldığı ortaya çıkan DNA jiraz etkinliğini engelleyen maddelerin üzerindeki ilk ciddi çalışmalar 1960'lı yıllarda gerçekleştirilmiştir. Bu gruptan 1962 yılında kullanıma sunulan ilk bileşik 1,8-

naftiridin türevi olan nalidiksik asittir (72). Bunu oksolinik asit, sinoksasin, miloksasin ve piromidik asit izlemiştir (Şekil 1.1).



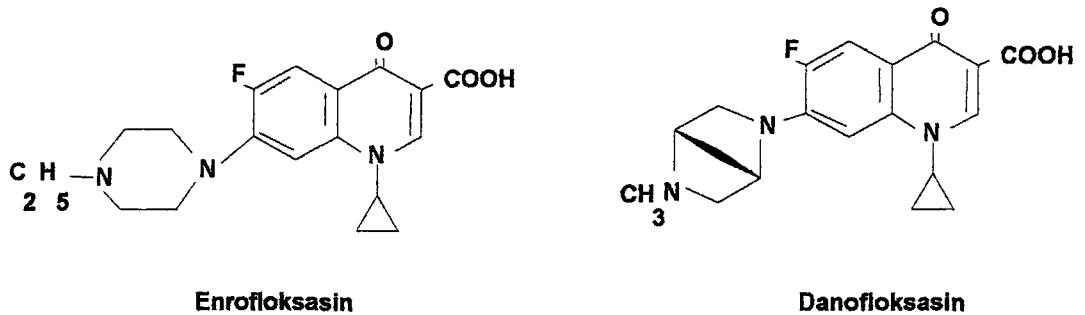
Şekil 1.1. Birinci nesil kinolonların kimyasal yapıları.

Ancak, birinci nesil kinolonlar, farmakokinetik özelliklerinin iyi olmaması, antibakteriyel etkinliklerinin zayıflığı, yüksek sıklıkta istenmeyen etkiler oluşturmaları ve bakteriler arasında kendilerine karşı hızlı direnç oluşumu nedeniyle, yalnızca *E. coli*'den kaynaklanan böbrek infeksiyonlarında sınırlı bir kullanım alanı bulmuşlardır (21, 27, 29, 47, 51). 1970'lerin başlarında *E. coli*, *Salmonella*, *Pastörella* ve *Psödomonas* grubu bakterileri kapsayan etki spektruma sahip ikinci nesil kinolonlar bulunmuştur. Pipemidik asit *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı kullanılan ilk kinolon olmuştur. Bundan başka, rosoksazin ve flumekuın bu grubun ilk temsilcileri sayılırlar (Şekil 1.2) (5, 21, 22, 39, 40, 101).



Şekil 1.2. İkinci nesil kinolonların kimyasal yapıları.

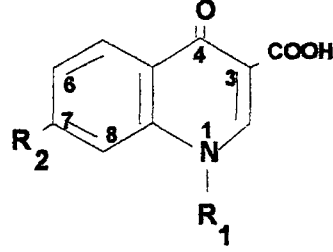
İkinci nesil kinolonların da Gram (+) bakterilere karşı etkisiz olması ve dirençli bakteri suşlarının hızla ortaya çıkması sebebiyle, yapılan yeni araştırmalar neticesinde 1970'lerin sonlarında üçüncü nesil kinolonlar (florokinolonlar) geliştirilmiştir. İlk florlanmış kinolon olan flumequin 3'üncü neslin kaynağını teşkil eder. Florokinolonlardan bazıları, Gram (-) bakteriler yanında, Gram (+) bakteriler ve mikoplazmalara karşı da etkinlik gösterirler (5, 21). Vücuttan atılma yarı ömürlerinin uzun ve serum yoğunluklarının yüksek olmaları gibi farmakokinetik özellikleri ile tanınırlar (44). İyi bir sistemik biyoyararlanıma sahip bu ilaçlar arasında norfloksasin, enoksasin, siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, enrofloksasin, difloksasin, tosufloksasin, fleroksasin, danofloksasin, lomefloksasin, marbofloksasin gibi ilaçlar bulunur (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Üçüncü nesil kinolonlardan bazılarının kimyasal yapıları.

### 1.2.1. Florokinolonlarda yapı-etki ilişkisi

Kinolonların kimyasal yapıları sabit olmayıp bileşiğe göre önemli değişiklikler gösterir. Temel yapı olarak 3-karboksil-4-kinolon çekirdeğini içerirler (Şekil 1.4).



Kinolon çekirdeği

Şekil 1.4. Kinolon çekirdeğinin kimyasal yapısı.

Son 25 yılda, 4-kinolon yapısına benzer çok sayıda bileşik elde edilmiştir. Nalidiksik asit ve sinoksasin gibi ilk kinolonlar, yapılarındaki kinolon çekirdeğine azot atomu ilavesiyle, köken aldıkları bileşiklerden farklılık gösterirler. Daha sonra sentezlenen ilaçlar kinolon çekirdeğinden türetilmiş olup, azot içermeyen halkalarında halojen atomuna sahiptirler. Bunların etki spektrumunu genişletmek için de azotsuz halkanın 7 numaralı konumuna ek halka yapısı ilave edilmiştir (7, 22, 68).

Kinolon çekirdeğindeki 1, 3 ve 4 durumlarına bağlanan yapılar bileşiklerin etkinliğini, 6, 7 ve 8'e bağlananlar ise etki genişliğini değiştirir ve genellikle her iki özellikle de artışa neden olurlar. Diğer yandan, C-7'ye bağlanan grup, bileşiklerin etki gücünü artırır, biyolojik zarları kolay geçmesini sağlar ve merkezi sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkileri azaltır. N-1 ve C-8 arasındaki halkada oksijen atomunun bulunması (okzasin halka) etki spektrumunun Gram (+) bakteriler ve anerobik olanları da kapsayacak şekilde genişlemesine yol açar. Keza, C-6'da flor atomunun bulunması etki spektrumunun daha da genişlemesiyle sonuçlanır. N-1'e bağlanan gruplar, değişik etkilere sebep olmakla beraber, genellikle bileşiklerin etki güçlerinin artmasına yol açar (87).

### 1.2.2. Farmakokinetik özellikleri

Florokinolonlar ağızdan ve parenteral olarak kullanılırlar. Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından genellikle iyi emilirler (14, 15, 16); bu yolla biyoyararlanımları %30-100 arasında [norfloksasin'de %30-40, siprofloksasin'de %60-70 (63, 82), ofloksasin'de %95-100 (3), danofloksasin ve enrofloksasin'de %100'e yakın (52) ve diğerlerinde %80-100] değişir. Verilmelerini takiben 1.4-3 saat içinde plazmada pik yoğunluğa ulaşırlar; emilmesi en hızlı olan pefloksasin (1.4 saat) ve ofloksasin (1.95 saat), en yavaş olanı ise enoksasin'dir (3 saat). Tok karna verilmeleri pik plazma yoğunlukları, eğrinin altındaki alan ve atılma yarı ömürlerini pek değiştirmez; ama emilme hızlarını biraz azaltır (63, 82).

Florokinolonlar plazma proteinlerine %14-60 oranında bağlanırlar. Örneğin, siprofloksasin %40, enoksasin %51.2±10.6, norfloksasin %14, rufloksasin %60 (83) ve danofloksasin %49 (30) oranında bağlanır. Dağılım hacimleri toplam vücut suyu miktarını geçer (0.93-3.5 L/kg); örneğin, siprofloksasin'de 2.5-3.5 L/kg, enoksasin'de 2.5-3 L/kg, pefloksasin'de 1.1-1.7 L/kg, ofloksasin'de 1.2-1.4 L/kg (82) ve enrofloksasin'de ise 0.93 L/kg'dır (19). İlaç yoğunluğu idrar, böbrek ve prostat dokusunda çok yüksek, buna karşılık prostat sıvısında düşüktür. Dışkıdaki yoğunlukları oldukça yüksektir, bu durum *Enterobacteriaceae* türü bakterilerde önemli bir azalmaya neden olur. Tükrük ve bronş salgılarındaki pik ilaç yoğunluğu serumdakinden düşük, ancak akciğer dokusundaki yoğunlukları serumdakinden fazladır (17, 63, 92). Akciğer dokusundaki yoğunlukları/plazmadaki yoğunlukları oranı 1.5 ile 3.5 arasında (sadece danofloksasin 5 katı) değişir. Bu oran siprofloksasin'de 2.3, pefloksasin'de 2.8, enrofloksasin'de 1.5, enoksasin ve ofloksasin'de 3.5'tur. Bronş mukozasında bu oran danofloksasin'de 3 katıyken, diğer florokinolonlarda 1 ile 3 arasında değişir (siprofloksasin ve fleroksasin'de 1.6) (8, 30). Beyin ve omurilik sıvısına geçebilme yetenekleri, pefloksasin (serumdakinin %40'ı) ve ofloksasin (serumdakinin %90'ı) hariç düşüktür. Kinolonlar daha çok makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerde yoğunlaşmışlardır (41, 63).

İlaçların biyolojik yarı ömürleri insan ve evcil hayvanlarda 2-14 saat arasında değişir; bu süre norfloksasin'de 3 saat (96), siprofloksasin'de 4-5 saat (54), pefloksasin'de 8-14 saat (87), enrofloksasin'de 2-6 saat (77), danofloksasin'de 2.5-6 saat (71), temafloksasin'de 8 saat (23), ofloksasin'de ise 7 saattir (3). Domuzlarda yapılan bir çalışmada marbofloksasin'in atılma yarı ömrünün sağılan hayvanlarda (5.74 saat), gebe hayvanlardan daha kısa (10.09 saat) olması nedeniyle, laktasyon durumunun florokinolonların farmakokinetiği üzerine önemli bir etkisi olduğu görülmüştür (69). Doku ve organlarda birikme eğilimleri yoktur (77). Bir çok florokinolonun biyotransformasyonu başlıca C-7 konumundaki piperazinil halkada

gerçekleşir. Bunlar değişik oranlarda biyotransformasyona uğrarlar. Şöyle ki, pefloksasin, difloksasin ve rufloksasin %85'ten fazla, siprofloksasin ve enoksasin %25-40, norfloksasin ve fleroksasin %20'den az, ofloksasin ve lomefloksasin ise %10'dan daha az oranlarda metabolize edilirler (63). İlaçlar C-3'teki COOH grubu üzerinde glukuronik asitle birleşme ve C-7'de veya piperazin halkada çeşitli tepkimelere maruz kalır. Piperazin halkasında en az 8 tip tepkime olduğu bilinmektedir; bunların çoğu 4'-N'de demetillenme (aminofloksasin, fleroksasin, ofloksasin, pefloksasin), 4'-N-oksit şekillenmesi (pefloksasin, fleroksasin, ofloksasin, aminofloksasin), okso türevi oluşması (enoksasin, siprofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, lomefloksasin) ve halkanın açılmasıyla 7-etilendiamin türevlerinin şekillenmesi (siprofloksasin, norfloksasin, lomefloksasin) halindedir. Her florokinolon bileşiğinin 2-6 arasında metaboliti oluşur ve bunlardan bazılarının ana bileşik gibi bakteriler üzerinde etkinliği vardır (87).

Kinolonlar vücudu başlıca safra ve idrarla terkederler; yeni bileşikler genellikle safrayla atılır ve safrayla sindirim kanalına gelen ilaçların bir kısmı buradan geri emilir. İlaçlar böbreklerden başlıca etkin tubüler salgılanma ile atılırlar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle böbreklerden atılan ilaçların (ofloksasin gibi) biyolojik yarı ömrü uzar (79). Aynı şekilde, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda da çoğunlukla karaciğerde metabolize olan ilaçların (pefloksasin gibi) yarı ömürleri uzar (32).

### 1.2.3. Etki şekilleri

Florokinolonlar, DNA'nın sentezi ve onarımı için gerekli bir enzim olan bakteriyel *DNA-jirazin (topoizomeraz II)* A alt biriminin etkinliğini engelleyerek, DNA'nın sentezi ve kalıbının çıkarılmasını önlerler. İlaçların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemez ve uzayarak ölürler (97). Bakteriyel *DNA jiraz*, 2 A ve 2 B alt birimlerinden oluşmuş tetramer bir yapıya sahiptir. Bu alt bölümlerden özellikle A alt birimi, antibakteriyel ilaçlar için hedef proteindir. Her iki alt birim de bu enzimin etkisini tamamlaması için gereklidir. A alt birimi *DNA jirazin* parçalarının yeniden birleşmesi ve ayrılması için önemlidir. Bu etki florokinolon grubu antibakteriyel ilaçlar tarafından seçkin bir şekilde önlenir (27, 80).

Günümüze değin yapılan çalışmalarda memeli topoizomerazlarının bu ilaçlara karşı oldukça dirençli oldukları anlaşılmıştır. Çünkü, memeli hücreleri, bakteriyel *DNA jiraz* benzeri bir enzime sahip olmalarına rağmen, bunların süpersarmal etkileri yoktur ve bu nedenle florokinolonlar tarafından etkilenmezler (20, 27).



