



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BAZI ENROFLOKSASİN PREPARATLARININ ETKEN MADDE TESPİTİ
VE
GEBE TAVŞANLARDA BİYOYARARLANIMI**

İLKNUR ÖZDEMİR

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2011



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

BAZI ENROFLOKSASİN PREPARATLARININ ETKEN MADDE TESPİTİ
VE
GEBE TAVŞANLARDA BİYİYARARLANIMI

İLKNUR ÖZDEMİR

(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Songül SONAL

Bursa-2011

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	IV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Türkiye’de Veteriner Müstahzarların Piyasa Kontrolü	5
2.2. Kemoterapide Kullanılan Antibakteriyel İlaçlar	6
2.3. Florokinolonlar	9
2.4. Enrofloksasin	11
2.4.1.Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	11
2.4.2. Etki Mekanizması	13
2.4.3. Antibakteriyel İlaç Spekturumu	14
2.4.4. İstenmeyen Etki	15
2.4.5. Direnç Mekanizması	19
2.4.5.1. Kinolon Hedef Enzim Bölgelerinin Yapısal Değişimi	19
2.4.5.2. Plazmid Aracılı ve Aktarılabılır Kinolon Direnci	20
2.4.5.3. Çoklu Antibiyotik Direnci	20
2.5. Biyoyararlanım	21
2.5.1. Biyoyararlanımı Etkileyen Faktörler	23
2.5.1.1. İlaça Bağlı Faktörler	23
2.5.1.2. Hastaya Bağlı Faktörler	27
2.5.1.2.1. Tür Farklılığı	27
2.5.1.2.2. Hastaya Bağlı Fizyolojik Faktörler	29
2.5.1.2.3. Hastaya Bağlı Patolojik Faktörler	36
2.6. Enrofloksasinin Farmakokinetiği	42
2.7. Tavşanlar Hakkında Bilgi	47
2.7.1. Tavşanlarda Gebelik Süresince Değişen Parametreler	48
2.8. Enrofloksasinin Gebelikte Kullanımı	48
3.GEREÇ ve YÖNTEM	50
3.1. Gereç	50
3.1.1. Deney Hayvanları	50
3.1.2. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve Bakımı	50
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler, Sarf Malzeme ve Teknik Donanım	50
3.2. Yöntem	52
3.2.1. İlaç Preparatları	52
3.2.1.1. İlaç Preparatlarının Temini	52
3.2.1.2. İlaç Preparatlarının Dilüsyonu	52
3.2.2. Tavşanlar	52
3.2.2.1. Kontrol ve Deney Grupları	53
3.2.2.2. Kontrol Ve Deney Grubu Tavşanlara Enrofloksasin Uygulanması Ve Kan Alınması	53
3.2.2.3. Plazmadan İlaç Ekstraksiyonu	54

3.2.3. HPLC Sisteminde Kullanılan Analiz Metodu	54
3.2.4. Standart Solüsyonların Hazırlanması	55
3.2.5. Geri Kazanım Çalışması	55
3.2.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	55
4.BULGULAR	57
4.1. Ticari Preparatlardan Etken Madde Analizine Ait Bulgular	57
4.2. Gebe ve Gebe Olmayan Tavşan Plazmasında Enrofloksasin Düzeyinin Belirlenmesi ve Biyoyararlanımın Saptanması	69
4.3. Geri Kazanım ve İlaç Düzeyleri	76
4.4. İstatistiksel Analiz Sonuçları	78
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	79
5.1. Ticari Preparatlarda Etken Madde Analizi	79
5.2. Enrofloksasinin Gebe ve Gebe Olmayan Tavşanlarda Biyoyararlanımı	83
6.EKLER	91
KAYNAKLAR	98
TEŞEKKÜR	114
ÖZGEÇMİŞ	115

ÖZET

Enrofloksasin veteriner hekimlikte kullanım alanı geniş olan bir florokinolondur. Bu çalışmada enrofloksasin içeren preparatlardaki etken madde kontrolü ve enrofloksasinin gebe tavşanlarda biyoyararlanımının belirlenmesi amaçlandı.

Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından ruhsatlanmış ve prospektüsü onaylanmış veteriner hekimlikte kullanılmak üzere sunulmuş 25 farklı firmanın toplam 56 adet enrofloksasin etken maddesini içeren ticari preparatı bulunmaktadır. Veteriner ilaçları pazarlayan firma adedinde artış, satışa sunulan aynı etken maddeli çok sayıda farklı farmasötik şekilde preparat bulunması ve bu ilaçların düzenli kontrollerinin olmaması nedeniyle biyoeşdeğerlilikleri bilinmemektedir. Bu nedenle satışa sunulan ilaçlarda etken madde analizi yapıldı. Etken madde analizi için 10 farklı firmanın satışta bulunan, farklı seri numaralarına sahip, miat süreleri içinde olan % 10 enrofloksasin içeren parenteral ilaç preparatları kullanıldı. İlaç numuneleri 0,1 N formik asit kullanılarak konsantrasyonları 0,5 µg/ml olacak şekilde dilue edildi ve Yüksek Performanslı Likit Kromatografi (HPLC) sistemi ile analizleri yapıldı. Ticari preparatlarda bulunan etken maddeler genel kabul edilebilir limit olan % 100 (± 10) limitlerine göre değerlendirildiğinde, ürünlerin % 96'sında bulunan etken madde miktarlarının bu sınırlar dışında kaldığı saptandı. Bu preparatların tedavi dozlarında kullanılması halinde tedaviden etkin sonuç alma olasılığının azalabileceği ileri sürülebilir.

Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler ilaçların farmakokinetiğini önemli derecede etkiler. Bu nedenle gebelikte farklı bir dozaj rejimi uygulanmasına gereksinim duyulur. Çalışmamızda enrofloksasinin gebe ve gebe olmayan tavşanlar ile gebeliğin farklı dönemlerindeki tavşanlarda biyoyararlanım farkının belirlenmesi için 24 adet Yeni Zelanda Tavşanına 5 mg/kg dozda enrofloksasin tek doz kas içi olarak uygulandı. Belirli aralıklarla kanları alındı ve plazmadaki ilaç miktarları HPLC cihazı ile belirlendi. Farmakokinetik parametrelerin belirlenmesi için PK Solutions bilgisayar programı kullanıldı.

Gebe ve gebe olmayan tavşanlarda enrofloksasin ve aktif metaboliti olan siprofloksasinin farmakokinetik değerleri karşılaştırıldı. Elde edilen bulgular gebeliğin enrofloksasinin emilim ve dağılım $t_{1/2}$, t_{max} ve plazmada kalma süresini arttırdığını, eğrinin altında kalan alanı değiştirmediğini ve tüm gruplarda enrofloksasinin klirensi aynı iken siprofloksasinin klirensinin arttığını gösterdi. Gebeliğin enrofloksasinin biyoyararlanımını etkilemediği ancak gebeliğin ilk trimesterında enrofloksasin kullanımında doz ayarlamasının dikkate alınması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Enrofloksasin, etken madde, tavşan, gebelik, biyoyararlanım

SUMMARY

Enrofloxacin is a commonly used fluoroquinolone in veterinary medicine. The aim of this study is to detect active substance amounts of enrofloxacin in some trade pharmaceuticals and determination of bioavailability in pregnant rabbits.

According to Ministry of Agriculture and Rural Affairs, there are 25 medical companies producing 56 different formulations of enrofloxacin in Turkey. Since there are many different companies and formulations and also lack of control the bioequivalence of those medicals are unknown. In this study, we obtained parenteral formulations of enrofloxacin from different brands. The medicals containing 10 % enrofloxacin were all within expiration date and were from different serial numbers. Samples were diluted to the concentration of 0,5 µg/ml with 0,1 N formic acid and analysed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). When the results were compared with acceptable limits 100 % (± 10), 96 % of the samples were detected as under the limits.

The altered physiology of gestation effects drug pharmacokinetics. That is why there should be a necessity of redosing during pregnancy. In this study, we compared the bioavailability of enrofloxacin in non-pregnant and different trimesters of gestation on rabbits. A single dose of 5 mg/kg enrofloxacin was administrated to 24 New Zealand White rabbits by intramuscular route. Blood samples were collected at specific time intervals and plasma concentration were analysed by HPLC. Pharmacokinetics parameters were determined with a PK Solutions computer programme.

The pharmacokinetics values of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin were compared between non-pregnant and pregnant rabbits. The results of this study showed that pregnancy elevated the absorption $t_{1/2}$, distribution $t_{1/2}$, t_{max} and mean residence time of enrofloxacin. However, pregnancy had no effect on AUC and clearance. It's determined that pregnancy elevates clearance of ciprofloxacin. It was concluded that pregnancy does not affect the bioavailability of enrofloxacin in pregnant rabbits, but a dosage revision should be considered in the first trimester of pregnancy.

Keywords: Enrofloxacin, active substance, rabbit, pregnancy, bioavailability

1. GİRİŞ

Günümüzde her alanda tüketime sunulan ürünlerin kalite ve güvenliği büyük önem taşımaktadır. İlaç firmaları pazar paylarını genişletmek ve rekabet edilecek kalitede ürün üretmek için araştırma ve geliştirme çalışmalarını artırmışlardır. Veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan ilaç ürünleri aynı etken madde içeriği ile farklı isimler altında üretilmekte ve ruhsatlandırılarak satışa sunulmaktadır. Bunun sonucunda piyasada aynı etken maddeyi içeren ilaç ürünlerinin sayısı da hızla artmaktadır.

Veteriner hekimlikte kullanıma sunulan ilaçların yürürlükteki yasalara göre, ruhsatlandırma, üretim, ithal, dağıtım, satış ve kullanımlarına ilişkin esasları belirleme, ruhsat, tescil ve izin işlemlerini yürütme ve her türlü denetim yetkisi Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı (TKB)' na aittir. Veteriner ilaçları 3940 sayılı kanun uyarınca, Tıbbi ve İspençiyari Müstahzarlar kapsamı içine girdiğinden, 1261 ve 984 sayılı kanunlar ve bunlara dayalı Sağlık Bakanlığı mevzuatı da dikkate alınmalıdır (1).

Antibakteriyeller, insanlarda ve hayvanlarda patojen bakterilerin kontrol edilmesi amacıyla üretilen en önemli ilaçlar arasında yer alır (2). Antibakteriyel ilaçlar, hem çeşitli türdeki mikroorganizmalar (bakteri, mantar, aktinomiçes) tarafından üretilen doğal fermentasyon ürünleri olarak hem de sulfonamidler ve florokinolonlar gibi kimyasal sentez ürünleri olarak elde edilir (3). Antibakteriyel ilaçlar, veteriner hekimlikte son on yıl içinde ekonomik avantajları ve geniş spektrumları nedeniyle öncelikle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve ayrıca yem katkı maddeleri olarak kullanılmıştır. Genel olarak, çiftlik hayvanlarında hem solunum, üriner ve sindirim sistemi enfeksiyonlarında hem de profilaktik olarak kullanılmaktadır (4).

Florokinolonlar, 1962'li yılların başında ilk sentezinin yapıldığı, 4-kinolon molekülden türetilmiş sentetik antibakteriyel ajanlardır (5). İnsan ve hayvan hekimliğinde *Pasteurella spp.*, *Actinobacillus*, *Mycoplasma*, *E.coli* ve plöropnömoni enfeksiyonlarında geniş ölçüde kullanılmaktadır (6, 7). İlk sentezlenen ve kullanılan nalidiksik asit zayıf absorpsiyonuna bağlı sınırlı etkinliği, dar etki spektrumu ve yüksek toksisitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (8). Birçok florokinolon bileşiği piperazin halkası içermekle beraber tüm florokinolonlar antibakteriyel etki için gerekli olan karboksilik asit grubu ve florin atomu içerir (9).

Florokinolonlar, bakterinin deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu için gerekli olan DNA giraz (topoizomeraz II) enzimini zayıflatır (5). Florokinolonların güçlü antibakteriyel etkileri olduğu, gram negatif ve bazı gram pozitif bakterilere etki ettiği

bilinmektedir (7). Bu ilaç grubu için esas hedef gram negatif bakterilerdir.

Florokinolonların DNA giraza bağlanması, enzim aktivitesini bozarak hızlı hücre ölümüne neden olur. Gram pozitif bakterilerdeki etki mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte, sarmal içindeki değişiklikleri katalize eden topoisomeras IV aktivitesini zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir (10, 11). Florokinolon preparatlarının farmakokinetiği büyük ölçüde karşılaştırılabilir olmakla beraber bireysel farklılıklar bazı hastalıklarda önemli olabilir. Oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden genellikle emilimi hızlı ve tamamına yakındır (>%80) (12). Florokinolonlar başlıca glomerular filtrasyon ve tubuler sekresyon ile değişmemiş halde idrarla çıkartılır (13).

Enrofloksasin, norfloksasin, siprofloksasin, danofloksasin, marbofloksasin, difloksasin, orbifloksasin, sarafloksasin florokinolon grubu antibakteriyel ajanlardır (14).

Enrofloksasin, özellikle veteriner hekimlikte kullanılmak üzere pazarlanan sentetik bir florokinolondur (15). Enrofloksasin geniş antibakteriyel spektruma ve yüksek bakterisidal etkinliğe sahiptir (16). Enrofloksasin büyük oranda değişmemiş şekilde ve % 25 kadarı da siprofloksasine dönüşerek idrarla elimine edilir. Siprofloksasin, enrofloksasinin dietile formudur ve birçok türde enrofloksasinin idrarla çıkartılan aktif metabolitidir (17-19). Enrofloksasin vücutta geniş dağılıma sahip olması nedeniyle enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (20). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA), kümeslerde dirençli *Campylobacter* gelişimine neden olması ve bu dirençli bakterilerin insanlara geçmesi ile insan sağlığını tehdit etmesi nedeniyle enrofloksasinin tavukçulukta kullanımını yasaklamıştır (21).

Biyoyararlanım, herhangi bir yolla vücuda uygulanan ilacın değişmemiş şekilde sistemik dolaşıma ulaşma oran ve derecesini gösteren farmakokinetik bir parametredir (22). Veteriner hekimlikte tür farklılığı ve ilaçların dozaj formlarının çeşitliliği biyoyararlanımın belirlenmesini gerekli kılar (23). Aynı etken maddeyi aynı oranda içeren ilaçların tedavideki etkinliklerinin de birbirine yakın olması biyoyararlanımlarının eşit olduğunu gösterir. Biyoyararlanımları eşit olan bu ilaçlar biyoeşdeğer kabul edilirler (24). Biyoeşdeğerliği kanıtlanmış ilaçların sayıca artması, hekimlere tedavide değişik ilaç seçme olanağı tanımaktadır. Bu da hekimlikte önemli olan tedavi maliyetini düşürmeye olanak sağlayan en ucuz eşdeğer ilaç kullanılmasına yardımcı olur (25). Kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerine ilişkin olarak, dozaj ve uygulama yolu ilacın biyoyararlanımını etkiler ve böylelikle meydana gelen farmakolojik etkilerin süresi ve yoğunluğu değişebilir. İlaç sadece intravenöz uygulandığı zaman etkinin hemen başladığı ve sistemik biyoyararlanımın % 100 olduğu varsayılır. İlaç oral veya ekstrasvasküler

parenteral yolla (intramuskuler veya subkutan gibi) uygulandığında, ilacın dozunu ve klirensini hesaplamak için sistemik yararlanımın (absorpsiyonun büyüklüğü) bilinmesi gereklidir (26).

Biyoyarlanım, aynı miktardaki ilacın damar içi ve diğer bir yolla verilmesi ile elde edilen plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanların (Area Under the Curve, AUC) oranlanması ile hesaplanabilir ve buna mutlak biyoyarlanım adı verilir. Bir ilacın damar içi dışında uygulanan iki formülasyonun AUC değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilen biyoyarlanımına nispi biyoyarlanım adı verilir. Ayrıca ilacın damar içi uygulanması mümkün değilse veya damar içi uygulanacak formu yoksa bu durumda emilimi iyi olan formu referans olarak kabul edilir (27).

Biyoyarlanımı etkileyen faktörler hastaya ve ilaca bağlı faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilir. İlacın farmakokinetik özellikleri yanında etken maddeden müstahzarın hazırlanmasına kadar geçen sürede rol oynayan tüm faktörler biyoyarlanımı etkileyebilir. Etken maddenin stabilitesi, sağlandığı kaynak, fizikokimyasal özellikleri ile üretim sırasında kullanılan yardımcı maddeler ve üretim teknikleri ilaca bağlı faktörler arasında sayılabilir. Hastaya bağlı faktörler ise fizyolojik ve patolojik kaynaklı olabilir. Gastrointestinal sistemde salgı, motilite, boşalma süresi, pH değişiklikleri, genetik ve gebelik fizyolojik faktörler arasında sayılabilir (22, 28). Ateş, karaciğer ve böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği, tiroid hastalıkları, yanıklar, hastaya bağlı olan ve ilacın biyoyarlanımı üzerine etkisi olan patolojik faktörler arasında yer alır (29, 30).

Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler ilaçların farmakokinetiklerini önemli derecede etkiler. Birçok ilacın dispozisyonunda değişiklik meydana gelir ve kullanılan ilaçların fayda, ciddi yan etkiler ya da toksisite gösterebileceklerini önceden tahmin etmek zordur. Bu nedenle gebelikte farklı bir dozaj rejimi uygulanması gerekebilir (31). Genel olarak gebelik; plazma albumin konsantrasyonunda azalma ve su miktarında artış, dolayısıyla ilaçların farklı dağılımına neden olan plazma ve interstisyel sıvı hacminde artış, kreatinin eliminasyonunda artış, kan debisi ve hepatik mikrozomal enzim indüksiyonunda artışla karakterizedir (32). Bu parametrelerdeki değişiklik ilaçların doz-etki ilişkisinde değişikliğe neden olur. Ayrıca plasenta ilaçların metabolizmasını değiştirecek kolinesteraz, monoaminoksidaz ve hidrosilazlar gibi enzimlere sahiptir (33).

Fare, sıçan, kobay, tavşan gibi laboratuvar hayvanları gebelik sürelerinin kısa olması ve fazla sayıda yavru doğurabilme gibi avantajlara sahiptir. Bilimsel çalışmalarda tavşanlar kısa gebelik süresi (30 ± 2 gün), barındırma ve çalışılma kolaylığı ve fazla sayıda yavru doğurabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir (34-36).

Sağlıklı hayvan türlerinde enrofloksasinin biyoyararlanımı ile ilgili pek çok araştırma mevcuttur (15-17, 19, 37-57). Tavşanlarda çeşitli florokinolon türlerinin farklı uygulama yollarıyla verilerek farmakokinetik karşılaştırmaları, yeni geliştirilen ilaçların toksisite çalışmaları, özellikle *Pasteurella multocida* enfeksiyonu ile diğer enfeksiyonlarda enrofloksasinin etkisi, yeni kinolon ajanlarının reproduktif toksisite üzerine etkileri ve yeni doğan tavşan yavrularında enrofloksasin ve siprofloksasinin eliminasyon kapasitesinin değerlendirildiği çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (58-71). Ancak tavşanlarda gebelik ve gebe olmayan tavşan ile gebeliğin farklı dönemlerinde enrofloksasinin biyoyararlanım farkının değerlendirildiği çalışmalara rastlanılamamıştır.

Yaptığımız araştırmalara göre TKB tarafından ruhsatlanmış ve prospektüsü onaylanmış veteriner hekimlikte kullanılmak üzere sunulmuş 25 farklı firmanın 56 adet enrofloksasin etken maddesini içeren ticari preparatı olduğu görülmüştür. Bu kadar çok sayıda preparatın olması, bunların farklı fiyatlarda olmaları, taşıt maddelerinin farklılığı nedeniyle ilaçlarla ilgili mevzuatlarda bildirilen şartları taşıyıp taşımadıkları rutin olarak kontrol edilememektedir. Veteriner hekimlikte kullanılan satış adedi yüksek olan ilaçlarda tağşiş / hile yapılabilmektedir.

Veteriner ilaçları pazarlayan firma sayısı ve ilaç çeşitliliğinde artış sonucunda aynı etken maddeli çok sayıda farklı farmasötik şekilde preparat bulunmaktadır. Ülkemizde veteriner hekimlikte satışa sunulan ilaçlarda rutin kontrollerin olmaması nedeniyle biyoeşdeğerlilikleri de bilinmemektedir.

Bu tezin amacı, veteriner hekimlikte kullanılan enrofloksasin içeren bazı preparatların içerdiği etken maddenin kontrolü ile enrofloksasinin gebe olmayan ve gebeliğinin farklı dönemlerindeki tavşanlarda biyoyararlanım farkının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Türkiye’de Veteriner Müstahzarların Piyasa Kontrolü

Hayvancılıktaki gelişime paralel olarak ilaçların günümüzde tüketim oranları artmıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte, ilaç firmalarının sayısındaki artış, ilaç üretiminin geniş bir pazar payı oluşturmasını sağlamıştır. Buna bağlı olarak ilaç firmaları arasındaki rekabet aynı etken maddeyi içeren ancak daha ucuz olarak piyasaya sürülebilecek ilaç üretimine neden olmuştur. Bir hastalıkta kullanılacak aynı etken maddeli eşdeğer ilaçların artması hem veteriner hekimlere hem de beşeri hekimlere tedavide değişik ilaç seçme olanağı sunmaktadır.

Biyoeşdeğer ilaçların sayılarının ilaç piyasasında artmasıyla, tedavide en ucuz eşdeğer ilaçlar kullanılarak tedavi maliyetinde bir azalma sağlanabilmektedir (25).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 1984 yılında çıkarılan bir yasa (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) ile FDA’ya daha önce etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış patentli ilaçların jenerik kopyalarına ruhsat verme izni verilmiştir. Bu uygulama ile jenerik ilaç kullanımı hızla yayılmış ve Amerika’da sadece 10 yıl içerisinde 35 milyon \$ tasarruf sağlamıştır (72).

İlaç giderlerinde önemli bir tasarruf sağlamak amacıyla Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından ucuz eşdeğer ilaç uygulaması yönetmeliği yayınlanmıştır (25). Bu konu veteriner ilaçları açısından değerlendirildiğinde, veteriner hekimlerin tedavide tercih edebilecekleri ilaç sayısında artış ve hayvan sahiplerine olan maliyetlerin düşmesi şeklinde yansır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 24 Mayıs 1994 tarih ve 21542 sayılı “Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik” ile beşeri ilaçlarda, onaylanmış etken madde içeren yeni müstahzarlar için yapılan ruhsat başvurularında, orjinal ilaca biyoeşdeğerliliğinin kanıtlanması istenmektedir (27). Veteriner ilaçlarında, bu konu ile ilgili olarak TKB tarafından yayınlanmış bir yönetmelik bulunmamaktadır. Veteriner ilaçlarının ruhsat başvurularında ilacın, her bir şarjın farmasötik kalite kontrolünün yapılması yeterli görülmektedir. İthal edilen tüketime hazır spesiyalitelerin ruhsat başvurusu dosyasında o ilacın bağımsız kurumlar tarafından yapılmış biyoyararlanım çalışması istenmektedir (73, 74).

Veteriner ilaçları sektörü, 441 sayılı TKB'nın Kuruluş ve Görevleri Hakkında Kanun Hakkında Kararname (KHK), 85/192 sayılı Türkiye' de İmal veya İthal Edilen Veteriner ve Zirai Mücadele İlaçlarının Fiyatlandırılmasına Dair Bakanlar Kurulu Kararı (BKK) (75), 4631, 3285 sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabıtası Kanunu (HSZK) (76), 4348 sayılı Bazı Maddelerin Değiştirilmesi ve Bazı Maddelerin eklenmesi Hakkında Kanun, 3940 sayılı Bazı Maddelerin Eklenmesine Dair Kanun ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu (77), 6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun (78), 984 sayılı Ecza Ticarethaneleri ve Ecza Depoları Hakkında Kanun (79), 6343 sayılı Veteriner Hekimleri Mesleğinin İcrasına, Veteriner Hekimler Birliği ve Odalarının Teşekkül Tarzına ve Göreceği İşlere Dair Kanun (80), 2313 sayılı Kaçakçılığın Men ve Takibine Dair Kanun (81), 765 sayılı Türk Ceza Kanunu vs. kanunlar kapsamında hem TKB ve hem de Sağlık Bakanlığı ile bağlantılı bir sektör durumundadır.

3940 sayılı kanunun birinci madde üçüncü fıkrasına göre veteriner ilaçların kontrollerinin TKB ve Sağlık Bakanlığı tarafından birlikte yapılacağı ifade edilmiştir. Kontrol Yetkisi 441 sayılı KHK'nin 2/a ve 10/b; HSZK'nun 21 inci maddesine göre TKB'na; 1262 sayılı kanunun 10 uncu maddesine göre Sağlık Bakanlığına aittir (82).

Veteriner ilaç spesiyalitelerinin 1928 tarihli Tıbbi ve İspençiyari Müstahzarlar Kanunu ve 3940 sayılı kanun hükümleri uyarınca TKB ile Sağlık Bakanlığı'nın yasal uygulamaları çerçevesinde ruhsatlandırılması ve sürekli piyasa denetimi yapılması zorunludur (74, 77). Kontrol ve denetim yetkisine sahip TKB'nın piyasaya arz edilmiş olan veteriner ilaçlarının denetim ve kontrollerine ilişkin mevzuatları yetersiz ve etkisiz kalmaktadır. Bu görevi yürütecek bilimsel, teknik ve idari kadrolar hazırlanmamış, veteriner ilaçların denetim ve kontrollerini rutin olarak yapacak bir enstitü ve referans laboratuvarı da kurulmamıştır. Ruhsat işlemleri sırasındaki analizler ve TKB kanalı ile gönderilen şikâyete dayalı analizler hariç, Sağlık Bakanlığı Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü de veteriner ilaçları ile ilgilenmemektedir. İlaçta aranan kalite, etkinlik ve güvenliğin garantisini üretici firmaların etik yaklaşımları ile sınırlı kalmaktadır (1).

Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde Teşhis ve Kontrol Bölümü bünyesinde Veteriner İlaç Kalite Kontrol Laboratuvarı mevcuttur. Bu laboratuvarların görevlerinden biri de denetim görevidir. Piyasaya sürülmüş ve halen kullanımda olan ilaçların fiziksel ve kimyasal kalite ve kontrol analizleri sınırlı düzeyde yapılmaktadır (83).

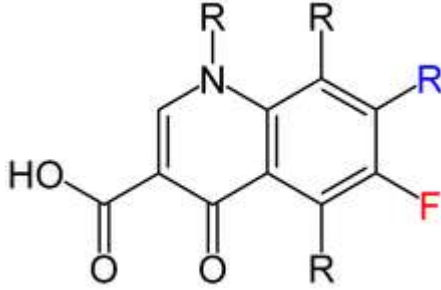
2.2 Kemoterapide Kullanılan Antibakteriyel İlaçlar

Kemoterapi 19. yüzyılın sonunda Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmış bir deyimdir. Vücudu istila eden mikroorganizmaları veya parazitleri konakçıya zarar vermeksizin öldürebilen ilaçlarla yapılan tedavi şekli demektir. Vücuda giren ve hastalık etkeni olan organizmalar çok çeşitli oldukları için (helmintler, protozoonlar, bakteriler, funguslar, virusler, klamidyalar, riketsiyalar gibi) kemoterapide kullanılan ilaçlar da yapısal olarak çeşitlilik gösterir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genellikle kullanıldığı patojen etkenin cinsine göre antibakteriyel, antiviral, antihelmentik ve antimalaryal ilaçlar gibi sınıflara ayrılır. Antibakteriyel ilaçlar, bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir (84).

Antibakteriyel ilaçlarla tedavi 1932'de Domagk tarafından bir azo boyası olan Prontosil'in sıçanlarda deneysel sistemik streptokok enfeksiyonlarına karşı etkinliğinin bulunması ile başlamıştır. 1937'de Trefouel ve çalışma grubu tarafından Prontosil'in vücutta esas etkin bileşik olan Sulfonamid'e dönüşmek suretiyle etkin hale geldiğinin saptanması, antibakteriyel etkisi çok daha güçlü ve toksisitesi düşük olan sülfonamidler'in yapılmasına yol açmıştır. 1929'da Alexander Fleming, *Penicillium notatum* adlı yeşil küf mantarından penisilin adını verdiği antibakteriyel maddeyi izole etmiş ve bu küf mantarının stafilokok suşlarına karşı öldürücü etkinlik gösterdiğini bildirilmiştir. 1939'da Oxford'da Florey ve Chain'in, penisilinin deney hayvanlarındaki ve insandaki bazı enfeksiyon modellerinde tedavi edici etkinliğini göstermişlerdir. Bu buluşları ile Fleming, Florey ve Chain 1945 yılında fizyoloji ve tıp alanında Nobel ödülü kazanmışlardır. 1940'lı yıllardan itibaren penisilinin klinik olarak kullanılmaya başlanması, antibiyotik çağının açılmasını sağlamıştır. Bu yıllardan sonra bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlarla mücadele için araştırmalar hızla sürmüştür. İlk aminoglikozid olan streptomisin 1944'te, ilk geniş spektrumlu antibakteriyel olan kloramfenikolün 1949'da ve klortetrasiklinin 1950'de bulunuşu bu hızlı gelişmeye örnektir (85-87).

Kinolonlarla ilgili gelişmeler 1962 yılında insanlarda böbrek hastalıklarının tedavisinde kullanılmasıyla başlamıştır. Ham madde, kloroquin sentezinin distilasyonunda yardımcı olarak çalışan George Lasher tarafından bulunmuştur. Nalidiksik asit topoizomeraz inhibitörlerinin tümünün atasıdır ve antimalarya araştırmalarının yan ürünü olarak ortaya çıkmıştır. Fakat serum ve doku kinetiğinin az olması, proteine yüksek oranda bağlanması, yetersiz antibakteriyel aktivitesi nedeniyle nalidiksik asitin kullanımı

insanlarda üriner sistemin gram negatif enfeksiyonları ile sınırlı kalmıştır. Nalidiksik asitten biraz daha gelişmiş olan pipedemik asit, oksolinik asit, sinoksasin gibi yeni kinolonlarla 1970'lerde tanışılmıştır. Hızlı gelişme, C6 pozisyonuna florin atomunun girmesi ve basit moleküler yapıdaki C7 piperazinin yer değiştirmesi sonucu meydana gelmiştir. Norfloksasinin bulunuşundan (1980) bu yana yaklaşık 10.000 yeni analog tarif edilmiştir. Enrofloksasin ise Bayer araştırmacıları Grohe ve Peterson tarafından 1980'de, veteriner hekimlikte kullanım için geliştirilen ilk sentez ürünüdür. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan en önemli kinolonlardan birini oluşturan enrofloksasin 1988'de satışa sunulmuştur (5, 10, 14, 87, 88). Florokinolonların temel kimyasal yapısı Şekil-1'de gösterilmiştir (89)



Şekil-1 Florokinolonların Kimyasal Yapısı (89)

Veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımına 1950'lerde oksitetrasiklin ve klortetrasiklinin yem katkısı olarak verilmesiyle başlamıştır. 1980'lerde yaklaşık olarak tüm hayvanların % 60'ı yaşamlarının bir bölümünde antibiyotiğe maruz kalmıştır (4). Antibiyotikler veteriner hekimlikte terapötik, metafilaktik veya proflaktik tedavide hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonların engellenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (90).

Antibiyotiklerin kullanımı, besin değeri olan çiftlik hayvanlarında enfeksiyöz hastalıkların engellenmesi ve tedavisinde ayrıca gıda kaynaklı hastalıklardan halk sağlığının korunması için hala gereklilik arz etmektedir. Antibakteriyeller veteriner hekimlikteki önemli ilaçlardır. Yakın gelecekte de aşı gibi uygun bir alternatifi gelişmediği takdirde bu durum değişmeyecektir (90).

2.3. Florokinolonlar

Nalidiksik asit florokinolonların öncüsüdür. Yapısında yapılan değişiklikler ve florin atomunun eklenmesi ile nalidiksik asitin antibakteriyel etki spektrumu genişletilmiş, dokulara dağılımı iyileştirilmiş ve yan etkileri azaltılmıştır (91).

Kinolonlar antibakteriyel etki spektrumları baz alınarak kuşaklara ayrılmıştır. Genellikle ilk kuşakların etki oranı yenilerine göre daha dardır. Kuşakların sınıflandırılması genellikle araştırmacılar tarafından yapılmaktadır. Fakat hangi ilacın hangi kuşakta olduğuna dair belirlenen kesin bir standart yoktur. Tek evrensel standart florin grubu içermeyen ve kinolonlar olarak sınıflandırılan ilk kuşakta uygulanmıştır. Bu nedenlerle ilaçlar patent tarihlerine, spesifik bulunuş yıllarına (örn: 60'lar, 70'ler, 80'ler vb.) ve yapısal farklılıklarının çeşitliliğine göre gruplandırılmıştır (5, 92).

İlk kuşak günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Nalidiksik asit, Çevre Sağlığı Tehlike Değerlendirme merkezinin (Office of Environmental Health Hazard Assessment, OEHHHA) yasaklılar listesine 15 Mayıs 1998'de karsinojen olarak eklenmiştir. İkinci, üçüncü ve dördüncü kuşaktan da birkaç ilaç ağır toksik etkileri doğrultusunda klinik kullanımdan kaldırılmış ya da üretimlerine son verilmiştir (93).

Florokinolonlar antibakteriyel etkinliklerine ve üretim yıllarına göre şu şekilde sınıflandırılabilir (5, 94-96);

1.Kuşak

1. Sinoksin (Klinik uygulamadan kaldırılmıştır)
2. Flumequin (Genotoksik karsinojen – Veteriner Hekimlikte kullanılmıştır)
3. Nalidiksik asit (Genotoksik karsinojen)
4. Oksolinik asit (Amerika'da kullanımı yasak)
5. Piromidik asit (Amerika'da kullanımı yasak)
6. Pipedemik asit (Amerika'da kullanımı yasak)
7. Rosoksasin (Sınırlı olarak kullanılmaktadır, Amerika'da kullanımı yasak)

2.Kuşak

Kendi içinde üriner sistemin kısmi enfeksiyonlarında kullanılan, sistemik enfeksiyonlarda kullanılmayan sınıf 1 (Lomefloksasin, Norfloksasin, Enoksasin) ve tüm üriner sistem enfeksiyonlarında, gastroenteritte, prostatitte, cinsel yolla bulaşabilen hastalıklarda kullanılan sınıf 2 (Ofloksasin, Siprofloksasin) olarak iki alt sınıfa da ayrılabilir (95).

1. Siprofloksasin
2. Enoksasin (Klinik uygulamadan kaldırılmıştır)
3. Fleroksasin (Klinik uygulamadan kaldırılmıştır)
4. Lomefloksasin (Amerika’da üretimi durdurulmuştur)
5. Nadifloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
6. Norfloksasin (Sınırlı olarak kullanılmaktadır)
7. Ofloksasin (Amerika’da üretimi durdurulmuştur)
8. Pefloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
9. Rufloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)

3.Kuşak

1. ve 2. kuşaklardan farklı olarak 3. kuşak ilaçlar *Streptococcus spp.*’lere karşı da etkilidirler (95).

1. Balofloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
2. Gatifloksasin (Klinik kullanımdan kaldırılmıştır, bazen 4. kuşakta sınıflandırılır)
3. Grepafloksasin (Klinik kullanımdan kaldırılmıştır)
4. Levofloksasin
5. Moksifloksasin (Sınırlı olarak kullanılmaktadır, bazen 4. kuşakta sınıflandırılır)
6. Pazufloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
7. Sparfloksasin (Sınırlı olarak kullanılmaktadır)
8. Temafloksasin (Klinik kullanımdan kaldırılmıştır)
9. Tosufloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)

4.Kuşak

1. Klinafloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
2. Gemifloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
3. Sitafloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)
4. Trovafloksasin (Klinik kullanımdan kaldırılmıştır)
5. Prulifloksasin (Amerika’da kullanımı yasak)

Geliştirilenler

1. Garenoksasin (Toksosite sorunları nedeniyle başvurusu iptal edilmiştir)
2. Delafloksasin

Veteriner Hekimlikte Kullanılanlar

Kinolonlar veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu preparatlar sadece veteriner hekimlerin kullanımına sunulan insanlarda kullanılmayan ürünlerdir (14).

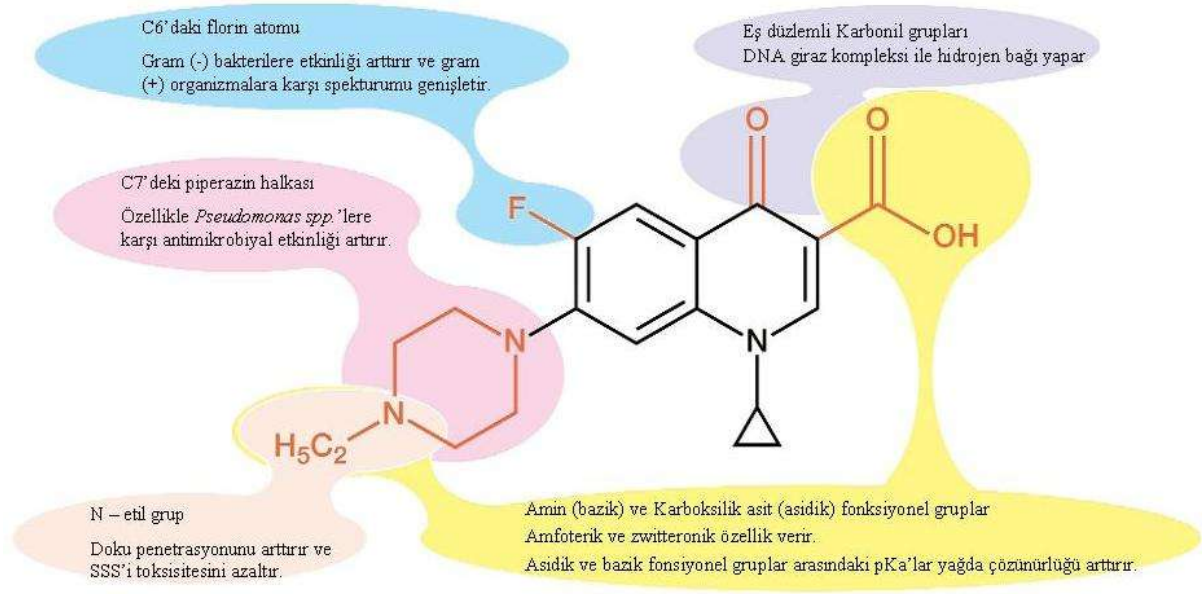
1. Danofloksasin
2. Difloksasin
3. Enrofloksasin
4. Marbofloksasin
5. Orbifloksasin
6. Sarafloksasin

2.4. Enrofloksasin

2.4.1. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Hafif sarımsı veya soluk turuncu sarı renkte kimyasal bir tozdur. Uluslararası tescilli adı enrofloksasindir. Kimyasal adı “1- Siklopropil-6-fluoro4- oxo-7-(4-etil-1-piperazinil)- 1,4- dihidroquinolin-3- karboksilik asit”; moleküler formülü $C_{19}H_{22}FN_3O_3$, molekül ağırlığı 359,40 gr/mol’dur (16, 97, 98).

Enrofloksasin kloroform ve 0,5 M sodyum hidroksit içinde kolaylıkla; Dimetilformamid ve etil asetat içinde tutumlu bir biçimde; metanol, etanol, isoamil alkol, isopropanol, aseton, benzen ve toluende çok az, suda ise çok daha az çözülür. Erime noktası 221 – 226 °C'dir. Enrofloksasin, Avrupa ve Amerika Farmakopelerinde tarif edilmemekle birlikte Çin Farmakopesinde (Veterinary Pharmacopoeia of People's Republic of China) tarif edilmiştir (96).



Şekil-2 Enrofloksasin (99).

Şekil-2'de gösterildiği gibi ana yapının 3 ve 4. pozisyonundaki eş düzlemlı karbonil grupları (C=O) florokinolonların mikrobiyal aktiviteleri için genellikle gereklidir. Bunlar DNA giraz kompleksine bağlanmak üzere bulunurlar. Pozisyon 6 daki florin atomu gram negatif bakterilere karşı etkililiği artırır ve gram pozitif bakterilere karşı da spektrumunu genişletir. Pozisyon 7 de bulunan piperazin halkası, özellikle *Pseudomonas spp.*'lere olmak üzere antimikrobiyal aktiviteyi artırır. Piperazin halkasına bağlı bulunan C₂H₅ grubu dokulara penetrasyonu artırır ve beyinde γ – amino bütirik asit (GABA) reseptörlerine bağlanan ilacı azaltarak santral sinir sistemi toksisitesini azaltır. Bir ya da daha fazla fonksiyonel amin grubunun ve karboksilik asidin bulunmasından dolayı molekül amfoterik ve zwitteronik özelliktedir. Böylece asidik ve bazık fonksiyonel grupların arasındaki pKa'lar maddeyi yağda çözünebilir yapar ve dokulara, irinli ve organik debrisli yerlere penetrasyonunu sağlar. Asidik ve bazık gruplar (betain yapısı) içermesi nedeniyle solüsyon içerisine alkali ya da asidik pH değerlerine hızlıca getirilebilir. Parenteral uygulamalar için

sıvı formulasyonları su ile hazırlanan ve suda kolayca çözünen enrofloksasin tuzlarını içerir. Aktif kısmın yüksek hidrolitik kararlılığından dolayı bu solüsyonlar çok dayanıklıdır. Enrofloksasin içeren tablet formulasyonları ise enrofloksasinin orijinal betain formundadır (13, 93, 99).

2.4.2. Etki Mekanizması

Florokinolonlar, bakterinin DNA replikasyonu için gerekli olan birkaç topoisomerez enziminden biri olan DNA giraz (topoizomerez II) enzimini zayıflatır (5). İnhibisyon ilacın DNA kompleksi ve iki hedef enzim olan DNA giraz ve topoizomerez IV ile etkileşimi sonucunda meydana gelir. Bu enzimler yapısal olarak birbirleriyle ilişkilidir, ikisi de tetramerik yapıdadır ve iki farklı alt birimi vardır. DNA girazın alt birimi olan *gyrA* ve *gyrB*, topoizomerez IV ün alt birimi olan ParC ve ParE ile homologlardır. Her iki enzimde tip 2 topoizomerezdir ve DNA parçasının her iki ipliğini ayırarak, sonra diğerini ayırmak için diğer kısma geçerek ve ayrılanları tekrar kapatarak etki ederler (100).

İkili sarmal halde olan bakteriyel DNA iki metre uzunluğa kadar ulaşabilir. Replikasyon için DNA'da sıkı kıvrımlara ve kırılmalara neden olan çözülme gerekir. Replikasyondan sonra DNA'daki kırılmalar tekrar kapanır. Bakteriyel DNA giraz ya da topoizomerez II, replikasyon süresince DNA sarmalını böler, ayırır, destekler ve yeniden kapatır (9).

DNA giraz için bu topoizomerizasyon reaksiyonu DNA çift sarmalının ayrılması (ya da kapatılması) ile sonuçlanır, böylece DNA replikasyonu süresince çift sarmallar açılarak replikasyon çatalındaki pozitif kümülasyonlar ortadan kaldırılır. Topoizomerez IV için topoizomerizasyon reaksiyonu replikasyon süresince gelişen, iki kardeş DNA molekülünün kardeş hücrelere ayrılmasını sağlayan, kardeş DNA ipliklerinin kenetlenmesini ayırma ile sonuçlanır. Her iki durumda da, florokinolonlar, DNA üzerindeki RNA polimeraz ve DNA helikaz enzimlerini DNA'nın topoizomerizasyonu sırasında bağlayarak replikasyon çatalının hareketine karşı fiziksel bir bariyer oluştururlar. Replikasyon çatalının bu bağlanmış komplekslerle çarpışması tam olarak anlaşılammış diğer olayları tetikler ve bu da hücrenin ölümüyle sonuçlanır (100).

2.4.3. Antibakteriyel Etki Spekturumu

Florokinolonların öldürücü mekanizması doza bağımlı olarak şekillenir, bu nedenle kısa süreli periyotlarda yüksek doz uygulamaları ile optimal etkiye ulaşılabilir. Bu konsantrasyona bağımlı öldürücü profili göreceli olarak uzun süreli postantibiyotik etki ile ilişkilidir (37, 94).

Enrofloksasin vücut sıvılarında ve birçok dokuda yaygın dağılıma sahip olması nedeniyle enfeksiyonlarda tercih edilen bir kemoterapötiktir. Bu nedenle, septisemi, solunum sistemi, üriner sistem, deri, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (19, 101).

Enrofloksasin ruminantlar, domuz, tavşan, köpek, kedi, kemirgenler ve egzotik hayvanlar gibi farklı türlerde çok geniş bir yelpazede kullanılır (102-104). Gram negatif aeroblara karşı yüksek ve gram pozitif aeroplara karşı düşük etkili fakat terapötik olarak kullanışlıdır. Tüm aerobik enterik basillere ve aerobik bakteriyel sindirim sistemi patojenlerine karşı etkilidir. Gentamisin, sefalosporinler, antipseudomonal penisilinler (tisarsilin, kabernisilin, piperasilin) ile karşılaştırıldığında *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı, tobramisin'in etkinliğine benzer üstün bir etkinliği vardır. Metisiline dirençli *Staphylococcus spp.* içeren idrardan yapılan bakteriyel izolasyonlarda etkinliği % 90 -100'dür. *Brucella spp.*, *Mycoplasma spp.* *Chlamydia spp.* ve *Mycobacterium spp.* lere karşı etkilidir (105- 109). Farelerde in vivo, in vitro yapılan çalışmalar ve klinik çalışmalar *Rickettsia conorii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi* gibi bazı *Rickettsia* türlerinin ve *Ehrlichia sennetsu*'nun enrofloksasine duyarlı olduğunu göstermiştir (110).

Enrofloksasinin kedilerde *Mycobacterium smegmatis* ve *Mycobacterium fortuitum* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (111). Çeşitli bakteriyel hastalıklarda kullanılan antibakteriyel ajanların enrofloksasin ile karşılaştırılması (in vitro) Tablo-1'de gösterilmiştir (112).

Tablo-1 Sıklıkla Kullanılan Antibakteriyel Ajanların Enrofloksasin İle Karşılaştırılması (in vitro)

	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bordetella spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pasteurella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Mycoplasma spp.</i>	<i>Chlamydia spp.</i>
Enrofloksasin	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●
Amoksisilin	●	-	●	-	●●●	●●	-	-	-
Amoksisilin - Klavulunik asit	●●●	●●●	●●	●●	●●●	●●	-	-	-
Sefaleksim	●●●	●●●	●●	●●	●●●	●●	-	-	-
Gentamisin	●●●	●●●	●●●	●●	●●●	●●●	●●	-	-
Amikasin	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	-	-
Trimetoprim	●●	●●	●●	●	●●●	●	-	-	-
Eritromisin	●●	-	-	-	-	-	-	-	●●●
Klindamisin	●●	-	-	-	-	-	-	-	●●●

●●● = mükemmel ●● = iyi ● = az - = etkili değil

2.4.4. İstenmeyen Etkileri

Florokinolonların olumsuz etkileri sınırlıdır, genellikle tedavi kesildiğinde sonlanır. Kusma, iştahsızlık ve ishal bazen şekillenebilir. Mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, deride aşırı duyarlılık, ışığa duyarlılık, ödem, QT aralığında uzama, ataksi ve tremorların görüldüğü bildirilmiştir (113, 114). Genç köpeklerde florokinolon enjeksiyonundan sonra kırkırdak deformasyonu ve eklemde büyüme düzensizliklerinin olduğu bildirilmiştir. 3 aylık 35 adet Beagle ırkı köpeklerde yapılan bir çalışmada sadece günde 2 kez uygulamadan ve ilk dozdan 48 saat sonra lezyonların eklem-epifiz kırkırdak kompleksinde şekillendiği bildirilmiştir (115). Köpek ve tavşanların eklem kırkırdaklarında yapılan invitro bir çalışmada (116), kinolonların glukozaminglikan üretimini, mitokondriyal fonksiyonu ve DNA sentezini baskıladıği ileri sürülmüştür. Bu nedenle küçük ırklarda dokuz, orta ve büyük ırklarda 12 ve dev ırklarda 18 aylıktan önce florokinolon kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kırkırdak hasarı magnezyumla eklemlerde şelasyon oluşturması ile ilişkili olabilmektedir. Büyümekte olan köpeklerde florokinolon kullanılması zorunlu olduğunda bir eklem koruyucu (örn: polisülfat glukozaminglikan) ile beraber kullanılması dikkate alınmalıdır (9).

21 günlük Broiler tavuklara 10 mg/kg/gün dozunda ağız yoluyla 10, 20, 35 gün boyunca enrofloksasin verilerek ve son uygulamadan 24 saat sonra kesilen tavukların femur başının kondülüsü ile tibia kondülüsünün incelendiği bir çalışmada (117); makroskopik ve ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kırkırdak yüzeyinde ve eklem çevresindeki yumuşak dokularda değişiklik gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda

enrofloksasinin büyüyen tavuklarda artropatiye neden olmadığına ve kondrotoksisiteye neden olacak kümülatif etkisinin bulunmadığına karar verilmiştir.

Enrofloksasinin kanatlıların eklem kıkırdağında doza ve zamana bağlı kondrotoksik etkisini göstermek için yapılan bir çalışmada (118), 21 günlük Broiler ırkı tavuklar kullanılmıştır. Tavuklara tek veya beş doz enrofloksasin 10, 50, 100, 300 ve 600 mg/kg/gün olacak şekilde uygulanmıştır. Son uygulamadan 24 saat sonra tavuklar kesilmiş ve femur başının kondülüsü ve tibia kondülüsü lezyon skorlama sistemi kullanılarak ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Tek sefer 300 ve 600 mg/kg/gün enrofloksasin uygulanan grupta lezyonlar belirgin bir biçimde artarken, tek doz 10, 50 ve 100 mg/kg/gün enrofloksasin uygulanan grupta önemli bir değişiklik olmadığı; 5 doz 50, 100, 300 ve 600 mg/kg/gün enrofloksasin uygulanan gruplardaki lezyonların kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı saptanmıştır. Histolojik değişikliklerin küçülmüş sitoplazma ve piknotik çekirdekli kondrositler, iğ şeklinde hücreler, kümelenmiş kondrositler ve proteoglikan kaybı şeklinde olduğu ve çok yüksek dozlarda uygulanan enrofloksasinin eklem kıkırdağında doza ve zamana bağlı olarak zararlı etki oluşturabileceği; kanatlıların memelilere göre kinolon kaynaklı artropatilerden daha az etkilendiği bildirilmiştir. Florokinolonların büyüyen memelilerin eklem-epifiz kıkırdağı komplekslerinde ciddi lezyonlara sebep olabileceği tespit edilmiştir.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada (19) ise, yüksek doz ve orta dozda verilen enrofloksasinin, 0.2 – 0.4 cm çapında yüzeysel kemik erozyonları meydana getirdiği; diz ekleminin femoral kondilusunda ve pelvik eklemdede, eklem yapısını bozduğu ve eklem yüzeylerinin kayganlığını yitirmesine neden olduğu görülmüştür. Histolojik olarak eklem lezyonlarının, eklem kıkırdağının düzensizleşmesi, kondrositlerin küme oluşturması ve kıkırdağın ayrılması ile karakterize olduğu ve bu ayrılma noktalarında hiyalin kıkırdağ nekrozu ve parçalanması da görüldüğü bildirilmiştir.

Köpek tendon hücrelerinde enrofloksasin ile yapılan in vitro bir çalışmada (119), enrofloksasin yan etkisi olarak tendinopati, tendinitis, spontan tendon yırtılması ve kıkırdağ hasarı görülmüş ve nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Enrofloksasinin, hücre üremesini baskılaması, apoptosis ve DNA parçalanması sonucunda tendinopati ve kıkırdağ hasarına yol açabileceği belirtilmiştir.

FDA 07.08.2008'de Florokinolon grubu ilaç kullanımının insanlarda tendinitis oluşumu ve tendon yırtılması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. 60 yaşın üzerinde ve böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonu yapılan ve kortizon kullanılan hastalarda bu riskin arttığı bilinmektedir. Florokinolon kullanan hastalara tendonlarında ağrı, şişlik veya yangı

belirtisi ilk çıktığında florokinolon grubu ilaç kullanmayı bırakmaları etkilenen bölgeyi kullanacakları egzersizlerden kaçınmaları ve doktorları ile hemen irtibata geçerek ilaçlarını değiştirmeleri gerektiğini önerilmektedir (113, 120).

İnsanlarda ve hayvanlarda; non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla beraber kullanımı, yüksek dozlarda kullanımı ve pre-epileptik durum içeren öncül faktörler, nöbete neden olabilir (121). Florokinolonlar santral sinir sistemini (SSS) de kapsayan olumsuz etkilere yol açabilir. 1999 yılının Şubat ayında bir internet sitesinde (www.geocities.com/quinolones) açılan Kinolon Antibiyotiklerin Olumsuz Etkileri adlı bir foruma çeşitli nedenlerden dolayı florokinolon grubu antibiyotik kullanan insanlar katılmış ve bireysel olarak kinolonların olumsuz etkilerini rapor etmişlerdir. Florokinolonlarla ilgili SSS ile ilgili olumsuz etkileri ikinci en yaygın istenmeyen etkiler arasındadır. Florokinolonların nöyrotoksik olduğu kanıtlanmıştır ve bu ilaçlar GABA ve muhtemelen N – metil – D – aspartat veya adenosin reseptörlerinin inhibisyonu doğrultusunda doza bağımlı SSS’ nde eksitasyona neden olabilirler. Florokinolonlar kriz eşiğini düşürür ve nöyromuskuler geçişi engellerler; bu durum psikozlarla ve krizlerle ilişkili olabilir (122). Bu kapsamda florokinolon kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan olumsuz etkiler Tablo-2’de belirtilmiştir (122).

Tablo-2 Florokinolonlar İçin Bildirilen Olumsuz Etkiler

Sistem	Hasta		Bildirilen Durumlar
	n	%	
PSS, duyuşal	41	91	Uyuşma, karıncalanma, yanma hissi, iğne batması, zonklama, deride karıncalanma hissi, aşırı duyarlılık, duyarlılığın azalması, allodini
PSS, motor	25	55	Halsizlik, seğirme, kaslarda seğirme, titreme, spazm, kasılma
SSS	35	78	Baş dönmesi, huzursuzluk, halsizlik, koordinasyon bozukluğu, kabus, uykusuzluk, baş ağrısı, bunaltı, kaygı, panik atak, yönelim bozukluğu, konsantrasyon veya hafıza kaybı, zihin karışıklığı, benlik yitimi, halüsinasyon, psikoz.
İskelet – kas	33	73	Kas ağrısı, zayıflık, kırgınlık, eklemlerde şişlik, ağrı, tendon ağrısı veya yırtılması
Özel duyuşlar	19	42	Görmede, koklamada, işitmede azalma ya da değişme, kulak çınlaması
Kardiyovasküler	16	36	Taşikardi, kısa nefes alma, yüksek tansiyon, çarpıntı, göğüs ağrısı
Deri	13	29	Kızamklık, ürtiker, tüylerde dökümle, terleme, soğuk ya da sığağa dayanamama
Gastrointestinal	8	18	Mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı
Diğer semptomlar			
Kilo kaybı	3	7	
Kansızlık	2	4	
Güç idrar	1	2	
Kötüleşen astım	1	2	
SSS= santral sinir sistemi; PSS= periferik sinir sistemi, n= 45			

Etki mekanizması bilinmemekle birlikte kedilerde enrofloksasine bağı akut körlük olguları bildirilmiştir (123). Akut intersitisiyal nefrit ve nefrotoksik reaksiyonlar ve kristalüri de nadir olarak görülebilmektedir (10).

Florokinolonlar optik sinir toksikasyonu ile ilişkili olan kinin, kloroquin ve halojenlendirilmiş hidroklinolonları içeren komponentlerle yapısal olarak benzemektedirler. Optik toksikasyon bu kimyasallarla ilişkili olarak genellikle doza bağı ve geri dönüşümsüz olarak gerçekleşir. Kedilere kloroquin difosfat uygulandığı zaman, retinopati 4 ila 7 hafta arasında gelişebilmektedir. Histolojik olarak retinal hasar, periyodik asit Schiff-pozitif granular materyal ile doldurulmuş pigment epitelyumunun genişlemesi ile karakterizedir. Kloroquinin melanine ve retinal pigment epitelyum hücrelerindeki lizozomda birikmeye yüksek afinitesi vardır. Bu durum lizozomal enzimlerin inhibisyonuna ve muhtemel hücre ölümüne öncülük etmektedir. Florokinolonların melanin pigmentlerine yüksek afinitesi olduğu bildirilmiştir ve aynı zamanda pigmentli hayvanlarda iris-siliyar cisim ve koroyidal membran pigmentlerine de tutunduğuna inanılmaktadır (123).

Enrofloksasinin kedilerde gözdeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada (124); enrofloksasinin parenteral enjeksiyonundan sonra bazı kedilerde retinotoksositeye bağı akut ve difuz retinal dejenerasyon görüldüğü ve körlük en belirgin semptom olmakla beraber bazı kedilerin tekrar görüş kazandıkları bildirilmiştir. Oftalmologlar enrofloksasin uygulanan kedilerde 2 gün ile 12 hafta arasında midriyazisi geliştiğini ve bunu akut şekilden gelişen kısmi, geçici ve tam körlüğün takip ettiğini bildirilmiştir. Muayenede, kedilerde tapetal yansıtılabilirlikte artış ve retinal vasküler zayıflama ile kanıtlanmış diffuz retinal hasar olduğu görülmüştür. Birkaç kedide görüş geri dönmüş, fakat genellikle retinal hasarın kalıcı ve ilerleyici olduğu; kaydedilebilir elektroretinografik cevapların yokluğunun, diffuz ve kapsamlı retinal hastalığı akla getirmesi gerektiğine dikkat çekilmiş ve bazı kedilerde enrofloksasin kaynaklı retinal dejenerasyonun nadir olmakla beraber idiyosinkratik bir reaksiyon olduğu kanısına varılmıştır. Histolojik muanede dışsal çekirdeğin ve fotoreseptör tabakasının yaygın kaybı, hipertrofi ve retinal pigment epitelyumunda proliferasyon görüldüğü bildirilmektedir (124).

Kedilere enrofloksasin uygulanarak yapılan bir çalışmada (125), 2 gün ile ötenazi yapılan kadar geçen zamanda davranışsal, iskelet-kas ve nörolojik anormallikler incelenmiştir. Halsizlik, belirgin uyarı, huysuzluk, düzensiz tüy yapısı, davranışsal değişiklikler, koordinasyon bozukluğu, kasılı yürüyüş, kasılmalar ve titremeler, körlük,

nöbet, kendi etrafında dönmek, felç, salya atışı, nistagmus, iskelet-kas ve nörolojik sistemle ilgili anormallikler görülmüştür.

2.4.5. Direnç Mekanizması

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde özenli bir seçim yapılmadan antibiyotik kullanılması, bakterilerin direnç kazanmasına neden olabilir. Önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen direnç, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde antimikrobiyal direnç izleme programları (European Antimicrobial Surveillance System: EARSS, National Antimicrobial Resistance Monitoring System: NARMS) sayesinde izlenebilmektedir (126).

Antimikrobiyal ajanların insan ve hayvanlarda koruyucu veya tedavi amaçlı kullanımı, bakteriler üzerinde seçici bir etki oluşturarak direncin gelişmesini kolaylaştırır. Bu kapsamda, tıp hekimliğinde kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılması direnç bakımından bir risk etmeni olup, daha önce florokinolon tedavisi uygulanmamış bireylerden dirençli gram negatif bakterilerin izole edilme olasılığını artırır. Veteriner hekimliğinde antibiyotik kullanımı da direncin yayılması bakımından önemli bir etmendir (127). Aynı coğrafik bölgede, insan ve hayvan kökenli dirençli *E. coli* izolatlarının benzerliği bunun bir kanıtıdır (128, 129).

Kinolon direnci, 2000'li yılların başından itibaren ilaç kullanımının artmasına bağlı olarak yaygınlaşmaya başlamıştır (130,131). Kinolon direncinin mekanizmaları kromozomal veya aktarılabılır niteliğine göre farklı başlıklar altında açıklanabilir (127).

2.4.5.1. Kinolon Hedef Enzim Bölgelerinin Yapısal Değişim

DNA giraz ve topoizomerez IV enzimleri kinolonların hedef bölgesidir, burada meydana gelen mutasyonlar direncin oluşmasından sorumludur. DNA giraz, tetramerik bir enzim olup *gyrA* ve *gyrB* alt birimlerine sahiptir. Benzer şekilde iki alt birimden (ParC ve ParE) meydana gelen topoizomerez IV de tetramerik bir enzimdir; florokinolonların gram pozitif bakterilerde birincil, gram negatif bakterilerde ise ikincil hedef bölgesidir (127).

DNA giraz

Florokinolon direncine aracılık eden mutasyonların büyük çoğunluğu kinolon direncini belirleyici bölge (Quinolone Resistance Determining Region: QRDR) olarak

tanımlanan *gyrA* ve *gyrB* proteinlerinde meydana gelir. Mutasyon sonucu florokinolonların bağlandığı aktif bölgelerin yapısı değişir ve buna bağlı olarak direnç gelişir. Genel olarak *gyrA* bölgesi mutasyonlarına *gyrB* bölgesi mutasyonlarından daha sık rastlanır (132).

Topoizomeraz IV

Topoizomeraz IV, DNA giraz kadar kinolonlara karşı duyarlı olmadığından florokinolonların gram negatif bakterilerde ikincil hedef bölgesidir. ParC ve ParE bölgesindeki mutasyonlar sıklıkla *gyrA* bölgesi mutasyonları ile birlikte meydana gelir. Bu nedenle ParC bölgesinde meydana gelen bir mutasyon tek başına bakterinin florokinolonlara karşı duyarlılığını değiştirmez. Ancak ParC ve ParE bölgesi mutasyonları yüksek düzeyli direncin oluşmasında önemli bir role sahiptir (127).

2.4.5.2. Plazmid Aracılı ve Aktarılabılır Kinolon Direnci

İlk olarak Martinez-Martinez ve ark. (1998) tarafından, *Klebsiella pneumoniae*'da varlığı bildirilen plazmid aracılı kinolon direncinden pMG252 plazmidi üzerinde yer alan *qnr* geni sorumludur. *Qnr*, 218 aminoasitten oluşan penta peptid yapılu bir proteindir. *E. coli*'de DNA girazı florokinolonların baskılayıcı etkisinden korur. *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* günümüze kadar tanımlanan plazmid aracılı dirençten sorumlu *qnr* geni analoglarıdır. Esas olarak *qnr* aracılığıyla oluşan kinolon direnci düşük etkilidir ve *qnr* pozitif bakteri suşları fenotipik olarak florokinolonlara karşı duyarlı görünebilir. Bu nedenle klinik olarak *qnr* pozitif bakteri suşlarını tespit etmek güçtür. pMG252, farklı bakteri izolatlarının ampisilin, kloramfenikol, nalidiksik asit ve tetrasiklin gibi birçok antibiyotiğe karşı dirençli olmasını sağlayan bir karaktere sahiptir. Bu plazmid, kinolonların hücre içi birikimi ile dış membran proteinlerinin sayısını etkilemez ve ilaç inaktivasyonuna neden olmaz. Ancak, daha yüksek düzeyli bir direnç için DNA giraz (*gyrA*) bölgesindeki mutasyonlarla birlikte sinerjik etki oluşturur. Ayrıca konjugasyon yoluyla *qnr* geninin diğer bakterilere aktarılmasını sağlar ve bakteriye düşük düzeyli bir direnç kazandırıp kromozomal mutasyonun oluşmasına fırsat verir (128, 133).

2.4.5.3. Çoklu Antibiyotik Direnci

Çeşitli nedenlerle bakterinin kromozomlarında lokalize olan *mar* geninin aktivasyonu aynı anda birçok ilaca karşı direncin (Multiple Drug Resistance: MDR) oluşmasına neden olur. Temel varsayım genetik rekombinasyon ve mutasyona bağlı olarak

direncin oluştuğu ve doğal seçim sonucu yaygınlaştığıdır. Bu aşamadan sonra direnç sayısal olarak çoğalır ve bakteriler aracılığıyla insan ve hayvanlara aktarılır. Florokionolon direnci, DNA giraz ve topoizomeraz IV mutasyonlarının yanı sıra membran proteinlerinin yapısal değişimine bağlı olarak ilacın hücre içi birikiminin azaltılması sonucu gelişebilir. Bu yapısal değişime *mar* bölgesi aracılık eder (127).

2.5. Biyoyararlanım

Biyoyararlanım sistemik etki yapması için verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar yararlandığını gösteren somut bir ölçüdür (84), F veya f simgesi ile gösterilir (22, 24). Vücutta ilaçtan yararlanılması istenen kısım ilacın etki yeri olan organ ve dokulardır. Biyoyararlanım geniş anlamıyla etken maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden emilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum ve plazma) var olma hızı ve derecesidir (84).

Biyoyararlanım mutlak ve bağıl (nispi) biyoyararlanım olarak iki kısımda incelenebilir (22, 24, 27).

a) Mutlak biyoyararlanım: Aynı miktardaki bir ilacın damar içi yolla ve diğer bir yolla verilmesi ile elde edilen biyoyararlanımlarının oranlanması ile hesaplanan biyoyararlanımdır.

b) Bağıl (nispi) biyoyararlanım: Damar içi kullanım dışında en yüksek biyoyararlanım sağlayan bir farmasötik şekille veya diğer parenteral yollardan biri ile elde edilen biyoyararlanıma oranla bulunan biyoyararlanım şeklidir. İlacın mutlak biyoyararlanım için intravenöz verilememesi veya intravenöz verilise özgü müstahzarın bulunmaması halinde bağıl biyoyararlanım ölçülür.

Biyoyararlanım idrardaki değişmemiş ilaç konsantrasyonu üzerinden de hesaplanabilir. Bu yöntem, örnek toplama güçlüğü ve uzun bir süre (yarı ömrün en az dört katı) gerektirdiği için pratik değildir (134).

Biyoyararlanımın iki temel ögesi vardır. İlacın emilim hızı ve ilacın emilim derecesidir. Eğer aynı ilacı eşit miktarda içeren iki ilaç ürününün belirli farmasötik şeklinden ilaç tamamen veya tam olmamakla beraber aynı derecede emiliyor, fakat bunlardan birinde emilim yavaş, diğerinde hızlı ise emilimi yavaş olan ilaç kan ve diğer vücut sıvılarında (en önemlisi etki yerinde) daha düşük bir konsantrasyon oluşturur veya

bazen etki için gerekli olan konsantrasyona erişmeyebilir. Buna paralel olarak ilacın etkisi daha geç başlar ve zayıf olur (84, 134).

Biyoyararlanım incelemelerinde bu iki parametrenin plazma konsantrasyon zaman eğrisine yansımaları temsil eden 3 parametre üzerinden biyoyararlanım ve biyodeşdeğerlilik değeriendirilir (22,135-137). Bunlar;

1- C_{max} , Maksimum Plazma Konsantrasyonu: Sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu ifade eder. Farmakolojik etkinin şiddeti ile ilişkilidir. Birimi $\mu\text{g/ml}$ veya birim/ml olarak ifade edilir.

2- t_{max} , Maksimum Plazma Konsantrasyonuna Ulaşma Zamanı: İlacın verilişinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun doruğa çıkmasına kadar geçen zamandır. Biyolojik cevabın başlama süresi ve özellikle maksimuma ulaşma süresi genellikle korelasyon gösterir. Çabuk etki göstermesi beklenen durumlarda kullanılacak ilaçlar için önemlidir. Birimi saat olarak ifade edilir.

3- AUC, Eğrinin Altında Kalan Alan: Emilen ilaç miktarının kaba bir ölçüsü olarak kabul edilir. Birimi $\mu\text{g/ml.saat}$ olarak ifade edilir.

C_{max} , ilacın emiliminin tamamlanışı ile artar. Ayrıca emilim hızının artışı da bunu artırır. Çünkü ilaç sistemik dolaşımda görülmeye başlandığında, atılım da başlar. İlacın sistemik dolaşıma geçişinden sonra ilacın dağılımı, biyotransformasyon veya atılım ile dolaşımdan çekilişi dengelendiğinde plazma konsantrasyonu zaman eğrisi doruk noktaya çıkmış kabul edilir. Biyoyararlanımda tek başına bir ilacın maksimum plazma ya da serum konsantrasyonunun değeriendirilmesi özellikle dağılım ve atılım bozukluklarında yanlış sonuç verebilir (138).

Tek doz biyoyararlanım çalışmalarında en önemli ölçüm plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alandır. Bu alan konsantrasyon ve zamanla ifade edilir. Bu alanın doğru hesaplanabilmesi için zamanın yeterli uzunlukta tutulması gerekir ki bu da genellikle kana geçen ilaç miktarını gösterir. İlacın doğrudan doğruya sistemik dolaşıma verildiği uygulamalarda (i.v.), biyoyararlanımının tam olduğu (% 100) kabul edilir (136, 137).

Aynı ilaç aynı dozda, fakat başka bir yoldan uygulandığında eğer dozun tamamı sistemik dolaşıma geçiyorsa ve klirens sabitse, AUC'de aynı olmalıdır. Fakat damar içi uygulama dışındaki veriliş şekillerinde, ilacın sistemik dolaşıma geçmeden önce uğrayabileceği kayıplar nedeni ile AUC genellikle damar içi uygulamaya oranla küçük olur. Böylece AUC değerlerini karşılaştırarak ilaçların biyoyararlanım oranlarını saptamak mümkündür (138).