Florokinolonların bakterileri öldürücü etkileri ortamdaki ilaç yoğunluğuna bağımlılık gösterir; etkinlikleri 90 mg/ml'ye kadar artarken bundan sonra zayıflar. Bunun muhtemel sebebi yüksek düzeydeki ilaç yoğunluklarında RNA sentezinin engellenmesidir; olay DNA sentezinin durmasıyla sonuçlanır. Zira, yukarıda değinildiği gibi, *DNA jirazin* etkinliğinin engellenmesiyle birlikte, DNA sentezinin devam etmesi bakterilerin parçalanması veya yıkımlanmaları için gereklidir (63). Bu ilaçların etkinlikleri ortamın pH'sına da bağımlılık gösterir; piperazin grubu bulunan bileşiklerde, pH 7'de bu durum daha belirgindir ve pH azaldıkça etki güçleri de zayıflar (27, 63, 87). Örneğin, norfloksasin'in *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en küçük etkin yoğunlukları (EKEY) pH 6.5, 7.2 ve 8.0'de sırasıyla 1.8, 0.7 ve 0.5 µg/ml'dir (27).

#### 1.2.4. Etki spektrumları

Florokinolonlar bakterileri öldürerek etki eden geniş spektrumlu ilaçlardır. *E. coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Maroxella*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus* gibi Gram (-) basiller; metisiline ve gentamisine dirençli olanlar da dahil *Stafilokoklar*, penisiline dirençli olanlar da dahil *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Corynebacteriumlar* ve *Vibrio cholerae*, Grup A, B ve D *Streptokoklar*, *Mikoplazma* ve *Chlamydia* türleri duyarlılık gösteren başlıca bakterilerdir. Bu bakterilerin çoğunda EKEY<sub>90</sub> 1 µg/ml veya daha düşüktür (27, 34, 60, 70, 76, 87); sağıtım dozlarında verildiklerinde, bunun çok üzerinde plazma ilaç yoğunluğu sağırlarlar (Tablo 1.1). Florokinolonlar, üreme veya gelişmeleri için ortamda oksijen bulunmasına gerek duymayan anerobik koklar, *Clostridia* ve *Bacteroides* türlerine karşı etkisizdir (9, 24, 33, 46, 50, 59, 78, 85, 87, 98).

Tablo 1.1. Bazı florokinolon türevi antibiyotiklerin EKEY<sub>90</sub> değerleri (µg/ml).

Bakteri türleri	Norfloksasin	Siprofloksasin	Ofloksasin	Enrofloksasin	Danofloksasin
<i>Bacteroides</i> türleri	>64	64	32	1.6*	-
<i>Citrobacter diversus</i>	0.06	<0.03	0.06	0.25*	-
<i>Campylobacter</i> türleri	1.0	0.5	1.0	0.25*	-
<i>Clostridium</i> türleri	>64	8.0	16	0.5*	-
<i>Escherichia coli</i>	0.12	<0.03	0.12	0.06*	0.06*
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.06	0.03	0.03	0.02*	-
<i>H. somnus</i>	0.125	0.015	-	0.015	0.06
<i>H. parasuis</i>	0.03	<0.001	-	<0.001	-
<i>Actinobasillus suis</i>	0.03	<0.001	-	0.015	-
<i>Act. pleuropneumoniae</i>	0.03	0.007	-	0.015	0.02*
<i>Actinomyces pyogenes</i>	8.0	1.0	-	1.0	-
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	0.5	0.06	-	0.125	-
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0.125	0.03	-	0.06	-
<i>Lysteria monocytogenes</i>	8.0	2.0	-	1.75*	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12	0.8	1.6	0.25*	0.1*
<i>Klebsiella</i> türleri	0.5	0.12	0.25	0.06*	-
<i>Proteus mirabilis</i>	0.06	0.03	0.12	0.25*	-
<i>Pasteuralla haemolytica</i>	0.06	0.07	-	0.03	0.06
<i>P. multocida</i>	0.13	0.02	-	0.015	0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.0	1.0	4.0	0.75*	-
<i>Salmonella</i> türleri	0.06	0.03	0.5	0.03*	0.08*
<i>Serratia marcescens</i>	1.0	0.25	0.5	0.12*	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.0	0.5	0.5	0.12*	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>16	4.0	4.0	0.75*	-
<i>Str. agalactia</i>	4.0	1.0	2.0	0.75*	-
<i>Str. pneumoniae</i>	16	2.0	2.0	0.75*	-
<i>Str. equi</i>	8.0	1.0	-	1.0	-
<i>Str. suis</i>	8.0	1.0	-	1.0	-
<i>Str. zooepidemicus</i>	8.0	1.0	-	1.0	-
<i>Rhodococcus equi</i>	4.0	1.0	-	1.0	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0.25	0.12	0.12	0.01*	-
<i>Vibrio</i> türleri	0.01	0.008	0.008	0.2*	-

\*EKEY<sub>50</sub> değerleri verilmiştir

### 1.2.5. Bakteriyel direnç

Florokinolonlar henüz çok yeni bileşikler olması sebebiyle, bu konuyu değerlendirmek oldukça zordur. Ama, bazı bakterilerde kromozom aracılı ve gayet yavaş bir şekilde dirençli suşlar ortaya çıktığı anlaşılmıştır (63). Bakteriler arasında florokinolonlara karşı direncin artması, tıp ve veteriner hekimlikte bu ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla paralellik gösterir. Yapılan bir araştırmada (26) enrofloksasin'in kanatlı endüstrisinde geniş bir şekilde kullanılması nedeniyle, bu tür dirençlilik olgularının ortaya çıktığı ve özellikle dirençli *Campylobacter* türlerinin tavuklardan insanlara geçtiği gözlenmiştir. Eski tip kinolonlarda dirençlilik hızlı ve plazmidler aracılığıyla da olabilmektedir (38). Birinci ve ikinci nesil kinolonlar arasında çapraz direnç görülmemiştir; ama, birinci nesil kinolona dirençli bir suşun EKEY'ları beklenenden daha yüksek olabilmektedir. Bununla beraber, çapraz direnç piperazin grubu taşıyan bütün florokinolonlar arasında meydana gelebilir. Ancak, bu, düşük sıklıktadır ve mutasyon oranı da küçüktür (12, 35, 63, 81).

Dirençliliğin oluşmasında genelde şu mekanizmalar rol oynar; hedef enzim *DNA jiraz*'daki mutasyon, belki onu kinolonun etkisine daha az duyarlı yapar ve bakterinin dış zarından ilaç geçişi belli ölçüde engellenebilir veya bakteriler ilacı parçalayan bir enzim sentezleyip salgılayabilirler (2, 68).

İnfeksiyon bölgesindeki florokinolonların etkili yoğunluğu EKEY'tan daha yüksek ise böyle koşullarda dirençlilik ciddi bir sorun yaratmaz. Örneğin, bu ilaçlar idrarda yüksek yoğunluklarda biriktiklerinden, basit idrar yolları hastalıklarının sağıtımı kolayca sağlanabilir; ancak, yine de sistemik infeksiyonların sağıtımında kullanıldıklarında bakteriyel direnç gelişebilir (10).

Dirençlilik, florokinolonlarla sinerjistik etki gösteren ilaçların birlikte kullanılmasıyla azaltılabilir; aminoglikozidler, fosfomisin (stafilokoklara karşı),  $\beta$ -laktamlar ve diğer *DNA jiraz* etkinliğini engelleyen maddeler (koumermisin, novobiosin) bu türden etkileşmelerin başlıca örnekleridir (63).

### 1.2.6. Florokinolonlarla diğer ilaçlar arasındaki etkileşmeler

Yaygın bir şekilde kullanılmaya başlayan florokinolonlarla bazı ilaçlar arasında farmasötik, farmakodinamik ve farmakokinetik nitelikte bazı etkileşmeler olduğu ortaya konmuştur.

Farmasötik yönden florokinolonların (pefloksasin ve siprofloksasin) uygulama setinde flukloksasilin ve amoksisilin gibi penisilinler ve klindamisinle bir araya getirildiklerinde hızla çökelti oluşturdukları bildirilmiştir. Bu olayın

mekanizması, henüz tam anlaşılammakla beraber, florokinolonlarla penisilinler arasında kimyasal bir birleşmeyle ilgili olduğu sanılmaktadır. Gentamisin, tobramisin, metronidazol ve sefotaksimle florokinolonlar arasında fiziksel veya kimyasal bir geçimsizlik bulunmamaktadır (45).

Enoksasin ve siprofloksasin doza bağımlı olarak antipirin'in klirensini engelleyebilir. İnsanlarda siprofloksasin 7 gün boyunca, günde 2 defa, ağızdan, 125 mg dozunda verildiğinde, antipirin'in farmakokinetiği üzerine sınırlı bir etki yapar; yarı ömrünü 9.1'den 11.4 saate ve eğrinin altındaki alanını 327 mg saat/L'den 407 mg saat/L'ye artırır. Daha yüksek dozlarda ise, örneğin 8-10 gün boyunca günde 2 defa 500 mg verildiğinde, antipirin'in yarı ömrünü 14.9 saate ve eğrinin altındaki alanı 523 mg saat/L'ye çıkarabilir. Enoksasin ise antipirin'in klirensinde % 50 oranında bir azalma yaparken, ofloksasin'in böyle bir etkisi görülmemektedir (58).

Enoksasin, siprofloksasin, pefloksasin ve norfloksasin'in teofillin ve kafein gibi metil ksantin türevlerinin metabolizmasını engellediği bildirilmiştir. Bu etkileşme, florokinolonların dozu yanında, doğrudan oksidasyonu baskılamamasına rağmen, okso-metabolitlere bağlıdır. Ofloksasin, lomefloksasin, fleroksasin ve temafloksasin gibi yeni florokinolonlar uygulandıkları yerden iyi emilirler; ama, okso-metabolit meydana getirmezler. Bu nedenle de, bu ilaçlar kafein ve teofillinin atılmasını fazla etkilemezler (23, 67, 84, 100).

Karaciğerde Sitokrom P-450 sisteminin Dönem 1 metabolik tepkimelerinin engelleyicisi olarak bilinen simetidin, karaciğerde önemli ölçüde biyotransformasyona uğrayan pefloksasinle beraber kullanıldığında, bu bileşiğin karaciğerden atılmasını %24 oranında düşürür. Atılma yarı ömrü, simetidinle beraber kullanıldığında, 7 saatten 9 saate çıkar. Simetidin, aynı zamanda, enoksasin, temafloksasin ve ofloksasin'in de böbreklerden atılmasını %15-20 azaltır, atılma yarı ömürlerini %30 oranında uzatır (84).

H<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan ranitidin fleroksasin, lomefloksasin, siprofloksasin veya ofloksasin'in farmakokinetiğini etkilemez. Ranitidin, ağızdan enoksasin alınmadan 2 saat önce verildiğinde, bu ilacın atılma yarı ömrünü değiştirmezken, eğrinin altında kalan alanı 14.5 mg saat/L'den 8.6 mg saat/L'ye düşürür. Ancak, ranitidin'in damar içi yolla verilen enoksasin'in farmakokinetiği üzerine bir etkisi yoktur (45).

Florokinolonlar siklosporin alan hastalara verildiğinde, bu hastalarda dönüşümlü bir böbrek yetmezliğine sebep olurlar. Florokinolonların öncelikli olarak böbrek yetmezliğine neden olmalarına rağmen, bunun muhtemel bir farmakolojik etkileşmeyle olabileceği düşünülmüştür. Siklosporin, Sitokrom P-450 aracılığında biyotransformasyona uğradığı halde, siprofloksasin ve norfloksasin gibi

florokinolonlar tarafından siklosporin metabolizmasının engellendiği öne sürülmüştür (88).

GABA'nın kendi reseptörlerine bağlanma yeteneğini azaltan ilaçlar merkezi sinir sisteminin uyarılabilirliğini artırır ve böylece konvulziyonlara neden olurlar. Florokinolonlar post sinaptik reseptörlere GABA'nın bağlanmasını, yoğunluğa bağlı olarak, yarışmalı bir şekilde engellerler. Bu ilaçlar sinir uçlarında GABA salıverilmesini de azaltabilirler. Yağda az çözünen florokinolonlar, GABA reseptörlerine yüksek bir ilgi gösterirler; ama, yine de genel olarak merkezi sinir sistemine düşük düzeylerde girerler. Son araştırmalar (91), bazı steroid yapıda olmayan ağrı kesici ilaçlar ve metabolitlerinin GABA reseptörlerine bağlanmasının florokinolonlar tarafından büyük ölçüde engellendiğini göstermiştir. Çok karmaşık olan bu etkileşim muhtemelen diğer nörotransmitterleri de içine alır. Deneysel çalışmalar, steroid yapıda olmayan ağrı kesici ilaçlarla birlikte florokinolonların (enoksasin, lomefloksasin ve siprofloksasin gibi) kullanılmasının farelerde konvulziyonlara neden olabileceğini göstermiştir. Bu etki temafloksasin ve ofloksasinle görülmemiştir.

Florokinolonların bazılarının böbreklerden atılması etkin tubuler salgılanma ile olur. Tubuler salgılanmayı önleyen probenesid, bu ilaçların böbreklerden atılmasını azaltır. Probenesid siprofloksasin, enoksasin ve norfloksasin'in böbreklerden atılmasını %50 oranında azaltır; ama, toplam klirenslerinde önemli bir değişiklik yapmaz. Sistemik siprofloksasin yoğunluğunda %50 artış yapar ve ilacın yarı ömrünü uzatır (84).