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmaları, farmasötik bakımdan eşdeğer olan müstahzarların biyoyararlanım farklılıklarının gösterilmesi ve bu durumun tedavinin yetersizliği veya toksisitesinin artması sonucu sebep olabileceği sakıncaları önlemek için alınacak tedbirleri belirleyebilmek yönünden de önemlidir (27).

Biyoyararlanım ve buna bağlı biyoeşdeğerlilik çalışmalarının başka bir amacı da bazen bu ilaçların birbiri yerine kullanılacaklarını göstermektir. Bir hastalığın tedavisinde pahalı olan bir jenerik ürün yerine daha ucuz olan biyoeşdeğer bir ürün kullanılabilir. Ancak ürünler biyoeşdeğer değilse hastada ciddi sorunlara yol açabilir. Antiaritmikler, antidiyabetikler, antiepileptikler, antikoagülanlar, antimikrobiyal ilaçlar (antimikotikler dahil), bronkodilatatörler (metilksantinler dahil), kalsiyum antagonistleri, kalp glikozitleri, sitostatikler, hormonlar, organik nitratların ve diğer vazodilatatörlerin biyoyararlanımlarını incelenme gerekliliği yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği, aritmiler ve diğer acil kardiyovasküler durumlar, bronşiyal astım, ağır enfeksiyonlar, myastenia gravis ve benzeri paralitik sendromlar, neoplastik hastalıklar gibi ölümcül olan ve/veya stabil olmayan durumlarda tedavi ve/veya profilaksi amacıyla kullanılması öngörülen ilaçların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmalarının mutlaka yapılmış olması gerekir (139).

2.5.1. Biyoyararlanımı Etkileyen Faktörler

Biyoyararlanımı etkileyen faktörler ilaca ve hastaya bağlı faktörler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hastaya bağlı faktörler fizyolojik ve patolojik faktörler olarak gruplandırılabilir (22, 28).

2.5.1.1. İlaça Bağlı Faktörler

1- İlacın Veriliş Yolu

Etkin maddenin doğrudan kana verilmediği durumlarda sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarında bir kayıp olabilir. Oral yolla verilen bir ilaç, mide-barsak sisteminden emilip karaciğerden geçerken bir kayba uğrarsa ilk geçiş etkisinden (first-past effect) söz edilebilir (140, 141). Mide-barsak mukozasından emilme sırasında ilaç molekülleri mukozanın kapillerinden portal dolaşıma girerler. Mide- barsak mukozası içinden ve özellikle, portal kan içinde karaciğer lobüllerinin sinüzoidleri içinden geçerken bazı ilaçlar, mukoza epitelyum hücreleri içine alınırlar ve bu hücreler içindeki enzimler tarafından

önemli ölçüde metabolize edilip inaktif metabolitlere dönüştürülürler; bazı ilaçların değişmemiş şekli ve/veya metabolizma ürünleri safraya itrah edilir (84). Sitokrom P-450 (CYP-450) enzim ailesinden CYP3A4 hem karaciğerde hem de ince barsağın lumenindeki epitelyum hücrelerinde bolca bulunur. İlaçlar barsak lumeninden emilirken barsak lumenindeki enterositlerde var olan bu enzimler tarafından metabolize edilir. Barsaklarda bulunan P- glikoprotein (P-gp) emilimde rol oynayan diğer bir faktördür. P-gp, siklosporin A, lidokain, eritromisin ve proteaz inhibitörleri gibi çok çeşitli ilacın taşıyıcı proteindir. P-gp birçok kanser hücresine karşı kullanılan kemoterapötiklere karşı direncin en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. P-gp'ler barsaklardaki olgun enterositlerin üst yüzeylerinde bulunur ve görevi ilaçları sitoplazmadan hücre dışına (enterositlerden barsak lumenine) çıkarmaktır. P-gp ve CYP3A4 yakın hücresel konumları ve görevleri nedeniyle barsaklarda ilaçların emilimine karşı bir bariyer gibi davranmaktadırlar. Emilen ilacı sistemik kan dolaşımına ulaştıran yol üzerinde, bu olaylara maruz kalmaları sonucu bazı ilaçların sistemik dolaşıma az bir kısmı ulaşabilir. Bu olaya ilk geçişte eliminasyon, presistemik eliminasyon ve ilk geçiş etkisi gibi isimler verilir (142). Böyle bir ilacın biyoyararlanımı düşük olur. İlaçlar parenteral veriliş yollarından biri ile verilirlerse, ilaç sistemik dolaşıma dağıldıktan ve kanda seyredikten sonra karaciğere gelir ve karaciğer hücreleri tarafından yıkımlanma olasılığı azalır. İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan ilaçlar genellikle fazla lipofiliktirler. Bundan dolayı emilimleri %100'e yakın olur fakat sistemik biyoyararlanımları çoğu zaman % 50'nin altındadır. Bu nedenle oral ve parenteral dozları arasında büyük farklılık vardır. İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan ilaçların diğer üç önemli özelliği de şunlardır: 1) İlaçların ilk geçişte eliminasyon oranları bireyler arasında geniş bir değişkenlik gösterebilir ve bu durum, bu ilaçların oral dozajlarının ayarlanmasını zorlaştırabilir. 2) Bu ilaçlar sürekli olarak verilirlerse onları metabolize eden enzimler kısmen doyurulur ve ilaçların plazma konsantrasyonları yükselir, etkinlikleri artar. 3) Aynı enzim sistemi tarafından inaktive edilen iki ilacın birlikte verilmesi halinde bir ilaç diğerinin presistemik eliminasyonunu azaltıp onun biyoyararlanımını arttırabilir. Bu nedenle, ilk geçiş etkisinden kurtulmak ve biyoyararlanımı yükseltmek amacıyla, ilaçlar parenteral, sublingual veya rektal yolla uygulanabilirler (84).

2- Farmasötik Şeklin Katı veya Sıvı Oluşu

İlacın fiziksel ve kimyasal özellikleri ile birlikte formulasyonu da oral biyoyararlanımı etkileyen önemli faktörlerdendir. Katı farmasötik şeklin emilebilmesi için önce parçalanması (disintegrasyonu) sonra çözünmesi (dissolüsyonu) gerekmektedir (143).

Bu aşamalardan geçmenin hızına göre ilacın emiliminde gecikme veya azalma olabilir. Parçalanma ve çözünmesinin hızı ilacın emilim hızını etkiler. Küçük partiküller büyük partiküllere göre daha çabuk çözüneceğinden emilimi hızlı olur ve plazma ilaç piki daha çabuk şekillenir. Elikser, şurup ve basit sıvı solüsyonlar tablet ve kaplı tabletlere göre parçalanma aşaması olmayacağı için daha hızlı emilirler (22).

3- İlacın Yağda veya Suda Çözünürlüğü

İlaçların mide- barsak mukozasından emilimleri genellikle pasif difüzyonla olmaktadır. İlaçların emilimi iyonizasyon durumları ile ilişkilidir. Yağda çözünebilen ancak iyonize olmaya ilaçlar iyi, yağda çözünemeyen ve iyonize olan ilaçlar az miktarda emilirler. Bu durum organik asitlerin iyi, organik bazların mideden emiliminin az olması ile açıklanabilir. Ortamın pH'ı ilaçların emilimi üzerine etkilidir (84, 144). pH arttıkça ince barsaktan asidik ilaçların emilimi azalırken, bazik ilaçların emilimi artar. Bu durum ince barsağın iyonize olmayan ilaçların emilimine izin verdiği hipotezini doğrulamaktadır. İlaçların ince barsaklardan emilimi ve lipid-su dağılım katsayı yakından ilişkilidir. Yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar genellikle hızlı emilirken yağda çözünmeyen ilaçlar genelde zayıf emilimle sahiptirler (84, 145).

4- Etkin Maddenin Tuz Halinde Olması

Zayıf asit niteliğindeki ilaçların sodyum, potasyum ve kalsiyum tuzları, serbest asit şekillerine göre suda daha hızlı ve daha fazla çözünürler. Dissolüsyonun artmasından dolayı tuz şeklindeki ilaçlar, serbest asit şeklinekilere göre daha hızlı emilirler. Aynı nedenlerle zayıf baz niteliğindeki ilaçların serbest baz şekillerinden çok, suda daha fazla çözünen hidroklorür, hidrobromür, metilsülfat ve benzerleri gibi tuzları kullanılır (84).

5- Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğü ilacın çözünme hızını ve dolayısıyla biyoyararlanımını etkileyen önemli faktörlerdendir (146). Partikül büyüklüğü AUC üzerine de etkilidir. Mikronize ve klasik aynı etken maddeli iki tablet karşılaştırıldığında, mikronize tabletin emiliminin 2 kat arttığı tespit edilmiştir (22). İlacın kristal veya partikül çapının azaltılması suda az çözünen ilaçların dissolüsyon hızını ve emilimini belirgin derecede artırır. Dissolüsyonun artma nedeni belirli bir ilaç kitlesinin çözücüye temas ettiği toplam yüzey alanının fazla olmasındandır (84). Birçok ilaç kristal yapıya (polimorf) sahiptir. Bu durum ilacın termodinamik yapısını koruması, tekrarlanabilir biyoyararlanımı garanti etmek açısından

üretimde istenilen bir özelliktir. Bunun yanında bazı ilaçlar hem amorf hem de kristalize şekilde bulunabilirler. Kristalize hale göre daha iyi çözünmelerine rağmen amorf form fiziksel olarak stabil değildir. Amorf halin etken madde olarak ilaçta kullanılması, biyoyararlanım sorunlarına neden olabilmektedir (147).

6- Etken Madde ile Kompleks Oluşması

Suda yavaş ve az çözünmesi nedeniyle biyoyararlanım sorunu oluşturan ilaçları başka bir ilaç veya maddelerle kompleks haline getirmek suretiyle biyoyararlanımları arttırılabilir. Bu komplekslerde genellikle iki molekülün zayıf bağlarla (hidrojen bağları gibi) geri dönüşümlü bir şekilde bir araya getirilmesi öngörülür. Biyoyararlanımı arttırılmak istenilen ergotamin tartaratın kafeinle kompleks oluşturulması örnek olarak verilebilir. Ayrıca ilaçların barsakta safra asitleriyle veya tablet içinde “ıslatıcı” olarak katılmış surfaktan maddelerle oluşturdukları kompleksler onların çözünürlük ve emilimlerini arttırabilir (84, 148, 149).

Kalsiyum, alüminyum, magnezyum bileşiği ve sukralfat gibi antasidler, süt ve yoğurt gibi kalsiyumdan zengin besinler veya demir bileşiği antianemik ilaçlar tetrasiklinlerle şelat yaparak; demir, çinko bileşikleri ve sukralfat florokinolon türevi antibakteriyel ilaçlarla şelat yaparak onların emilimini azaltırlar (84, 150-153).

7- Formülasyondaki Yardımcı Maddeler ile Etkileşme

İlaç ürününün yapımı sırasında bir takım yardımcı maddeler belirli miktarlarda kullanılır. Bunlar parçalayıcılar (disintegrant), kaydırıcılar (lubrikanlar), bağlayıcılar (binder), yüzey aktifleştiriciler (surfaktanlar), kaplama (coating) yapanlar gibi fonksiyonlarına göre sınıflandırılır. Bu maddeler etken maddenin parçalanma ve çözülme hızını değiştirebilirler (22, 154, 155).

8- İlacı Depolama (bekletme), Ambalaj Şekli ve Malzemelerinin Formülasyonun Dissolüsyonu Üzerine Etkileri

İlaç pazarlamasında depolama dönemi olarak adlandırılan, fabrikada ilaç ürünü yapımından sora eczanelerde hastalara verilmelerine kadar geçen sürede, farmasötik şeklin fiziksel ve kimyasal özelliklerinde meydana gelen değişimler, parçalanma ve çözünme hızını değiştirebilirler. Bu değişimde rol oynayan başlıca faktörler arasında formülasyon, ilacın konulduğu kabın özellikleri, tabletin başlangıçtaki nemi, ortamın sıcaklığı ve nemi sayılabilir. İlaç ürünlerinin belli bir kullanılabilirlik süreleri vardır. Bu sürenin

saptanmasında sadece depolanma sırasında etken maddenin kimyasal yapısında ve dolayısıyla iç etkinliğinde meydana gelebilecek bozunmalar yanında parçalanma ve çözünmede meydana gelen değişimler dikkate alınır, miat süresi belirlenmesinde bu bozulmaların ve değişimlerin hızı önemlidir (138).

2.5.1.2. Hastaya Bağlı Faktörler

Hastaya bağlı faktörleri fizyolojik ve patolojik faktörler olarak ayırmadan önce ilaç metabolizmasında tür farklılığının öneminden bahsedilmelidir (156).

Genel olarak, türler arasındaki değişiklik, çeşitli ilaçların negatif veya pozitif etkisine yatkınlıkları ile ilişkilidir. Bu durumda iki önemli faktör vardır: i) maruz kalma derecesi ve olasılığı ii) emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon süreçlerindeki farklılıklardır (157). İlaç metabolizmasındaki bu farklılıklar görmezden gelinirse tedavi dozundaki uygunsuz seçimler sonucu yetersiz farmakolojik cevap veya beklenmeyen yan etkiler meydana gelebilir (23).

Kuş, balık ve sürüngenler gibi diğer hayvan türlerini de içerecek şekilde farmakokinetik parametrelerin türler arası karşılaştırılması yapıldığı zaman, çok geniş bir değişkenlikle karşılaşılabılır. Örneğin enrofloksasinin Atlantik somonunda yarı ömrü 34.2 saat iken, köpekte 2-4, kedide 6.7, atta 17.1 saat olarak belirlenmiştir (102).

2.5.1.2.1. Tür Farklılığı

Havyan türleri arasında farmakokinetik davranışlarda ve farmakodinamik cevaplardaki değişkenlik dozajda ve uygulama hızında değişikliği gerekli kılar. Oral yolla uygulanan bir ilacın dozaj formundan biyoyararlanımı geniş ölçüde değişebilir. Bu durum özellikle ruminant, at ve karnivorlar arasındadır. Biyoyararlanımdaki bu değişkenlik ilacın parenteral yollarla verilmesi ile azaltılabilir (158).

Morfinin köpekte miyosis ve depresyon ile kedide midriyasis ve eksitasyon yapması, ksilazinin diğer türlere göre sığırlara düşük dozda uygulanması, türler arasındaki reseptör sayı ve duyarlılığının farklı olması ile ilişkili olabilir (159-163)

İvermektine Colie ırkı köpeklerin bazılarının sinirsel belirtilerle karakterize doğal duyarlılığı, artan biyoyararlanım ya da azalan klirensle değil, kan – beyin bariyerinde geçirgenlikte görevli olan P-gp'nin eksikliği veya yetersizliği ve/veya GABA salıverilmesinde meydana gelen değişkenlikle ilişkilidir (164, 165). Türle ilişkili doz

farklılıklarına morfin sülfat, ksilazin hidroklorür ve süksinilkolin gibi kullanılan bazı ilaçlar örnek verilebilir (166).

İlaç Emilimi, Metabolizması ve Atılımında Tür Farklılıkları

Uygulanış şekline ve formulasyonuna bağlı olarak türler arasında ilacın emilimi çok değişkendir. Oral yolla uygulanan ilaçlarda meydana gelebilen ilk geçiş etkisi de türler arasında farklı düzeylerde olabilmektedir (167). İlaçların biyotransformasyonunda değişik metabolik yolların katkısı türlere göre önemli oranda değişmekle beraber, metabolizma ile uzaklaştırılan doz kısmı çoğu zaman dar bir aralık içinde yer alır. Biyotransformasyon mekanizmasındaki faz reaksiyonları evcil hayvanlarda değişkendir, belli başlı sentez reaksiyonları bazı türlerde ya hiç yoktur ya da yetersiz fonksiyona sahiptir (158). Türler arasında gözlenen farmakokinetik davranıştaki farklılıklar genellikle ilacın eliminasyon hızındaki değişkenliğe bağlanır. Lidokainin rat, kobay, köpek ve insandaki metabolizması bu durumu açıklayabilir. Lidokain ratta % 1,5'i, kobayda % 16,2'si, köpekte % 1,6'sı ve insanda % 1'i idrarla atılır. Bu durum lidokainin türe bağımlı bir metabolizması ve atılımı olduğunu gösterir (168, 169). Türlerle özgü yetersiz ilaç metabolizma yolları Tablo-3'de verilmiştir (166).

Tablo-3 Türlerle Özgü Yetersiz İlaç Metabolizma Yolları

Tür	Metabolik reaksiyon	Fonksiyonel grup	Metabolik etkinlik
Kedi	Glukuronid sentezi	-OH, -COOH, -NH ₂ , =NH, -SH	Yok
Domuz	Sülfat konjugasyonu	Aromatik -OH, -NH ₂	Düşük
Köpek	Asetilasyon	Aromatik -NH ₂	Yavaş

Yüksek oranda metabolizmaya uğrayan ilaçların yarılanma ömrü insan ve evcil hayvan türleri arasında değişkenlik gösterir. Genellikle herbivorlar, karnivorlara göre yağda çözünen ilaçları daha hızlı metabolize ederler. Yarılanma ömrü ana değerlendirme kriteri olarak alındığında, insanlar ilaçları evcil hayvanlardan genel olarak daha yavaş metabolize ederler. Karaciğer metabolizması ile vücuttan uzaklaştırılan bazı ilaçların farklı türlerdeki yarı ömürlerine ilişkin örnekler Tablo-4'de verilmiştir (166).

Tablo-4 Başlıca Karaciğer Metabolizması ile Vücuttan Uzaklaştırılan Bazı İlaçların Farklı Türlerdeki Yarı Ömürleri

İlaç	Yarılanma Ömrü (saat)			
	Ruminantlar	At	Köpek	İnsan
Amfetamin	0.6	1.4	4.5 ^{a,b}	10 – 15 ^{a,b}
Diazepam	-	9.7	8.0	43.0
Ketamin	1.0	0.7	1.0	2.5
Metranidazol	2.8	3.9	4.5	8.5
Pentobarbital	0.8	1.5	4.5	22.3
Antipirin	3.1 ^d	2.8	3.2	10.3 – 12.7
Fenilbutazon	43.0 ^e	4.1 – 4.7	2.5 – 6	72.0 ^e
Fenitoin	-	8.2	6.0	24.0 ^e
Sulfadiazin	2.5	3.6	5.6	7.0
Sulfadimetoksin	7.9 – 8.6	11.0	13.2	40.0
Teofilin	6.9	14.8	5.7	9.0
Thiopental	3.3	-	8.5	11.5
Trimethoprim	0.7 – 1.5	3.2	4.6	10.6 ^b

a: yarılanma ömrü idrar pH'sından önemli oranda etkilenir, b: % 30'dan fazlası idrardan değişmeden atılır, c: yarıömrü doza bağlıdır, d: develerdeki yarılanma ömrü yaklaşık 18.8 saattir, e: sığırdaki yarı ömrüdür.

2.5.1.2.2. Hastaya Bağlı Fizyolojik Faktörler

1- Midenin Boşalma Hızı

Çok az ilaç mideden önemli derecede emilir. Asidik ve bazik ilaçların asıl emilme yeri ince barsaklardır. Midenin boşalmasının gecikmesi, asidik ilaçların (penisilin ve eritromisin gibi) çözünmesini geciktirirken, bazik ilaçlarınkini arttırır. Bunun sonucunda asidik ilaçların emilimi azalabilirken, bazik ilaçların emilimi artar. Boşalmanın gecikmesi, asit ortamda veya mide suyundaki enzimler tarafından parçalanan ilaçların biyoyararlanımını azaltır. Midenin boşalımının gecikmesi bazı ilaçlar üzerine ilk geçiş etkisinin artmasına neden olurken, hızlanması, ince barsaktan iyi emilen ilaçların emilim hızını ve oranını arttırır (170).

2- Mide ve Safra Salgısı

Yemek sırasında midenin asit ve enzim salgısı artar. Bu durum salgılara dayanıksız ilaçların yemekle birlikte alındıklarında biyoyararlanımlarının azalmasının bir nedenidir. Yemekten bir süre sonra midenin boşalmaya başlaması, duodenum içine safra salgılanmasını arttırır. Safra asitleri, suda az çözünen bazı ilaçların ince barsaktaki çözünmesini ve emilimini arttırabilir (171, 172).

3- Sıvı Hacmi

Sıvı hacminin ilaç emilimi üzerine önemli etkisi vardır. Birçok ilacın emilimi alınan sıvının hacmi artırıldığında artar. Bol su ile ilaç alınması genellikle emilimi hızlandırır ve artırır. Osmolaritesi düşük olan suyun kana geçişi hızlı olacağından su ile birlikte suda çözülmüş ilacın kana geçişi hızlanır (173).

4- Barsak Motilitesi

Barsak motilitesinin yavaşlaması barsaktan geçiş süresini uzatır. Barsakta zor çözüldükleri için zor emilen bazı ilaçların barsakta uzun süre kalmaları, çözünürlüklerini artırarak yüksek oranda emilmelerini sağlar (172).

5- Mide-Barsak Kan Akımı

Sindirim sistemindeki kan akımı genellikle pasif difüzyonla olan lipofilik ilaçlar için önemlidir. Pasif difüzyonda konsantrasyon derecesinin sürdürülmesi emilim hızı bakımından önemli olduğu için, ilaç kana geçtikten sonra emilim bölgesinden hızla uzaklaştırılmalıdır. Bu nedenle mide-barsak sisteminde kan akımının hızlanması emilim hızını arttırabilir. Lipofilitesi düşük ilaçlar için kan akımının pek etkisi yoktur (22, 174).

6- Splanik Kan Akımı

Yemek sırasında, verilen besinlerin türüne göre değişen ölçüde, splanik kan akımını genellikle arttığı bilinmektedir (175). Proteinlerden zengin sıvı besinler kan akımını arttırdığı halde, glukozdan zengin sıvı besinlerin splanik kan akımını geçici olarak azalttığı görülmüştür. Splanik kan akımının hızlanması emilip karaciğere geçen ilaçların hepatik ekstraksiyon oranını azaltır. Karaciğer kan akımı özellikle presistemik eliminasyonu yüksek ilaçlarda klirens için önem taşır. Bu durum ilk geçişte eliminasyon oranı yüksek ilaçların biyoyararlanımını arttırır (176).

7- Besinlerin Etkisi

Besinler mide boşalmasını geciktirerek, safra akışını uyararak, mide-barsak pH'sını değiştirerek, splanik kan akımını artırarak, intestinal metabolizmayı yavaşlatarak, ilaç formunda değişikliğe neden olarak birçok mekanizma ile ilaç emilimini etkileyebilirler (177). Besinler ilaç emiliminin hızını ve miktarını değiştirebilir. Yiyecekler mide boşalmasını yavaşlatarak ilaç emilimini geciktirir. İlacın ince barsağa geçişinin gecikmesi, emilimini ve sistemik dolaşıma geçişini yavaşlatır. Emilimin çabuk olması ve etkinin

çabuk başlaması sadece tek doz ilaç alındığında önemlidir. Tekrarlanan dozlarda ilaç alınması gerektiği durumda ilacın plazma konsantrasyonunun oluşturulmasından sonra, idame dozların emiliminin yavaşlaması veya hızlanması, emilim oranı değişmediği sürece ortalama plato konsantrasyonunu ve ilacın etki şiddetini değiştirmez (178, 179).

Besinler bazı ilaçların (propranolol, metoprolol vb.) emilimini arttırabilir. Mide boşalımının gecikmesi, ilacın ince barsaklara geçmeden midede daha fazla çözünmesine neden olarak emilimini arttırabilmektedir (180).

Mide mukozasını tahriş eden, bulantı, kusma ve mide ile ilgili diğer bozukluklara neden olan bazı ilaçların besinle alındığında emilimi biraz azalsa ve gecikse bile tahrişi önlemek için bunların besinlerle birlikte alınması tavsiye edilir (84).

Bazı hayvanlarda yemleme zamanı oral yolla verilen bazı ilaçların emilimini etkiler. Domuzlarda enrofloksasinin yemlemeden önce ve sonra oral yolla verilmesine ait bazı farmakokinetik parametreler Tablo-5’de sunulmuştur (181).

Tablo-5 Domuzlarda Yemlemenin Enrofloksasinin (oral, 10 mg/kg) Farmakokinetiği Üzerine Etkisi

Parametre	Uygulama zamanı	
	Yemlemeden önce	Yemlemeden sonra
AUC(mg.sa/l)	28.2 ± 7.0	24.4 ± 6.9
MAT(saat)	3.0 ± 3.2	7.0 ± 3.5
C _{max} (mg/L)	2.4 ± 0.7	1.4 ± 0.5
t _{max} (saat)	2.9 ± 2.5	4.8 ± 1.9
MRT(saat)	14.1 ± 1.9	18.1 ± 2.0
F(%)	101 ± 32	83 ± 13

8- Yenidoğan Süreci

Yeni doğanlarda plazma profilleri daima değişkenlik gösterir. Fetal proteinlerin ve endojen substratların varlığı ilaçların bağlanmasına müdahale ederek beklenenden fazla serbest ilaç fraksiyonunun olmasına neden olarak beklenmeyen komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle proteinlere yüksek oranda bağlanan ve dar terapötik indeksi olan ilaçların etkisi toksik seviyelere ulaşabilir (182). Yeni doğan ve yetişkin hayvanlar arasında ilaçlara karşı oluşan cevaptaki fark genellikle neonatal periyottaki dispozisyon süreçlerindeki değişiklikler ile ilişkilidir. Gastrointestinal emilimin artması, plazma proteinlerine bağlanma oranının düşmesi, hücre dışı veya toplam vücut sıvısı içine dağılması ile ilaçların dağılım hacminin artması, kan-beyin bariyerindeki geçirenliğin artması ve birçok ilacın eliminasyonunun yavaş olması neonatal periyodun özellikleri

arasındadır (183). Yeni doğanların ve yavruların yetişkinlerle karşılaştırılan ilaç dispozisyonuna ait farklılıklar Tablo-6’da sunulmuştur (9).

Tablo-6 Yeni Doğan ve Yavruların Yetişkinlerle Karşılaştırılan İlaç Dispozisyonundaki Bazı Farklılıklar

Değişiklik	Sekeller	Muhtemel Klinik Önemi
Mide boşalmasında yavaşlama ve düzensiz peristaltik	Yavaş emilim ve düşük plazma ilaç konsantrasyonu	Tedavide başarısızlık, doz artırımı yapılabilir.
Barsak geçirgenliğinde artış	Oral yolla uygulamada emilimin artması ve yüksek plazma ilaç konsantrasyonu	Toksik konsantrasyon
Mide pH’sında artış	Asit yönlü ilaçların oral emiliminde artış, yüksek plazma ilaç konsantrasyonu	Toksik konsantrasyon
Uçucu gazların emiliminde artış	Zayıf asidik ilaçların emiliminin azalması, ilaçların dissolüsyonunda azalma, düşük plazma ilaç konsantrasyonu	Toksistide artış Terapötik başarısızlık
Topikal uygulanan ilaçların emiliminde artış	Yüksek plazma ilaç konsantrasyonu	Lokal olarak uygulanan ilaçların veya çevredeki ilaç veya zehirlerin toksisitesi
Total vücut suyunun ekstraselüler olarak lokalize olması	İlacın dağılımında artış, düşük plazma ilaç konsantrasyonu, fakat uzamış yarı-ömür	Tedavide başarısızlık; doz artırımı yapılabilir; doz aralığı arttırılabilir
Düşük serum protein konsantrasyonu	Protein bağlı ilaçların bağlanmasında önemli bir düşüş, ilaçların aktivitesinde artış, çevre dokulara daha fazla ilaç dağılımı, ilacın yarı ömründe uzama	Toksistite; İlaç birikiminde artış nedeniyle doz aralıklarının arttırılması gerekebilir.
Vücut yağında azalma	Yağda çözülebilir ilaçların birikiminde azalma, yüksek plazma ilaç konsantrasyonu	Yağda dağılan ilaçlara karşı toksistite

Hepatik mikrozomal oksidatif reaksiyonlar ve glukuronid konjugasyonu bazı ırklarda daha uzun olmakla beraber genellikle 6. haftaya kadar yetersiz olan metabolik yolaklardır. Yağda çözünen ilaçlar metabolizmanın yavaş olmasından daha fazla etkilenirler. Polar ilaçların ve onların metabolitlerinin renal atılımı düşüktür. Doğum sonrası ilk 5 günde fizyolojik ve biyokimyasal gelişmeler başlar ve 5. haftaya kadar olgunlaşma süreci başarılı bir şekilde devam eder (183).

Özellikle doğumdan sonraki ilk 24 saatlik dönem içerisinde bu metabolik yolakların düşük aktivitesinden dolayı birçok ilacın biyolojik yarı ömrü uzar. Çoğu türlerde mikrozomal metabolizma yolakları doğumdan sonraki ilk 3 - 4 hafta içinde hızla gelişir ve 8 - 12 haftalarda ergin hayvan düzeyine yaklaşır (184, 185). Neonatal kedi yavruları ile erişkin kedilere aynı dozda intravenöz uygulanan enrofloksasinin farmakokinetiği Tablo-7’de verilmiştir (186).

Tablo-7 Neonatal Kedi Yavrularına ve Erişkin Kedilere 5 mg/kg Dozda İntravenöz Uygulanan Enrofloksasinin Farmakokinetiği

Parametre	2 haftalık	4 haftalık	6 haftalık	8 haftalık	Yetişkin
AUC(μ g.h/ml)	16.7	23.7	7.0 \pm 2.4	6.6 \pm 2.4	18.6 \pm
CL(ml/dk/kg)	293	194	756 \pm 220	811 \pm 257	257 \pm 54
t _{1/2β} (saat)	4.2	6.3	4.1 \pm 2.2	3.7 \pm 1.42	6.7 \pm 0.8
V _{dss} (L/kg)	1,807	1,703	3,849 \pm 1,585	3,511 \pm 683	2,373 \pm 430

9- Yaşlılık Süreci

Yaşın ilerlemesi ile birçok hastalığın görülme olasılığı artar, bu yüzden daha fazla ilaç uygulanabilir ve bu durum da yan etkilerin veya ilaç etkileşimlerinin oluşmasına neden olabilir. Yaşlılığa bağlı fizyolojik değişiklikler ilaç dozajlarında potansiyel değişikliklere veya ilacın toksik etkilerinde artışa neden olabilir (187). Yaşlılıkta, mide pH'sı artar, mide boşalma süresi uzar ve gastrointestinal hareketlilik zayıflar. Bu fizyolojik değişiklikler sonucu tablet ve kapsüllerin parçalanması gecikebilir, ilaç iyonizasyonunda değişiklikler ve gastrointestinal içerik ile karışması azalabilir, bunun sonucunda oral yolla alınan ilacın çözünmesi yavaşlar. Midenin boşalma hızının yavaşlaması, mideden ince barsağa geçişi yavaşlatır. Bu da ince barsaklardan emilen ilaçların emilimini geciktirir. Yaşlılığa bağlı olarak gastrointestinal kanalda makrovillus ve mikrovilluslarda atrofi şekillendiğinden ilaçların emilim yüzeyi azalır. Yaşlı ve genç hastalar arasındaki en büyük farklılık ilacın eliminasyon oranındadır. Fonksiyonel böbrek kütlesi ve fonksiyonel nefron sayısı yaşlılığa bağlı olarak azalır. Bu da renal plazma geçişinde ve glomeruler filtrasyon oranında etkili bir azalmaya neden olur. Böbrek fonksiyonundaki bu değişiklikler sonucunda böbreklerden atılan ilaç ve metabolitlerinin eliminasyon hızı düşer (187, 188).

10- Gebelik

Gebelik süresince farmakokinetik parametreleri etkileyebilen, hem fizyolojik olarak hem de biyotransformasyon süreçlerinde önemli değişiklikler meydana gelir (31). Gebelikte mantıklı terapötik stratejilerin belirlenmesi için çok sayıda zorluk ortaya çıkar, çünkü annenin tedavisinin potansiyel yararları ile fötüs veya embriyoya karşı oluşabilecek potansiyel zararları dengelemek gerekir. Mide pH'sında artma, gastrointestinal hareketlilikte azalma, ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasında azalma, kardiyak çıkışın artması, progesteron aracılı hepatik biyotransformasyon başlaması gibi gebeliğin olmadığı duruma göre farklı birçok fizyolojik değişiklik şekillenir (189). Bu fizyolojik değişikliklerin ilaç uygulanan gebe hayvanlarda, ilacın emilimini, dağılımını, metabolize olmasını ve atılımını etkilemesi olasıdır. Gebe hayvanları tedavi ederken ilaçların fötüs veya embriyo üzerindeki teratojenik veya diğer olası olumsuz etkileri göz önüne alınmalıdır (31).

Gebelik süresince kardiyovasküler, solunum, sindirim sisteminde, renal fonksiyonlarda, vücut sıvısının kompozisyonunda ve hepatik enzim aktivitesinde birçok değişiklik meydana gelir (190). Gebelik süresince meydana gelen değişiklikler Tablo-8'de verilmiştir (166).

Tablo-8 Gebelik Süresince Meydana Gelen Değişiklikler

Biyolojik Sistemler	Fizyolojik Fonksiyon	Değişiklikler
Sindirim Sistemi	Mide barsak hareketleri Asit salgısı Mukus salgısı	Azalma Azalma (% 30 – 50) Artış
Solunum Sistemi	Alveoler ventilasyon Solunum hacmi Tortul hacmi Kan debisi	Artış Artış (% 40) Azalma (% 20) Artış
Kalp – Damar Sistemi	Kalp debisi Atım sayısı Atım hacmi Periferik kan debisi Periferik direnç Kan perfüzyonu,mukoza,deri	Artış (% 30 – 40) Artış(% 0 – 20) Artış(% 10) Artış Azalma Artış
Böbrek	Kanlanma Glomeruler süzülme Tubuler salgılanma	Artış (% 60 – 80) Artış (< % 70) Artış (% 10 – 20)
Metabolizma	Oksijen tüketimi Vücut ısısı Karaciğer metabolizması Lipid depoları	Artış (% 15) Artış (0.5°C) Aynı veya artış Artış (3 – 4 kg)
Kan	Toplam kan hacmi Plazma hacmi Toplam vücut sıvısı Eritrosit kütlesi Hemoglobin Fosfolipidler Kolesterol Serbest yağ asitleri Total proteinler Albumin Globulinler Kreatinin Üre	Artış (% 35 – 50) Artış (% 50) Artış (7 – 8 L) Artış (% 18) Azalma Artış Artış Artış Azalma Azalma (% 30) Artış Azalma (% 55) Azalma (% 40)

Gebelikte progesteron artışı nedeniyle mide ve barsak hareketleri ve midenin boşalım süresi azalırken, ilaçların ince barsağa geçme ve orda kalma süreleri yaklaşık % 30-50 oranında uzar. Bu durum da bazı ilaçların barsaklardan emilimini arttırabilir (191). Mide boşalma süresinin uzaması mide mukozasından emilen maddelerin emilimini kolaylaştırır ancak plazma pikini geciktirebilir. Barsaktan geçiş süresinin uzaması barsak duvarındaki enzimlerin ilaçlar üzerindeki ilk geçiş etkisini azaltabilir. Mide asit salgılanmasının azalması, mide pH'nı değiştirerek ilaçların çözünmesini etkileyebilir (192).