Varfarinin florokinolonlarla etkileşmesinden dolayı protrombin zamanı uzar; ancak, bu etkileşimin tam mekanizması bilinmemektedir (89).

Deneysel ve klinik araştırmalar, florokinolonlar ile alüminyum, mağnezyum, kalsiyum, demir ve çinko gibi çok değerli metal katyonlar arasında farmakokinetik nitelikte bir etkileşimin olduğunu göstermektedir. Bu etkileşimin mekanizması metal iyonları ile florokinolonların 4-keto oksijeni ve 3-karboksil grupları arasında kelasyon oluşturmalarıdır (73). Florokinolonların antasid, sukralfat, demir-III-sülfat ve çinko içeren mineral vitamin karışımlarıyla beraber ağızdan kullanıldıklarında mide-barsak kanalından emilmeleri azalır (55). Bu sebeple, ne zaman verilirse verilsin, florokinolonlar ve çok değerli metal katyonların beraber kullanılmaları halinde sağıtımdan istenen ölçüde sonuç alınamayacağı unutulmamalıdır (56). Norfloksasin ile alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerle yapılan bir çalışmada (64), norfloksasin'in biyoyararlanımının önemli derecelerde azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada antasidler, norfloksasin'den 2 saat sonra verildiğinde, antibiyotik, plazma pik yoğunluğuna 1-1.5 saatte ulaştığı ve biyoyararlanımın çok az etkilendiği ifade edilmiştir. Dolayısıyla, alüminyum ve magnezyum tuzları içeren antasidlerle kalsiyum

karbonatın, norfloksasin alan hastalara verilmemesi gerekmektedir. Yine, siprofloksasin ve fosfat bağlayıcı alüminyumlu antasidlerle yapılan bir çalışmada (36), siprofloksasin'in mideden emiliminin bu maddeler tarafından engellendiği görülmüştür. Bununla ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada (48), siprofloksasinle demir sülfat, demir glukonat ve demir, magnezyum, çinko, kalsiyum, bakır ve mangan içeren bir tablet (Centrum Forte tablet) kullanılmış ve sonuçta siprofloksasinle demirin mide-barsak kanalında bir demir-siprofloksasin kompleksi oluşturarak yeterince emilmediği anlaşılmıştır.

Florokinolonlarla diğer antibakteriyel ilaçlar arasında, florokinolonlara bakterilerde kromozomal direncin ortaya çıkmasını önlemek, additif veya sinerjistik etki yapmak ve etki spektrumunu genişletmek amaçlarıyla birlikte kullanılma çalışmaları denenmiştir (61).

Koumermisin ve novobiosin, *DNA jiraz*'ın B alt birimini engeller; böylece, A alt birimi engelleyen florokinolonlara tamamlayıcı bir tarzda etki ederler (63).

Aminoglikozidler,  $\beta$ -laktamlar, imidazoller, makrolidler ve klindamisinle florokinolonların birlikte kullanılması *Enterobacteriaceae* ve Gram (+) bakterilere karşı sıklıkla sinerjizma gösterir. Bu birlikte kullanılmalar nadiren antagonizma gösterirler. *Staphylococcus aureus*'a karşı in vitro olarak denenilen florokinolonlarla rifampin'in birlikte kullanılması hem sinerjizma hem de antagonizma gösterebilmektedir. Florokinolonların Psödomonaslara etkili bir penisilin türevi veya imipenemle birlikte kullanılması *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı in vitro ortamda izolatların %20-50'sine karşı sinerjizma gösterebilir; aynı şekilde birlikte kullanılma in vivo olarak aynı mikroorganizmayla infekte olmuş hayvanlarda kullanıldığında, sinerjizma görülmüştür. Halbuki, florokinolonlarla aminoglikozidlerin birlikte kullanılması *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı nadiren sinerjistik etki oluşturur. Klindamisin, anerobik bakterilere etkili penisilin türevleri, sefalosporinler veya imidazollerin florokinolonlarla *Bacteroides fragilis* gibi anerobik bakterilere karşı birlikte kullanılmaları ara sıra sinerjistik ama genellikle aldırmaçlık tipinde etkileşme gösterirler. Siprofloksasinle ofloksasin, tuberkuloz ilaçlarıyla birlikte kullanıldıklarında *Mycobacterium tuberculosis* ve atipik mikobakterilere karşı etkinlik gösterirler (62).

### 1.2.7. Kullanılmaları

Florokinolonlar duyarlı bakterilerden ileri gelen sindirim ve solunum sistemi, idrar ve üreme kanalı, karn ve pelvis içi, kemik ve eklem, yumuşak doku, göz, kulak ve deri hastalıklarının sağıtımında geniş uygulama alanı bulurlar. İlaçların büyük kısmı beşeri hekimlikte kullanılır; bunlardan sadece norfloksasin (Topquin),

siprofloksasin (**Siproksin**), enrofloksasin (**Baytril**), danofloksasin (**Advocin**) ve 2'nci nesil bir kinolon olan flumequin (**Imequil, Fludif**) ülkemizde veteriner sağtıma sokulmuş ve pazarlanmıştır. Norfloksasin tavuklarda suya 175 mg/L, hindilerde 275 mg/L miktarında katılarak 3-5 gün süreyle uygulanır. Siprofloksasin büyük hayvanlarda içme suyu veya süte katılarak ağızdan verilir. Günlük dozu 5 mg/kg'dır; ikiye bölünerek 12 saat arayla verilmesi tavsiye edilir ve 3-5 günlük uygulama yeterlidir. Enrofloksasin'in ağızdan kullanıma uygun çözeltileri suya katılarak ağızdan ve injektabl çözeltileri de deri altı, kas içi ve damar içi (koyunda bu yol tercih edilmez) olarak uygulanır. Kanatlılarda 10 mg/kg dozda hesaplanıp suya, gevişenlerde 2.5 mg/kg dozda hesaplanıp süt veya suya katılarak 3-5 gün süreyle verilir. İnjektabl çözeltilerinin dozu 2.5 mg/kg ve sağıtım süresi de 3-5 gündür. Danofloksasinin injektabl çözeltisi kas içi ve deri altı yolla 1.25 mg/kg dozda kullanılır. İlacın günde bir sefer injekte edilmesi yeterlidir. Kanatlılara toz şeklindeki ilaç 5 mg/kg dozunda suya katılarak verilir. Flumequin buzağı, kuzu ve oğlaklara 60-75 mg/kg dozlarda, günde 2 kez, 5-7 gün süreyle yeme veya suya katılarak, kanatlı hayvanlara ise 12 mg/kg dozda 3-5 gün süreyle suya katılarak kullanılır (86).

#### 1.2.8. Zehirlilikleri

Ağızdan verilmelerini takiben florokinolonlar sindirim kanalını irkiltmeleri sonucu bulantı, kusma ve sancıya yol açabilirler. Kıkırdak dokunun gelişmesini ve böylece eklemeleri bozabilirler; bu sebeple, gelişmesini tamamlamamış hayvanlarda kullanılmaları tavsiye edilmez (87). Örneğin enrofloksasin 8 aylıktan daha küçük köpeklere kesinlikle verilmemelidir (74). Böbrek yetmezliği olanlarda ve özellikle glomerullardan süzülme hızının 30 ml/dk'nın altına düştüğü durumlarda (normalde 125 ml/dk'dır), pefloksasin dışındakilerde doz ve doz aralığı ayarlanmalıdır. Keza, karaciğer yetmezliği olanlarda da siprofloksasin ve pefloksasin aynı işleme tabi tutulmalıdır (87). Florokinolonlar merkezi sinir sisteminde ve uygulandıkları yerdeki deride allerjik tepkimelere de neden olabilirler. Ancak, nadiren görülen bu yan etkiler hafif seyreder ve kendi kendine sona erer (11).

Papağanlara 10 gün süreyle ağızdan 30 mg/kg enrofloksasin verilmesi sonucunda önemli bir biyokimyasal değişiklik görülmez, bununla beraber aşırı susama ve dışkılamada artış oluşabilir. Ancak, ilaç verilmesi sona erince bu değişiklikler derhal normale döner (28). Bunun tersi olarak, tavuk ve hindilerde yapılan bir çalışmada (18), 3 gün süreyle 100 ppm miktarında suya katılarak enrofloksasin verilmesi durumlarında, damızlık tavuk ve hindilerde su tüketimi, yumurtlama, dölleme veya yumurtadan civciv çıkma oranında bir değişiklik

olmamıştır. Bundan başka, gerek enrofloksasinin (4) ve gerekse levafloksasinin (99) teratojenik veya mutajenik bir etkisi görülmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise (95), siprofloksasinin erkeklerdeki testosteron ve kortizol yoğunluğu üzerine herhangi bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır .





## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

#### 2.1.1. Biyolojik materyal

Çalışmada Bolar Tavukçuluk Gıda San. Tic. A.Ş.'den sağlanan 180 adet Hisex white ırkı 12-14 haftalık yarka kullanılmıştır. Bu hayvanlara ilaç ve mineral madde verildikten sonra toplanan kanların serumları ayrılarak biyolojik materyal oluşturulmuştur.

#### 2.1.2. Kimyasal materyal

Enrofloksasin teknik standartı ve Baytril %10'luk ağızdan kullanıma uygun çözeltisi (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.); Danofloksasin teknik standartı ve Advocin Soluble Powder (Pfizer İlaçları A.Ş.); Kalsiyum karbonat (Merck-2069); Mangan klorür (Merck-5927); Bakır klorür (Merck-2733) ve Çinko klorür (Merck-8813) kullanıldı.

#### 2.1.3. Agarlar

Antibiotic assay medium-1 (Seed agar) (Himedia-M003); Antibiotic assay medium-2 (Base agar) (Himedia-M005) ve Mueller-Hinton broth (Himedia-M391) kullanıldı.

#### 2.1.4. Bakteri kültürü

Escherichia coli ATCC 25922; Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü kültür koleksiyonundan sağlandı.

#### 2.1.5. Aletler

Otoklav (Medexport); Etüv (Dedeoğlu); Santrifüj cihazı (Sigma 202-MK); Dipfriz (Bosch).

### 2.1.6. Malzemeler

Eppendorf tüpleri (2 ml'lik); Enjektörler (1 ml'lik); Kumpas; Enjektör iğneleri (0.7x32 mm ebatlarında); Petri kutuları (15 cm çapında); Deney tüpleri (16x160 mm ebatlarında); Erlenmayer (1 L'lik); Öze; Pipet ve Mezür (değişik ebatlarda).

### 2.2. Metot

Çalışmada kullanılan Advocin Soluble Powder ile Baytril %10'luk oral çözeltisinin etkin madde miktar analizleri Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü bölümünde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapılarak standartlara uygun olduğu (Advocin etiket değerinin % 105'i, Baytril ise etiket değerinin % 108'i oranında) belirlenmiştir.

Çalışmada kullanılan 180 adet yarka rastgele seçilip tartılarak, her bir grupta 15 adet olmak üzere, 12 gruba ayrılmıştır. Bu arada, her grupta bulunan hayvanlar 5'erden 3 alt gruba bölünmüştür (bunlar pikrik asit çözeltisiyle değişik yerleri boyanmak suretiyle numaralandırılmışlardır). Yem hammaddeleri A.Ü. Veteriner Fakültesi Eğitim-Araştırma ve Uygulama Çiftliğinden alınarak değirmende öğütülmüş ve % 13.45 ham protein ve 2743 kcal/kg metabolik enerji içeren ve içinde herhangi bir mineral madde veya antibakteriyel ilaç bulunmayan bir rasyon hazırlanmıştır. Hazırlanan rasyon 50'şer kg'lık ayrı ayrı 6 torbaya bölünmüştür. Torbaların biri kontrol yemi olarak tutulmuş ve içine herhangi bir mineral madde veya antibakteriyel ilaç katılmamıştır. Diğer torbalara ise ayrı ayrı, 1734 sayılı Yem Kanununa göre (6), piliç geliştirme yeminde bulunmasına izin verilen miktar kadar, yani 6000 mg/kg kalsiyum, 250 mg/kg mangan, 35 mg/kg bakır ve 250 mg/kg çinko katılmıştır. En son kalan torbaya ise bu 4 mineral madde yukarıda verilen miktarlarda birlikte katılmışlardır. Mineraller yemlere katıldıktan sonra iyice karıştırılarak homojen bir şekilde dağılımları sağlanmıştır.

- I. ve VII. gruptaki hayvanlara kontrol yemi,
- II. ve VIII. gruptakilere mangan içeren yem,
- III. ve IX. gruptakilere bakır içeren yem,
- IV. ve X. gruptakilere kalsiyum içeren yem,
- V. ve XI. gruptakilere çinko içeren yem,
- VI. ve XII. gruptakilere dört minerali içeren yem

bir hafta süreyle verilerek, yeme ve ortama alışmaları sağlanmıştır; bu arada normal içme suyu kullanılmıştır.

Birinci haftanın sonunda hayvanlar teker teker tartılarak grup ağırlıklarının kg olarak aşağıdaki gibi olduğu belirlenmiştir.