Plazma hacminde azalma ve proteine bağlanmadaki değişiklikler ilaçların dağılım hacmini değiştirir. Dağılım hacmi ve klirensteki değişiklikler ilaçların eliminasyon yarılanma ömründe artışa ya da azalmaya neden olabilir (193).

Gebelik süresince kalp atışı yaklaşık olarak % 30 oranında artar (191). Plazma hacmi % 40- 50 oranında artarken albumin konsantrasyonu azalır, serum α -1 gliko protein değişmez. Bu durum albumine bağlanan ilaçların bağlanmasında azalmaya neden olurken, α -1 gliko protein'e bağlananları etkilemez. Albumine bağlanan ilaçların total plazma

konsantrasyonu hemodilüsyondan dolayı azalır. Bu nedenle ilaçların dağılımı, metabolizasyonu ve atılımı fark edilir derecede etkilenebilir (190,194).

Gebelikte etkin renal plazma akışı ve glomeruler filtrasyon, gebe olmayanlara göre % 50-80 oranında artış gösterir (195). Bu durum genellikle ilk trimesterde görülür, üçüncü trimesterde belirgin derecede düşer (196, 197). İlaçların renal eliminasyon kapasitesinde artış ve buna paralel olarak plazma konsantrasyonunda azalma bu duruma eşlik eder (191).

Gebelik karaciğerin ilaçları metabolize etme aktivitesindeki değişikliklerin, östrojen ve progesteronun bazı sitokrom P (CYP) ve N-asetil transferaz (NAT2) enzimlerini inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (194). İlaç metabolizmasında görevli olan CYP450 ve izoenzimleri CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C9 ile uridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT) ve izoenzimleri UGT1A4 ve UGT2B7 belirgin derecede artar. Tersine CYP1A2 ve CYP2C19 enzim aktiviteleri gebelik süresince düşer (193). İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin gebelikteki değişikliklerini belirlemek için yapılan bir çalışma (198) CYP1A aktivitesinin ilk trimesterden itibaren giderek gerilediği, CYP2D6 aktivitesinin belirgin bir şekilde arttığı ve CYP3A aktivitesinin ise gebeliğin her döneminde yüksek kaldığı saptanmıştır. Gebelik süresindeki bu eliminasyon yolu ve hızlarındaki değişiklikler ilaçların biyotransformasyonunu ve atılımlarını etkileyebilir (199).

e) Plasenta ve Fötusun Rolü

Plasenta, asıl görevi fötüs ve anne arasında, anneden fötusa besin ve oksijen, fotüstan anneye atıkları taşımak olan yarı geçirgen bir zardır. Başarılı bir gebelik için gerekli olan hormonların, peptidlerin ve steroidlerin sentezinde de önemli bir rol oynar. Plasenta ilaçlar için gerçek bir engel görevi yapmaz. İlacın taşınması, plasentanın tipi, ilacın fizikokimyasal özelliği ve plasenta metabolizmasına bağlıdır (200).

Hayvanlarda plasenta tipleri maternal yarımın tabakalaşmasına göre 4 gruba ayrılır; epitelyokoryal (at, domuz ve sığır), endotelyokoryal (köpek ve kedi), hemokoryal (maymun ve insan), ve hemoendoteliyal (kobay, tavşan ve sıçan). Köpek, kedi, maymun, kobay, sıçan, tavşan ve insanda tam plasenta tipi mevcuttur ve türlere göre farklılık gösterir. Tam plasentanın alt tipleri insan, maymun ve kobayda hemomonokoryal, tavşanlarda hemodikoryal, sıçanlarda ise hemotrikoryal olarak adlandırılmaktadır (34, 35, 201).

Fötal endotelyum tavşanlarda büyük molekül ağırlıklı maddelerin geçişini kısıtlar. Küçük moleküllü polar bileşiklerin koyun ve tavşan plasentalarından geçişi ise hücreler arası sıvı ile dolu deliklerin varlığı ile ilişkilidir. İlaçların anneden fötusa taşınması basit

difüzyonla gerçekleşir. Lipofilik ilaçlar plasentayı hızlıca geçerler. Molekül ağırlığı 500'den az olan maddeler plasentayı rahat aşarken, 1000 ve daha büyük olanlar geçemezler. Yağda çözünen ve iyonize olmamış bileşikler fizyolojik pH'da plasentayı çabuk geçer ve bu tür bileşiklerin plazma proteinlerine bağlanma oranları olayı etkilemezken, plasenta polar ve suda çözünenler için engelleyici niteliktedir (191, 202).

Plasentada ilaçların metabolizmasında görev alan ve seviyeleri gebelik süresince değişebilen plasental faz I ve faz II enzimleri mevcuttur. CYP450, plasentada mRNA, protein ve enzim aktivitelerinde tanımlandığı; CYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 ve 4B1 plasenta sınırında tespit edildiği; Faz II enzimleri hakkında daha az bilgi olmakla beraber UGT enziminin plasental ilaç metabolizmasında rol aldığı bildirilmiştir (200).

11- Laktasyon

Veteriner hekimlikte laktasyonda ilaç kullanımı ve ilaçların, besin değeri olan hayvanlarının sütüne geçişi ile ilgili olarak yapılmış çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Küçük hayvanlarda laktasyonda ilaçların geçişi konusunda sınırlı sayıda literatür bilgisi vardır. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar maternal dolaşım ile ilacın süte geçtiğini göstermiştir. Düşük molekül ağırlığı (<200), iyonize olmayan, yüksek lipid çözünürlüğüne sahip ve proteinlere az bağlanan ilaçlar meme bezi içine hızlıca yayılabilir, bununla birlikte suda çözünen ilaçlar daha yavaş yayılırlar. İlacın pK_a'sı süte geçen ilaç konsantrasyonu için belirleyicidir. Plazma pH'ı ile karşılaştırıldığında hayvanların sütü asidik olma eğilimindedir. Böylece eğer ilaç plazmada noniyonize durumda ise daha fazla süte geçer, sütün içinde hemen iyonize ve yayılamayan hal alabilir (iyon tuzağı) ve sütün içindeki ilaç konsantrasyonunu değiştirebilir. Genel olarak anneye uygulanan ilaç dozunun % 2'sinden daha azı süte geçebilir. Eğer ilaç intravenöz, intravenöz infüzyon ya da tekrarlanan dozlarda uygulanırsa daha yüksek konsantrasyonların geçmesi beklenebilir. (9, 203).

2.5.1.2.3 Hastaya Bağlı Patolojik Faktörler

Veteriner farmakokinetik parametreler ve hayvansal ürünlerdeki ilaç kalıntı değerlendirilmeleri genellikle sağlıklı hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla belirlenmektedir. Sublinik olarak seyreden hastalıklar ve aşı uygulamaları dozaj rejiminin yeniden düzenlenmesini gerektirebilecek düzeyde farmakokinetik parametrelerde değişikliğe neden olabilir (204).

1-Malabsorpsiyon Durumunda İlaç Alımı

İnce barsaktan besin öğelerinin emiliminin bozulmasına bağlı bir semptom kompleksi olarak tanımlanan malabsorpsiyon sendromunda ilaçlardan bazılarının emilimi değişikliğe uğrayabilir. Aynı değişiklik insanlarda esas olarak terminal ileum hastalığı olan Crohn hastalığı ve hayvanlardaki Johne hastalığında da oluşur. Ayrıca mide-barsak kanalının cerrahi operasyonları sonrasında da mide – barsak kanalının fizyolojisinde ciddi değişiklikler oluşabilir ve bu durumlarda bazı ilaçların emilimi azalabilir (205).

2- Ateşin İlaç Emilimi ve Biyoyararlanımına Etkisi

Ateş potansiyel farmakokinetik değişikliklere neden olabilecek çeşitli fizyolojik değişikliklere neden olur. İnsanlarda ateşli hastalıklarda beden ısısının artışına zıt olarak histamin-aracılı mide asidi salınımının azaldığı bildirilmiştir (206). Benzer durumun köpeklerde de meydana geldiği tespit edilmiştir (207). Ateşli durumlarda genellikle gastrointestinal geçiş zamanı uzar. Safra akış hızı karaciğer ısısı ile ters orantılıdır. Taşikardi ateş sırasında genellikle görülür ve kardiyak çıkışın artışına paralel olarak hem gastrointestinal sistem hem de iskelet-kas sistemindeki perfüzyon artar. Perfüzyonun artmasına paralel olarak gastrointestinal ve iskelet kas sistemine uygulanan ilaçların emilimi artar (206).

İnsan ve ratlarda yapılan çalışmalarda (206), işaretli demir askorbatın emilimi, aşı uygulaması ile oluşturulan ateş ile baskılanırken; keçilerde deneysel oluşturulmuş ateşin mide barsak kanalından sulfonamidlerin emilimini arttırdığı gözlemlenmiştir. Koyun ve keçiler üzerinde yapılan çalışmalarda ise yüksek ateşin kalpten pompalanan kan miktarını arttırırken, ısı kaybeden (deri) ve ısı üreten dokulardaki (titreyen kaslar) kan akımını değiştirdiği ortaya konmuştur.

Hastalık durumlarında ya protein konsantrasyonundaki azalma ya da proteinlerin ilaca karşı ilgisinin azalmasına bağlı olarak ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranları düşer. Yapılan araştırma sonuçlarına göre albumine bağlanma oranı ile vücut ısısı arasında zıt bir ilişki vardır (206).

3- Obezite Durumu

Şişmanlık, plazma proteinlerine bağlanma oranını değiştirebilen, yağ ve yağsız doku ve organların kütlelerinde, kalp atımında, kan hacminde, splanik kan akımında artışa ve su oranında azalışa yol açabilen bir hastalıktır. Yüksek yağ/su dağılım katsayısına sahip

lipofilik ilaçlar obezite durumundan fazlaca etkilenirken, yağda az çözünen ilaçlar bu durumdan pek etkilenmezler (208, 209). Şişman bireylerde ilaçların albumine bağlanma oranlarında bir değişiklik gözlenmezken, α_1 -asit glikoproteine bağlanma oranında artış veya azalmalar dikkat çekmektedir (210). Önceleri obezite ile ilgili yapılan çalışmalarla sadece faz II reaksiyonlarında farklılık olduğuna inanılırken, hayvan modellerinin yardımı ile hem faz I hem faz II yolaklarında değişimlerin olduğu belirlenmiştir (208).

4- Yanıklar

Yanıkta dokuların kan akımı azaldığından, damar içi yolla verilen ilaçların dağılım ve eliminasyon oranları ile hızları düşer. Ağızdan uygulanan ilaçların da emilimi yavaşlayabilir. Hasarın oluşumunu takiben 48 saat içinde yükselen sıcaklığın kompanse edilmesi için artan kanlanmadan dolayı ilaçların emilim ve dağılımında artış gözlenir. Yanık oluşumundan hemen sonra plazma albumin seviyesi hızlı bir şekilde azalır ve 60 gün boyunca bu durum devam eder. Bu nedenle asidik ve nötral ilaçların bağlanma oranları azalacağından serbest düzeyleri artar. Yanık olaylarında karaciğer fonksiyonları da değişir. Özellikle ilaç metabolizmasında görev alan faz I reaksiyonlarında azalma gözlenirken, faz II reaksiyonlarında çoğunlukla değişiklik olmaz (211, 212).

5- Karaciğer Hastalıkları

Karaciğerin ilaç metabolizmasında çok önemli rolü vardır. Bu nedenle karaciğer hastalıklarında ilaçların metabolizması etkilenmektedir (213, 214). Karaciğerin ilaç metabolize etme kapasitesi yani klirensi, karaciğer kan akımı ve enzim aktivitesine bağlıdır. Hepatik kan akışı, ilaçların proteinlere bağlanma kapasitesi ve içsel hepatic klirens, intraselüler transport, metabolizma ve safra eliminasyonuna bağlıdır (9). Karaciğer hastalıkları, ilaç metabolizmasında görevli olan enzimlerin aktivitelerini azaltarak ve karaciğer kan akımını değiştirerek bir ilacın kinetiğini önemli oranda değiştirebilir. İlaçlar karaciğerden eliminasyon oranlarına göre kategorize edilerek elimine edilirler. Akışı sınırlandırılmış (Flow-Limited) olarak isimlendirilen ilaçlar (lidokain, propranolol ve verapamil gibi) sadece eliminasyon oranlarına bağlı olarak karaciğerden hızlı ekskrete edilirler. Bazı ilaçlar hepatic metabolizma değişikliklerinden etkilenmezken, hepatic kan akışındaki değişikliklere karşı çok duyarlıdır. Kapasitesi sınırlandırılmış (Capacity-Limited) olarak isimlendirilen ilaçlar (diazepam, prednisolone, fenilbutazon, fentoin, tiofilin, simetidini gibi) karaciğerden yavaş ekskrete edilirler ve eliminasyonları hepatic alım ve metabolizmaya bağlıyken hepatic kan akışından bağımsızdır. Bu tip ilaçlar hepatic

metabolizmdaki değişikliklerden etkilenirken, hepatik kan akımındaki değişikliklerden etkilenmezler. Bazı ilaçlar hem hepatik kan akışından hem de hepatik metabolizmadan etkilenir. Karaciğerden sadece proteine bağlı olmayan ilaç ekskrete edilebildiği için, proteine bağlanma ilaçların eliminasyonunu etkileyebilir. Akışı sınırlandırılmış ilaçlar proteinlere duyarsız olarak bağlanma eğilimindedirler (antipirin) ve hepatik ekskresyon çok hızlı olduğu zaman bu ilaçların eliminasyon oranları değişmez. Bazı kapasitesi sınırlandırılmış ilaçlarda belirgin bir şekilde proteinlere bağlanmazlar, bu da bir duyarsız bağlanmadır. Buna karşın kapasitesi sınırlandırılmış ilaçların bazıları duyarlı olarak proteinlere bağlanırlar (teofilin, fenitoin) ve yavaş olan ekskresyonları proteinlere bağlanmalarının artması ya da azalması ile hızlandırılabilir (215).

Kronik karaciğer hastalıklarında hepatik kan akımı genellikle azalır. Hepatik kan akımının azalması porto-sistemik şantın oluşmasına katkıda bulunur. Ek olarak, intrahepatik şant nedeniyle karaciğerden geçen kan akımı azaldığında ilaçlar fonksiyonel hepatositlere uğrayamazlar. Bu nedenle, karaciğer problemi olan hastalarda yüksek atılımı olan ilaçların klirensi azalır. Dozaj rejimi arttırılmadığında bile ilaçların plazma ve doku konsantrasyonları belirgin derecede yüksektir. Bu durum özellikle yüksek atılımı olan ilaçların oral yolla uygulandığı durumlarda önemlidir. İlk geçiş etkisine maruz kalan ilaçların normal hepatik kan akımında biyoyararlanımları azalır. Ancak hepatik kan akımının azaldığı veya intrahepatik şantın varlığı durumunda bu tarz ilaçların sistemik biyoyararlanımı belirgin derecede artacaktır (216).

Karaciğer hastalıklarında genellikle ortaya çıkan ve vücuttaki total sıvı hacminde artışa yol açan asites durumlarında da antibiyotiklerin dağılım hacmi değişir. Asites nedeniyle artan, ilaçların dağılım hacmi, önce plazma konsantrasyonunda azalmaya, sonrasında ise yarı ömründe uzamaya neden olur (217).

Karaciğer hastalıkları ilacın biyoyararlanımının artmasına, yarı ömrünün uzamasına ve klirensinin azalması ve sonuçta ilaçların daha yüksek birikme eğilimi göstermelerine yol açar. Belirtilen etkiler sonucu sağlıklılara göre ilaç daha uzun sürede ve daha yüksek bir kararlı durum konsantrasyonuna ulaşacaktır. Bu şartlarda ilacın normal dozajında kullanılması, farmakolojik etkinin şiddetlenmesine ve zehirlenme riskinin artmasına neden olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eğer karaciğerde metabolize olan ilaçlar kullanılıyorsa çok dikkatli olunmalı, önce tedbir olarak düşük dozla tedaviye başlanmalı ve hastanın vermiş olduğu cevaba göre veya izlenebilen ilaç konsantrasyonlarının yardımı ile dozaj rejimi belirlenmelidir (215, 218).

6-Böbrek Hastalıkları

Böbrek yetmezliklerinde meydana gelebilen ilaç toksisitesi üremi kaynaklı olarak doku reseptörlerinin duyarlılığının artması veya hastalığa bağlı farmakokinetik değişiklikler nedeniyle plazma ilaç konsantrasyonunun artması ya da azalması sonucu şekillenebilir. Böbrek hastalıklarında renal kan akımı çoğunlukla önemli derecede azalır. Glomerular filtrasyon ve tubuler sekresyondaki değişiklikler renal kan akımındaki değişikliklerle paralel yöndedir. Eğer ilacın böbreklerden atılımı yüksek ise, renal kan akımındaki değişikliklerden daha fazla etkilenir fakat bu durum yavaş atılanlar için daha az önemlidir. Böbrek hastalıklarında renal kan akımındaki değişikliklerden bağımsız olarak ilacın ve metabolitlerinin glomerular filtrasyonu olumsuz olarak etkilenir (219). Proteine bağlanma, glomerular bütünlük ve fonksiyonel nefronların sayısı glomerular filtrasyon için belirleyici faktörlerdir. İlacın moleküler büyüklüğü de aynı zamanda önemlidir. Çünkü molekül ağırlığı yaklaşık 70.000 daltondan fazla olan ilaçlar genellikle filtre edilemezler. Proteine sıkıca bağlanan ilaçlar (non-steroid antiinflamatuar ilaçlar gibi), proteinden ayrılana kadar filtre edilemezler. Böbrek hastalıklarında görülebilen aktif tubuler geri emilimdeki değişiklikler genellikle ilacın atılım oranlarını fazlaca etkilemezken, aktif tubuler sekresyondaki değişiklikler önemli olabilir. Aktif tubuler sekresyon proksimal tubülün pars recta'sında meydana gelir. Transport sisteminde çok çeşitli asitler ve bazlar bulunmaktadır. Bazı ilaçlar için distal nefronlardaki aktif transport önemli olabilmektedir. Bu ilaçların atımları, böbrek hastalıklarında şekillenen nefron hacminde küçülme, renal kan akışının azalması ve tubuler fonksiyonların zayıflaması nedeniyle büyük oranda azalır. Ayrıca ilaçların dispozisyonunu böbrek hastalıklarında değişen elektrolit, asit-baz ve sıvı dengesi de etkilemektedir. Elektrolit ve asit-baz dengesinin değişmesi özellikle kardiyovasküler sistem üzerine etkili olan ilaçların reseptörlere karşı duyarlılığının değişmesi yönünden önemlidir. Böbrek hastalıklarında atılımı böbrek fonksiyonlarına bağlı ilaçların klirensi azalır (9).

Böbrek hastalıklarında ilaçların yarılanma ömrü, dağılım hacmi ve total vücut klirensleri değişebilir. İlaç farmakokinetiğinde meydana gelen değişiklikler sonucu ilacın plazma konsantrasyonunun ve plazmada kalma zamanının değişimine bağlı olarak ilaçların farmakodinamisi de değişebilir. Böbrek yetmezliklerinde böbrekle atılan, dar terapötik indekse sahip, aktif metabolit oluşturan, renal fonksiyonu azaltan ilaçlar ve opioidlerin kullanımında dikkatli olunması gerekir (220). Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik böbrek yetmezliklerinde ilaçların metabolizmasında görevli enzimlerin (CYP450) de

etkilendiğini, buna bağlı olarak ilaçların karaciğer klirenslerinde azalma meydana geldiğini göstermiştir (221, 222).

7- Kalp Hastalıkları

Kalp hastalıkları, ilaç dispozisyonunu önemli oranda etkilemektedir. Böbreklerde sodyum ve suyun retensiyonu, pulmoner ve sistemik venöz basınçların artması, sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması gibi birincil ya da ikincil bozukluklar ilaçların dispozisyonunda değişikliğe yol açmaktadır. Sodyum ve suyun retensiyonuna bağlı olarak meydana gelen vücut kompartmanlarındaki hacim değişiklikleri ilacın dağılımını önemli oranda etkileyebilir. Sempatik aktivitenin artması sonucu, beyin ve kalbe daha fazla oranda kan gitmesine ve bu nedenle beyin ve kalbin daha fazla ilaca maruz kalmasına sebep olur. Normal koşullarda diğer dokularda, özellikle iskelet kaslarında ilaç büyük miktarda bulunur, bu dokulara ilaç dağılımının azalması sonucu plazmadaki yüksek ilaç konsantrasyonu kanla, beyin ve kalbe gider. Böylece beyin ve kalp ilacın etkilerine duyarlı hale gelir. Kardiyak vurum azaldığında, böbrek ve karaciğere giden kan akımı azalır, bunun sonucunda bu organlardan ilacın klirensi önemli oranda etkiler. Sempatik aktivitenin artması ile ilişkili olarak böbrek içinde kortikalden juktoglomerular tubullere kanın dağılımının artması muhtemelen tubuler geri emilimin artışına ve bu nedenle ilaçların yarı ömründe uzamaya neden olur (9, 223).

8-Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıklarındaki fizyolojik değişiklikler ilaçların dispozisyonunu etkileyebilir. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm olgularında ciddi olarak ilaçların dispozisyonu etkilenir. Uygulanan ilacın farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak ilaçların metabolizma hızını çok, orta ya da göz ardı edilebilir düzeyde etkilerler. Tiroid hastalıklarında böbrek fonksiyonları da etkilendiği için böbreklerden atılan serbest ilaç miktarında değişiklik meydana gelebilir (224). Genellikle ilaçların yarılanma ömrü hipertirodizimli hastalarda kısalırken, hipotiroidizimli hastalarda uzar. Yarılanma ömründeki bu değişiklikler hipertirodizmde hepatik mikrozomal ilaç metabolizmasındaki artma; hipotiroidizmde ise ilaç biyotransformasyonun yavaş gelişmesi ile ilişkili olabilir. Hipotiroidizimli insanlarda sitokrom P450 enzim aktivitesi artarken, tüm diğer enzimler azalmıştır. Hipertiroidizm oluşturulan ratlarda kofaktör olarak etki eden enzimlerin arttığı görülmüştür. Tiroidi alınan hayvanlarda genel olarak ilaç metabolizmasının yavaşladığı

görülmüştür. Tiroid hastalıklarının ilaç dispoziyonu üzerine etkisi cinsiyete de bağlıdır, erkek ratlarda genellikle sitokrom P450 aktivitesi azalır (225).

2.6. Enrofloksasinin Farmakokinetiği

Florokinolonların farmakokinetiği geniş ölçüde karşılaştırılabilir olmasına rağmen bazı enfeksiyonlarda bireysel değişiklikler önem kazanabilmektedir (12). Memelilerde dağılım hacmi ve eliminasyon yarılanma ömrü tutarlıdır. Sürüngenlerin renal klirensi düşüktür, Monitor kertenkelelerinde ve timsahlarda enrofloksasinin yarılanma ömrü 36 saatten 55 saate kadar uzayabilmektedir. Memeliler arasında fareden sığra boyutlarının değişmesinin farmakokinetik parametreler ile allometrik bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Enrofloksasinin dağılım hacmi hayvanların vücut ağırlığı ile direkt olarak orantılıdır, büyük vücut ağırlığına sahip hayvanlar büyük dağılım hacmine sahiptir (226).

Birçok hayvan türünde enrofloksasinin oral emilimi yüksek bulunmuştur. Oral uygulamadan sonra genellikle tüm florokinolonlar hızlı ve tama yakın (> % 80) olarak gastrointestinal mukozadan emilir (14). Florokinolonların besinlerle beraber verilip verilmemesi oral emilimlerini çok az etkilemektedir. Florokinolonların besinlerle uygulanması emilimi uzatabilir veya yavaşlatabilir, fakat C_{max} veya AUC ile ölçülebilen emilimin büyüklüğü önemli bir şekilde etkilenmez (227). Magnezyum ve alüminyum ile şelat oluşturdukları için böyle katyonlarla beraber verildiklerinde florokinolonların oral emilimi azalır (152).

Kedilerde, köpeklerde ve domuzlarda enrofloksasinin oral emilimi % 100'e yakındır, fakat büyük hayvanlarda bu oran daha azdır. Florokinolonların oral emilimi atlarda değişkenlik gösterir. Siprofloksasinin ponilerde oral emilimi % 6.3 iken, enrofloksasinin yetişkin atlarda emilimi % 63, kısıraklarda % 42'dir. Kuşların içme suyuna katılan enrofloksasinin emiliminin iyi olduğu ve etkin seviyeye ulaşabildiği bildirilmiştir (226).

Enrofloksasinin parenteral uygulama için preparatları bulunmaktadır. İntramuskuler (im) ve subkutan (sc) olarak kullanılan preparatlar, intravenöz olarak dikkatlice kullanılmalıdır. Çünkü bu grup ilaçlar mast hücrelerinde degranülasyona ve takiben histamin salınımına neden olabilirler (9). Enrofloksasinin intramuskuler enjeksiyonundan sonra emilim tamken, subkutan uygulamalarla ilgili yapılan çalışmalarda ise tama yakındır. Bazen enjeksiyon yapılan yerdeki doku hasarı nedeniyle kan akımının azalmasına bağlı olarak ilacın emilimi gecikebilmektedir (226).

Florokinolonlar, yüksek yağda çözünürlük ve düşük pKa değerlerine sahip olduklarından, hızlı ve kolay bir biçimde vücudun sıvı ve dokusal kesimlerine dağılırlar (14). Florokinolonların kemik, prostat, safra ve idrar gibi vücudun bütün kısımlarına yayılımı fazladır. İdrar, akciğer, safra, karaciğer, böbrek, dalak ve kaslardaki doku konsantrasyonu plazma ilaç konsantrasyonundan daha yüksektir (9, 226). Florokinolonlar genellikle plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar (228). Bütün bileşiklerin en düşük ve en yüksek bağlanma oranları % 14-41 arasında değişmekle beraber, sıklıkla % 20 oranında kalır. Florokinolonların dokulara dağılım oranı ortamın pH değerine göre önemli oranda değişebilir. pH 7.4 değerinde genellikle en az oranda iyonize oldukları için çok yönlü dağılıma en elverişli durumda olurlar. pH'ın daha asidik ya da bazik olduğu ortamda birikebilirler, bu da florokinolonlar için bir çeşit iyon tuzağı oluşturur (229).

Sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında enfekte dokulardaki konsantrasyonlarının daha fazla olmasının nedeni lökositlere hücre içi dağılılabiliyor olmalarıdır. Lökositler kemotaksisle enfekte dokuya giderlerken aktif ilacında taşınmasına aracılık yapar (227).

Florokinolonlar büyük oranda karaciğerde CYP450 enzimi aracılığı ile metabolize olur. Metabolik yolları glukuronizasyon, N-oksidasyon ve demetilasyondur (14).

Enrofloksasin, piperazin halkası üzerindeki etil grubunun deetilasyonu ile % 25 oranında siprofloksasine metabolize olur. Siprofloksasin, enrofloksasinin aktif metaboliti olarak idrarla atılır. Yapılan çalışmalar enrofloksasinin kedi ve köpeklerde % 20, sığırlarda % 25, balıklarda ise % 2 oranında siprofloksasine metabolize olduğunu göstermiştir. Bu nedenle enrofloksasinin ve aktif metaboliti olan siprofloksasinin additif etki yaptığı öngörülmektedir (102, 226).

Florokinolonlar vücutta başlıca safra ve idrarla atılırlar. Tubuler ekskresyon ve glomeruler filtrasyon böbreklerden atılımda rol oynar. Proteine bağlanmamış ilaç kısmı glomeruler filtrasyon ve tubullerden organik anyon transport sistemi ile aktif sekresyonla böbreklerden atılım gerçekleşir. Alkali idrar, florokinolonların renal tubullerden pasif geri emilimini artırabilir, bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrü uzayabilir (13). Enrofloksasinin farklı türlerde, değişik dozlarda ve yollarda uygulanması sonucu belirlenen bazı farmakokinetik parametrelerinin karşılaştırıldığı bilgiler Tablo-9'da verilmiştir (226).

Tablo-9 Farklı Türlerde Enrofloksasinin Farmakokinetik Parametrelerinin Karşılaştırılması

İlaçlar	Çalışılan Doz (mg/kg)	Önerilen Günlük Doz (mg/kg)	T _{1/2} (saat)	V _d (alan) ^a (L/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC ^a (µg-hr/mL)	%F	Yöntem
Köpek								
Enrofloksasin	5.0 (iv)	5.0	2.7-3	5.0-5.6	-	4.05-4.34	-	HPLC*
Enrofloksasin	5.0	5.0	2.52	2.5	1.12 (oral)	7.27	72.3	HPLC
Enrofloksasin	5.8	5.0	4.4-2.7(oral)	4.5	1.44 (oral)	8.2	83.0	HPLC
Enrofloksasin	5.5	2.75-11.0	4.0 (oral)	T**	2.45 (oral)	16.32	T	Bioassay
Enrofloksasin	5.0	5.0	2.4	4.5	1.16 (oral)	3.9	100	HPLC
Enrofloksasin	5.0	5.0-20.0 ^e	4.8	4.2	1.6	8.15	-	HPLC
Kedi								
Enrofloksasin	4.7	5 ^c	6.7	6.3	1.66 (oral)	7.2	100	HPLC
At								
Enrofloksasin	2.5 ve 5.0	5.0 (iv-im) 5.0-7.5(oral)	5.9-6.1	0.78	5.44	58.3	62.5	Bioassay
Enrofloksasin	5.0 iv-im	5.0 iv-im	4.4 (iv) 9.9 (im)	2.4	1.28 (im)	13.2	>%100 (im)	HPLC
Enrofloksasin (taylar)	5.0	2.5-5.0	16.5	2.31	2.12 (10mg/kg oral)	48.54	42.0	HPLC
Fare								
Enrofloksasin	10.0	T	1.48	10.5	T	2.45	T	HPLC
Sıçan								
Enrofloksasin	7.5	T	1.8	4.78	T	5.65	T	HPLC
Tavşan								
Enrofloksasin	7.5	T	2.2	4.94	T	5.52	T	HPLC
Enrofloksasin	7.5 (iv)	T	1.87	3.97	-	5.38	-	HPLC
Enrofloksasin	5.0 (iv)	5.0	2.18 (iv)	4.4	-	3.89	-	HPLC
Enrofloksasin	5.0 (im)	5.0	1.8	-	3.04	3.84	92.0	HPLC
Enrofloksasin	5.0 (iv)	5.0	2.5	2.12	-	8.6	-	HPLC
Enrofloksasin	5.0 (oral)	5.0	2.4	-	0.45	5.4	61.0	HPLC
Deve								
Enrofloksasin	2.5	2.5 im, sc	3.58	1.4	1.44 (im)	18.95	85.0 (im)	Bioassay

Tablo-9 Farklı Türlerde Enrofloksasinin Farmakokinetik Parametrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

İlaçlar	Çalışılan Doz (mg/kg)	Önerilen Günlük Doz (mg/kg)	T _{1/2} (saat)	V _d (alan) ^a (L/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC ^a (µg-hr/mL)	%F	Yöntem
Sığır								
Enrofloksasin (1 günlük)	2.5	2.5-5 7.5-12.5 sc	6.61	1.70	T	13.94	T	HPLC
Enrofloksasin (1 haftalık)	2.5	2.5-5 7.5-12.5 sc	4.87	2.61	T	6.73	T	HPLC
Enrofloksasin (Laktasyonda)	5.0	T	1.68(iv) 5.9(im) 5.55(sc)	1.63	0.73(im) 0.98(sc)	7.42	82.0(im) 137.0(sc)	HPLC
Enrofloksasin (inekler)	2.5	T	2.82	2.98	T	5.28	T	HPLC
Enrofloksasin (yaşlı sığırlar)	5.0	2.5-5 7.5-12.5 sc	2.3	1.65	0.73(sc)	10.08	88.0(sc)	HPLC
Enrofloksasin (buzağular)	5.0	2.5-5 7.5-12.5 sc	2.2	1.98	0.87(sc)	7.99	97.0(sc)	HPLC
Koyun								
Enrofloksasin	2.5	5.0	3.73	2.18	0.78 (im)	5.47	85.0 (im)	HPLC
Enrofloksasin	2.5	5.0	3.8	1.3	0.6 (oral)	10.4	60.6 (oral)	HPLC
Enrofloksasin	2.5	T	2.5	1.53	T	8.98	T	Bioassay
Tavuk								
Enrofloksasin	10.0	10.0	5.6(iv)	5.0	1.88 (oral)	16.17	89.2	HPLC
Enrofloksasin	10.0	10.0	10.3(iv)	4.3	2.44 (oral)	34.51	64.0	HPLC
Domuz								
Enrofloksasin	2.5		3.45	3.34	1.17	5.97	150	HPLC
Enrofloksasin	2.5		7.73	3.5	0.61 (im)	9.94	95.0 (im)	HPLC
Enrofloksasin	10.0 (oral)		T	T	T	27.0	73.0-80.0	HPLC
Balık								
Enrofloksasin (alabalık)	5.0 ve 10.0	5.0	24.0 ve 30.0	3.22 ve 2.56	0.945 ve 1.28	109.2 ve 171.3	42 ve 49	Bioassay
Enrofloksasin (red pacu)	5.0	5.0 48 saatte bir im	29.0	T	1.64 (oral) 0.8 (oral)	46.3 (im)	57.0 (göreceli)	HPLC
Enrofloksasin (Atlantik somonu)	10.0	5.0 oral	131.0	22.4	0.29 (oral) 0.54 (oral)	84.3 1.3 (ip)	89.0 (ip)	Bioassay (im)

* High Performance Liquid Chromatography, Yüksek Performanslı Likit Kromatografi, ** Tanımlanmamıştır.

Bir antibakteriyel ajanın spesifik bakterileri inhibe ettiği en düşük ilaç konsantrasyonuna minimum inhibitör konsantrasyon (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) denir (230). Tedavide kullanılacak olan antibiyotığın etkinliğini tahmin etmek için MIC değeri yol gösterici olmaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik prensipler göz önünde bulundurularak dikkatlice seçilen spesifik antibiyotığın uygun dozlarda verilmesi, hastalığa neden olan mikroorganizmaların öldürülmesinde ve direnç gelişmesinin önlenmesinde önemlidir (231).

MIC ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) in vitro metodlarla belirlenmektedir. Duyarlılık testleri agar disk difüzyon veya broth dilüsyon ile yapılmaktadır. Ulusal Klinik ve Laboratuvar Standartları Komitesi (NCCLS, National Committee for Clinical and Laboratory Standards) insanlar için üretilmiş olan florokinolonların kırılma noktalarını standardize etmiştir, ancak birçok veteriner florokinolon bileşikleri için bu henüz ulaşılabilir değildir. Beşeri siprofloksasin için kırılma noktaları sırasıyla, duyarlılık: $\leq 1.0 \mu\text{g/ml}$, direnç: $\geq 0.4 \mu\text{g/ml}$ ve orta düzey: $2.0 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Enrofloksasin için ise duyarlılık: $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ve direnç: $\geq 0.4 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Enrofloksasin için 1.0 ve $2.0 \mu\text{g/ml}$ arası esnek kısım olarak değerlendirilir (226).

Deri yaralarında bulunan *Pasteurella multocida* enrofloksasine en duyarlı türlerdendir, aynı zamanda enrofloksasinin gram negatif basiller için MIC değeri düşüktür. Enrofloksasinin *Staphylococcus intermedius* gibi deri enfeksiyonlarında yaygın olan negatif koklara karşı MIC değeri yüksektir. *Streptococci spp.*, *Enterococci spp.* ve anaerobik bakteri tipleri de enrofloksasine direnç geliştirebilen türler arasındadır ve bunlara karşı enrofloksasinin MIC değerleri yüksektir (232).

Bazı patojenlere karşı florokinolon kullanımında elde edilen MIC değerlerinin karşılaştırılması Tablo-10'da verilmiştir (226).

Tablo-10 Mikrobiyolojik Verilerin Karşılaştırılması

İlaç	Bakteriyel MIC ₉₀ (µg/ml)			
	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus intermedius</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
Siprofloksasin	0.015	0.03	0.25	0.5
Difloksasin	<0.05	0.11-0.23	0.25-0.91	0.92
Enrofloksasin	0.03	0.03-0.06	0.125	2.0
Marbofloksasin	0.04	0.125-0.25	0.23-0.25	0.94
Orbifloksasin	0.05	0.125-0.39	0.25-0.39	6.25-12.5

Klinik olarak hasta kedi ve köpeklerden izole edilen bakterilere ait enrofloksasine karşı duyarlılıkların MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri Tablo-11 'de verilmiştir (233).

Tablo-11 Kedi ve Köpeklerden İzole Edilen Bakterilerin MIC Değerleri (µg/ml)¹

Organizmalar	İzolat sayısı	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Mode ²
<i>Staphylococcus intermedius</i>	119	0.12	0.50	0.12
<i>Staphylococcus spp.</i>	120	0.12	0.25	0.12
<i>Escherichia coli</i>	138	0.03	0.06	0.03
<i>Pasteurella spp.</i>	16	0.015	0.03	0.015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	0.06	0.12	0.06
<i>Bordetella spp.</i>	25	0.50	0.50	0.5
<i>Proteus spp.</i>	88	0.12	0.25	0.12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³	51	1.00	4.0	1.00
<i>Enterococcus spp.</i>	40	1.00	2.0	1.00
<i>Escherichia coli</i>	76	0.25	0.5	0.25

Florokinolonlar, konsantrasyona bağımlı antimikrobiyal etkinliğe sahiptirler. Bu durum yüksek plazma pik konsantrasyonun terapötik başarıyı arttırdığını öngörmektedir. Bu nedenle tedavinin hedefi, total günlük doz tek bir uygulama ile yapıldığında bile maksimum doku ve plazma konsantrasyonuna ulaşmak olmalıdır (233, 234). Beklenen antibakteriyel aktivitenin bir göstergisi de C_{max} ile patojenlerin MIC değerleri arasındaki oran (C_{max}:MIC) olan inhibitör orandır (Inhibitory Quotient, IQ). Alternatif olarak 24 saat aralığındaki AUC ile MIC oranı da (AUC: MIC,AUIC) kullanılabilir. Optimal antibakteriyel etki için C_{max}: AUC oranı en az 8-10, AUC: MIC oranı 125 – 250 olmalıdır (226).

2.7. Tavşanlar Hakkında Bilgi

Evcil tavşanlar (*Oryctolagus cuniculus*) kökenlerini vahşi Avrupa tavşanlarından almaktadır. Evcilleştirme farklı ırk ve renklerin birleşmesi ile gelişmiştir. Yeni Zelanda Beyaz (New Zealand White, NZW) tavşanları da bu gelişen ırklardan biridir (36).

İnsanlar ve hayvanlarda gebelik süresinde olan değişiklikleri anlayabilmek için birçok hayvan türü model olarak kullanılmıştır. Ancak tavşanlar barındırılması, çalışılmasının kolay olması, gebelik sürelerinin kısa olması (30± 2 gün), bir batında çok sayıda yavru (1-11) verebilmeleri, östrus sikluslarının olmaması, ovulasyonlarının çiftleşme ile uyarılıyor olması ve plasenta tipinin insan plasentasına en yakın tiplerden biri olan hemodikoryal tip olması nedeniyle tercih edilmektedirler (34, 35). Ayrıca tavşanlar, fare veya kobaydan

primatlara daha uzak olmayan ve genom sıralaması için seçilen türler arasındadır (34). Özellikle plasental dolaşım ve geçiş, deneysel preeklampsi, renin-aldosteron sisteminin incelenmesi, gebelikte ilaç toksikasyonu ve buna bağlı fetal hemodinamik cevap çalışmalarında tercih edilmektedir (35).

2.7.1. Tavşanlarda Gebelik Süresince Değişen Parametreler

Normal gebelikte annenin fizyolojisinde oluşan büyük değişiklikler, klinik parametrelerdeki patolojik değişikliklerin yol göstericisi olmaktadır. Bu nedenle, hem insanlarda hem de deney hayvanlarında gebelik süresince hematolojik ve serum biyokimyasal parametreleri geniş ölçüde araştırılmaktadır (235).

NZW tavşanının gebeliğinde hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerinde de değişiklikler meydana gelmektedir (236). Gebelik süresince endokrin sistemde meydana gelen önemli değişiklikler, anne ve fütusta metabolik ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle gebeliğin son trimesterında östrojenin belirgin artışı; su tutulumuna, kan hacminde artışa ve protein sentezinin uyarılmasına neden olmaktadır (237). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada kan hacmi ile ilgili veriler Tablo-12’de sunulmuştur (238).

Tablo-12 Gebe ve Gebe Olmayan Tavşanlarda Kan Hacmi

	Gebe (n:17)	Gebe olmayan (n:15)
Kırmızı Kan Hücresi	20.0 ± 2.7	18.0 ± 2.0
Plazma Hacmi	39.0 ± 4.5	37.3 ± 4.4
Kan Hacmi	59.0 ± 5.3	55.3 ± 5.3
Geniş Damar Hematokriti	41.6 ± 4.4	38.7 ± 2.6
Tüm vücut hematokriti	34.0 ± 4.0	32.6 ± 3.1

2.8. Enrofloksasinin Gebelikte Kullanımı

Gebe hayvanlara enrofloksasin uygulandığında bir kısım ilaç, enrofloksasinin lipofilik olması ve proteinlere düşük oranda bağlanması nedeniyle plasentayı geçebilir (226). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada daha fazla lipofilik olan enrofloksasinin (%80), daha az lipofilik olan siprofloksasine (%5) göre daha fazla plasentadan geçebildiği bildirilmiştir (65). Enrofloksasin plasentayı yüksek oranda geçmesine rağmen, gebe hayvanlara florokinolon uygulanması sonucu oluşan herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir (226).

Beagle ırkı gebe 15 köpekte reproduksiyon aşamalarında; çiftleşme öncesi, erken gebelik, ileri gebelik ve laktasyon dönemlerinde 10 gün süre ile günde iki kez 2,5 ve 7,5 mg/kg enrofloksasin tablet verilen köpeklerde reproduktif güvenlik amacıyla yapılan bir çalışmada (239), ölü ve canlı yavru, yavru sayısı ve ağırlıkları değerlendirilmiş; kontrol grubuna göre reproduktif parametreler üzerinde olumsuz etkiler ve herhangi bir klinik toksikasyon belirtisi gözlemlenmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Deneysel çalışmalar, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Deney Hayvanları Ünitesinde yapıldı.

3.1.1. Deney Hayvanları

Araştırmanın hayvan materyali olarak ağırlığı 3-3,5 kg olan 3 – 4 aylık NZW ırkı; 18 adet dişi ve 6 adet erkek olmak üzere toplam 24 tavşan kullanıldı. Deney hayvanları için Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 10.03.2009 tarih ve 2009-14 sayılı karar ile etik kurul izni alındı.

3.1.2. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve Bakımı

Tavşanlar ad libitum olarak pelet yem, su ve buna ek olarak havuç, marul, roka gibi sebzelerle beslendi.

Tavşanlar gruplar halinde ayrı odalara yerleştirildi. Altlık olarak talaş kullanıldı ve altlık her hafta değiştirildi. Doğumu yaklaşan tavşanlar için odalara doğum kutuları yerleştirildi.

3.1.3 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler, Sarf Malzeme ve Teknik Donanım

İlaçlarla ilgili bilgiler Tablo-13, ekstraksiyonda kullanılan kimyasal maddeler Tablo-14, ekstraksiyonda kullanılan sarf malzemeler ve teknik donanım Tablo-15 ve HPLC sistemine ait bilgiler Tablo-16'da sunulmuştur.

Tablo-13 İlaç Standartları

İLAÇ STANDATLARI	MARKA	CAS NO	MOLEKÜLER AĞIRLIK (G/MOL)
Enrofloksasin $C_{19}H_{22}FN_3O_3$	Riedel – Haën (HPLC,% 99.8)	93106-60-6	359.39
Siprofloksasin $C_{17}H_{18}FN_3O_3$	Riedel – Haën (HPLC,% 99.8)	85721-33-21	331.34

Tablo-14 Ekstraksiyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

KİMYASAL MADDE	MARKA
Metanol (CH ₃ OH)	Merck
Asetonitril (CH ₃ CN)	Merck
Ortofosforik asit (CH ₃ COOH)	Riedel Haën
Formik asit (CH ₂ O ₂)	Merck
Ultra saf su	Millipore, MilliQ

Tablo-15 Ekstraksiyonlarda Kullanılan Sarf Malzemeler ve Teknik Donanımlar

	MALZEMELER	MARKA
SARF MALZEME	İnsülin Enjektörü (1cc)	Ayset
	Ependorf tüp	Labware
	Cam tüp (10 ml)	İsolab/Teknikcam
	Balon joje (100 ml)	İsolab/Teknikcam
	Viyal	AIM
	Mikroviyal	AIM
	Membran Filtre (0,45 µm)	Millipore
	PTFE Filtre (0,45 µm)	AIM
	Cam şişe (1000 ml)	İsolab
TEKNİK DONANIM	Vorteks	Boeco
	Ultrasonik su banyosu	Bandelin Sonorex RK 100
	Filtre sistemi	Millipore
	Vakum manifold	Alter
	Vakum güç kaynağı	Alter
	Santrifüj	Sigma 2- 16K
	Mikropipetler	Eppendorf

Tablo-16 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi Sistemi (HPLC)

TEKNİK DONANIM	MARKA
HPLC	Shimadzu – LC 20 A
Florosan dedektör	Thermo (FL – 3000)
Kolon C18 ODS (4,6 x 250 mm, 5 µm)	GL Science Inc.

3.2. YÖNTEM

Araştırmanın tarafsızlığını sağlamak amacıyla çalışmada kullanılacak ilaçlar Tez İzleme Komitesi tarafından kodlandı. Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada ilaç preparatlarında etken madde analizi, ikinci aşamada ise tavşanlardan alınan kanlardan elde edilen plazmalarda ilaç miktarı tayini yapıldı.

3.2.1. İlaç Preparatları

3.2.1.1. İlaç Preparatlarının Temini

Birbirinden farklı 10 ilaç firması tarafından satılan, farklı seri numaralarına sahip, miat süreleri dolmamış olan % 10 enrofloksasin içeren farmasötiklerden parenteral uygulanabilenler temin edildi.

3.2.1.2. İlaç Preparatlarının Dilüsyonu

Temin edilen preparatlar Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında serin ve karanlık ortamda analiz süresine kadar saklandı.

Etken madde miktarının tespiti için temin edilen ilaçların 1 cc'indeki etken madde miktarı 100 mg'dı. İlaç numuneleri 0.1 N formik asit kullanılarak konsantrasyonları 0,5 µg/ml olacak şekilde dilue edildi. Bunun için her bir ilaç numunesinden 20 µl ayrı ayrı 100 ml'lik balon jodelere alındı. 0.1 N formik asit ile 100 ml'ye tamamlandı. Böylece 20 µg/ml'lik çözelti elde edildi. Bu çözeltilerden 25 µl alındı ve üzerine 975 µl 0.1 N formik asit ilave edilerek ve viyallere konuldu. Viyaller otomatik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra HPLC sistemine analiz için yerleştirildi (240).

3.2.2. Tavşanlar

Bu uygulamada tavşanlar, kontrol ve deney grubu olarak 2'ye ayrıldı. Kontrol grubu 6 adet gebe olmayan tavşandan oluşturuldu. Kontrol grubunda kullanılan 6 tavşan daha sonra deney grubunda da kullanıldı. Tavşanda gebelik süresi yaklaşık 30 (± 2) gün

olduğu için her trimester 10 günlük periyottan oluşturuldu. Bu gruplarda enrofloksasin içeren ilk jenerik ürün olan Bayer® firmasının Baytril % 10' luk enjeksiyonluk preparatı kullanıldı. Dişi tavşanlar Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınan NZW ırkı damızlık erkek tavşanlarla çiftleştirildi ve çiftleşmenin olduğu gün gebeliğin sıfırncı günü olarak kabul edildi. Çiftleşmeden sonraki 14. günde gebelikler Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında yapılan ultrasonografik muayene ile kesinleştirildi. Gebe olmayan tavşanlar çalışmadan çıkartıldı. Bu tavşanlar 2 hafta sonra tekrar çiftleştirildi ve gebe kalmaları sağlandı.

3.2.2.1. Kontrol ve Deney Grupları

Tavşanlara enrofloksasin bireysel olarak 5 mg/kg dozundan hesaplandı ve intramuskuler olarak uygulandı.

Kontrol grubunu oluşturan tavşanlar, kullanılacak hayvan sayısını azaltmak ve bireysel farklılıkları indirmek için deney grubuna alınmadan önce gebe olmayan 6 dişi tavşandan oluşturuldu. Aynı 6 tavşan 2 hafta süre beklendikten sonra (arınma periyodu) deney grubuna alındı. Deney grupları şu şekilde sınıflandırıldı:

Grup 1 (D1): İlk trimesterinde gebeliğinin 5. gününde enjeksiyon yapılan ve kan alınan 6 dişi tavşandan oluşturuldu.

Grup 2 (D2): İkinci trimesterinde gebeliğinin 15. gününde enjeksiyon yapılan ve kan alınan 6 dişi tavşandan oluşturuldu.

Grup 3 (D3): Üçüncü trimesterinde gebeliğinin 25. gününde enjeksiyon yapılan ve kan alınan 6 dişi tavşandan oluşturuldu

3.2.2.2. Kontrol ve Deney Grubu Tavşanlara Enrofloksasin Uygulanması ve Kan Alınması

5, 15, ve 25. günlerde gebe tavşanların kulaklarındaki tüyler tıraş edildi ve vücut ağırlıkları ölçüldü. *Vena auricularis*'ten 24 G, 0,7 mm çaplı, 19 mm uzunluğundaki intravenöz katater kullanılarak kan alındı. Tavşanlara % 10 enrofloksasin içeren enjektabl ilaç preparatından 5 mg/kg uygulama dozu olacak şekilde, tavşanın sağ bacak *Musculus quadriceps femoris* kasına kas içi olarak uygulandı. İlaç uygulamasından hemen önce (0. zaman) ve ilaç uyguladıktan sonraki 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde 2

ml kan etilendiamintetraasetikasit (EDTA)'li tüplere alındı (15). Belirtilen kan alma zamanlarına ilave olarak 48. saatte bir kan alma işlemi daha gerçekleştirildi. Alınan kanlar 950 g de 15 dakika (dk.) santrifüj edilerek plazmalar ependorf tüplerine aktarıldı ve analiz edilinceye kadar -20 °C' de saklandı (57).

3.2.2.3. Plazmadan İlaç Ekstraksiyonu

Plazmadan ilaç ekstraksiyonu için iki farklı metottan türetilen bir metot kullanıldı. (57, 181). Plazmadan enrofloksasinin ekstraksiyonu için bir ependorf tüpüne 500 µl plazma konuldu, üzerine 750 µl asetonitril eklendi ve 15 saniye vorteks uygulandı. Ardından oda sıcaklığında, 950 g' de 10 dakika santrifüj edildi. Supernatantın 375 µl'si yeni bir tüpe aktarıldı, üzerine 750 µl ultra saf su ilave edildi ve otomatik karıştırıcıda karıştırıldı. Elde edilen ekstrakt politetrafloroetilen (PTFE) şırınga filtreden (0,45 µm) süzüldü. Filtre edilen ekstrakt hacim olarak az olduğu için önce mikroviyallere konuldu. Mikroviyaller viyallerin içine yerleştirildi ve HPLC'nin otomatik enjeksiyon sistemine konuldu.

3.2.3. HPLC Sisteminde Kullanılan Analiz Metodu

Piyasadan toplanan ticari ilaçlardan etken madde tespiti ve plazmalardan ilaç miktar tayini aynı HPLC metodu ile yapıldı. Metod izokratik olduğu için 96,5 ultra saf su, % 3,5 asetonitril, % 0,2 ortofosforik asit konsantrasyonundan oluşan tek bir mobil faz hazırlandı. Hazırlanan karışım 0,45 µm membran filtre kullanılarak cam filtrasyon sisteminden geçirildi ve ultrasonik banyoya konularak 15 dk. degaze edildi.

Her bir analiz süresi 15 dakika sürdürüldü. Sistemdeki solventin akış hızı 0.7 ml/ dk. ve enjeksiyon hacmi 20 µl olarak belirlendi. Siprofloksasin ve enrofloksasinin eş zamanlı seperasyonu için C18, okta – desil silan (ODS) analitik kolon kullanıldı ve kolon fırını sıcaklığı 40°C olarak ayarlandı. Enrofloksasin ve siprofloksasinin tespiti 280 – 450 nm eksitasyon emisyon dalga boyunda floresan dedektör kullanılarak yapıldı. Buna göre, plazmalarda alıkonma zamanları siprofloksasin için 3.5'uncu dakika, enrofloksasin için 4.7'inci dakika olarak tespit edildi. Ticari ilaç preparatlarından etken madde tespiti için yapılan analizde ise enrofloksasinin alıkonma zamanı 5'inci dakika olarak tespit edildi.

İlaç miktarlarının hesaplanması için kullanılan kalibrasyon eğrisi için ilaç standartları 0.005 – 1 µg/ml (0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0,5, 1 µg/ml) arasında olacak şekilde 6 farklı derişimde hazırlandı.

3.2.4. Standart Solüsyonların Hazırlanması

Stok solüsyonlarını 1 mg/ ml konsantrasyonunda hazırlamak amacıyla enrofloksasin ve siprofloksasin standartlarından 10 ml'lik balon jojelerde 10 mg enrofloksasin ve 10 mg siprofloksasin tartıldı. Her biri metanol ile 10 ml'ye tamamlandı. Siprofloksasinin kolay çözünmesi sağlamak için birkaç damla formik asit kullanıldı. İlaç standartlarının metanolde kolay çözünmesini sağlamak için stok çözeltiler 15 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Hazırlanan stok solüsyonları -20 ° C'de saklandı. Her kalibrasyon çalışması öncesi stok solüsyonları taze olarak hazırlandı.

3.2.5. Geri Kazanım Çalışması

Ticari preparatlarda geri kazanım; enrofloksasin etken maddesinin geri kazanım düzeyinin saptanması için 100 ml'lik 0.1 N formik aside ilaç derişimi 20 µg/ ml olacak şekilde 2 ml 1 mg/ml'lik stok çözeltilisinden ilave edildi. Bu çözeltiden 25 µl alınarak 0.1 N formik asit ile 1 ml'ye tamamlandı ve ilaç preparatlarında enrofloksasin etken maddesi için geri kazanım düzeyi hesaplandı.

Tavşan plazmalarında geri kazanım; Plazmalara 0,1 µg/ml, 0,5 µg/ml ve 5 µg/ml dozlarda enrofloksasin ve siprofloksasin ayrı ayrı eklendi ve örnekler 3 paralel (n=3) olarak çalışıldı. Enrofloksasin ve siprofloksasin için birbirinden farklı geri kazanım düzeyleri (GK) ve rölatif standart sapma (RSD) değerleri belirlendi.

3.2.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Enrofloksasin ve siprofloksasin için birbirinden farklı geri kazanım düzeyleri ve rölatif standart sapmaları Microsoft 2003 Office Excel programı kullanılarak yapıldı.

İlaçların tespit limitleri (LOD) ve ölçüm limitleri (LOQ) sinyal/gürültü (S/N) oranına bağlı olarak hesaplandı. S/N oranının 6 katı LOQ, 3 katı ise LOD olarak değerlendirildi (241).

Plazma enrofloksasin ve siprofloksasin konsantrasyonları PK Solutions: Pharmacokinetics Data Analysis Version 2.0. Summit Research Services, USA (2008), bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (242). Bu programla kompartmansız yaklaşımla veriler analiz edildi.

Gebe ve gebe olmayan tavşanlara ait verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı (243). Kontrol grubu, her bir deney grubu ve deney grupları, kendi arasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

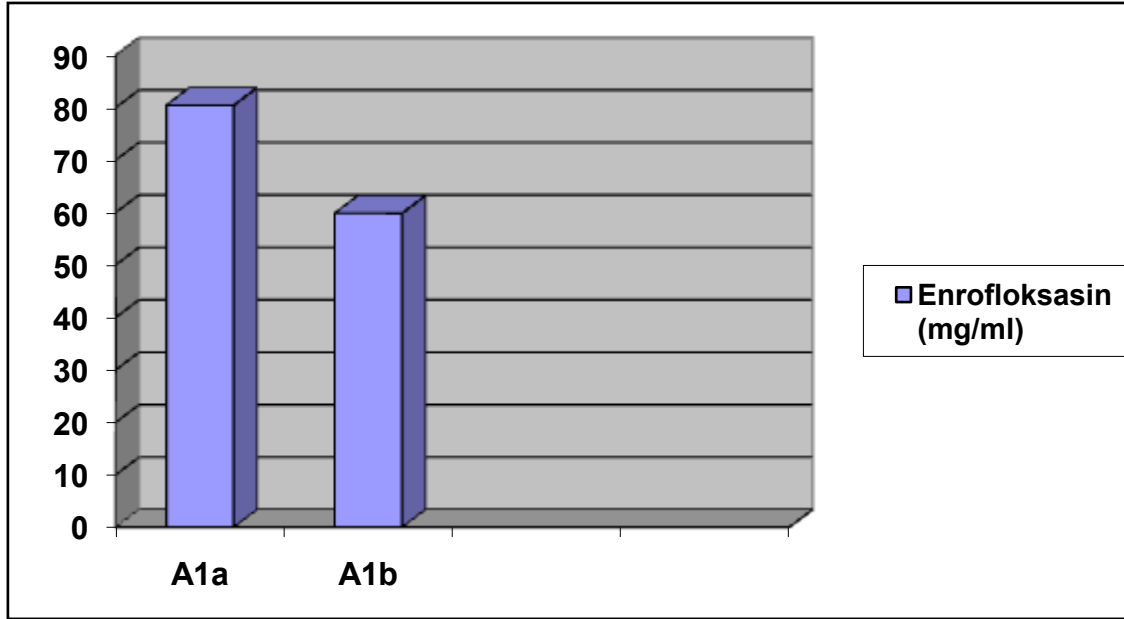
4.BULGULAR

4.1. Ticari Preparatlardan Etken Madde Analizine Ait Bulgular

Türkiye’de ruhsatlı bazı veteriner % 10’luk enrofloksasinin preparatlarındaki etken madde analizleri HPLC cihazı kullanılarak yapıldı. On farklı firmanın farklı seri numarasına ait toplam 54 üründe yapılan etken madde analiz sonuçları Tablo-17 ile Tablo-26 ve Şekil-3 ile Şekil-12 arasında verilmiştir.

Tablo-17 A Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Bulgular

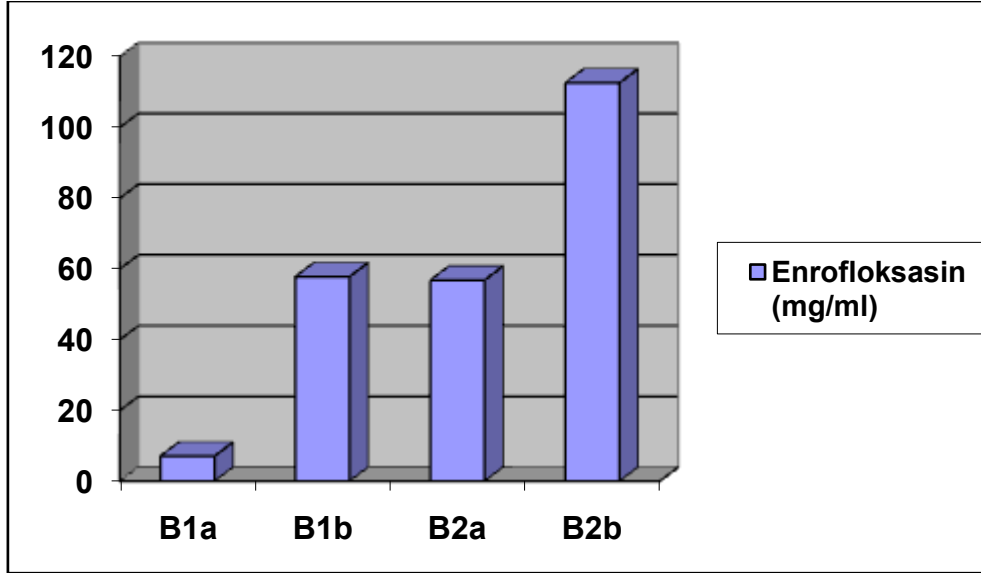
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
A1	A1a	100	80,407	% 19,593	-
	A1b	100	59,829	% 40,171	-
	N=2		73,54767±11,88071		



Şekil-3 A Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Grafik

Tablo-18 B Firmasının Enrofloksasin İçeren 4 Ürününe Ait Bulgular

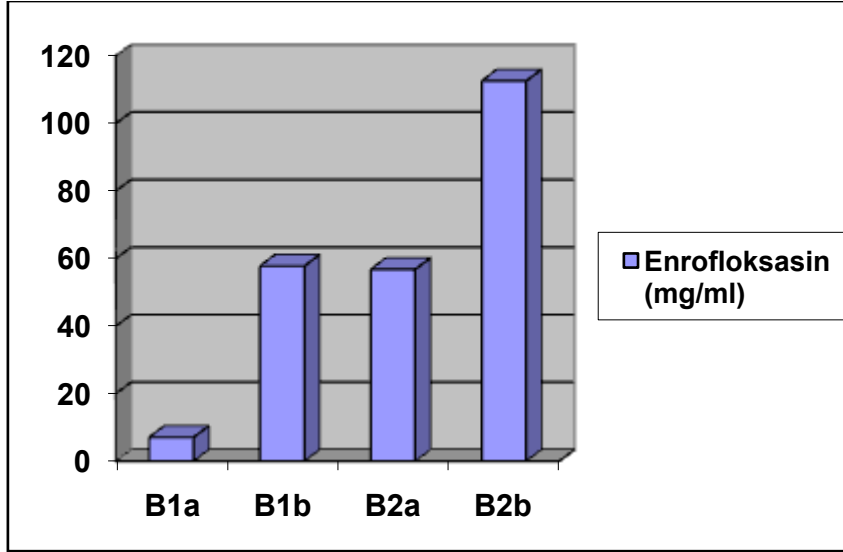
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
B1	B1a	100	7,030	% 92,970	-
	B1b	100	57,760	% 42,240	-
B2	B2a	100	56,788	% 43,212	-
	B2b	100	112,56	% 12,560	-
N=4			58,5345 ±43,10885		



Şekil-4 B Firmasının Enrofloksasin İçeren 4 Ürününe Ait Grafik

Tablo-19 C Firmasının Enrofloksasin İçeren 4 Ürününe Ait Bulgular

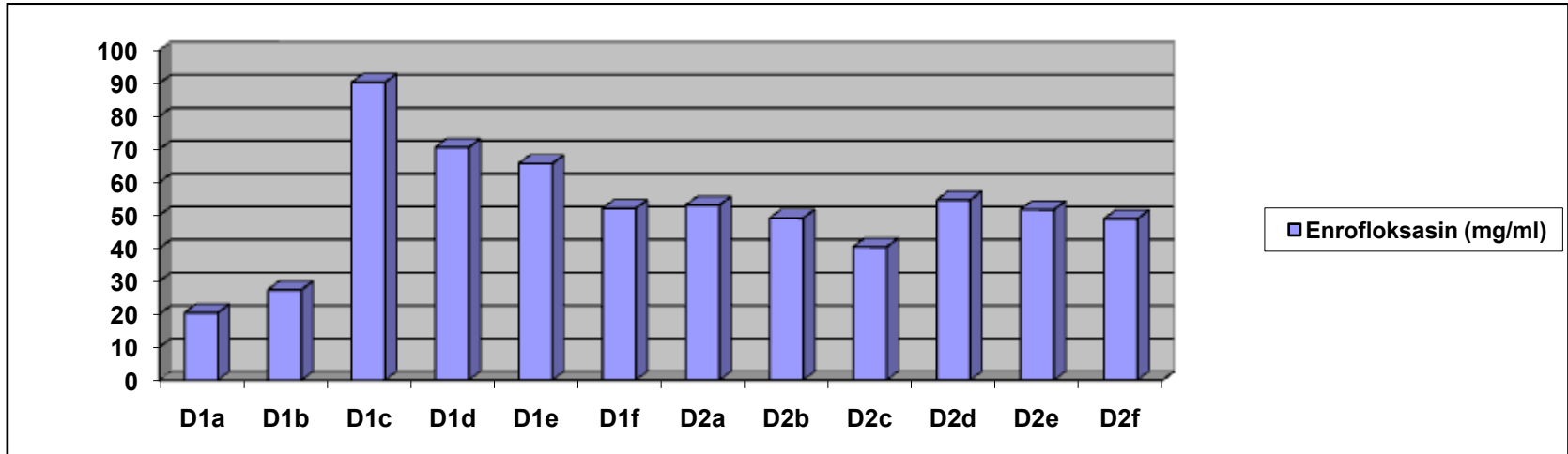
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
C1	C1a	100	1,996	% 98,004	-
	C1b	100	2,340	% 97,660	-
C2	C2a	100	2,396	% 97,604	-
	C2b	100	2,829	% 97,171	-
N=4			2,39025 ±0,341805		



Şekil-5 C Firmasının Enrofloksasin İçeren 4 Ürününe Ait Grafik

Tablo-20 D Firmasının Enrofloksasin İçeren 12 Ürününe Ait Bulgular

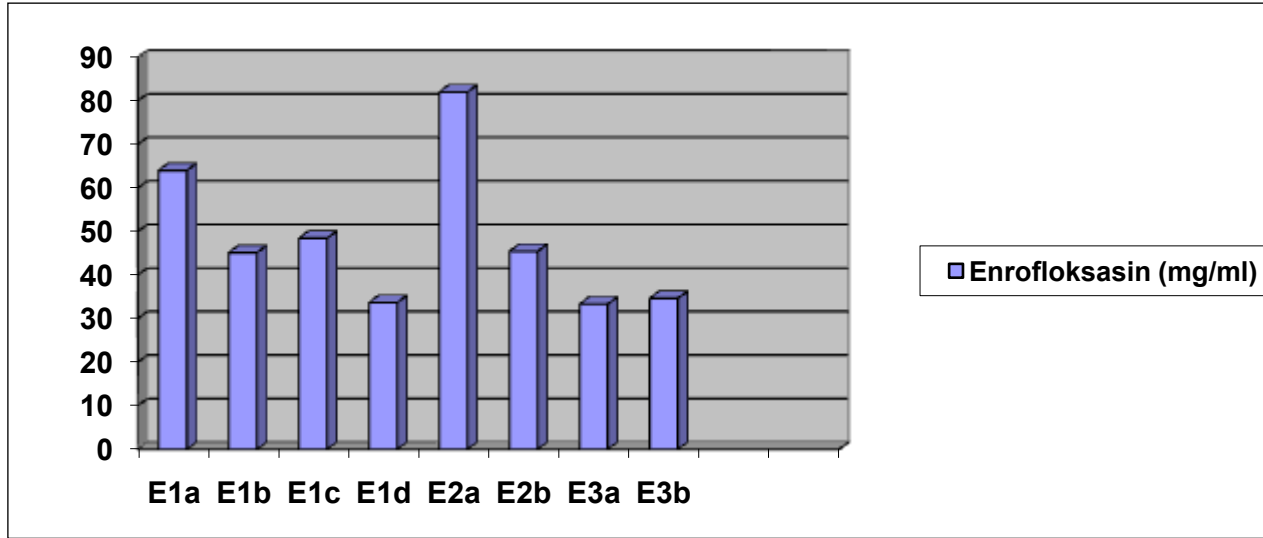
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-% 110 (90 – 110 mg/ml)
D1	D1a	100	90,312	% 9,688	+
	D1b	100	70,589	% 29,411	-
	D1c	100	65,691	% 34,309	-
	D1d	100	52,051	% 47,949	-
	D1e	100	59,212	% 40,788	-
	D1f	100	57,229	% 42,701	-
D2	D2a	100	53,087	% 46,913	-
	D2b	100	49,107	% 50,893	-
	D2c	100	49,403	% 50,597	-
	D2d	100	54,640	% 45,360	-
	D2e	100	51,671	% 48,329	-
	D2f	100	48,919	% 51,081	-
	N= 12		58,49258 ±12,0875		