I.	Grup.....	18.2
II.	Grup.....	17.95
III.	Grup.....	17.8
IV.	Grup.....	18.4
V.	Grup.....	17.6
VI.	Grup.....	16.85
VII.	Grup.....	18.8
VIII.	Grup.....	18.2
IX.	Grup.....	16.9
X.	Grup.....	19.8
XI.	Grup.....	19.05
XII.	Grup.....	18.0

Daha sonra, 3 gün boyunca I, II, III, IV, V ve VI. grupta bulunan tavuklara, grup ağırlıkları dikkate alınarak, 5 mg/kg dozda danofloksasin (Advocin Soluble Powder, Pfizer), VII, VIII, IX, X, XI ve XII. gruptaki tavuklara 10 mg/kg dozda enrofloksasin (Baytril % 10'luk oral çözelti, Bayer) içme suyuna katılmak suretiyle verilmiştir. Hayvanlar ilaç verilmeden bir gece önce susuz bırakılmış ve ilaç 2.5-3 saatte tüketebilecekleri kadar suya (her grup için yaklaşık 1 L olarak belirlendi) katılarak verilmiştir. İlaç uygulaması 3 gün sürdürülmüştür. İlaç uygulamasını takiben 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 27, 30, 36, 48, 51, 54, 60, 72 ve 96. saatlerde kanat altı venasından (*Vena cutenea ulnaris*) 0.7x32 mm ebatlarındaki injektör iğnesiyle girilip yaklaşık 1.5-2 ml kan doğrudan eppendorf tüplerine alınmıştır. İlaç verme ve kan alma zamanları Çizelge 2.2.1'de gösterilmiştir.

<u>Saat</u>	<u>I. alt grup</u>	<u>II. alt grup</u>	<u>III. alt grup</u>
0	İlaç verildi		
0.5	X	-	-
1.5	-	X	-
3	-	-	X
6	X	-	-
12	-	X	-
23.5	İlaç verildi		
24	-	-	X
27	X	-	-
30	-	X	-
36	-	-	X
47.5	İlaç verildi		
48	X	-	-
51	-	X	-
54	-	-	X
60	X	-	-
72	-	X	-
96	-	-	X

Çizelge 2.2.1. İlaç verme ve kan alma zamanları (X: Belirtilen saatte kan alınan grup)

Kan, alınmasını takiben 2 dk süreyle 13 000 rpm'de santrifüj edilerek, serum kısmı ayrılmış ve analize kadar derin dondurucuda (-18 °C'de ) tutulmuştur.

Serumdaki antibakteriyel ilaç yoğunluğu Ellerbroek, L. (25), Kayser, F.H. (49), Barry, A.L (13) ve Traub, W.H. (90) tarafından bildirilen agar jell diffuzyon mikrobiyolojik yöntemiyle belirlenmiştir.

Bunun için, iki adet 1 L hacminde erlenmayer alındı. Bunların birine 30.5 g seed agar, diğerine 25.5 g base agar konup 1 L'ye tamamlandı ve bir su banyosunda eritilip pH'ları  $6.6 \pm 0.2$ 'ye ayarlandı. Daha sonra, 15 dk süreyle 121 °C'lik otoklavda sterilize edildi. Steril hale getirilmiş agarlar yaklaşık 40°C'ye kadar soğutulduktan sonra, base agar 15 sm çapındaki steril petri kutularının tabanına yayıldı. Agar donduktan sonra, üstüne birbirlerine eşit mesafelerde olacak şekilde, her petri kutusuna 6 adet boncuk yerleştirildi. Seed agara ise daha önceden Mueller-Hinton buyyonunda kültürü yapılmış *Escherichia coli* ATCC 25922

suspansiyonundan mililitrede 10 000 suş olacak şekilde katıldı ve iyice karıştırılarak homojen hale getirildi. Bu şekildeki seed agar da base agarın üzerine gelecek şekilde petri kutularına yayıldı. Seed agarın kalınlığı, base agarın kalınlığından 1-2 mm daha fazla olacak şekilde (her petri kutusuna 25 ml base agara karşılık 35 ml seed agar yayıldı) ayarlandı. Seed agar katıldıktan sonra steril bir pens aracılığıyla boncuklar çıkarıldı ve geride bıraktıkları boşluklara 1 ml'lik enjektör vasıtasıyla 0.1 ml miktarda serum dolduruldu. Bu işlemlerden sonra petri kutuları 37 °C'lik etüvde 12-18 saat tutulmak suretiyle oluşan zonlar sm cinsinden kumpasla ölçüldü ve daha önceden hazırlanmış standart eğrisinde hangi miktara eşdeğer olduğu belirlendi. Kullanılan serum miktarı 0.1 ml olduğu için, bulunan değer 10 ile çarpılarak sonuç µg/ml cinsinden hesaplandı.

### 2.3. Standart Eğrisinin Çizilmesi

Danofloksasin ve enrofloksasinin teknik standartlarından, önce 1 mg/ml yoğunluğunda stok çözeltiler hazırlandı. Daha sonra bunların her birinden ayrı ayrı 0.1, 0.2, 0.3, 0.6, 0.8, 1.0, 1.5, 3.0 ve 6 µg/ml'lik çalışma çözeltileri hazırlandı ve yukarıda ayrıntılı bir şekilde anlatılmış olan yöntemde seed agarın boşluğuna serum yerine bu çalışma çözeltilerinin her birinden 0.1 ml miktarda konuldu. Oluşan zonlar kumpasla sm cinsinden ölçülerek bir standart eğrisi hazırlandı.

### 2.4. Farmakokinetik Hesaplamalar

Serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu - zaman eğrisi çizildi ve eğrinin altındaki alan (EAA) trapezoid kuralı ile (94) ölçüldü. Buna bağlı olarak da, bağlı biyoyararlanım hesaplandı. Buna göre EAA şu eşitlikle bulundu;

$$EAA = 1/2 (C_0 + C_1)(t_1 - t_0) + 1/2 (C_1 + C_2)(t_2 - t_1) + \dots + 1/2 (C_{n-1} + C_n) (t_n - t_{n-1})$$

Burada C, serumdaki antibakteriyel ilaç yoğunluğunu, t ise kan alma zamanını gösterir.

Bağıl biyoyararlanım ise;

$$F_{rel} = EAA_{test} / EAA_{standart}$$

eşitliğinden hesaplandı. Ayrıca, ölçülen bütün değerler için de tek yönlü varyans analizleri yapıldı.



### 3. BULGULAR

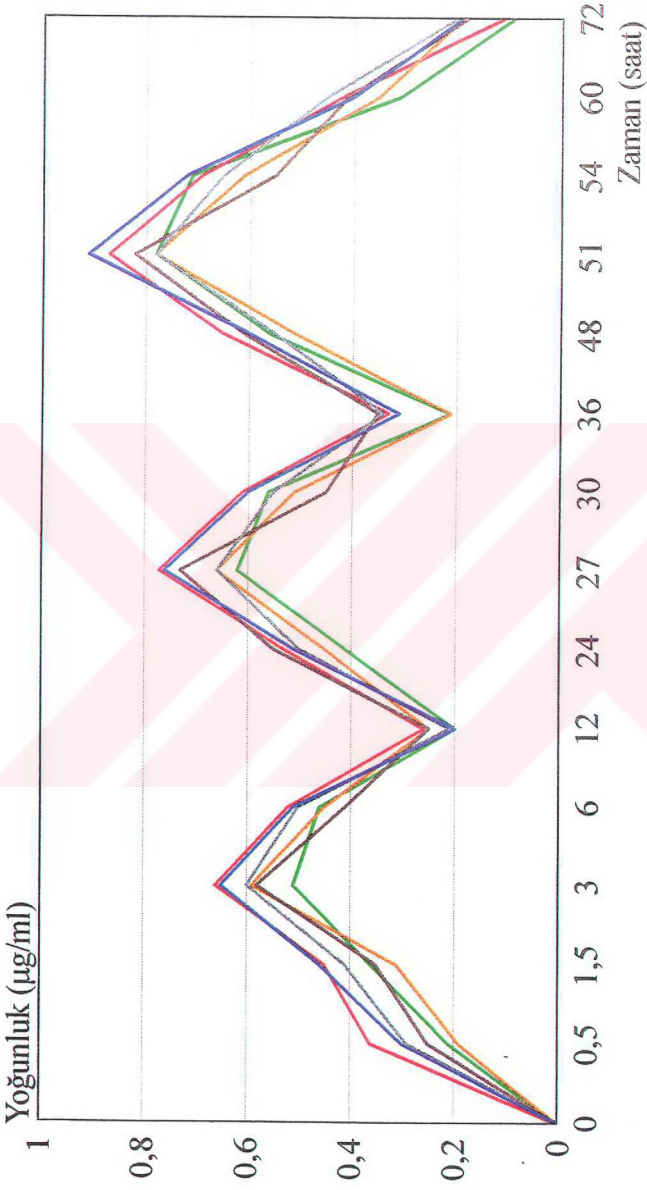
Danofloksasin'in yalnız başına ve diğer mineral maddelerle birlikte verilmesi durumunda zamana bağlı olarak elde edilen serum yoğunluğu Tablo 3.1'de görülmektedir.

Tablo 3.1. Kan alma zamanına göre serumda ölçülen danofloksasin yoğunluğu, alt ve üst değerleri( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $P<0.05$ ).

Saat	I. grup*	II. grup*	III. grup*	IV. grup*	V. grup*	VI. grup*
0.5	0.3 $\pm$ 0.16 (0.1-0.5)	0.29 $\pm$ 0.14 (0.1-0.5)	0.25 $\pm$ 0.11 (0.1-0.4)	0.19 $\pm$ 0.09 (0.1-0.3)	0.36 $\pm$ 0.09 (0.25-0.5)	0.21 $\pm$ 0.11 (0.1-0.35)
1.5	0.46 $\pm$ 0.14 (0.3-0.6)	0.41 $\pm$ 0.15 (0.2-0.6)	0.35 $\pm$ 0.11 (0.2-0.5)	0.31 $\pm$ 0.14 (0.15-0.5)	0.45 $\pm$ 0.23 (0.2-0.7)	0.36 $\pm$ 0.08 (0.25-0.45)
3	0.65 $\pm$ 0.11 (0.5-0.8)	0.6 $\pm$ 0.22 (0.3-0.9)	0.58 $\pm$ 0.12 (0.4-0.7)	0.59 $\pm$ 0.16 (0.4-0.8)	0.66 $\pm$ 0.22 (0.45-1.0)	0.51 $\pm$ 0.17 (0.3-0.75)
6	0.51 $\pm$ 0.19 (0.25-0.75)	0.5 $\pm$ 0.24 (0.1-0.7)	0.41 $\pm$ 0.19 (0.2-0.7)	0.45 $\pm$ 0.15 (0.3-0.6)	0.52 $\pm$ 0.24 (0.2-0.8)	0.46 $\pm$ 0.11 (0.4-0.65)
12	0.2 $\pm$ 0.14 (0.1-0.4)	0.21 $\pm$ 0.09 (0.1-0.3)	0.25 $\pm$ 0.05 (0.2-0.3)	0.25 $\pm$ 0.11 (0.1-0.4)	0.26 $\pm$ 0.11 (0.1-0.4)	0.2 $\pm$ 0.1 (0.1-0.3)
24	0.51 $\pm$ 0.14 (0.35-0.7)	0.5 $\pm$ 0.15 (0.3-0.65)	0.55 $\pm$ 0.1 (0.4-0.65)	0.45 $\pm$ 0.25 (0.2-0.8)	0.53 $\pm$ 0.24 (0.2-0.85)	0.41 $\pm$ 0.09 (0.3-0.5)
27	0.76 $\pm$ 0.13 (0.35-1.0)	0.66 $\pm$ 0.11 (0.3-0.8)	0.73 $\pm$ 0.24 (0.35-0.75)	0.66 $\pm$ 0.19 (0.25-0.9)	0.77 $\pm$ 0.13 (0.4-1.05)	0.62 $\pm$ 0.18 (0.3-0.9)
30	0.6 $\pm$ 0.14 (0.4-0.75)	0.55 $\pm$ 0.12 (0.4-0.7)	0.45 $\pm$ 0.05 (0.4-0.5)	0.51 $\pm$ 0.14 (0.35-0.7)	0.61 $\pm$ 0.14 (0.45-0.8)	0.56 $\pm$ 0.14 (0.4-0.75)
36	0.31 $\pm$ 0.12 (0.15-0.4)	0.34 $\pm$ 0.07 (0.2-0.4)	0.35 $\pm$ 0.11 (0.2-0.5)	0.21 $\pm$ 0.11 (0.1-0.4)	0.33 $\pm$ 0.12 (0.1-0.4)	0.21 $\pm$ 0.09 (0.1-0.35)
48	0.6 $\pm$ 0.09 (0.45-0.7)	0.55 $\pm$ 0.13 (0.35-0.7)	0.61 $\pm$ 0.09 (0.5-0.75)	0.51 $\pm$ 0.12 (0.3-0.6)	0.65 $\pm$ 0.19 (0.4-0.8)	0.56 $\pm$ 0.17 (0.4-0.85)
51	0.91 $\pm$ 0.1 (0.6-1.2)	0.78 $\pm$ 0.12 (0.5-1.1)	0.82 $\pm$ 0.2 (0.55-1.0)	0.78 $\pm$ 0.18 (0.3-0.95)	0.87 $\pm$ 0.17 (0.45-1.3)	0.78 $\pm$ 0.15 (0.3-1.25)
54	0.72 $\pm$ 0.23 (0.45-0.95)	0.65 $\pm$ 0.18 (0.4-0.9)	0.55 $\pm$ 0.07 (0.45-0.6)	0.61 $\pm$ 0.17 (0.5-0.9)	0.69 $\pm$ 0.3 (0.5-1.15)	0.71 $\pm$ 0.16 (0.5-0.95)
60	0.4 $\pm$ 0.24 (0.1-0.7)	0.45 $\pm$ 0.15 (0.2-0.6)	0.41 $\pm$ 0.15 (0.2-0.6)	0.35 $\pm$ 0.14 (0.2-0.5)	0.42 $\pm$ 0.13 (0.2-0.55)	0.31 $\pm$ 0.16 (0.1-0.5)
72	0.19 $\pm$ 0.15 (0.1-0.45)	0.2 $\pm$ 0.07 (0.1-0.3)	0.18 $\pm$ 0.08 (0.1-0.3)	0.19 $\pm$ 0.07 (0.1-0.3)	0.11 $\pm$ 0.07 (0.0-0.2)	0.09 $\pm$ 0.09 (0.0-0.2)

\* I. gruba sadece danofloksasin, diğer gruplara ise, danofloksasinle beraber, sırasıyla, Mn, Cu, Ca, Zn ve bu minerallerin karışımı verilmiştir.

Danofloksasin verilen yarıkalardaki serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Danofloksasin verilen yarıkların serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri.



Her grup için çizilen serum danofloksasin yoğunluğu-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA), pik yoğunluk ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım değerleri ( $F_{rel}$ ) ise Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Danofloksasin için çizilen eğrinin altındaki alanlar (EAA), serum pik yoğunluğu ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım ( $F_{rel}$ ) değerleri ( $P<0.05$ ).

Parametre	I. grup*	II. grup*	III. grup*	IV. grup*	V. grup*	VI. grup*
EAA <sub>0-72</sub> ( $\mu\text{g}$ saat/ml)	31.08±6.18	30.91±3.59	30.32±1.83	27.58±4.33	32.36±5.09	27.19±2.35
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0.77±0.13	0.68±0.1	0.71±0.11	0.68±0.09	0.77±0.11	0.64±0.13
$F_{rel}$	-	0.99±0.12	0.97±0.06	0.89±0.14	1.04±0.16	0.87±0.08

\*Tablo 3.1'in aynı

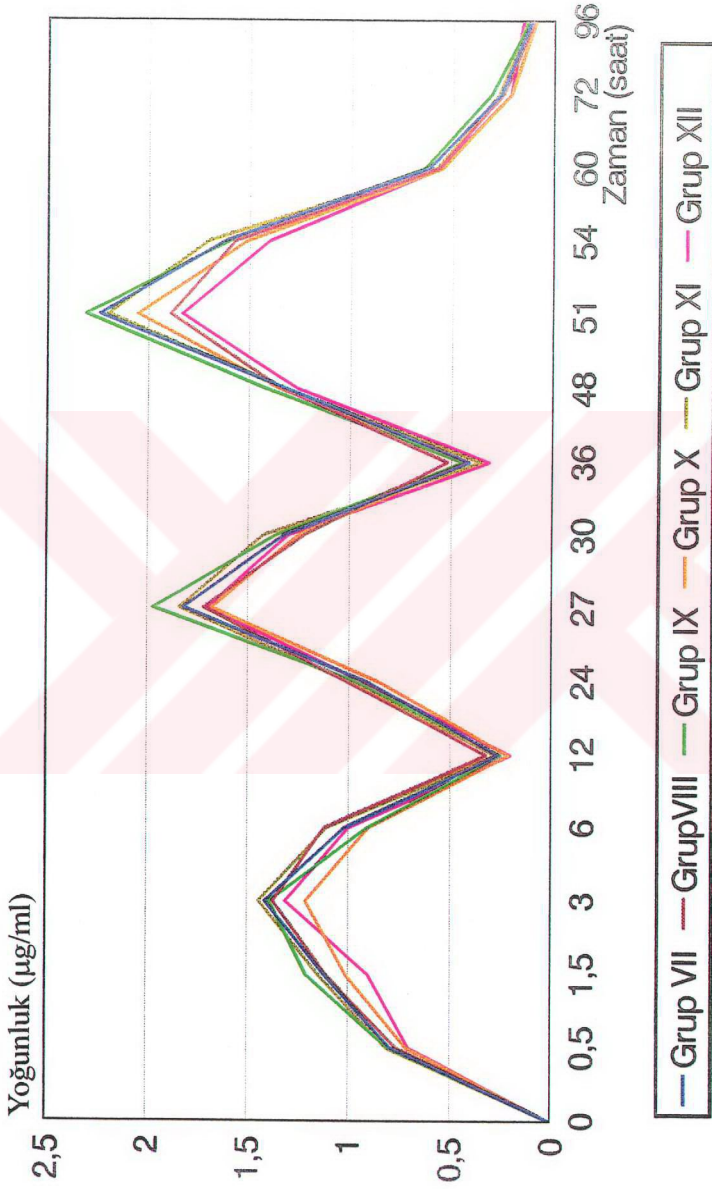
Enrofloksasinin tek başına ve diğer mineral maddelerle birlikte verilmesi durumunda elde edilen serum yoğunlukları Tablo 3.3'te görülmektedir.

Tablo 3.3. Kan alma zamanına göre serumda ölçülen enrofloksasin yoğunlukları, alt ve üst değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $P<0.05$ ).

Saat	VII. grup*	VIII. grup*	IX. grup*	X. grup*	XI. grup*	XII. grup*
0.5	0.79±0.27 (0.5-1.2)	0.76±0.26 (0.4-1.1)	0.8±0.32 (0.4-1.2)	0.71±0.21 (0.4-0.9)	0.81±0.17 (0.6-1.05)	0.7±0.25 (0.4-1.0)
1.5	1.12±0.29 (0.7-1.5)	1.11±0.15 (0.9-1.3)	1.21±0.25 (1.0-1.6)	1.01±0.25 (0.8-1.3)	1.15±0.27 (0.8-1.5)	0.9±0.19 (0.7-1.2)
3	1.41±0.4 (0.9-1.9)	1.37±0.17 (1.2-1.65)	1.39±0.31 (1.1-1.9)	1.21±0.28 (0.8-1.5)	1.44±0.23 (1.05-1.6)	1.31±0.38 (0.9-1.8)
6	1.02±0.16 (0.85-1.25)	1.12±0.25 (0.8-1.4)	0.91±0.13 (0.75-1.05)	0.9±0.12 (0.7-1.0)	1.11±0.32 (0.7-1.5)	1.0±0.34 (0.5-1.4)
12	0.26±0.12 (0.1-0.4)	0.32±0.13 (0.1-0.45)	0.25±0.13 (0.1-0.45)	0.21±0.06 (0.15-0.3)	0.27±0.11 (0.15-0.45)	0.2±0.12 (0.1-0.4)
24	0.91±0.19 (0.7-1.2)	1.01±0.26 (0.75-1.4)	0.96±0.24 (0.65-1.25)	0.85±0.2 (0.6-1.15)	1.0±0.23 (0.8-1.4)	0.93±0.33 (0.5-1.35)
27	1.82±0.39 (1.4-2.2)	1.72±0.42 (1.35-1.9)	1.97±0.2 (1.55-2.4)	1.68±0.38 (1.2-2.0)	1.84±0.33 (1.4-2.1)	1.7±0.18 (1.3-1.95)
30	1.32±0.44 (0.8-1.9)	1.22±0.17 (1.05-1.45)	1.36±0.24 (1.05-1.6)	1.25±0.25 (1.0-1.65)	1.42±0.33 (1.0-1.9)	1.3±0.48 (0.8-2.0)
36	0.41±0.12 (0.25-0.5)	0.52±0.21 (0.25-0.8)	0.44±0.08 (0.3-0.5)	0.43±0.19 (0.1-0.6)	0.35±0.21 (0.1-0.6)	0.31±0.15 (0.15-0.5)
48	1.32±0.25 (1.0-1.6)	1.34±0.3 (0.9-1.6)	1.42±0.24 (1.25-1.8)	1.35±0.26 (1.15-1.8)	1.33±0.27 (1.0-1.65)	1.26±0.29 (0.75-1.5)
51	2.24±0.14 (1.85-2.35)	1.89±0.22 (1.4-2.1)	2.31±0.19 (1.8-2.6)	2.05±0.39 (1.7-2.4)	2.2±0.4 (1.8-2.7)	1.83±0.21 (1.4-2.3)
54	1.62±0.3 (1.3-2.0)	1.57±0.11 (1.45-1.75)	1.6±0.29 (1.2-2.0)	1.51±0.35 (1.1-2.0)	1.7±0.45 (1.2-2.2)	1.4±0.34 (0.8-1.6)
60	0.62±0.15 (0.4-0.8)	0.57±0.11 (0.45-0.7)	0.64±0.08 (0.55-0.75)	0.55±0.15 (0.4-0.8)	0.58±0.21 (0.3-0.85)	0.56±0.15 (0.35-0.75)
72	0.26±0.09 (0.15-0.4)	0.25±0.11 (0.1-0.4)	0.31±0.13 (0.1-0.45)	0.21±0.17 (0.1-0.5)	0.27±0.11 (0.1-0.4)	0.21±0.05 (0.15-0.3)
96	0.11±0.07 (0.0-0.2)	0.1±0.06 (0.0-0.15)	0.12±0.08 (0.0-0.2)	0.09±0.11 (0.0-0.25)	0.13±0.07 (0.0-0.2)	0.15±0.09 (0.1-0.3)

\*VII. gruba sadece enrofloksasin verilmiş, diğerlerine ise, enrofloksasinle beraber, sırasıyla, Mn, Cu, Ca, Zn ve mineral karışımı verilmiştir.

Enrofloksasin verilen yarkaların serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu - zaman eğrileri Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Enrofloksasin verilen yarıkların serum antibakteriyel ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri

Her grup için çizilen serum enrofloksasin yoğunluğu - zaman eğrisinin altındaki alan (EAA) , serumdaki pik yoğunluk ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım ( $F_{rel}$ ) değerleri ise Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Enrofloksasin için çizilen eğrinin altındaki alanlar (EAA), serum pik ilaç yoğunluğu ( $C_{max}$ ) ve bağıl biyoyararlanım ( $F_{rel}$ ) değerleri ( $P<0.05$ ).

Parametre	VII. grup*	VIII. grup*	IX. grup*	X. grup*	XI. grup*	XII. grup*
EAA <sub>0-96</sub> ( $\mu\text{g saat/ml}$ )	64.75 $\pm$ 4.33	65.13 $\pm$ 5.16	67.28 $\pm$ 7.61	61.4 $\pm$ 3.42	66.35 $\pm$ 2.71	60.04 $\pm$ 6.52
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.82 $\pm$ 0.41	1.66 $\pm$ 0.25	1.89 $\pm$ 0.46	1.65 $\pm$ 0.44	1.83 $\pm$ 0.4	1.61 $\pm$ 0.29
$F_{rel}$	-	1.0 $\pm$ 0.08	1.04 $\pm$ 0.12	0.95 $\pm$ 0.05	1.02 $\pm$ 0.04	0.92 $\pm$ 0.1

\*Tablo 3.3'ün aynı

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Beşeri hekimlikte yapılmış çalışmalar dikkate alındığında, iz minerallerle florokinolonlar arasında sindirim kanalında emilme yönünden aksi yönde bir etkileşme olduğu görülmektedir. Ancak, veteriner hekimlikte konuyla ilgili olarak yapılmış bugüne kadar herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Veteriner hekimlikte bilhassa kanatlılarda verimi artırmak ve gelişmeyi hızlandırmak amacıyla mineral - vitamin karışımlarına dayalı bir çok katkı maddesi sürekli olarak yemlerine katılmaktadır. Bunun yanında, hayvanların solunum veya sindirim sisteminde bir hastalık çıkması durumunda, florokinolon türevi bir antibakteriyel ilacın seçilmesiyle, mineral - florokinolon etkileşmesi olabileceği dikkate alınır, konunun önemi daha iyi bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

Raemdonck et al. (71), etlik piliçlere ağızdan verilen danofloksasin'in farmakokinetiği üzerine 3 yönlü bir araştırma yapmışlardır. Bu çalışmada danofloksasin, piliç başına 5 mg/kg dozunda hesaplanarak, mide lavajı yoluyla uygulandıktan sonra, alınan kan örneklerinde plazma pik yoğunluğu 0.66 µg/ml, pik yoğunluğa ulaşmak için geçen süre 4.0 saat ve EAA<sub>0-24</sub> ise 4.98 µg saat/ml olmuştur. Aynı şekilde, günde 5 mg/kg hesaplanarak içme sularına katılan danofloksasin 3 gün boyunca sürekli verilmiştir. Bu çalışmada alınan kan örneklerinde danofloksasin'in plazmada kararlı durum yoğunluğu 0.21 µg/ml ve kararlı durum yoğunluğuna ulaşması için geçen süre ise ≤12.0 saat olmuştur. Bundan başka, etlik piliçlere 6-9 saat içerisinde tüketebilecekleri kadar suya 5 mg/kg dozunda danofloksasin katılarak 3 gün boyunca uygulama sürdürülmüştür. Bu süre içinde alınan kan örneklerinde ortalama plazma pik yoğunluğu 0.38 µg/ml olarak bulunmuştur. Ancak, tavuklara verilen yemin niteliği hakkında bilgi verilmemiştir. Yaptığımız çalışmada ise sadece danofloksasin verilen kontrol grubunda serumdaki pik ilaç yoğunluğu 0.77 µg/ml ve EAA<sub>0-72</sub> 31.08 µg saat/ml olmuştur; bu durum danofloksasin'le etlik piliçlerde yapılan daha önceki benzeri çalışmayla uygunluk göstermiştir.