Şekil-6 D Firmasının Enrofloksasin İçeren 12 Ürününe Ait Grafik

Tablo-21 E Firmasının Enrofloksasin İçeren 8 Ürününe Ait Bulgular

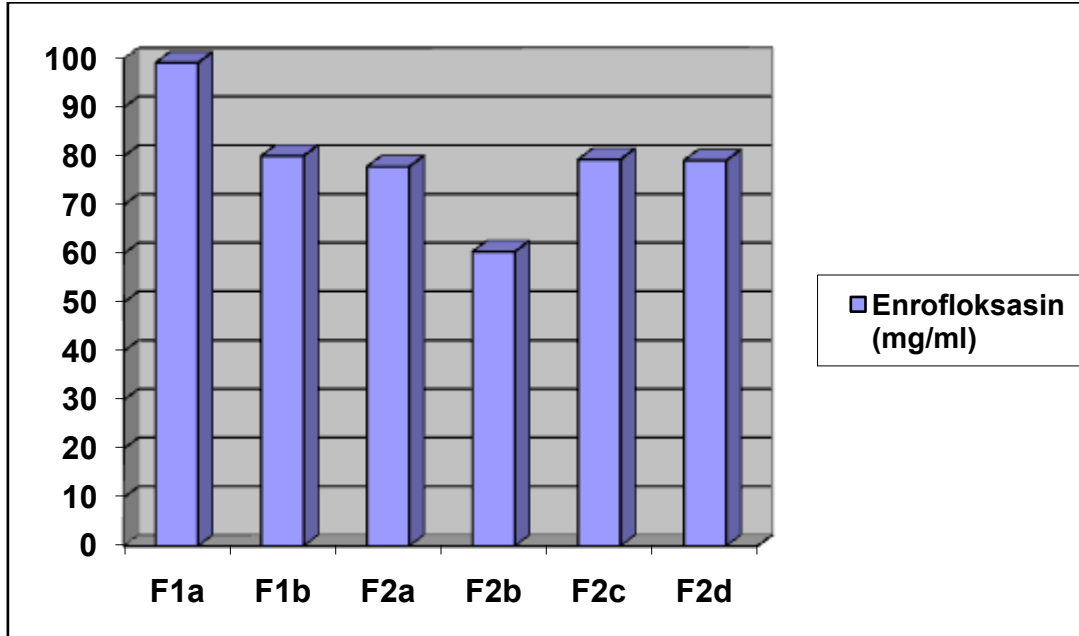
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
E1	E1a	100	64,048	% 35,952	-
	E1b	100	45,165	% 54,835	-
	E1c	100	48,472	% 51,528	-
	E1d	100	33,701	% 66,299	-
E2	E2a	100	82,046	% 17,954	-
	E2b	100	45,451	% 54,549	-
E3	E3a	100	33,330	% 66,670	-
	E3b	100	34,667	% 65,333	-
	N=8		48,36 ±17,02027		



Şekil-7 E Firmasının Enrofloksasin İçeren 8 Ürününe Ait Grafik

Tablo-22 F Firmasının Enrofloksasin İçeren 6 Ürününe Ait Bulgular

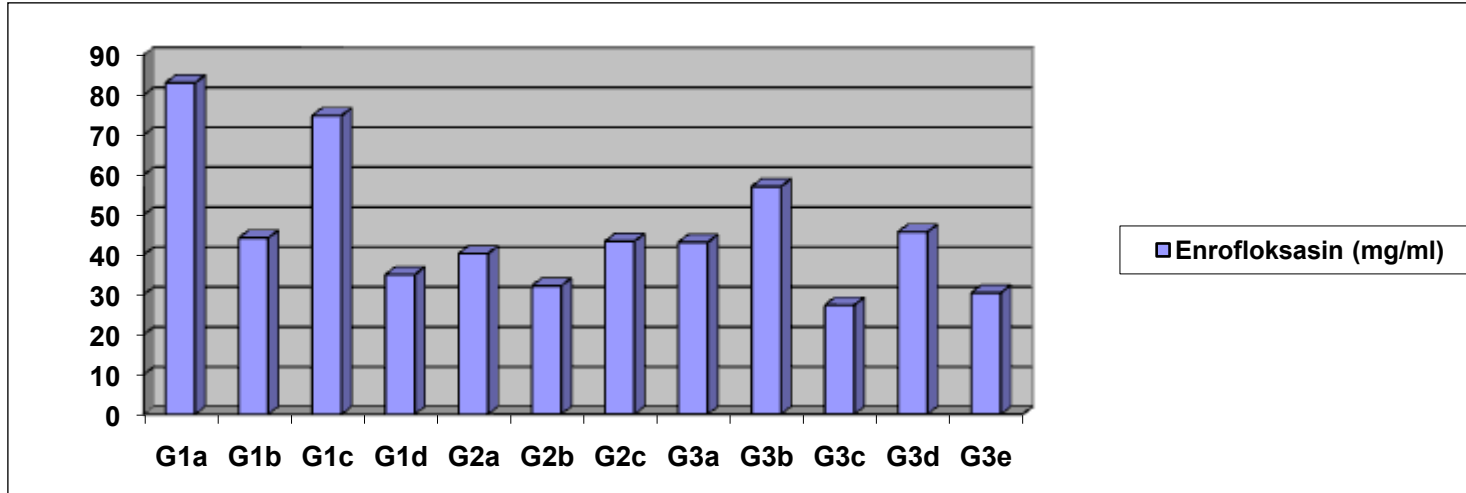
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
F1	F1a	100	99,216	% 0,784	+
	F1b	100	80,024	% 19,976	-
F2	F2a	100	77,826	% 22,174	-
	F2b	100	60,385	% 39,615	-
	F2c	100	79,321	% 20,679	-
	F2d	100	79,088	% 20,912	-
	N=6		% 79,31 ±12,30582		



Şekil-8 F Firmasının Enrofloksasin İçeren 6 Ürününe Ait Grafik

Tablo-23 G Firmasının Enrofloksasin İçeren 12 Ürününe Ait Bulgular

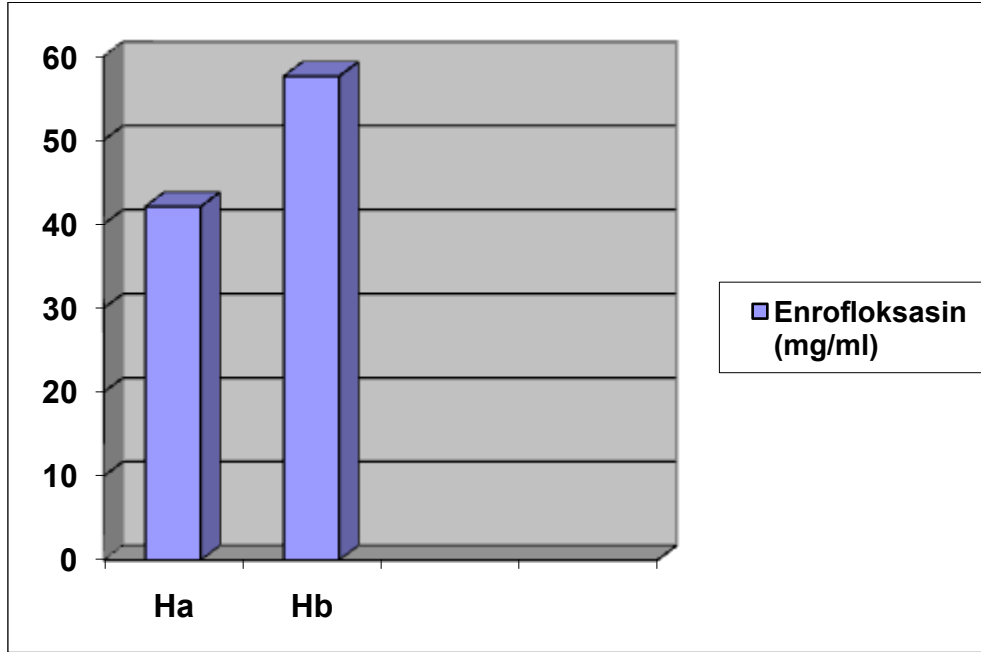
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-% 110 (90 – 110 mg/ml)
G1	G1a	100	83,012	% 16,988	-
	G1b	100	44,191	% 55,809	-
	G1c	100	74,807	% 25,193	-
	G1d	100	34,986	% 65,014	-
G2	G2a	100	40,251	% 59,749	-
	G2b	100	32,180	% 67,820	-
	G2c	100	43,332	% 56,668	-
G3	G3a	100	43,092	% 56,908	-
	G3b	100	57,029	% 42,971	-
	G3c	100	27,352	% 72,648	-
	G3d	100	45,669	% 54,331	-
	G3e	100	30,411	% 69,589	-
	N= 12		46,35933 ±17,2545		



Şekil-9 G Firmasının Enrofloksasin İçeren 12 Ürününe Ait Grafik

Tablo-24 H Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Bulgular

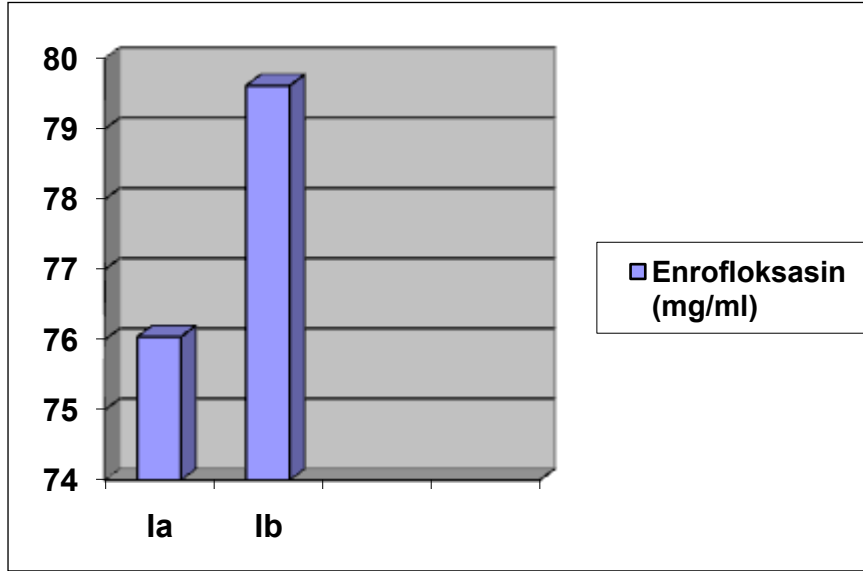
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
H	Ha	100	42,074	% 57,926	-
	Hb	100	57,585	% 42,415	-
	N=2		49,8295 ±10,96793		



Şekil-10 H Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Grafik

Tablo-25 I Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Bulgular

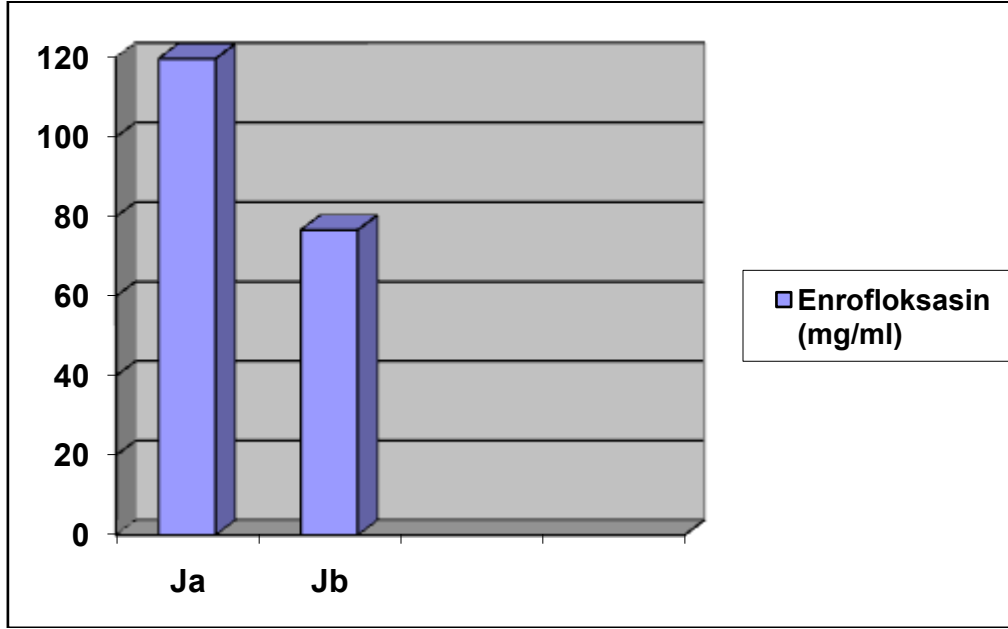
Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
I	Ia	100	76,040	% 23,960	-
	Ib	100	79,615	% 20,385	-
	N=2		77,8275 ± 2,527907		



Şekil-11 I Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Grafik

Tablo-26 J Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Bulgular

Firma Kodu	Ürün Kodu	Formülde Verilen Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Analizde Bulunan Etken Madde Miktarı (mg/ml)	Formül Miktarlarından Fark (%)	Limitlere Uygunluk Limit: % 90-%110 (90 – 110 mg/ml)
J	Ja	100	119,684	% 19,684	-
	Jb	100	76,652	% 23,348	-
	N=2		98,168 ± 30,42822		



Şekil-12 J Firmasının Enrofloksasin İçeren 2 Ürününe Ait Grafik

Tablo-17 ile Tablo-26 arasında verilen % 10'luk enrofloksasin içeren ticari ürünlere ait analiz sonuçları, enrofloksasinin farmakopelere girmemiş olmasından dolayı, kabul edilebilir etken madde miktarı genel kabul edilebilir limit olan % 100 (± 10) sınırına göre değerlendirilmiştir (244).

A firmasının 2 ürünündeki enrofloksasin miktarının 80,407 mg/ml ve 59,829 mg/ml olduğu bulundu. Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı görüldü (Tablo-17).

B firmasının 4 ürünündeki enrofloksasin miktarının 7,030 mg/ml, 57,760 mg/ml, 56,788 mg/ml ve 112,56 mg/ml olduğu ve genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı belirlendi (Tablo-18).

C firmasının 4 ürünündeki enrofloksasin miktarı 1,996 mg/ml, 2,340 mg/ml, 2,396 mg/ml ve 2,829 mg/ml olarak ölçüldü. Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı tespit edildi (Tablo-19).

D firmasının 12 ürünündeki enrofloksasin miktarının 90,312 mg/ml, 70,589 mg/ml, 65,691 mg/ml, 52,051 mg/ml, 59,212 mg/ml, 57,229 mg/ml, 53,087 mg/ml, 49,107 mg/ml, 49,403 mg/ml, 54,640 mg/ml, 51,671 mg/ml ve 48,919 mg/ml olduğu bulundu (Tablo-20). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarından sadece bir numunenin (D1a) kabul edilebilir limit içerisinde yer aldığı, diğer numunelerin ise kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı belirlendi.

E firmasının 8 ürünündeki enrofloksasin miktarının 64,048 mg/ml, 45,165 mg/ml, 48,472 mg/ml, 33,701 mg/ml, 82,046 mg/ml, 45,451 mg/ml, 33,330 mg/ml ve 34,667 mg/ml olduğu bulundu (Tablo-21). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı tespit edildi.

F firmasının 6 ürünündeki enrofloksasin miktarının 99,216 mg/ml, 80,024 mg/ml, 77,826 mg/ml, 60,385 mg/ml, 79,321 mg/ml ve 79,088 mg/ml olduğu bulundu (Tablo-22). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarından sadece bir numunenin (F1a) kabul edilebilir limit içerisinde yer aldığı, diğer numunelerin ise kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı görüldü.

G firmasının 12 ürünündeki enrofloksasin miktarının 83,012 mg/ml, 44,191 mg/ml, 74,807 mg/ml, 34,986 mg/ml, 40,251 mg/ml, 32,180 mg/ml, 43,332 mg/ml, 43,092 mg/ml, 57,029 mg/ml, 27,352 mg/ml, 45,669 mg/ml ve 30,411 mg/ml olduğu tespit edildi (Tablo-

23). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı belirlendi.

H firmasının 2 ürünündeki enrofloksasin miktarının 42,074 mg/ml ve 57,585 mg/ml olduğu tespit edildi (Tablo-24). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı görüldü.

I firmasının 2 ürünündeki enrofloksasin miktarının 76,040 mg/ml ve 79,615 mg/ml olduğu belirlendi (Tablo-25). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı tespit edildi.

J firmasının 2 ürünündeki enrofloksasin miktarının 119,684 mg/ml ve 76,652 mg/ml olduğu bulundu (Tablo-26). Genel kabul edilebilir limit açısından incelendiğinde, numunelerdeki etken madde miktarının kabul edilebilir limit içerisinde yer almadığı görüldü.

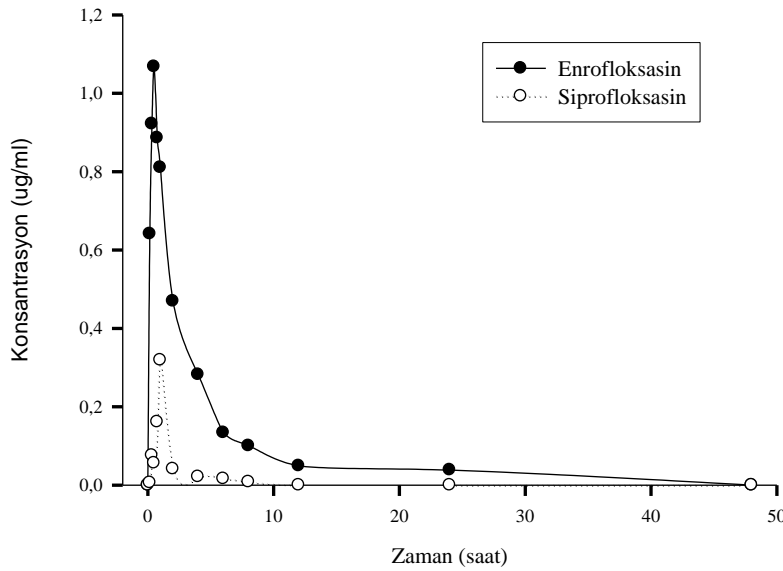
4.2. Gebe ve Gebe Olmayan Tavşan Plazmasında Enrofloksasin Düzeyinin Belirlenmesi ve Biyoyararlanımın Saptanması

Kontrol grubunu oluşturan gebe olmayan 6 adet NWZ tavşanı ve deney gruplarını oluşturan gebeliğinin 5., 15. ve 25. günlerindeki her grubun 6 tavşandan oluştuğu 18 adet, toplamda 24 adet NWZ tavşanına ait kanlardan elde edilen 312 adet plazma örneğinin ekstraksiyonu yapılarak HPLC cihazı ile analizleri yapıldı. Analizlerden elde edilen enrofloksasin ve siprofloksasine ait ham veriler tablo haline getirilerek Ek 1’de Tablo-32 ile Tablo-39 arasında sunulmuştur.

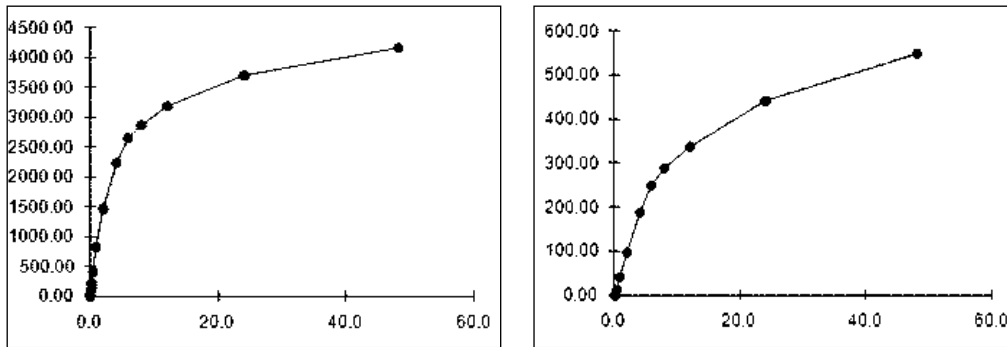
Plazma enrofloksasin ve siprofloksasin konsantrasyonları PK Solutions bilgisayar programı ile hesaplanarak farmakokinetik veriler elde edildi. Eğrinin altında kalan alan 0.zaman ile son alınan kan zamanı (48. saat) arasında log-lineer trapezoidal metot kullanılarak oluşturuldu. Kontrol ve deney gruplarına ait analiz sonuçları Tablo-27 ile Tablo-30 arasında; kontrol ve deney gruplarına ait zaman-konsantrasyon ve AUC grafikleri, Şekil-13 ile Şekil-20 arasında verilmiştir.

Tablo-27 Kontrol Grubu, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Farmakokinetik Değerler

Farmakokinetik Parametreler	Değerlendirme	
	Enrofloksasin	Siprofloksasin
Doz (mg/kg)	5	-
Dağılım $t_{1/2}$ (saat)	0,395	2,860
Eliminasyon $t_{1/2}$ (saat)	5,512	10,779
C_{max} (mg/L)	1067,7	59,0
T_{max} (saat)	0,3	1,0
$AUC_{(0-t)}$ mg-sa/L	4159	549
$AUC_{(0-\infty)}$ mg-sa/L	4159	549
% AUC (%)	100	100
$AUMC_{(0-t)}$ mg-sa*sa/L	29784	5826
$AUMC_{(0-\infty)}$ mg-sa*sa/L	29784	5826
MRT (saat)	7,2	10,6
CL (L/sa/kg)	0,001	0,009



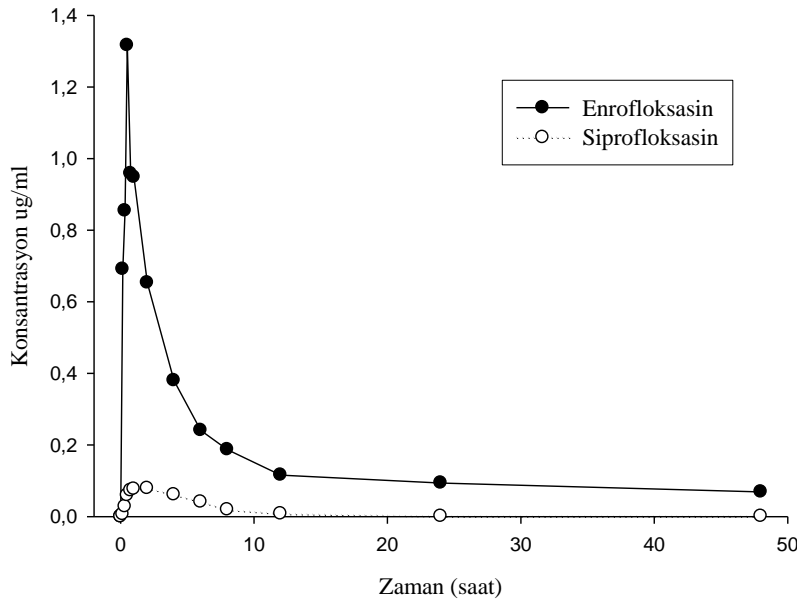
Şekil-13 Kontrol Grubu, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Zaman-Konsantrasyon Grafiği



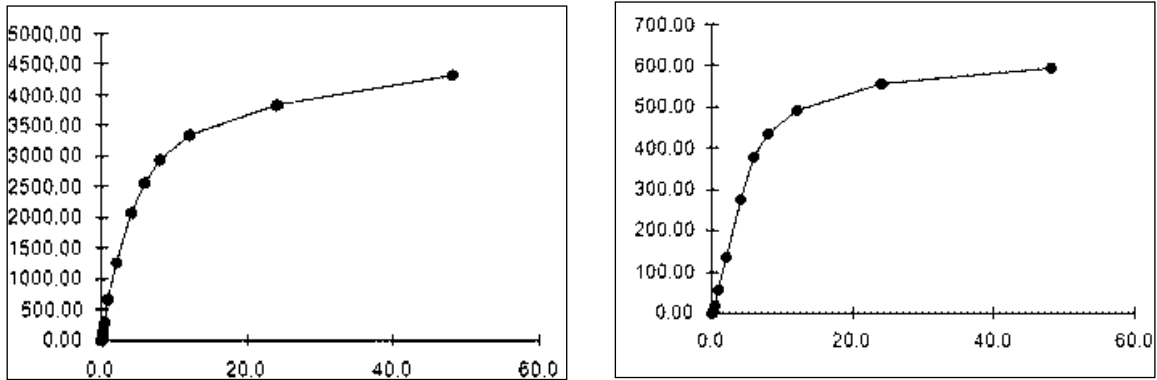
Şekil-14 Kontrol Grubu, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait AUC Grafikleri

Tablo-28 Deney Grubu I, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Farmakokinetik Değerler

Farmakokinetik Parametreler	Değerlendirme	
	Enrofloksasin	Siprofloksasin
Doz (mg/kg)	5	-
Dağılım $t_{1/2}$ (saat)	0,434	3,341
Eliminasyon $t_{1/2}$ (saat)	8,720	8,142
C_{max} (mg/L)	767,7	79,3
T_{max} (saat)	0,5	2,0
$AUC_{(0-t)}$ mg-sa/L	4346	596
$AUC_{(0-\infty)}$ mg-sa/L	4528	606
% AUC (%)	100	100
$AUMC_{(0-t)}$ mg-sa*sa/L	35821	4056
$AUMC_{(0-\infty)}$ mg-sa*sa/L	46875	4639
MRT (saat)	10,4	7,7
CL (L/sa/kg)	0,001	0,008



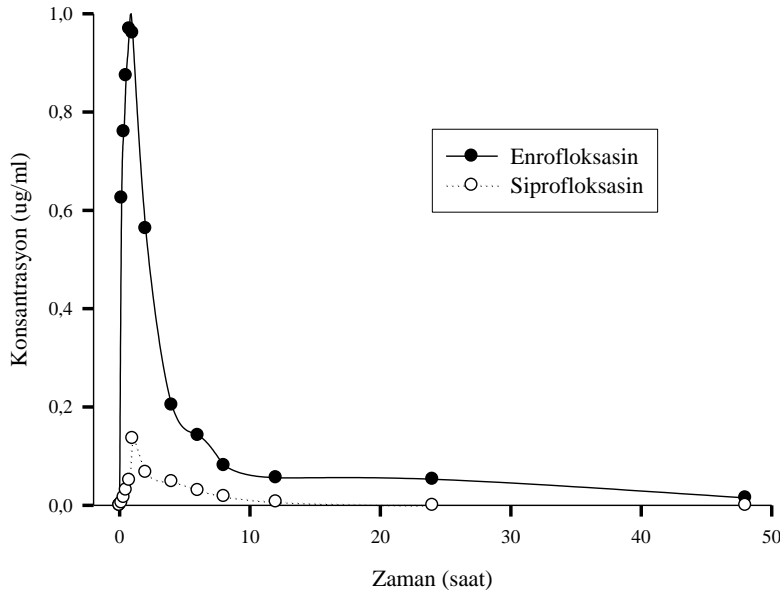
Şekil-15 Deney Grubu I, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Zaman-Konsantrasyon Grafiği



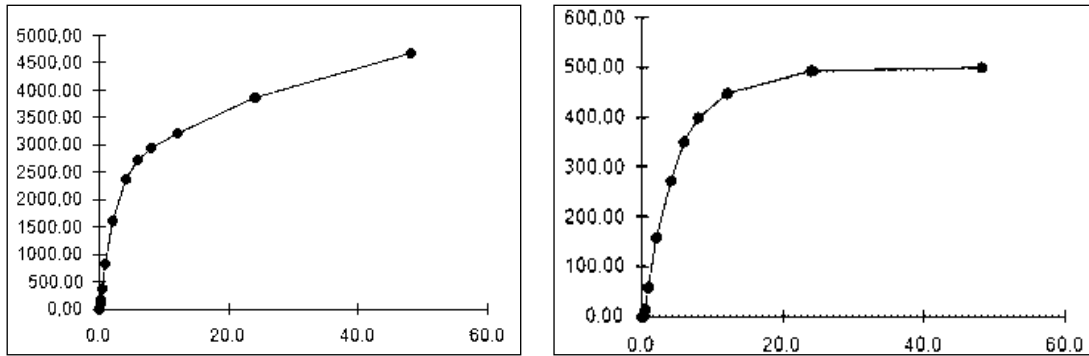
Şekil-16 Deney Grubu I, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait AUC Grafikleri

Tablo-29 Deney Grubu II, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Farmakokinetik Değerler

Farmakokinetik Parametreler	Değerlendirme	
	Enrofloksasin	Siprofloksasin
Doz (mg/kg)	5	-
Dağılım $t_{1/2}$ (saat)	0,380	0,792
Eliminasyon $t_{1/2}$ (saat)	9,579	3,071
C_{max} (mg/L)	969,3	135,8
T_{max} (saat)	0,5	1,0
$AUC_{(0-t)}$ mg-sa/L	4677	502
$AUC_{(0-\infty)}$ mg-sa/L	4880	502
% AUC (%)	100	100
$AUMC_{(0-t)}$ mg-sa*sa/L	44462	2383
$AUMC_{(0-\infty)}$ mg-sa*sa/L	56997	2383
MRT (saat)	11,7	4,7
CL (L/sa/kg)	0,001	0,010



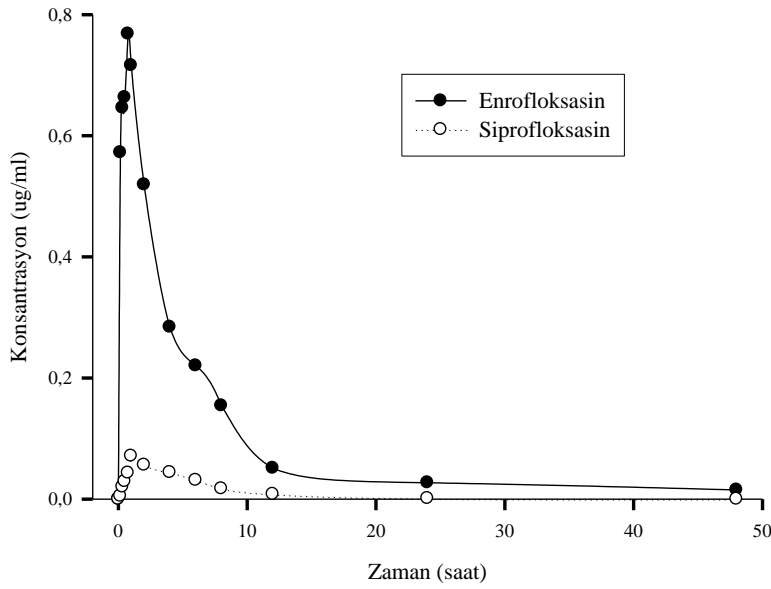
Şekil-17 Deney Grubu II, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Zaman-Konsantrasyon Grafiği



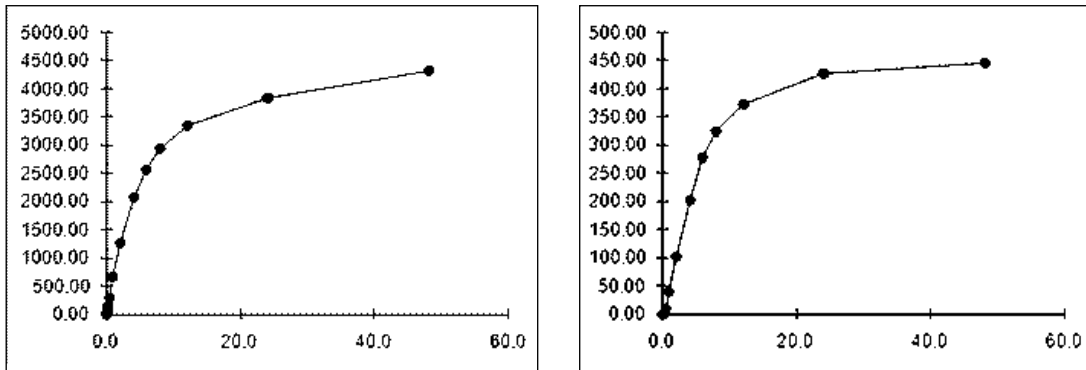
Şekil-18 Deney Grubu II, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait AUC Grafikleri

Tablo-30 Deney Grubu III, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Farmakokinetik Değerler

Farmakokinetik Parametreler	Değerlendirme	
	Enrofloksasin	Siprofloksasin
Doz (mg/kg)	5	-
Dağılım $t_{1/2}$ (saat)	1,580	0,269
Eliminasyon $t_{1/2}$ (saat)	9,507	4,108
C_{max} (mg/L)	767,7	70,5
T_{max} (saat)	0,5	1,0
$AUC_{(0-t)}$ mg-sa/L	4346	447
$AUC_{(0-\infty)}$ mg-sa/L	4545	447
% AUC (%)	100	100
$AUMC_{(0-t)}$ mg-sa*sa/L	35821	2735
$AUMC_{(0-\infty)}$ mg-sa*sa/L	48099	2735
MRT (saat)	10,6	6,1
CL (L/sa/kg)	0,001	0,011



Şekil-19 Deney Grubu III, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait Zaman-Konsantrasyon Grafiği



Şekil-20 Deney Grubu III, Enrofloksasin ve Siprofloksasine Ait AUC Grafikleri

Kontrol ve deney gruplarına ait Tablo-27 ve Tablo-30'da gösterilen farmakokinetik parametreler değerlendirildiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır:

Enrofloksasinin emilim $t_{1/2}$ (saat) değerleri kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 5,512 - 8,720 - 9,579 - 9,507; siprofloksasinin emilim $t_{1/2}$ (saat) değerleri 10,779 - 8,142 - 3,071 - 4,108; enrofloksasinin dağılım $t_{1/2}$ (saat) değerleri kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 0,395 - 0,434 - 0,380 - 1,580; siprofloksasinin dağılım $t_{1/2}$ (saat) değerleri 2,860 - 3,341 - 0,792 - 0,269 olarak hesaplanmıştır.

Enrofloksasinin C_{max} (mg/L) değerlerinin kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 1067,7 - 767,7 - 969,3 - 767,7; siprofloksasinin C_{max} (mg/L) değerlerinin 59,0 - 79,3 - 135,8 - 70,5 olduğu belirlendi.

Enrofloksasinin T_{max} (saat) değerleri kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 0,3 - 0,5 - 0,5 - 0,5; siprofloksasinde ise 1,0 - 2,0 - 1,0 - 1,0 olarak hesaplandı.

Enrofloksasinin $AUC_{(0-t)}$ (mg-sa/L) değerlerinin kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 4159, 4346, 4677, 4346 olduğu; siprofloksasinin $AUC_{(0-t)}$ (mg-sa/L) değerlerinin 549, 596, 502, 447; enrofloksasinin $AUC_{(0-\infty)}$ (mg-sa/L) değerlerinin kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 4159, 4528, 4880, 4545; siprofloksasinin ise 549, 606, 502, 447 olduğu tespit edildi.