Scheer (77) yaptığı bir çalışmada enrofloksasin'i etlik piliçlere ağızdan 10 mg/kg dozunda bir defada vermekle serumdaki pik ilaç yoğunluğunun 1.4 µg/ml ve pik yoğunluğa ulaşması için geçen sürenin de 2 saat olduğunu tesbit etmiştir. Elde ettiğimiz sonuçların (serum pik yoğunluğu 1.82 µg/ml, EAA<sub>0-96</sub> ise 64.75 µg saat/ml) bunlardan biraz fazla olması ilacın 3 gün süreyle üst üste verilmesinden ileri gelmiştir.

Bu çalışmanın veteriner hekimlikte ilk olması, kullanılan danofloksasin ve enrofloksasin'in de sadece veteriner hekimlikte kullanılması nedeniyle, elde edilen bulgular, beşeri hekimlikte diğer benzeri çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılacaktır.

Florokinolonlarla antasidler veya sukralfat arasında emilme düzeyinde etkileşmeler görülmektedir; bu durumda florokinolonların serum pik yoğunluğu ( $C_{max}$ ) ve eğrinin altındaki alanları (EAA) azalır, pik yoğunluğa ulaşma zamanı ( $T_{max}$ ) uzar. Farmakokinetik parametrelerdeki bu değişiklikler ise antibakteriyel etkinliğin zayıflamasıyla sonuçlanır (37).

Etkileşme yönündeki çalışmalar en çok siprofloksasin'le bir antasid olan Maalox (30 ml'sinde 600 mg magnezyum hidroksit ile 900 mg alüminyum hidroksit bulunur) arasında yapılmıştır. Ağızdan bir defada 30 ml Maalox verdikten 24 saat sonra siprofloksasin uygulayarak Höffken et al. yaptıkları iki ayrı çalışmada (42, 43), siprofloksasin'in serum pik yoğunluğunda 10 katı oranında azalma, pik yoğunluğa ulaşmak için geçen sürenin bir çalışmada % 20 oranında uzarken (42) diğerinde değişmediğini (43) ve son çalışmada da EAA'nın 10 katı oranında azaldığını bildirmişlerdir. Nix et al. (64) ise ağızdan bir defada 30 ml Maalox verdikten 5-10 dk, 2 saat ve 4 saat sonra siprofloksasin uyguladıklarında bağıl biyoyararlanım sırasıyla 0.15, 0.23 ve 0.7 olmuştur. 5-10 dk ve 2 saat sonra siprofloksasin verilen grupta  $C_{max}$  ve EAA'da önemli bir azalma görülmüştür. Maalox'tan 4 saat sonra siprofloksasin verilen grupta da EAA'da önemli bir azalma olmuş, ancak  $C_{max}$ 'ta önemli bir değişiklik görülmemiştir. Buna karşılık, önce siprofloksasin ve 2 saat sonra Maalox verilen grupta EAA,  $T_{max}$  ve atılma yarı ömründe bir değişiklik olmazken,  $C_{max}$  'ta % 30'luk bir artış olmuştur. Nix et al. yaptıkları başka bir çalışmada (65), aynı şekilde, Maalox verdikten 5 dk ve 2 saat sonra norfloksasin ve 30 ml Titalac (30 ml'sinde 1250 mg kalsiyum karbonat içeren bir antasid) verdikten 5 dk sonra da norfloksasin uygulamışlardır. Bu şekilde elde edilen norfloksasin'in bağıl biyoyararlanımları sırasıyla 0.9, 0.81 ve 0.37 olmuştur.

Frost et al. (31) ağızdan 2400 mg alüminyum hidroksit ve 3400 mg kalsiyum karbonat 'tan 5 dk sonra siprofloksasin verdiklerinde, her iki durumda da  $C_{max}$  ve EAA'nın önemli düzeylerde azaldığını göstermişlerdir. Sahai et al. (75), siprofloksasin'le aynı zamanda verilen 500 mg kalsiyumun  $C_{max}$ 'da % 40 , EAA'da % 43 oranında bir azalma yapmasına karşılık, atılma yarı ömrü ve  $T_{max}$ 'da herhangi bir değişiklik yapmadığını belirlemişlerdir. Lomaestro ve Bailie (57) ise ağızdan 500 mg kalsiyumdan 2 saat sonra siprofloksasin verdiklerinde siprofloksasin'in bağıl biyoyararlanımının 0.98 olduğunu,  $C_{max}$ 'un % 20 oranında arttığını ve  $T_{max}$ 'un ise % 30 oranında kıaldığını gözlemlenmişlerdir.

Kara et al. (48), ağızdan siprofloksasin'le aynı zamanda demir (10 mg), magnezyum (100 mg), çinko (15 mg), kalsiyum (162 mg), bakır (2 mg) ve mangan (5 mg) içeren bir tabletle (Centrum Forte tablet), 300 mg demir sülfat ve 600 mg demir glukonatu ayrı ayrı vermişler ve sonuçta  $C_{max}$ 'un sırasıyla % 53, % 33 ve % 37 oranında, EAA'nın ise % 56, % 50 ve % 67 oranında azaldığını belirlemişlerdir.

Okhamafe et al. (66), norfloksasin'i demir sülfat, magnezyum trisilikat ve potasyum sitratla beraber verdiklerinde tükrükteki norfloksasin'in  $C_{max}$  değerlerinin, sırasıyla, 35 katı, 3.5 katı ve 1/2 katı oranında, EAA değerlerinin ise yine sırasıyla, 30 katı, 5 katı ve 2/5 katı oranında azaldığını belirlemişlerdir. Sodyum bikarbonat ve aluminyum hidroksitle beraber verildiğinde, bu değerlerin pek etkilenmediği ancak kalsiyum karbonat'ın, norfloksasin'in bağıl biyoyararlanımını % 47 oranında azalttığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, norfloksasin'in emilme ve atılması, potasyum sitrat (ilacın hem emilme ve hem de atılma düzeylerini azaltır) haricinde, adı geçen diğer metal bileşiklerden etkilenmemiştir.

Akerele ve Okhamafe (1) , ofloksasin'in tükrük ve idrardaki farmakokinetiği üzerine beraber verilen sodyum bikarbonat, potasyum sitrat, demir sülfat, magnezyum trisilikat, kalsiyum karbonat ve aluminyum hidroksitin etkisini araştırmışlardır. Ofloksasin'in tükrükteki  $C_{max}$  ve EAA ile emilme hız sabitesi aluminyum hidroksit ile beraber verildiğinde önemli miktarda düşmüş, bunun dışında çalışılan diğer metal bileşikleriyle ofloksasin arasında herhangi bir etkileşme görülmemiştir. Ancak, benzeri mide sıvısı kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda demir sülfat, aluminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat'ın ofloksasin'in yararlanımını (ofloksasin ile metal iyonları arasında kompleks şekillenmesi nedeniyle) sırasıyla % 67.4, % 69.3 ve % 73.8 oranında düşürdüğünü ortaya koymuşlardır.

Van Slooten et al. (93), siprofloksasin'in biyoyararlanımı üzerine sukralfatın etkisini araştırmışlardır. Bilindiği gibi sukralfat, sakkaroz sülfatın bazik aluminyum tuzudur; suda eriyerek ülser yüzeyine yapışır ve bu şekilde protonların ve sindirim enzimlerinin geçişini güçleştiren koruyucu bir tabaka oluşturur. Ülserasyonların iyileşmesine yardımcı olması nedeniyle, peptik ülserin sağtımında kullanılır (53). Yapılan bir çalışmada (93) ağızdan siprofloksasin verildikten hemen sonra sukralfat verildiğinde, serum  $C_{max}$  ve EAA değerleri 20 katı oranında azalırken, 2 saat ve 6 saat sonra sukralfat verildiğinde önemli bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir.

Verilen literatür bilgilerden de anlaşılacağı üzere, florokinolonlarla çok değerli metal katyonları arasında bir etkileşme vardır. Florokinolonların 4-keto oksijeni ve 3-karboksil grupları çok değerli metallerle kelat oluşturmak suretiyle etkileşirler; sonuçta, florokinolonların sindirim kanalından emilmeleri azalır. Yapılan araştırmada ise, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, danofloksasin için çizilen EAA'nın kalsiyum verilen grupta % 11.3 ve mineral karışımı verilen grupta % 12.5 oranında bir azalma görülürken, diğer gruplarda önemli bir değişiklik olmadığı ( $P<0.05$ ) ortaya konulmuştur. Enrofloksasin için çizilen EAA'lar, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, kalsiyum verilen grupta % 5.2 ve mineral karışımı verilen grupta % 7.3'lük bir azalma olmuş, diğer gruplarda önemli bir değişiklik ( $P<0.05$ ) görülmemiştir. Serum pik ilaç yoğunluğu yönünden dikkate alındığında,

danofloksasin'in serumdaki pik yoğunluğu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, çinko verilen grupta danofloksasin'in serum yoğunluğu değişmezken, mangan ve kalsiyum verilen grupta ise % 11.7, bakır verilen grupta % 8 ve mineral karışımı verilen grupta ise % 16.9'luk bir azalma ( $P<0.05$ ) olduğu hesaplanmıştır. Aynı şekilde, enrofloksasin'in serumdaki pik yoğunlukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bakır ve çinko verilen grupta önemli bir değişiklik olmazken, mangan verilen grupta % 8.8, kalsiyum verilen grupta % 9.3 ve mineral karışımı verilen grupta ise % 11.5'luk bir azalma ( $P<0.05$ ) olmuştur.

Şekil ve tablolar incelendiğinde, metallerle ilaçlar arasındaki etkileşme sonucunda, ilaç uygulama süresi boyunca kan ilaç yoğunlukları hiç bir zaman bu maddeler için EKEY<sub>90</sub> olan 0.1 µg/ml'nin altına inmediği görülecektir, bu durum gerek kanda gerekse vücudun diğer sıvı ve dokularında antibakteriyel etkinliğin kesintisiz biçimde sürdürdüğünü göstermesi bakımından son derece önemli bir sonuçtur.

Sonuç olarak, eksiklikleri tamamlamak veya gelişmeyi hızlandırmak için kanatlılara sürekli halde verilen mangan, bakır, kalsiyum ve çinko içeren mineral karışımlarıyla, bir hastalık durumunda kullanılan enrofloksasin ya da danofloksasin'in, sindirim kanalında kelat oluşturmak suretiyle, bu ilaçların emilmelerinin düşük oranda engellendiği, ancak bu etkileşmenin anılan ilaçların antibakteriyel etkilerinin gelişmesini ve devamlılığını etkileyecek boyutta olmadığı anlaşılmıştır.



## 5. ÖZET

Bu çalışmanın amacı danofloksasin ve enrofloksasin gibi florokinolonlarla mangan, bakır, kalsiyum ve çinko gibi iz mineraller arasındaki etkileşimi ortaya koymaktır. Bu amaçla 180 tavuk seçilmiş ve bunlar 12 gruba ayrılmıştır; her grubun ağırlığı 16.85 ile 19.8 kg ve yaşları 12 ile 14 hafta arasında değişmiştir. Tavuklara verilmek için % 13.45 oranında ham protein ve 2743 kcal/kg metabolik enerji içeren katkısız yem ile mineral ve antibakteriyel ilaç içermeyen yem hazırlanmış ve 6 torbaya bölünmüştür. Torbalardan biri kontrol yemi olarak ayrılmış ve diğer torbalara, sırasıyla, 250 mg/kg mangan, 35 mg/kg bakır, 6 000 mg/kg kalsiyum, 250 mg/kg çinko ve mineral karışımı (250 mg/kg mangan+35 mg/kg bakır+6 000 mg/kg kalsiyum+250 mg/kg çinko) katılmıştır. I ve VII, II ve VIII, III ve IX, IV ve X, V ve XI, VI ve XII olarak ayrılan gruplara, sırasıyla, kontrol yemi, manganlı yem, bakırlı yem, kalsiyumlu yem, çinkolu yem ve mineral karışimli yem verilerek bir hafta süreyle beslenmiş ve böylece tavukların hem ortama ve hem de yeme alışmaları sağlanmıştır. Sonra I., II., III., IV., V. ve VI. Gruba 5 mg/kg dozda hesaplanarak danofloksasin, VII., VIII., IX., X., XI. ve XII. Gruba 10 mg/kg dozda enrofloksasin suya katılarak 3 gün boyunca verilmiştir. Tavuklar ilaç verilmeden bir gece önce susuz bırakılmış ve ilaçlar tavukların 2.5-3.0'saatte tüketebilecekleri suya (yaklaşık 1 L) katılmışlardır. İlaç verilmesini takiben 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 27, 30, 36, 48, 51, 54, 60, 72 ve 96. saatlerde tavukların kanat altı venasından (*Vena cutenea ulnaris*) kan alınmış, serum kısmı ayrılmış ve bunlardaki ilaç yoğunlukları agar jeli diffüzyon yöntemiyle analiz edilmişlerdir. Buna göre, danofloksasin verilen gruplarda serumdaki pik antibakteriyel ilaç yoğunluğu ( $C_{max}$ ), µg/ml olarak, şöyle olmuştur: I. Grup  $0.77 \pm 0.13$ ; II. Grup  $0.68 \pm 0.1$ ; III. Grup  $0.71 \pm 0.11$ ; IV. Grup  $0.68 \pm 0.09$ ; V. Grup  $0.77 \pm 0.11$  ve VI. Grup  $0.64 \pm 0.13$ . Eğrinin altındaki alanlar ( $EAA_{0-72}$ ), µg saat/ml olarak, sırasıyla,  $31.08 \pm 6.18$ ;  $30.91 \pm 3.59$ ;  $30.32 \pm 1.83$ ;  $27.58 \pm 4.33$ ;  $32.36 \pm 5.09$  ve  $27.19 \pm 2.35$ . Bağlı biyoyararlanım değerleri ( $F_{rel}$ ) ise II. Grupda  $0.99 \pm 0.12$ ; III. Grupda  $0.97 \pm 0.06$ ; IV. Grupda  $0.89 \pm 0.14$ ; V. Grupda  $1.04 \pm 0.16$  ve VI. Grupda  $0.87 \pm 0.08$  şeklinde hesaplanmıştır. Enrofloksasin verilen gruplarda ise  $C_{max}$ , µg/ml olarak VII. Grup  $1.82 \pm 0.41$ ; VIII. Grup  $1.66 \pm 0.25$ ; IX. Grup  $1.89 \pm 0.46$ ; X. Grup  $1.65 \pm 0.44$ ; XI. Grup  $1.83 \pm 0.4$  ve XII. Grup  $1.61 \pm 0.29$ ,  $EAA_{0-96}$  µg saat/ml olarak, sırasıyla,  $64.75 \pm 4.33$ ;  $65.13 \pm 5.16$ ;  $67.28 \pm 7.61$ ;  $61.4 \pm 3.42$ ;  $66.35 \pm 2.71$  ve  $60.04 \pm 6.52$ ,  $F_{rel}$  değerleri ise VIII. Grupda  $1.0 \pm 0.08$ ; IX. Grupda  $1.04 \pm 0.12$ ; X. Grupda  $0.95 \pm 0.05$ ; XI. Grupda  $1.02 \pm 0.04$  ve XII. Grupda  $0.92 \pm 0.1$  şeklinde bulunmuştur.

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesiyle tavuklara çeşitli amaçlar için sürekli halde verilen mangan, bakır, kalsiyum ve çinko gibi minerallerin, kullanılan

danofloksasin veya enrofloksasin'in sindirim kanalında emilimini düşük oranlarda engellediği, ancak bu etkileşimin ilaçların antibakteriyel etkilerinin ortaya çıkmasını ve devamını önlemediği ortaya konulmuştur.



## 6. SUMMARY

The effect of some bivalent minerals on oral bioavailability of some fluoroquinolone antibiotics in poultry.

The aim of this study was to find out the interactions between the fluoroquinolones such as danofloxacin and enrofloxacin and trace minerals such as manganese, copper, calcium and zinc in poultry. For this reason, 180 chickens were selected by randomly and divided into twelve groups that each group weight was between 16.85 to 19.8 kg, chickens were 12-14 weeks old. The feed including % 13.45 unripe protein and 2743 kcal/kg metabolic energy and without mineral and antibacterial drugs was prepared for the given to chickens and divided into 6 bags that the first one was separated as a control feed and the other bags 250 mg/kg manganese, 35 mg/kg copper, 6000 mg/kg calcium, 250 mg/kg zinc and mixed mineral (250 mg/kg manganese+35 mg/kg copper+6000 mg/kg calcium+250 mg/kg zinc) were added, respectively. The separated groups as I and VII, II and VIII, III and IX, IV and X, V and XI, VI and XII were fed by control feed, feed with manganese, feed with copper, feed with calcium, feed with zinc and feed with mixed mineral, respectively, during a week so that the chickens were accustomed environment and feeding conditions. Then, 5 mg/kg b.w. danofloxacin was administered to Ist, IInd, IIIth, IVth, Vth, VIth and 10 mg/kg b.w. enrofloxacin was administered to VIIth, VIIIth, IXth, Xth, XIth and XIIth groups in the drinking water for 3 days. The chickens were thirsty for a night before the administration of the drugs and these drugs were administered in the volume of the drinking water which the chickens could be assumed in 2.5 to 3.0 h (nearly 1 L). Following the administration of the drugs, blood samples were collected at 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 27, 30, 36, 48, 51, 54, 60, 72 and 96. h from Vena cutanea ulnaris of chickens and then, serum was separated and analysed by agar gell diffusion. According to this, in the groups to which were administered danofloxacin, serum peak concentrations ( $C_{max}$ ) were  $0.77\pm 0.13$  in I.;  $0.68\pm 0.1$  in II.;  $0.71\pm 0.11$  in III.;  $0.68\pm 0.09$  in IV.;  $0.77\pm 0.11$  in V.;  $0.64\pm 0.13$  in VI. group as  $\mu\text{g/ml}$  and serum area under curves ( $AUC_{0-72}$ ) were  $31.08\pm 6.18$ ;  $30.91\pm 3.59$ ;  $30.32\pm 1.83$ ;  $27.58\pm 4.33$ ;  $32.36\pm 5.09$ ;  $27.19\pm 2.35$  as  $\mu\text{g h/ml}$ , respectively. The relative bioavailabilities ( $F_{rel}$ ) were determined as  $0.99\pm 0.12$  in II.;  $0.97\pm 0.06$  in III.;  $0.89\pm 0.14$  in IV.;  $1.04\pm 0.16$  in V. and  $0.87\pm 0.08$  in VI. group. The groups which were administered enrofloxacin,  $C_{max}$  as  $\mu\text{g/ml}$  were  $1.82\pm 0.41$  in VII.;  $1.66\pm 0.25$  in VIII.;  $1.89\pm 0.46$  in IX.;  $1.65\pm 0.44$  in X.;  $1.83\pm 0.4$  in XI.;  $1.61\pm 0.29$  in XII. group and  $AUC_{0-96}$  as  $\mu\text{g h/ml}$   $64.75\pm 4.33$ ;  $65.13\pm 5.16$ ;  $67.28\pm 7.61$ ;  $61.4\pm 3.42$ ;  $66.35\pm 2.71$  ve  $60.04\pm 6.52$ , respectively.  $F_{rel}$  were determined as

1.0±0.08 in VIII.; 1.04±0.12 in IX.; 0.95±0.05 in X.; 1.02±0.04 in XI. and 0.92±0.1 in XII. group.

It was concluded from the results that the minerals such as manganese, copper, calcium and zinc given to poultries form regularly a chelate in the gastrointestinal tract with danofloxacin or enrofloxacin used simultaneously in a state of disease and so that the absorption of danofloxacin or enrofloxacin is prevented at the low rate but it is realized that this interaction can not stop the development of antibacterial effects of these drugs.



## 7. KAYNAKLAR

1. Akerele, J.O. and Okhamafe, A.O. : Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemother.* 28:87-94, 1991.
2. Alarcon, T., Pita, J., Lopez-Brea, M. and Piddock, L.J.V. : High-level quinolone resistance amongst clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* 32:605-609, 1993.
3. Alestig, K. : The pharmacokinetics of oral quinolones (norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin). *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*68:19-22, 1990.
4. Altreuther, P. : Data on chemistry and toxicology of Baytril. *Vet. Med. Rev.* 59:87-89, 1987.
5. Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J., Velez, C. and Bringas, P. : Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquinox in poultry. *Annal. Rech. Vet.* 21:137-144, 1990.
6. Anon: 1734 sayılı Yem Kanunu ve bu kanuna bağılı Yem Yönetmeliğı gereğince karma yemlere katılabilecek yem katkı maddeleri (yemlik preparat ve mineral yemler) beyan ve satış işlemlerinde uyulması gereken hususlar. 13.5.1990 tarih ve 20517 sayılı Resmi Gazete, 1990.
7. Antonello, C., Uriarte, E., Palumbo, M., Valisena, S., Parolin, C. and Palu, G. : Synthesis and biological activity of new quinolone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 28:291-296, 1993.
8. Apley, M.D. and Upson, D.W. : Lung tissue concentrations and plasma pharmacokinetics of danofloxacin in calves with acute pneumonia. *Am. J. Vet. Res.* 54:937-943, 1993.
9. Aysev, A.D. : Ofloksasin ve siprofloksasinin *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına karşı in vitro etkileri. *Mikrobiol. Bült.* 27: 31-35, 1993.

10. Azoulay-Dupuis, E., Bedos, J.P., Vallee, E. and Pocidalò, J.J. :  
Comparative activity of fluorinated quinolones in acute and subacute  
*Streptococcus pneumoniae* models: efficacy of temafloxacin. *J.*  
*Antimicrob. Chemother.* 28(suppl.C):45-53, 1991.
11. Ball, P. : Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. *Clinic.*  
*Investig. Med.* 12: 28-34, 1989.
12. Barry, A.L. and Fuchs, P.C. : Anti-staphylococcal activity of  
temafloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin and enoxacin. *J. Antimicrob.*  
*Chemother.* 28:695-699, 1991.
13. Barry, A.L. and Fuchs, P.C. : Selection of a fluoroquinolone-class disc  
for susceptibility tests. *Amer. J. Med.* 94(suppl. 3A):17S-22S, 1993.
14. Bauditz, R. : Results of clinical studies with Baytril in calves and pigs.  
*Vet. Med. Rev.* 59: 122-129, 1987.
15. Bauditz, R. : Results of clinical studies with Baytril in poultry. *Vet. Med.*  
*Rev.* 59:130-136, 1987.
16. Bauditz, R. : Results of clinical studies with Baytril in dogs and cats. *Vet.*  
*Med. Rev.* 59: 137-140, 1987.
17. Baumgartner, W. and Pangerl, R. : Zur wirksamkeit der oralen Baytril-  
lösung bei Atemwegserkrankungen des Kalbes. *Tieraerzt. Umschau,*  
45:641-644, 1990.
18. Behr, K.P., Friederichs, M., Hinz, K.H., Lüders, H. und Siegmann, O. :  
Klinische Erfahrungen mit dem Chemotherapeutikum Enrofloxacin in  
Hühner- und Putenherden. *Tieraerzt. Umschau,* 43:507-515, 1988.
19. Broome, R.L., Brooks, D.L., Babish, J.G., Copeland, D.D. and  
Conzelman, G.M. Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits.  
*Am. J. Vet. Res.* 52:1835-1841, 1991.
20. Castora, F.J., Vissering, F.F. and Simpson, V.M. : The effect of bacterial  
DNA gyrase inhibitors on DNA synthesis in mammalian mitochondria.

- Biochim. Biophys. Acta, 740: 417-427, 1983.
21. Chappel, L.R. : Chemistry and pharmacodynamics of danofloxacin. Pfizer Scientific Symposium on Advocin, pp.5-9, 1991.
  22. Chu, D.T.W. and Fernandes, P.B. : Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. Antimicrob. Agents Chemother. 33:131-135, 1989.
  23. Dudley, M.N. : A review of the pharmacokinetic profile of temafloxacin. J. Antimicrob. Chemother. 28(suppl.C):55-64, 1991.
  24. Du Pont, H.L. : Use of quinolones in the treatment of gastrointestinal infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10:325-329, 1991.
  25. Ellerbroek, L. : Zum mikrobiologischen Nachweis der chinolon carbonsaeurederivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin. Fleischwirtsch. 71:187-189, 1991.
  26. Endtz, H.P., Ruijs, G.J., Van Klingeren, B., Jansen, W.H., Van der Reyden, T. and Mouton, R.P. : Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. J. Antimicrob. Chemother. 27:199-208, 1991.
  27. Fernandes, P.B. : Mode of action and in vitro and in vivo activities of the fluoroquinolones. J. Clin. Pharmacol. 28:156-168, 1988.
  28. Flammer, K., Aucoin, D.P. and Whitt, D.A. : Intramuscular and oral disposition of enrofloxacin in African grey parrots following single and multiple doses. J. Vet. Pharmacol. Therap. 14:359-366, 1991.
  29. Forth, W., Henschler, D. und Rummel, W. : Pharmakologie und Toxikologie. 5th ed. Mannheim, Wien, Zürich, pp.654-662, 1988.
  30. Friis, C. : Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in calves. Am. J. Vet. Res. 54:1122-1127, 1993.