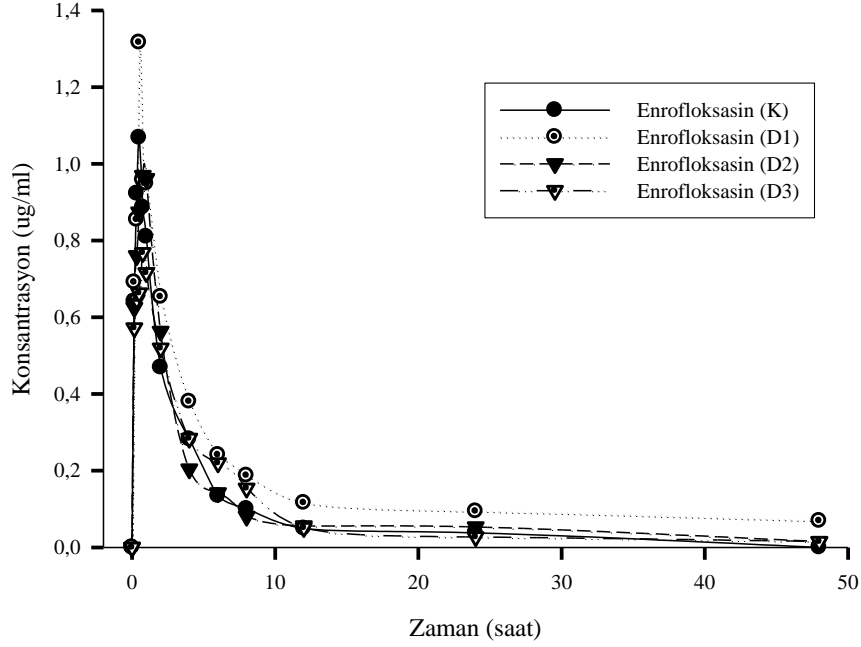
Enrofloksasinin ve siprofloksasinin % AUC değerlerinin tüm gruplarda % 100 olduğu belirlendi.

Enrofloksasinin $AUMC_{(0-t)}$ (mg-sa*sa/L) değerlerinin kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 29784, 35821, 44462, 35821; siprofloksasinin $AUMC_{(0-t)}$ (mg-sa*sa/L) değerlerinin 5826, 4056, 2383, 2735 ve enrofloksasinin $AUMC_{(0-\infty)}$ (mg-sa*sa/L) değerlerinin kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 29784, 46875, 56997, 48099; siprofloksasinin ise 5826, 4639, 2383, 2735 olduğu hesaplandı.

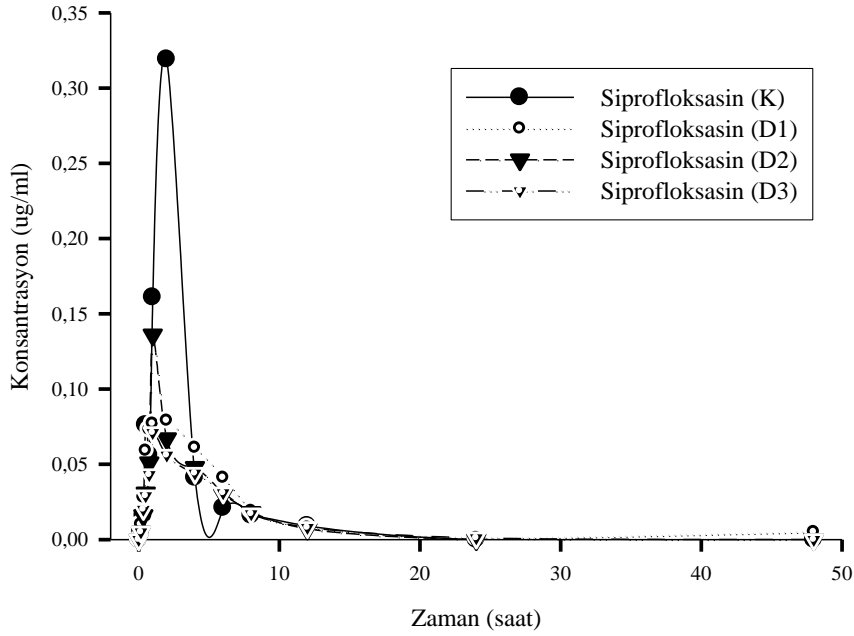
Enrofloksasinin MRT (saat) değerlerinin kontrol grubu ve deney gruplarında sırasıyla 7,2 - 10,4 - 11,7 - 10,6; siprofloksasinin MRT (saat) değerlerinin 10,6 - 7,7 - 4,7 - 6,1 olduğu görüldü.

Enrofloksasinin CL(L/sa/kg) değerleri tüm gruplarda 0,001; siprofloksasinin CL (L/sa/kg) değerleri 0,009 - 0,008 - 0,010 - 0,011 olarak tespit edildi.

Gebe tavşanlarda Enrofloksasin ve Siprofloksasine ait zaman konsantrasyon grafikleri Şekil-21 ve Şekil-22’te sunulmuştur.



Şekil-21 Enrofloksasinin Tüm Gruplara Ait Zaman-Konsantrasyon Grafiği



Şekil-22 Siprofloksasinin Tüm Gruplara Ait Zaman-Konsantrasyon Grafiği

4.3. Geri Kazanım ve İlaç Düzeyleri

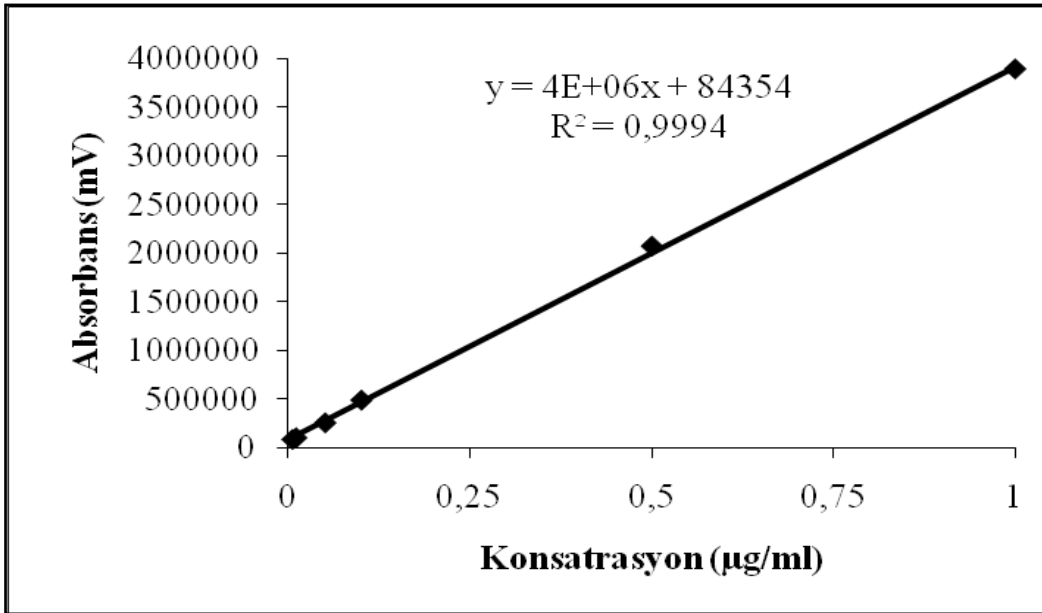
Enrofloksasin ve siprofloksasin için LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0,004 µg/ml ve 0,008 µg/ml olarak hesaplandı.

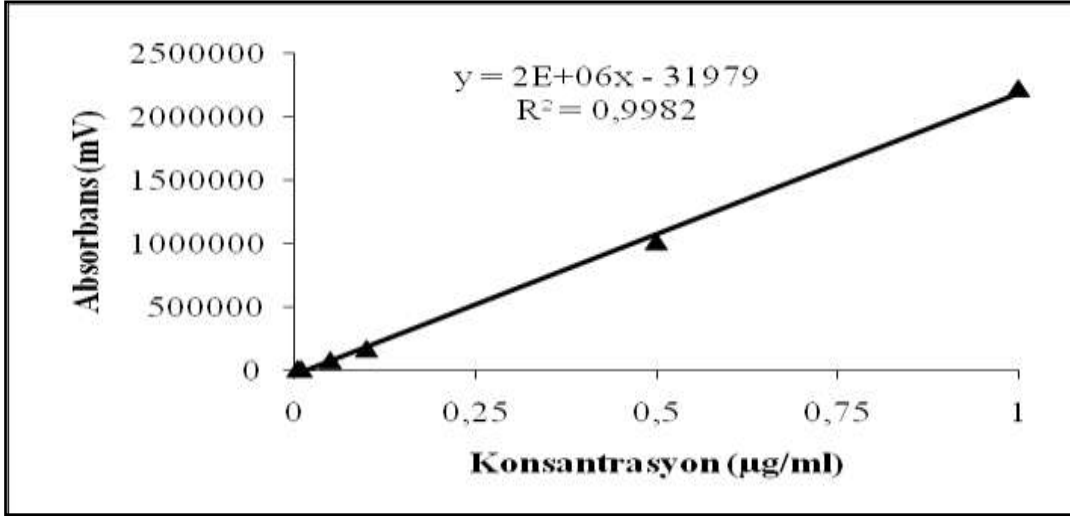
Enrofloksasin ve siprofloksasin için birbirinden farklı geri kazanım düzeyleri (GK) ve rölatif standart sapma (RSD) değerleri Tablo- 31’de sunulmuştur. İlaç preparatlarının 0.1 N formik asitte enrofloksasin etken maddesinin geri kazanımı ise % 100,454 olarak hesaplandı.

Tablo-31 İlaçların Geri Kazanım ve RSD değerleri

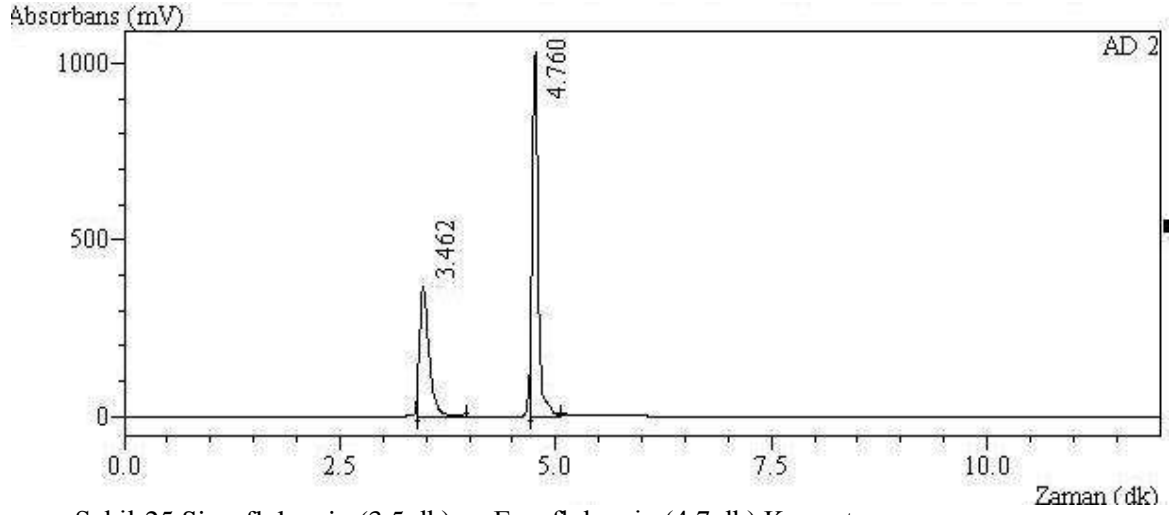
Kirlilik Derişimi		0,1 µg/ml		0,5 µg/ml		5 µg/ml	
	N	GK (%)	RSD (%)	GK (%)	RSD (%)	GK (%)	RSD (%)
Enrofloksasin	3	97,62	2,25	98,19	4,47	87,58	7,64
Siprofloksasin	3	96,87	3,52	88,12	1,39	96,55	5,19

Enrofloksasine ve siprofloksasin ait kalibrasyon eğrileri ve kromatogram Şekil-23 ile Şekil-26 arasında verilmiştir.

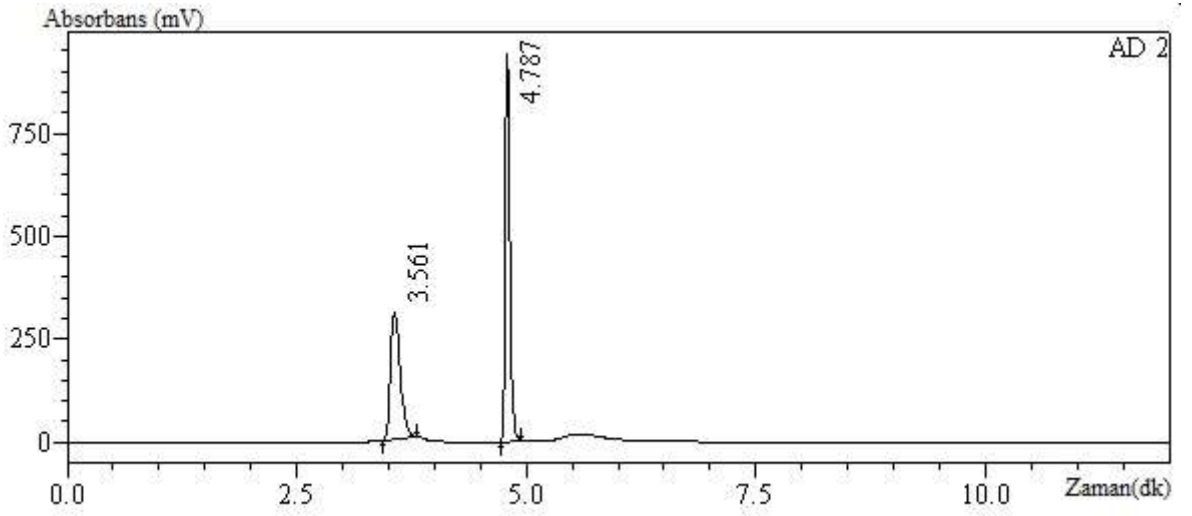




Şekil-24 Siprofloksasine Ait Kalibrasyon Eğrisi



Şekil-25 Siprofloksasin (3.5 dk) ve Enrofloksasin (4.7 dk) Kromatogramı



Şekil-26 Plazmada Siprofloksasin (3.5 dk) ve Enrofloksasin (4.7 dk) Kromatogramı

4.4. İstatistiksel Analiz Sonuçları

Tüm gruplara ait istatistiksel analiz sonuçları Ek 2’de Tablo-40 ve Tablo-45 arasında verilmiştir. Kontrol grubu ile deney grubu I arasındaki istatistiksel analiz incelendiğinde enrofloksasinin iki grup arasındaki farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, siprofloksasinin ise, 2. saat değerlerindeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı ($P = 0,009$) olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubu ile deney grubu II arasındaki istatistiksel analiz incelendiğinde, enrofloksasin ve siprofloksasine ait verilerin değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Kontrol grubu ile deney grubu III arasındaki istatistiksel analiz incelendiğinde, enrofloksasinin 30. dakikasına ait değerlerindeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı ($P = 0,015$) olduğu, siprofloksasine ait değerlerdeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

Deney grubu I ile deney grubu II arasındaki istatistiksel analiz incelendiğinde, enrofloksasinin 30. dakikasına, 6. saat, 8.saat, 12.saat ve 48. saatlerine ait değerlerindeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı (sırasıyla; $P= 0,041$, $P= 0,041$, $P= 0,026$ ve $P= 0,004$) olduğu, siprofloksasine ait değerlerdeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Deney grubu I ile deney grubu III arasındaki istatistiksel analiz incelendiğinde, enrofloksasinin 30. dakikasına, 12, 24 ve 48. saatlerine ait değerlerindeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı (sırasıyla; $P= 0,004$, $P= 0,026$, $P= 0,015$, $P= 0,002$) olduğu, siprofloksasine ait değerlerdeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Deney grubu II ile deney grubu III arasındaki istatistiksel analiz incelendiğinde, enrofloksasin ve siprofloksasine ait verilerin değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 Ticari Preparatlardaki Etken Madde Miktarları

Ülkemizde beşeri alanda olduğu kadar veteriner hekimliği alanında da pek çok ilaç spesiyaliteleri üretilmektedir. Bu ürünlerin büyük kısmını da antibakteriyeller oluşturmaktadır. Tüm ilaçlarda olduğu gibi veteriner antibakteriyel ilaçlar da üretimden tüketime sunuluncaya kadar birçok aşamadan geçmektedir. Antibakteriyel ilaçların hastalıkların tedavisinde etkili olabilmeleri için önerilen dozda ve sürede kullanılmaları gerekmektedir. Uygulanan doz ise ilaç spesiyalitelerinde belirtilen ml'deki veya gram taşıt maddedeki etken madde miktarı üzerinden hesaplanmaktadır. Üretim sırasında ilaç fabrikaları tarafından spesiyalitenin içerisindeki etken madde miktarının doğruluğunu gösteren stabilite testleri, kalite kontrol analizleri yapılmaktadır. Antibakteriyel spesiyaliteleri, üzerinde yazan miktar kadar etken madde içermiyorsa, hastalıklarda kullanılmaları durumunda yeterli farmakolojik etki oluşmayacak ve dolayısıyla tedaviden sonuç alınamayacaktır.

İleri bir teknoloji ürünü olan ilaç, üretim sırasında ve kullanım aşamasında gerek fiziksel yönden gerekse etken madde miktarı yönünden çok sıkı kontrol altında tutulur. İlaçların üretiminde, iyi üretim (Good Manufacturing Practise, GMP) ve iyi laboratuvar uygulamalarına (Good Laboratory Practise, GLP) uyulması gerekmektedir. Bu uygulama ilacın üretim yerinden itibaren, pazarlanmasına ve pazarlanmasından sonraki piyasa kontrollerine kadar olan aşamaları içermektedir (245).

Etken maddenin teşhisi ve tayini, imalat serisinden alınan bir numunede yapılır. İmalat sırasında bitmiş ürünlerdeki etken madde miktarları ile ilgili kabul edilebilir limit farmakopelerde farklı bir değer belirtilmemiş ise ± 10 arasında olmalıdır. İmalatçıların stabilite testleri ile bu limitleri önermeleri ve doğrulamaları gerekmektedir (246).

Çalışmamızda ülkemizde ruhsat almış 10 firmanın farklı seri numaralarına ait toplam 54 ürün HPLC cihazı ve floresans dedektör kullanılarak etken madde miktarı yönünden analiz edildi. Ürünlerin hepsi % 10'luk ticari formülasyonda hazırlanmış olan enrofloksasinin sudaki çözeltileridir.

Ürünler etken madde miktarı yönünden incelendiğinde sadece D firmasına ait D1a (90,312 mg/ml) ve F firmasına ait F1a (99,216 mg/ml) ürünlerinin genel kabul edilebilir limitler içerisinde olduğu, B firmasına ait B2b ve J firmasına ait Ja ürünlerinin genel kabul edilebilir limitlerin üzerinde olduğu; C firmasının bir ürününün ise çok az düzeylerde

(1,996 mg/ml) enrofloksasin içerdiği, geri kalan ürünlerin tümünün genel kabul edilebilir limitlerin altında olduğu görüldü.

Çalışmada enrofloksasin içeren ürünlerde ölçülen etken madde miktarlarının % 92,970 eksik ve %19,684 fazla limitleri arasında değişen sapmalar gösterdiği belirlendi. C firmasına ait veriler büyük sapma gösterdiği için istatistik dışı bırakıldı. Genel kabul edilebilir limit olan %100 (± 10) limitlerine göre değerlendirildiğinde, ürünlerin % 96'sında bulunan etken madde miktarlarının bu sınırlar dışında kaldığı saptandı.

Bilimsel anlamda bu konuda yapılan araştırmalar sınırlı sayıdadır. Bu alandaki çalışmalar çoğunlukla aynı etken maddeyi içeren preparatların biyoeşdeğer olup olmadıklarına yöneliktir. Çeşitli ilaç gruplarına ait etken madde analizleri ve biyoeşdeğer olup olmamaları yönünde yapılan birkaç çalışma aşağıda sunulmuştur.

Ülkemizde antelmentik olarak kullanılan veteriner ilaçlarında etken madde analizine yönelik üç adet çalışma bulunmaktadır. Baydan (247) incelenen veteriner antelmentik preparatlarda etken madde miktarının farmakope limitlerine göre uygunluk düzeyini % 16; Ünal (248) ise farklı coğrafi bölgelerden 12 ilden temin edilen 190 adet antelmentik tablet örneğindeki etken madde miktarının farmakope limitlerine göre uygunluk düzeyini % 59,04 oranında bulmuştur. Hişmioğulları (249) Türkiye'de ruhsatlı bazı veteriner antibakteriyel ilaç spesiyalitelerinin (aminoglikozidler ve sülfonamidler) etken madde içerikleri ve bazı saklama şartlarının etkisi üzerine yaptığı çalışmada; gentamisin, neomisin, streptomisin, dihidrostreptomisin, sülfadiazin-trimethoprim ve sülfametoksazol-trimethoprim kombinasyonlarını etken madde miktarları yönünden incelemiş ve farmakopelerdeki limitler içinde olduğunu bildirmiştir. Bu veriler enrofloksasin preparatlarının farmakope limitlerine uygunluk derecesine göre daha kabul edilebilir sınırlar içindedir.

Jenerik ürünlerin biyoeşdeğerliliklerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda Yılmaz ve ark. (250) enrofloksasin içeren iki müstahzarın düvelerde kas içi yolla uygulama sonrası biyoeşdeğerliliğinin belirlenmesi için yaptıkları çalışmada iki ürün biyoeşdeğer bulunmuştur. Özdemir ve ark. (251) koyunlarda yaptıkları çalışmada iki uzun etkili oksitetrasiklin formulasyonun emilim hızı ve miktarı bakımından eşdeğer olduğunu ve ilaçların biyoeşdeğer olduklarını tespit etmiştir.

Eslami ve ark. (252), albendazol oral suspansiyonun biyoeşdeğerlilik çalışmasında, İran'da üretilen bir spesiyalite ile referans ürün karşılaştırarak ürünlerin biyoeşdeğer olmadıklarını belirlemişlerdir. Kowalski ve ark.'nın (253) broylerlerde yaptıkları çalışmada

iki eritromisin tiosiyonat formulasyonun temel farmakokinetik parametrelerinde farklılık olmadığı ve biyoeşdeğer oldukları bildirilmiştir.

Hayvancılık sektörüne ve dolayısıyla ülke ekonomisine olumsuz etki yapan ve üzerinde pek durulmayan faktörlerden biri de kaçak ve sahte ilaçların piyasadaki hacmidir. Yılmaz ve ark. (254) Van ilinde kaçak veteriner ilaçları sorunu üzerine yaptıkları bir çalışmada herbisid grubu birçok ilacın kaçak olarak ülkemize sokulduğunu tespit etmişlerdir. Bu ilaçların çoğunun son kullanma tarihinin geçmiş olduğu ve ilaçların çoğunun özel ambalajlarından çıkartılarak güneş ışığına doğrudan maruz kaldığı belirlenmiştir. Bu durum ilaçlarda etken madde kaybına yol açabilmektedir.

Kar amacı güdülerek sahte, hiçbir etkisi olmayan, ya da istenmeyen etkilere yol açabilecek hileli ilaçlar satılabilmektedir. Bursa 3. Asliye Ceza Mahkemesi Hakimliği tarafından 2002 yılında 2000/1410 sayılı dosya ile Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti'nin Baytril markası ile üretilen preparatından, bazı kişilerce hileli preparat üretildiği şikayeti ile Anabilim Dalımıza bilirkişilik için başvurulmuştur.

Hileli ilaç sorununu çözmek için sadece yetkili birimlerin kontrolleri yeterli değildir. Tüketicinin de üstüne düşeni yapması gerekmektedir. Maddi açıdan kar etmeye çalışılırken, hayvanlarımızın sağlığından dolayı ile kendi sağlığımızdan olmamak için şüpheli kişilerin sattıkları ilaçlara rağbet edilmemelidir. Eksik etken maddeden dolayı yapılan tedaviler ile istenilen sonuca ulaşılamayabilir. Bu durum hem veteriner hekime olan güvenin azalmasına hem de tekrarlanan tedaviler nedeniyle artan maliyete neden olacaktır.

2004 yılı verileri temel alınarak yapılan bir çalışmada, tüm Avrupa ülkeleri genelinde 5393 ton antibiyotik, 194 ton antiparaziter, 4,6 ton hormon, 221 ton sindirim ve metabolizma hastalıkları ile ilişkili ilaç, 120 ton SSS'i ilacı, 60 ton dolaşım sistemi ilacı, 52 ton iskelet ve kas sistemi veteriner ilacı kullanıldığı tespit edilmiştir. Toplamda 6051 ton etken madde içeren veteriner ilacı Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmıştır (255).

İnsan ve hayvan sağlığını doğrudan etkileyen ilacın daima en iyi kalitede olması istenir. Bu kalite, ilacın belirli aralıklarla düzenli bir şekilde üretiminden tüketimine kadar sıkı kontrolleriyle gerçekleşir. İlaç için, sadece üretim aşamasında gösterilen dikkat ve titizlik yeterli olmamaktadır. İlacın hasta tarafından alınmasına kadar geçen sürede stabil kalması ve bunun kontrollerle belirlenmesi gerekmektedir (245, 256, 257).

Antimikrobiyal ilaçlarda etken madde miktarının azalması, ilaç uygulandığında minimal etkin konsantrasyona ulaşmamasına; buna bağlı olarak başarılı tedavilerin

yapılamamasına ve bakterilerin antibakteriyellere karşı direnç geliştirmesine neden olmaktadır.

İlaç endüstrisinde görülebilecek gerek kasti gerekse teknolojik hataların önüne geçebilmek ancak ilaçların üretim ve sürümü esnasında sıkı kontrollerinin yapılması ile mümkün olabilir. Bütün gelişmiş ülkelerde konunun önemi kavranmış ve amaca hizmet edecek laboratuvarlar çalışır hale getirilmiştir. Az gelişmiş ülkelerde ise konuya hizmet edecek laboratuvarlar hala bulunmamakta ya da yeni kurulmaya çalışılmaktadır (248).

Türkiye’de son yıllarda ilaç üreten firmalar üretimde kalitenin sağlanmasına daha fazla önem vermeye başlamıştır. Ancak teknolojinin olduğu yerde her zaman hatanın olması mümkündür. İlaçların kalite kontrolünün hem üretim aşamasında hem de piyasaya sunulduktan sonra devlete bağlı kurumlar ve uzman kişilerce düzenli aralıklarla denetimlerinin yapılması gerekmektedir. Bu şekilde hataların oluşması önlenebilir veya var olan hatalar kısa sürede düzeltilebilir. Türkiye’de bu kontrolü sadece Sağlık Bakanlığına bağlı Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü yapmaktadır. Bu enstitü sadece şikayete dayalı veteriner ilaçlarla ilgilenmektedir. Veteriner ilaç spesiyaliteilerinin TKB ile Sağlık Bakanlığı’nın ilgili kanunları ile ruhsatlandırılması ve sürekli piyasa denetiminin yapılması gerekmektedir. Fakat düzenli olarak denetim yapan bir devlet kurumu bulunmadığından ilaçlarda aranan kalite, etkinlik ve güvenliğin garantisi üretici firmaların etik yaklaşımları ile sınırlıdır. Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde Teşhis ve Kontrol Bölümü bünyesinde, görevlerinden biri de piyasa denetimi olan Veteriner İlaç Kalite Kontrol Laboratuvarı bulunmaktadır. Piyasaya sürülmüş ve son kullanma tarihleri içerisinde olan bazı ilaçların takipleri ve kontrolleri bu birimde sınırlı düzeyde yapılmaktadır. Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü’nde piyasaya sürülen pretroit grubu ektoparaziter ilaçlar, ivermektin, kinolon ve tetrasiklin grubu ilaçların kalite kontrol analizleri başvuru dahilinde yapılmaktadır. 2010 yılından itibaren Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü’ndeki ilaç kalite kontrol laboratuvarında amoksasilin ve tilmikosin etken maddeli bazı antibakteriyel ilaçlar piyasadan toplanarak kalite kontrol yönünden analizleri yapılmaya başlanmıştır. Piyasaya sürülen veteriner ilaçların kontrollerinin yılda 2 ya da 3 kez yapılması hedeflenmektedir.

5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı Gıda ve Yem Kanunu 11.06.2010 tarihinde kabul edilmiş ve 13.12.2010 tarihi itibari ile yürürlüğe girmiştir. Kanunun dördüncü bölüm ve üçüncü kısmındaki Veteriner Sağlık Ürünleri ile ilgili bölümler incelendiğinde veteriner ilaçlarının denetimi konusunda herhangi bir değişiklik yapılmamış olduğu görülmektedir (258).

Sonuç olarak; enrofloksasin içeren preparatların % 96'sındaki etken maddenin genel kabul edilebilir limitlere uymaması, ülkemizde üretilen veteriner ilaçlarının kalite ve güvenliğinin artırılması için daha kalıcı önlemler alınması gerektiğine işaret etmektedir. Spesiyalizasyonun ruhsat aldıktan ve piyasaya sürüldükten sonra saha şartlarında özellikle etken madde miktarı kontrollerinin yapılması önemlidir. Bu nedenle teknolojik alt yapı ve donanıma sahip, uzman kişilerin çalıştığı laboratuvarlar kurulmalı ve mevcut olan laboratuvarlar daha aktif hale getirilmelidir. Bu laboratuvarlar sadece şikayet ya da başvuru dahilinde değil yılda en az iki kez gibi düzenli aralıklarla, piyasaya sürülmüş olan veteriner ilaçlarının tümünün kalite ve kontrol analizlerinin yapıldığı bir yapıya kavuşturulmalıdır.

İlaçların ruhsatlandırılması sırasında yapılan, ilaçların güvenliği, kalitesi ve etkinliği ile ilgili önemli bilgiler veren biyoeşdeğerlilik çalışmalarına gereken önem verilmelidir. Veteriner ilaçlarında biyoeşdeğerlilik çalışmaları yapan daha fazla laboratuvar kurulmalıdır.

Beşeri hekimlikte kullanılan ilaçlar için geçerli olan yasaların veteriner ilaçları için de çıkartılması ve uygulanması gerekmektedir. Kurallara uymayan üretici firmaların, ürünlerine engel olunması, piyasadan toplatılması, haklarında idari ve adli soruşturmalar açılması ve yaptırımlar konusunda gerekli yasalar çıkartılmalı ve kurallara uyan firmaların ilaçlarında teşvik edilmelidir.

İncelediğimiz ürünlerin % 96'sının kabul edilebilir limitin dışında bulunması GMP ve GLP kurallarına göre üretilmediklerini göstermektedir. İyi üretimin benimsendiği geniş çerçevede tasarlanmış, doğru olarak uygulanan kalite güvenlik sisteminin oluşturulması ve sistemin tüm parçalarının birbirini desteklemesi çok önemlidir.

Ülkemizde üretilen ve ithal edilen veteriner ilaçların düzenli olarak kalite kontrolünün yapılması sonucu, insan ve hayvan sağlığını olumsuz etkileyen ilaçlar kontrol altına alınmış olacaktır. Hasta, hasta sahibi, hekim hakları ve halk sağlığı yönünden önemli faydalar sağlanacaktır.

5.2 Enrofloksasinin Gebe ve Gebe Olmayan Tavşanlarda Biyoyararlanımı

Gebeliğin ilaç metabolizması üzerinde etkileri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Çalışmamızda gebe ve gebe olmayan tavşanlardan elde edilen farmakokinetik veriler değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre deney gruplarında enrofloksasinin emilim ve dağılım yarılanma ömrünün uzadığı, siprofloksasinin ise kısaldığı, C_{max} 'ın enrofloksasinde

azaldığı siprofloksasinde ise arttığı, enrofloksasinin ve siprofloksasinin T_{max} 'ının kontrol ve deney grupları arasında aynı seviyelerde kaldığı tespit edildi.

Gebeliğin AUC değerlerini etkilemediği, gebe ve gebe olmayan tavşanlarda enrofloksasin ve siprofloksasine ait $AUC_{(0-t)}$ ve $AUC_{(0-\infty)}$ değerlerinin değişmediği; enrofloksasinin $AUMC_{(0-t)}$ ve $AUMC_{(0-\infty)}$ değerlerinin kontrol grubuna göre deney gruplarında arttığı, siprofloksasinin ise azaldığı belirlendi. Tüm gruplarda enrofloksasin ve siprofloksasinin % AUC değeri aynı (%100) bulundu.

Enrofloksasinin MRT değerleri kontrol grubuna göre deney gruplarında artarken siprofloksasinin ise azaldığı görüldü.

Gebeliğe bağlı olarak enrofloksasinin klirensi gruplar arasında değişiklik göstermezken, gebe tavşanlarda siprofloksasinin klirensinin arttığı belirlendi.

Çalışmamızda F ve V_d değerini farmakokinetik program hesaplayamadığı için, F değeri hakkındaki yorumlar AUC verileri karşılaştırılarak yapılmıştır.

Kontrol grubu ile deney gruplarının istatistiki olarak karşılaştırılmasının sonuçlarına göre; plazma ilaç düzeylerinde siprofloksasinin I. trimesterde ikinci saatteki ($P=0,009$), I.-II. ve I.-III. trimester arasında enrofloksasinin 48. saatteki I trimesterdaki (sırasıyla; $P=0,004$ - $P=0,002$) ve enrofloksasinin III. trimesterde 30. dakikadaki düzeyinin ($P=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Gebelik dönemlerine göre değerlendirildiğinde enrofloksasinin plazmada kalış süresindeki uzamanın anlamlı olduğu görüldü.

Gebelik süresince, ilaçların emilim ve dağılımını da etkileyen birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Bu nedenle gebelikte ilaç reçetelendirilirken, anne için en etkili tedavi olacağından ve fötusun yan etkilerden korunduğundan emin olmak gerekmektedir (259).

Larsen ve ark. (260) Danimarka'da reçete arşivleri ile doğum kayıtları arasındaki bağlantıdan yararlanarak yaptıkları bir çalışmada, florokinolon kullanan 57 kadının çocukları ile gebeliği boyunca hiç ilaç kullanmamış 17259 kadının doğum verileri konjenital anomaliler, erken doğum ve düşük doğum ağırlıkları yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmanın istatistiksel verilerinin kısıtlı olmasına rağmen gebelikte florokinolon kullanılmasının fötus üzerinde büyük bir risk oluşturmayabileceği ileri sürülmüştür.

Loebstein ve ark. (261) gebeliği süresince florokinolon (norfloksasin, siprofloksasin, oflofloksasin) kullanan 200 gebe ve 200 kontrol grubundaki gebe kadına ait gebelik bilgilerini yaş, alkol ve sigara kullanımı gözetilerek karşılaştırmışlardır. Kontrol

grubuna teratojenik ve embriyotoksik etkileri olmayan antimikrobiyal ajanlar tedavi süresince ve deney grubu ile aynı trimesterde verilmiştir. Büyük konjenital malformasyonların oranında, kontrol ve deney grubunun ilk trimesterinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Kinolonlarla tedavi edilen kadınların, tedaviye bağlı düşük yapma eğiliminin teratojen olmayan ajanlara maruz kalan kadınlardan daha fazla olduğu ve bunun da daha az canlı doğum oranına sebep olduğu görülmüştür. Embriyogenesis döneminde kullanılan florokinolonların malformasyonlarla ilgisi olmadığı; uterusu florokinolonlara maruz kalan çocuklarda klinik olarak belirgin iskelet-kas sistemi fonksiyon bozukluğu görülmediği bildirilmiştir. Çalışmamız sırasında tavşanlarda da doğum defektleri gözlemlenmedi.