31. Frost, D.W., Lettieri, J.T., Noe, A.J., Shamblen, E.C. and Lasseeter, K. :  
Effect of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on ciprofloxacin bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.* 45:165, 1989.
32. Galtier, M., Bressole, F., Coussaye, J.E., Gomeni, R., Joubert, P., Geny, F., Dubois, A., Raffanel, C., Saissi, G. and Eledjam, J.J. :  
Multiple-dose pharmacokinetics of pefloxacin in patients with hepatocellular deficiency. *Clin. Pharmacokinet.* 25:415-423, 1993.
33. Giles, C.J., Grimshaw, W.T.R., Shanks, D.J. and Smith, D.G. : Efficacy of danofloxacin in the therapy of acute bacterial pneumonia in housed beef cattle. *Vet. Rec.* 128:296-300, 1991.
34. Giles, C.J., Magonigle, R.A., Grimshaw, W.T.R., Tanner, A.C., Risk, J.E., Lynch, M.J. and Rise, J.R. : Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 14:400-410, 1991.
35. Goldstein, E.J.C. : Norfloxacin, a fluoroquinolone antibacterial agent. *Amer. J. Med.* 82 (suppl.6B): 3-17, 1987.
36. Golper, T.A., Hartstein, A.I., Morthland, V.H. and Christensen, J.M.:  
Effects of antacids and dialysate dwell times on multiple-dose pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31:1787-1790, 1987.
37. Hart, L.L., Middleton, R.K. and Wandres, D.L. : Significance of the ciprofloxacin-antacid interaction. *DICP, Ann. Pharmacother.* 25:473-475, 1991.
38. Heisig, P. : High-level fluoroquinolone resistance in a *Salmonella typhimurium* isolate due to alterations in both *gyrA* and *gyrB* genes. *J. Antimicrob. Chemother.* 32:367-377, 1993.
39. Hooper, C.D. and Wolfson, S.J. : The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses and toxicities in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28:761-721, 1985.



40. Hooper, C.D. and Wolfson, S.J. : Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones. Clinical efficacy in genital infections and adverse effects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33:1662-1667, 1989.
41. Hooper, C.D. and Wolfson, S.J. : Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N. Eng. J. Med.* 324:384-394, 1991.
42. Höffken, G., Bomer, K., Glatzel, P.D., Koeppe, P. and Lode, H. : Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4:345, 1985.
43. Höffken, G., Lode, H. and Wiley, R. : Pharmacokinetics and bioavailability of ciprofloxacin and ofloxacin effect of food and antacid intake. *Rev. Infect. D.* 10(suppl.1): S138-S139, 1988.
44. Janknegt, R. : Fluorinated quinolones: a review of their mode of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Pharm. Week.* 8:1-21, 1986.
45. Janknegt, R. : Drug interactions with quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* 26(suppl.D):7-29, 1990.
46. Jordan, F.T.W., Gilbert, S., Knight, D.L. and Yavari, C.A. : Effects of Baytril, Tylosin and Tiamulin on avian mycoplasmas. *Avian Path.* 18:659-673, 1989.
47. Kaminsky, D. and Meltzer, R.I. : Quinolone antibacterial agents, oxolinic acid and related compounds. *J. Med. Chem.* 11:160-163, 1968.
48. Kara, M., Hasinoff, B.B., McKay, D.W. and Campbell, N.R.C. : Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. *Br. J. Clin. Pharmac.* 31:257- 261, 1991.
49. Kayser, F.H. and Wüst, J. : Interpretive criteria for disc diffusion susceptibility testing of sparfloxacin. *Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis.* 10:163-166, 1991.

50. Kempf, I., Gesbert, F., Guittet, M. and Bennejean, G. : Efficacy of danofloxacin in the therapy of experimental mycoplasmosis in chicks. *Research in Veterinary Science*, 53: 257-259, 1992.
51. Kondo, H., Sakamoto, F., Kawakami, K. and Tsukamoto, G. : Studies on prodrugs. 7. synthesis and antimicrobial activity of 3-formylquinolone derivatives. *J. Med. Chem.* 31:221-225, 1988.
52. Küng, K., Riond, J.L. and Wanner, M. : Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 16:462-468, 1993.
53. Kushinsky, G., Lüllmann, H. and Peters, T. : *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 10th ed. George Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp.227-239, 1989.
54. Lettieri, J.T., Ragge, M.C., Kaiser, L., Echols, R.M. and Heller, A.H. : Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:993-996, 1992.
55. Lewin, C.S. and Smith, J.T. : 4-quinolones and multivalent ions. *J. Antimicrob. Chemother.* 26:149-164, 1990.
56. Lomaestro, B.M. and Bailie, G.R. : Quinolone-cation interactions: a review. *DICP, Ann. Pharmacother.* 25:1249-1258, 1991.
57. Lomaestro, B.M. and Bailie, G.R. : Effect of staggered dose of calcium on the bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35:1004-1007, 1991.
58. Ludwig, E., Graber, H., Szekely, E. and Csiba, A. : Effect of ciprofloxacin on antipyrine metabolism. *Rev. Infect. D.* 11(suppl.5):1100-1101, 1989.
59. Neer, T.M. : Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. *JAVMA*, 193:577-580, 1988.
60. Neu, H.C. : New antibiotics; areas of appropriate use. *J. Infect. Dis.* 155:403-417, 1987.

61. Neu, H.C. : Synergy of fluoroquinolones with other antimicrobial agents. *Rev. Infect. D.* 11(suppl.5):S1025-S1033, 1989.
62. Neu, H.C. : Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10:255-261, 1991.
63. Neuman, M. : Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. *Clin. Pharmacokinet.* 14:96-121, 1988.
64. Nix, D.E., Watson, W.A. and Lener, M.E. : Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 46:700-705, 1989.
65. Nix, D.E., Wilton, J.H., Ronald, B., Distlerath, L., Williams, V.C. and Norman, A.: Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34:432-435, 1990.
66. Okhamafe, A.O., Akerele, J.O. and Chukuka, C.S. : Pharmacokinetic interactions of norfloxacin with some metallic medicinal agents. *Int. J. Pharm.* 68:11-18, 1991.
67. Parent, M. and LeBel, M. : Meta analysis of quinolone-theophylline interactions. *DICP, Ann. Pharmacother.* 25:191-194, 1991.
68. Paton, J.H. and Reeves, D.S. : Fluoroquinolone antibiotics. Microbiology, pharmacokinetics and clinical use. *Drugs*, 36:193-228, 1988.
69. Petracca, K., Rioud, J.L., Graser, T. and Wanner, M. : Pharmacokinetics of the gyrase inhibitor marbofloxacin: influence of pregnancy and lactation in sows. *J. Vet. Med. A.* 40:73-79, 1993.
70. Prescott, J.F. and Yielding, K.M. : In vitro susceptibility of selected veterinary bacterial pathogens to ciprofloxacin, enrofloxacin and norfloxacin. *Can. J. Vet. Res.* 54:195-197, 1990.
71. Raemdonck, D.L., Davidson, J.N., Perez-Martinez, J., Ter Hune, T.N. and Rolling, S.T.: Pharmacokinetics of danofloxacin administered orally to broilers. *Pfizer Scientific Symposium on Advocin*, pp.7-9, 1992.

72. Roth, H.J. : Gyrasehemmer storyfakten. Deut. Apoth. Z. 126:75-78, 1986.
73. Rubinstein, E. and Segev, S. : Drug interactions of ciprofloxacin with other non-antibiotic agents. Amer. J. Med. 82(suppl.4A):119-123, 1987.
74. Rutgers, H.C., Stepien, R.L., Elwood, C.M., Simpson, K.W. and Batt, R.M. : Enrofloxacin treatment of gram-negative infections. Vet. Rec. 135:357-359, 1994.
75. Sahai, J., Healy, D.P., Stotka, J. and Polk, R.E. : The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin. Br. J. Clin. Pharmac. 35:302-304, 1993.
76. Scheer, M. : Studies on the antibacterial activity of Baytril. Vet. Med. Rev. 59:90-99, 1987.
77. Scheer, M. : Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril. Vet. Med. Rev. 59:104-118, 1987.
78. Scheld, W.M. : Evaluation of quinolones in experimental animal models of infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10:275-290, 1991.
79. Scully, B.E. : Pharmacology of the fluoroquinolones. Suppl. Urology, 35:8-10, 1990.
80. Shen, L.L., Kohlbrenner, W.E., Weigl, D. and Baranowski, J. : Mechanism of quinolone inhibition of DNA gyrase. J. Biol. Chem. 264:2973-2978, 1989.
81. Smith, I.M., Mackie, A. and Lida, J. : Effects of giving enrofloxacin in the diet to pigs experimentally infected with *Actinobasillus pleuropneumoniae*. Vet. Rec. 129:25-29, 1991.
82. Sörgel, F. and Kinzig, M. : Pharmacokinetics of gyrase inhibitors, Part 1: Basic chemistry and gastrointestinal disposition. Amer.J. Med.

94(suppl.3A):44S-55S, 1993.

83. Sörgel, F. and Kienzig, M. : Pharmacokinetics of gyrase inhibitors, Part 2: renal and hepatic elimination pathways and drug interactions. Amer. J. Med. 94 (suppl. 3A):56S-69S, 1993.
84. Stein, G.E. : Drug interactions with fluoroquinolones. Amer. J. Med. 91 (Suppl.6A):81-86, 1991.
85. Stipkovits, L. : Studies on the efficacy of Baytril in chicks after experimental infection with *Mycoplasma gallisepticum* and *E. coli*. Vet. Med. Rev. 59:103-107, 1988.
86. Şanlı, Y. ve Kaya, S. : Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı. Medisan Yayınevi, Ankara, 1993.
87. Şanlı, Y. ve Kaya, S. : Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri. Medisan Yayınevi, Ankara, s. 629-633, 1994.
88. Tan, K.K.C., Trull, A.K. and Shawket, S. : Co-administration of ciprofloxacin and cyclosporin: lack of evidence for a pharmacokinetic interaction. Br. J. Clin. Pharmacol. 28:185-187, 1989.
89. Toon, S., Hopkins, K.J., Garstang, F.M., Aarons, L., Sedman, A. and Rowland, M.: Enoxacin-warfarin interaction: pharmacokinetic and stereochemical aspects. Clin. Pharmacol. Ther. 42:33-41, 1987.
90. Traub, W.H. and Leonhard, B. : Detection of antimicrobial drugs with *Bacillus subtilis* strain ATCC 6633: an update. Chemothera. 38:155-158, 1992.
91. Tsuji, A., Sato, H. and Kume, Y. : Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on gamma-aminobutyric acid binding to receptor sites in rat brain membranes. Antimicrob. Agents Chemother. 32:190-194, 1988.
92. Vallee, E., Azoulay-Dupuis, E., Pocardo, J.J. and Bergogne-Berezin, E. Pharmacokinetics of four fluoroquinolones in an animal model of

- infected lung. *J. Antimicrob. Chemother.* 28(suppl.C):39-44, 1991.
93. Van Slooten, A.D., Nix, D.E., Wilton, J.H., Love, J.H., Spivey, J.M. and Goldstein, H.R. : Combined use of ciprofloxacin and sucralfate. *DICP, Ann. Pharmacother.* 25:578-582, 1991.
94. Wagner, J. : *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetic*. Printed in the United States of America by the Hamilton Press, Inc. Hamilton, Illinois 62341, 1975.
95. Waite, N.M., Edwards, D.J., Arnott, W.S. and Warbasse, L.H. : Effects of ciprofloxacin on testosterone and cortisol concentrations in healthy males. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33:1875-1877, 1989.
96. Walker, R.D., Stein, G.E., Budsberg, S.C., Rosser, E.J. and MacDonald, K.H. : Serum and tissue fluid norfloxacin concentrations after oral administration of the drug to healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 50:154-157, 1989.
97. Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G., MacDonald, K.H., Budsberg, S.C. and Rosser, E.J. : Serum and tissue cage fluid concentrations of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 51:896-900, 1990.
98. Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G. and MacDonald, K.H. : Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 53:2315-2319, 1992.
99. Watanabe, T., Fujikawa, K., Harado, S., Ohura, K., Sasaki, T. and Takayama, S.: Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 42:374-377, 1992.
100. Wijnands, W.J.A. and Vree, T.B. : Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline. *J. Antimicrob. Chemother.* 22(suppl.C):109-114, 1988.

101. Ziv, G., Soback, S., Bor, A. and Kurtz, B. : Clinical pharmacokinetics of flumequine in calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 9:171-182, 1986.



## 8. TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında değerli yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sezai KAYA' ya, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yusuf ŞANLI' ya ve Anabilim Dalımızın diğer saygıdeğer Öğretim Üye ve Araştırma Görevlileri ile diğer çalışanlarına, H. Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Levent ÖNER' e, Bakteriyoloji Anabilim Dalı ile Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığına, ayrıca katkılarından ötürü de Pfizer İlaçları A.Ş. ve Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.' ne teşekkür ederim.





## 9. ÖZGEÇMİŞ

10.12.1967 tarihinde Antakya'da doğdum. İlk, Orta ve Lise öğrenimimi aynı ilde tamamladım. 1984 yılında 100. Yıl Üni. Veteriner Fakültesine girdim. 1987 yılında A. Ü. Veteriner Fakültesine yatay geçiş yaptım. Buradan 1989 yılı Haziran ayında mezun oldum ve aynı yılın Ekim ayında A.Ü. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım.