Santschi ve ark. (262) gebeliğinin son zamanlarında ve laktasyonda olan kısıraklarda yaptıkları çalışmada 6,6 mg/kg gentamisinini damar içi olarak uygulamış; gebe ve gebe olmayan kısıraklar arasında gentamisinin dispozisyonu ve klirensinde bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir.

Philipson'ın (263) 26 kadında gebelik sırası ve sonrasında oral ve intravenöz yolla aynı dozda ampisilin vererek, farmakokinetiklerini karşılaştırdığı bir çalışmada; her iki uygulama yolundan 8 saat sonra plazma ve idrarda ampisilin seviyeleri disk agar difüzyon yöntemiyle test edilmiş; plazma ampisilin seviyesinin gebelik süresince belirgin derecede düştüğü tespit edilmiştir. Bu değişikliğin kilo artışı veya gebelik süresiyle ilişkili olmadığı, ancak gebelikte belirgin derecede artan dağılım hacmi ve renal plazma klirensi ile ilişkili olduğu vurgulanmış ve gebe olan kadınlarda, gebe olmayan kadınlarla aynı ampisilin plazma konsantrasyonuna ulaşabilmek için, gebe olan kadınlara daha yüksek dozda ampisilin uygulanması gerektiği kanısına varılmıştır.

Perez ve ark. (264) gebeliğinin son trimesterinde (120. gün) ve gebe olmayan koyunlarda 0,2 mg/kg dozda derialtı yolla ivermektin verilerek farmakokinetik verileri karşılaştırdıkları çalışmada; gebe koyunlarda ivermektinin plazmada, gebe olmayanlara göre daha uzun kaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada C_{max} , t_{max} , AUC gibi temel farmakokinetik değerlerin her iki grupta da benzer olduğu; MRT değerinin gebe koyunlarda (8.8 ± 1.4 gün), gebe olmayanlardan (5.3 ± 1.9 gün) daha yüksek olduğu ($P < 0.05$) ve deri altı yoluyla uygulanan ivermektinin gebe koyunlarda plazmada daha uzun süre kaldığı sonucuna varılmıştır.

Gebeliğin ilaç metabolizması üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırma sonuçlarına göre araştırmamızdaki tavşanlarda MRT, t_{max} , emilim ve dağılım $t_{1/2}$ verilerinin diğer bildirilen çalışmalardaki (262-264) veriler ile paralellik gösterdiği görülmüştür.

Farklı türlerdeki sağlıklı hayvanlarda enrofloksasinin farmakokinetik parametrelerinin ölçüldüğü çalışmalarda tür farklılıkları olmakla birlikte çalışmamızın kontrol grubundaki tavşanların farmakokinetik değerleri karşılaştırılmıştır.

Rao ve ark. (57) keçilerde tek doz i.m. olarak 2,5 mg/kg enrofloksasin ve metaboliti siprofloksasinin farmakokinetik değerlendirilmesini yaptıkları çalışmada, enrofloksasin ve siprofloksasinin C_{max} 'ı 1,13 µg/ml ve 0,24 µg/ml, t_{max} 'ı 0,8 saat ve 1,2 saat olduğu hesaplanmıştır. Enrofloksasinin $t_{1/2\beta}$, $V_{d(area)}$, CL_b , MRT değerleri sırasıyla 0,74 saat, 1,42 L/kg, 1329 ml/saat/kg, 1,54 saat; siprofloksasinin $t_{1/2\beta}$, AUC ve MRT değerleri sırasıyla 1,38 saat, 0,74 µg.h/ml, 2,73 saat bulunmuştur. Enrofloksasinin siprofloksasine metabolik olarak dönüşme oranı % 36 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın kontrol grubundaki enrofloksasinin C_{max} , t_{max} ve MRT değerleri ile karşılaştırıldığında, C_{max} ve t_{max} 'ın daha düşük ve MRT değerinin daha yüksek olduğu; siprofloksasinin ise C_{max} ve MRT değerinin daha yüksek ancak t_{max} değerinin daha düşük olduğu belirlendi.

Khargharia ve ark. (19) Tibet öküzlerinde enrofloksasinin farmakokinetik özelliklerini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada enrofloksasin i.m. olarak 5 mg/kg dozunda uygulanmış ve enrofloksasinin $t_{1/2\beta}$, AUC, AUMC, MRT, V_d , CL_b değerleri sırasıyla $2,79 \pm 0,60$ saat, $5,35 \pm 1,29$ µg.h/ml, $21,50 \pm 8,60$ µg.h/h.ml, $4,02 \pm 0,87$ saat, $3,76 \pm 0,83$ ml/kg, $935,09 \pm 236,45$ L.sa/kg olarak bulunmuştur. Sunulan çalışmanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tibet öküzlerinde AUC, MRT ve CL değerinin daha yüksek ancak AUMC değerinin daha düşük olduğu tespit edildi.

Bugyei ve ark. (265) enrofloksasinin broylerlerde farmakokinetiğini hesaplamak için yaptıkları çalışmada 5 mg/kg dozda enrofloksasinin oral, i.v. ve i.m. olarak uygulandığı gruplarda kas içi uygulamadan sonra C_{max} 2,01 µg/ml, t_{max} 0,79 saat, V_{db} 4,26 (L/kg), CL 0,25 (L.sa/kg), $AUC_{(0-t)}$ 21,4 µg.sa/ml, MRT 12,5 saat, F % 98,6 olarak bulunmuştur. Verilerimiz broilerdeki çalışmanın i.m. bulguları ile karşılaştırıldığında, NWZ tavşanlarında C_{max} , t_{max} , CL, AUC ve MRT değerlerinin daha düşük olduğu görüldü.

Plasenta aslında, anne ile fötüs dolaşımı arasında lipidik bariyerdir ve ilaçlar plasentayı pasif difüzyonla geçer. Düşük molekül ağırlıklı, yağda çözünebilen, iyonize olmayan ilaçlar, polar ilaçlara göre plasentayı daha kolayca geçer ve birçok ilaç plasentanın her kısmına aşağı yukarı eşit konsantrasyonda dağılmayı başarır. Kinolon grubu antibiyotiklerden antimikrobiyal terapide geniş olarak yararlanılmaktadır. İntrauterin olarak kinolonların fötüs üzerindeki teratojenitesinin araştırıldığı son çalışmalarda, gebeliğin ilk trimesterinde kullanılan siprofloksasinin malformasyonları ya da iskelet-kas

sistemi problemlerini arttığı yönünde bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, eklem ve kemik hasarları için daha uzun süre magnetik rezonansla izlenmesi önerilmektedir (266).

Aramayona ve ark.'nın (267) enrofloksasin ve siprofloksasinin plasental geçişini tavşan insitu perfüzyon modeli ile inceledikleri bir araştırmada her iki ilaçla 200 dakika boyunca perfüze edilen tavşan plasentalarında plazma proteinlerine bağlanma oranları arasında fark görülmemiştir. Buna rağmen enrofloksasinin plasental CL'i $0,88 \pm 0,13$ ml/dk, siprofloksasinin CL'si $0,06 \pm 0,02$ ml/dk olarak bulunmuştur.

Broome ve ark.'nın (268) NZW tavşanlarında enrofloksasinin farmakokinetiği üzerine yaptıkları çalışmada 4 tavşana 5 mg/kg dozda, i.v, s.c., ve oral yolla 4 hafta boyunca enrofloksasin uygulamış ve uygulamalardan 24 saat sonra serumda ilaç konsantrasyonları belirlenmiştir. Damar içi, deri altı ve oral yollarla uygulanan ilaçların eliminasyon $t_{1/2}$ değeri sırasıyla 2,5 - 1,71 - 2,41 saat, oral uygulamanın emilim $t_{1/2}$ 'nün (7,73 saat) , derialtı uygulamanın $t_{1/2}$ 'den (0,3 saat) 26 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Deri altı uygulamanın C_{max} 'a 0,9 saatte, oral uygulamanın ise 2,3 saatte ulaştığı görülmüştür.

Cabanes ve ark. (269) enrofloksasinin farmakokinetiği ve biyoyararlanımı üzerine yaptıkları çalışmada 6 tane sağlıklı yetişkin tavşana i.v. ve i.m. olarak 5 mg/kg dozda enrofloksasin uygulamışlar ve i.v. uygulamadan sonra hızlı bir dağılım ve yavaş eliminasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada i.v. uygulamada $t_{1/2}$ 131,5 dakika, CL 22,8 ml/dk/kg, V_d 3,4 L/kg olarak hesaplanmış; i.m. uygulamada ise emilimin hızlı ($4,1 \pm 1,3$ dk.) ve tama yakın ($\% 92 \pm 11$) olduğu ve C_{max} $3,04 \pm 0,34$ $\mu\text{g/ml}$ (3040 ± 340 mg/L) olarak tespit edilmiştir. Tavşanlardaki verilerimize göre kontrol ve deney gruplarındaki enrofloksasine ait C_{max} 'lar daha düşük (sırasıyla 1067,7- 767,7- 969,3-767,7 mg/L) hesaplanmıştır.

Fraille ve ark. (270) yeni doğan ve genç tavşanlarda enrofloksasinin ve siprofloksasinin farmakokinetiği ile ilgili yaptıkları bir araştırmada 1, 8, 16 ve 30 günlük tavşanlara intraperitoneal yolla her iki ilaç 7,5 mg/kg tek doz uygulanmış; 30 günlük tavşanlara oranla, 1, 8, 16, günlük tavşanlarda enrofloksasinin ve siprofloksasinin CL_b , V_d ve AUC'nin değerlerinin daha kısıtlı olduğu, plazma proteinlerine bağlanmada ise bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir.

Elmas ve ark (15) enrofloksasinin farmakokinetik ve biyoyararlanımını incelemek için 6 yetişkin Angora tavşanına tek doz i.v. ve i.m. olarak 5 mg/kg dozda enrofloksasin uygulamışlar; enrofloksasinin i.v. ve i.m. uygulamalardaki $AUC_{0-\infty}$ (sırasıyla $3,2 \pm 0,80 - 2,7 \pm 0,60$ $\mu\text{g.h/ml}$), $t_{1/2\beta}$ (sırasıyla $3,0 \pm 0,95 - 2,4 \pm 0,99$) ve MRT değerlerini benzer

bulmuşlardır. İ.v.uygulamanın CL'i $1,7 \pm 0,52$ olarak hesaplanırken, i.m. uygulamanınki hesaplanamamıştır. Kas içi uygulamadan 25 dakika sonra C_{max} $1,85 \mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiş ve F % 87 olarak hesaplanmıştır. Sunulan çalışmadaki verilere göre gebe tavşanlarda enrofloksasinin $AUC_{(0-\infty)}$ değerleri sırasıyla 4346, 4677, 4346 mg.h/L, emilim $t_{1/2}$ 'ü 8,720- 9,579-9,507 saat, C_{max} ise 1067,7- 767,7- 969,3-767,7 mg/L olarak hesaplanmıştır. Gebelik nedeniyle tavşanlarda $AUC_{(0-\infty)}$, $t_{1/2}$ değerlerinin daha yüksek ancak C_{max} değerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan NZW tavşanlarında C_{max} 1067,7 mg/L, $AUC_{(0-\infty)}$ 4159 mg.h/L olarak bulunmuştur. Angora tavşanlarına göre AUC'ün yüksek ve C_{max} değerlerinin daha düşük olduğu görülmektedir.

Gebelik süresince östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin gibi hormonların plazma seviyelerinin artması hepatik ilaç metabolizmasını etkilemektedir (271).

Tracy ve ark. (198) gebelerde kafein klirensinden yararlanarak yaptıkları enzimatik bir çalışmada, gebeliğin her üç trimesterinde de CYP1A2 aktivitesi düşerken CYP3A aktivitesinin arttığını ve buna ek olarak gebeliğin 14.-18. haftalarında CYP2D6 aktivitesinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Genel olarak gebelik süresince CYP1A2 aktivitesi düşmüş CYP3A ve CYP3D6 aktivitesi artar.

Feuer ve ark. (272), ratlarda yaptıkları bir çalışmada, gebelik sürecinde karaciğerin ilaçlara cevabında belirgin bir değişiklik olduğunu; progesteron metabolitlerinin varlığı sonucunda ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitelerinin indirgeniğini görmüşlerdir. Gebe olmayan ratlara 5alfa-pregnan-3beta-ol-20-one (allopregnanolone) veya 5alfa-pregnan-3beta- 20beta-diol uygulandığı zaman ilaç hidroksilasyonunda düşüş gerçekleşmiştir. Diğer taraftan 16-alfa-hidroksi progesteron uygulanması hidroksilasyonu yükseltmiştir. Değişik steroidler endoplazmik retikulum üzerinde zıt yönde etki yapar, bu da mikrozomal fosfolipid sentezinde değişiklik meydana getirir. İndirgenmiş progesteron metabolitleri ilaç metabolizmasını yavaşlatırken, hidroksiprogesteron hızlandırmaktadır. Bu zıtlık durumu gebelik süresince endoplazmik retikulum oluşumu ve ilgili ilaç metabolizasyonu ile üretilen progesteron metabolitlerinin arasındaki denge ile düzenlenebildiğini gösterir.

Borakoglu ve ark. (273) gebe ve laktasyondaki sıçanlarda hepatik mikrozomal ilaç metabolizması üzerine yaptıkları bir çalışmada, CYP450 ve CYB5 enzim konsantrasyonlarının gebeliğin 10. gününde, gebe olmayan sıçanlara göre % 50 düştüğü; bu dönemde dimetilnitrozaminin N-demetilasyonunun, aldirinin epoksilasyonunun ve aminoprinin N-demetilasyonunun % 21 oranında gerilediği görülmüştür. Bununla beraber

UDP-glukroniltransferaz ve glutasyon 5-transferazın aktivitesinin % 21 arttığı, ancak epoksit hidroksilazın aktivitesinin % 85 azaldığı tespit edilmiştir.

Dean ve ark. (274), Wistar sıçanlarında gebelik süresince hepatik mikrozomal ilaç metabolizması enzim seviyelerindeki azalmanın ortaya konulması amacıyla in vitro olarak yaptıkları bir çalışmada, bu gerilemenin en fazla anilin parahidroksilasyonunda, en az ise p-nitrobenzoik asit redüksiyonunda olduğunu ve hepatik mikrozomal CYP450 enzim seviyelerinin düşmesine paralel geliştiğini saptamışlardır. Doğumdan hemen önce gerilemenin ortadan kalktığı ancak, bu değişikliklerin progesteron seviyeleri ile kontrol edilmediği ileri sürülmüştür. Ayrıca, gebelik süresince karaciğerde oluşan ağırlık değişimi ve enzim aktivitesi arasındaki ilişkinin de görülen gerilemede enzim aktivitesindeki rolü olabileceği düşünülmektedir.

Neale ve ark. (275) gebe tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, gebelikte karaciğer ağırlığının ve mikrozomal protein, nitroredüktaz, CYP450 veya bifenil-4-hidroksilazın değişmediği fakat glukoronil transferaz aktivitesinin %20, kumarin-7-hidroksilazın % 60 gerilediği görülmüştür. Hepatik glukoronil transferazın gebelikteki gerilemesinin yüksek oranlardaki endojen östrojen ve progesterona bağımlı olduğu düşünülmektedir. Mikrozomal hidroksilasyon enzimlerinin düşmesi, P450 aktivitesinin düşmesine bağlıdır ve bu durumun da, gebelik süresince büyüme faktörlerinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Gebelikte progesteron düzeyinin yükselişi ve ilaç metabolizması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda (271, 272, 274) CYP450 enzim aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak ilaç biyotransformasyonunun uzadığı kanısı hakimdir. Ancak Dean ve ark. (274), progesteronun ilaç metabolizmasını bu yönüyle etkilemediğini ileri sürmüşlerdir.

Tavşanlar provoke ovulasyon gösterdikleri için çiftleşmeyle birlikte progesteron seviyeleri hızla artar. Gebeliğin ilk periyodunda progesteronun en yüksek seviyeye ulaşması hepatik mikrozomal enzim düzeylerinde azalmaya neden olur (276). Araştırmamızda gebe tavşanlarda ilk trimesterde MRT'ın uzaması bu durumun izahı olarak gösterilebilir.

Gebelik süresince annedeki toplam kan hacminin ve kardiyak çıkışın artması 2 sebepten dolayı şekillenebilir; i) Fötüs ve plasentadan salınan birçok hormon, ii) uteroplasental damarlaşmanın bir arteriyovenöz şant gibi davranmasıdır. Plazma hacmindeki artış, böbreklerden sodyum geri emiliminin ve suyun tutulmasının artmasından kaynaklanabilir. Bu durum renin-anjiyotensin sistemi üzerinden aldosteron üretiminin

artması sonucudur. Aldosteronun artması ise plasental östrojen üretimin artmasına bağlı şekillenir. Östrojen yararlanımının artması, östrojen substratı olan dehidroepiandrosteronun seviyesinin artmasına bağlıdır. Gebelik döneminde eritrosit hacmindeki artış, plasental koriyonik somatomammotropin, progesteron ve prolaktinin eritropoietik etkisinden kaynaklanır. Ek olarak, maternal kan hacminin artışı uteroplazental dolaşımın uyarımı sonucu oluşur. Bu artış kardiyak çıkışın artmasını, besinlerin ve büyüme faktörlerinin taşınmasını arttırır. Bu yüzden fetal büyüme ve steroidogenesisin gelişen fetal adrenal sistem üzerinde geri besleme mekanizması vardır. Bu mekanizma fötusun gelişimi süresince annenin kardiyovaskuler uyumunu sağlayabilir. Anne kan hacminin yetersiz artışı ile seyreden komplikasyonlar geri besleme mekanizmasının işlevinin bozulmasına ve fötusun gelişim geriliğine neden olabilir (277).

Araştırmamızda tavşanlarda gebeliğin ilk periyodunda enrofloksasinin plazmada kalma süresi uzamasının nedeni olarak; gebelikte dolaşım hacminin artması, plazma protein konsantrasyonlarının azalması, enrofloksasin metabolizmasında görevli olan CYP450 enzim aktivitesinin azalması, gebeliğin ilk trimesterinde artan ve gebelik sonuna kadar yavaş olarak azalan progesteron hormonu ve metabolitlerinin ilaç metabolizması üzerindeki etkisi gösterilebilir. Gebe tavşanlarda enrofloksasinin farmakokinetiğinin netleştirilmesi için gebeliğin farklı periyotlarındaki hepatik mikrozomal enzim aktivitesinin, gebelik hormonlarının ve metabolitlerinin daha detaylı olarak çalışılması gerekmektedir.

AUC'leri benzer olan jenerik ilaçların biyoyararlanımları eşit kabul edilebilir. Gebe ve gebe olmayan tavşanların AUC'leri arasında büyük fark bulunmaması nedeniyle gebeliğin enrofloksasinin biyoyararlanımını değiştirmediği kanısına varılabilir. Gebe tavşanlarda ilk trimesterde tedavi dozlarında uygulanan enrofloksasinin plazmada kalış süresinin 48. saate kadar uzaması gebelikte ilaç kullanımında doz ve uygulama aralıklarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Literatür verilere göre değerlendirildiğinde enrofloksasinin gebelikte kullanımına dair olumsuz bir bulguya rastlanılmamıştır. Ancak genç hayvanlarda enrofloksasin kullanımıyla ilgili farmakovijilans kayıtlarında tendinopati ve kıkırdak hasarı oluşumunun bildirilmesi nedeniyle gebelikte yavruda kıkırdak gelişimi üzerindeki etkilerinin de araştırılması gerekmektedir.

6.EKLER

EK 1

Tablo-32 Kontrol Grubu, Enrofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	TE*	0,353	0,997	0,359	0,360	0,252	0,146	0,064	0,049	TE	TE	TE
2	0	1,128	1,071	1,359	1,284	1,096	0,672	0,442	0,061	0,049	TE	TE	TE
3	0	1,108	0,971	1,031	1,016	1,009	0,821	0,672	0,556	0,423	0,276	0,230	TE
4	0	0,508	0,712	0,698	0,768	0,599	0,338	0,105	0,031	0,026	TE	TE	TE
5	0	0,509	1,613	1,079	1,018	0,988	0,464	0,129	0,062	0,035	0,018	TE	TE
6	0	0,593	0,810	1,242	0,870	0,809	0,296	0,198	0,028	0,019	TE	TE	TE

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-33 Kontrol Grubu, Siprofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	TE*	0,022	0,045	0,075	0,081	0,054	0,037	0,016	0,007	TE	TE	TE
2	0	0,018	0,023	0,046	0,056	0,058	0,052	0,050	0,014	0,006	TE	TE	TE
3	0	0,009	0,017	0,052	0,065	0,068	0,073	0,076	0,071	0,069	0,053	0,053	TE
4	0	TE	0,012	0,250	0,048	0,044	0,041	0,019	0,008	0,006	TE	TE	TE
5	0	TE	0,006	0,031	0,048	0,058	0,054	0,030	0,014	0,005	TE	TE	TE
6	0	0,009	0,016	0,030	0,044	0,045	0,030	0,034	0,005	TE	TE	TE	TE

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-34 Deney Grubu I, Enrofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	1,031	0,762	1,099	1,188	1,046	0,812	0,483	0,354	0,273	0,254	0,226	0,157
2	0	0,554	0,720	1,067	0,558	0,779	0,599	0,379	0,274	0,202	0,165	0,096	0,061
3	0	0,562	0,803	1,305	1,234	1,281	0,628	0,720	0,234	0,094	0,075	0,094	0,068
4	0	1,203	1,601	1,732	1,326	1,029	0,662	0,170	0,156	0,076	0,052	0,046	0,037
5	0	0,615	0,743	0,890	0,826	0,924	0,606	0,283	0,270	0,374	0,084	0,046	0,048
6	0	0,178	0,497	1,804	0,615	0,627	0,609	0,244	0,156	0,105	0,065	0,054	0,043

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-35 Deney Grubu I, Siprofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	0,012	0,015	0,061	0,080	0,091	0,104	0,117	0,060	0,037	0,023	0,005	0,005
2	0	0,007	0,031	0,034	0,079	0,061	0,074	0,053	0,064	0,018	0,008	TE*	TE
3	0	0,010	0,032	0,073	0,076	0,088	0,079	0,073	0,042	0,020	TE	TE	TE
4	0	0,010	0,032	0,097	0,096	0,100	0,094	0,033	0,019	0,009	TE	TE	TE
5	0	0,011	0,024	0,028	0,036	0,057	0,059	0,043	0,041	0,010	0,009	TE	TE
6	0	0,010	0,032	0,062	0,069	0,066	0,066	0,048	0,019	0,018	0,005	TE	TE

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-36 Deney Grubu II, Enrofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	1,019	1,080	1,065	1,146	1,103	0,638	0,245	0,156	0,076	0,056	0,050	0,037
2	0	0,426	0,486	0,483	0,380	0,628	0,395	0,161	0,110	0,071	0,059	0,031	0,015
3	0	0,508	0,615	0,821	0,979	1,098	0,526	0,326	0,183	0,078	0,051	0,015	TE*
4	0	0,404	0,533	0,657	0,627	0,721	0,544	0,034	0,161	0,074	0,048	0,146	0,010
5	0	0,970	1,228	1,155	1,317	1,042	0,731	0,234	0,129	0,125	0,068	0,045	0,010
6	0	0,421	0,619	1,065	1,367	1,172	0,544	0,221	0,114	0,061	0,052	0,029	0,016

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-37 Deney Grubu II, Siprofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	0,020	0,027	0,031	0,074	0,537	0,090	0,050	0,023	0,013	TE*	TE	TE
2	0	TE	0,006	0,035	0,040	0,042	0,042	0,022	0,016	0,009	0,005	TE	TE
3	0	TE	0,007	0,020	0,034	0,047	0,067	0,055	0,037	0,024	TE	TE	TE
4	0	TE	0,017	0,030	0,045	0,059	0,065	0,057	0,044	0,021	0,011	TE	TE
5	0	0,009	0,028	0,037	0,064	0,061	0,071	0,043	0,026	0,019	0,010	TE	TE
6	0	TE	0,011	0,031	0,049	0,069	0,065	0,058	0,035	0,024	0,013	TE	TE

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-38 Deney Grubu III, Enrofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	0,347	0,361	0,365	0,512	0,577	0,312	0,178	0,108	0,077	0,050	0,059	0,036
2	0	0,392	0,429	0,453	0,434	0,527	0,630	0,577	0,481	0,394	0,050	0,027	0,019
3	0	0,305	0,522	0,636	0,815	0,742	0,642	0,202	0,346	0,121	0,042	0,012	0,006
4	0	0,772	0,908	0,906	0,827	0,806	0,614	0,358	0,182	0,207	0,103	0,031	0,010
5	0	0,648	0,569	0,729	0,751	0,687	0,493	0,280	0,140	0,099	0,040	0,019	0,008
6	0	0,967	1,084	0,890	1,267	0,958	0,422	0,111	0,062	0,028	0,022	0,014	0,008

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-39 Deneş Grubu III, Siprofloksasine Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri (µg/ml)

Tavşan No	0. zaman	10. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat
1	0	0,011	0,013	0,021	0,031	0,160	0,050	0,039	0,017	0,011	0,018	TE*	TE
2	0	TE	0,006	0,008	0,011	0,014	0,028	0,030	0,037	0,025	0,007	0,009	TE
3	0	TE	0,009	0,019	0,025	0,033	0,046	0,040	0,054	0,019	0,006	TE	TE
4	0	0,012	0,037	0,038	0,050	0,058	0,073	0,056	0,038	0,026	0,010	TE	TE
5	0	TE	0,020	0,040	0,049	0,048	0,057	0,057	0,026	0,015	0,005	TE	TE
6	0	0,009	0,035	0,048	0,093	0,110	0,084	0,043	0,011	0,004	TE	TE	TE

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-40 Kontrol Grubu İle Deney Grubu I Arasındaki İstatistik

Zaman	Enrofloksasin		Siprofloksasin	
	P değeri	Değerlendirme	P değeri	Değerlendirme
0. zaman	1,000	P > 0,05	1,000	P > 0,05
10.dk	1,000	P > 0,05	0,476	P > 0,05
20.dk	0,589	P > 0,05	0,240	P > 0,05
30.dk	0,310	P > 0,05	0,132	P > 0,05
45.dk	0,818	P > 0,05	0,093	P > 0,05
60.dk	0,485	P > 0,05	0,132	P > 0,05
2.saat	0,310	P > 0,05	0,009	P < 0,05**
4.saat	0,240	P > 0,05	0,240	P > 0,05
6.saat	0,650	P > 0,05	0,650	P > 0,05
8.saat	0,650	P > 0,05	0,126	P > 0,05
12.saat	1,000	P > 0,05	0,286	P > 0,05
24.saat	0,286	P > 0,05	0,400	P > 0,05
48.saat	TE*	-	TE	-

TE*: Tespit Edilememiştir. ** Anlamlı

Tablo-41 Kontrol Grubu İle Deney Grubu II Arasındaki İstatistik

Zaman	Enrofloksasin		Siprofloksasin	
	P değeri	Değerlendirme	P değeri	Değerlendirme
0. zaman	1,000	P > 0,05	1,000	P > 0,05
10.dk	0,126	P > 0,05	0,857	P > 0,05
20.dk	0,589	P > 0,05	0,394	P > 0,05
30.dk	0,310	P > 0,05	0,394	P > 0,05
45.dk	0,589	P > 0,05	0,485	P > 0,05
60.dk	0,180	P > 0,05	0,699	P > 0,05
2.saat	0,394	P > 0,05	0,132	P > 0,05
4.saat	0,937	P > 0,05	0,310	P > 0,05
6.saat	0,065	P > 0,05	0,065	P > 0,05
8.saat	0,065	P > 0,05	0,126	P > 0,05
12.saat	1,000	P > 0,05	0,333	P > 0,05
24.saat	0,286	P > 0,05	1,000	P > 0,05
48.saat	TE*	-	TE	-

TE*: Tespit Edilememiştir.

Tablo-42 Kontrol Grubu İle Deney Grubu III Arasındaki İstatistik

Zaman	Enrofloksasin		Siprofloksasin	
	P değeri	Değerlendirme	P değeri	Değerlendirme
0. zaman	1,000	P > 0,05	1,000	P > 0,05
10.dk	0,329	P > 0,05	0,629	P > 0,05
20.dk	0,394	P > 0,05	0,180	P > 0,05
30.dk	0,015	P < 0,05**	0,310	P > 0,05
45.dk	0,394	P > 0,05	0,394	P > 0,05
60.dk	0,310	P > 0,05	0,937	P > 0,05
2.saat	0,589	P > 0,05	0,699	P > 0,05
4.saat	0,699	P > 0,05	0,394	P > 0,05
6.saat	0,093	P > 0,05	0,180	P > 0,05
8.saat	0,180	P > 0,05	0,429	P > 0,05
12.saat	1,000	P > 0,05	0,333	P > 0,05
24.saat	0,286	P > 0,05	1,000	P > 0,05
48.saat	TE*	-	TE	-

TE*: Tespit Edilememiştir. ** Anlamlı

Tablo-43 Deney Grubu I İle Deney Grubu II Arasındaki İstatistik

Zaman	Enrofloksasin		Siprofloksasin	
	P değeri	Değerlendirme	P değeri	Değerlendirme
0. zaman	1,000	P > 0,05	1,000	P > 0,05
10.dk	0,394	P > 0,05	0,714	P > 0,05
20.dk	0,485	P > 0,05	0,410	P > 0,05
30.dk	0,041	P < 0,05**	0,093	P > 0,05
45.dk	0,937	P > 0,05	0,650	P > 0,05
60.dk	0,699	P > 0,05	0,310	P > 0,05
2.saat	0,180	P > 0,05	0,240	P > 0,05
4.saat	0,093	P > 0,05	0,818	P > 0,05
6.saat	0,041	P < 0,05**	0,394	P > 0,05
8.saat	0,026	P < 0,05**	0,589	P > 0,05
12.saat	0,026	P < 0,05**	0,662	P > 0,05
24.saat	0,093	P > 0,05	0,800	P > 0,05
48.saat	0,004	P < 0,05**	TE*	-

TE*: Tespit Edilememiştir. ** Anlamlı

Tablo-44 Deney Grubu I İle Deney Grubu III Arasındaki İstatistik

Zaman	Enrofloksasin		Siprofloksasin	
	P değeri	Değerlendirme	P değeri	Değerlendirme
0. zaman	1,000	P > 0,05	1,000	P > 0,05
10.dk	0,699	P > 0,05	0,714	P > 0,05
20.dk	0,394	P > 0,05	0,093	P > 0,05
30.dk	0,004	P < 0,05**	0,065	P > 0,05
45.dk	0,394	P > 0,05	0,093	P > 0,05
60.dk	0,093	P > 0,05	0,485	P > 0,05
2.saat	0,589	P > 0,05	0,065	P > 0,05
4.saat	0,394	P > 0,05	0,310	P > 0,05
6.saat	0,485	P > 0,05	0,240	P > 0,05
8.saat	0,818	P > 0,05	1,000	P > 0,05
12.saat	0,026	P < 0,05**	0,537	P > 0,05
24.saat	0,015	P < 0,05**	0,400	P > 0,05
48.saat	0,002	P < 0,05**	TE*	-

TE*: Tespit Edilememiştir. **Anlamlı

Tablo-45 Enrofloksasinin Deney Grubu II İle Deney Grubu III Arasındaki İstatistik

Zaman	Enrofloksasin		Siprofloksasin	
	P değeri	Değerlendirme	P değeri	Değerlendirme
0. zaman	1,000	P > 0,05	1,000	P > 0,05
10.dk	0,394	P > 0,05	0,700	P > 0,05
20.dk	0,394	P > 0,05	0,699	P > 0,05
30.dk	0,180	P > 0,05	0,937	P > 0,05
45.dk	0,394	P > 0,05	0,485	P > 0,05
60.dk	0,093	P > 0,05	0,589	P > 0,05
2.saat	0,937	P > 0,05	0,485	P > 0,05
4.saat	0,589	P > 0,05	0,485	P > 0,05
6.saat	0,818	P > 0,05	0,937	P > 0,05
8.saat	0,240	P > 0,05	0,937	P > 0,05
12.saat	0,132	P > 0,05	1,000	P > 0,05
24.saat	0,180	P > 0,05	1,000	P > 0,05
48.saat	0,329	P > 0,05	TE*	-

TE*: Tespit Edilememiştir

KAYNAKLAR

1. YILDIRIM B. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Bursa Veteriner Hekimler Odası Veteriner İlaçları Mevzuat ve Uygulaması Hakkında Rapor. AB Veteriner Hekim Platformu, 2006.
2. SORENSEN BH, LUTZHOFT HC, ANDERSEN HR, INGRESLEV F. Environmental risk of antibiotics: comparasion of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46:53-58, 2000.
3. FERNANDES P. Antibacterial discovery and development the failure of success. *Nature Biotechnology*, 24(12):1497-1503, 2006.
4. KOWALSKI P, OLEDZKA I, LAMPARCZYK H. Capillary electrophoresis in analysis of veterinary drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32:937-947, 2003.
5. EMMERSON AM, JONES AM. The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Therapy*, 51:13-20, 2003.
6. BIMUZUTE MA, ROZET E, DIZIER I, GUSTIN P, HUBERT PH, CROMMEN J, CHIAP P. Liquid chromatographic determination of enrofloxacin in nasal secretions and plasma of healty pigs using restricted access material for on-line sample clean-up. *Journal of Chromatography A*, 1189(1-2):456-466, 2008.
7. GARCES A, ZERZANOVA A, KUCERA R, BARRON D, BARBOSA J. Determination of a series of quinolones in pig plasma using solid-phase extraction and liquid chromatography coupled with mass spectrometric detection: Application to pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography A*, 1137:22-29, 2006.
8. SAGA T, YAMAGUCHI K. History of antibacterial agent and resistant bacteria. *Japan Medical Association Journal*, 52(2):103 -108, 2009.
9. BOOTHE DM. *Small animal clinical pharmacology and therapeutics*, 1st edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, page 30, 35, 162-165, 2001.
10. CROSS JT. Fluoroquinolones. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 12(3):211- 223, 2001.
11. BLONDEAU JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Survey of Ophthalmology*, 49(2):73-78, 2004.
12. PEYROU M, BOUSQUT-MELOU A, LAROUTE V, VRINS A, DOUCET MY. Enrofloxacin and marbofloxacin in horses: comparasion of pharmacokinetic parameters use of urinary and metabolite data estimate first-pass effect and absorbed fraction. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29:337-344, 2006.
13. SARKOZY G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinary Medicine Czech*, 46 (9-10):257-274, 2001.
14. MARTINEZ M, MCDERMOTT P, WALKER R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for use in domestic animals. *The Veterinary Journal*, 172:10-28, 2006.
15. ELMAS M, ÜNEY K, YAZAR E, KARABACAK A, TRAŞ B. Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Angora rabbits. *Research in Veterinary Science*, 82:242-245, 2007.
16. DIMITROVA DJ, LASHEV LD, YANEV SG, PANDOVA B. Pharmacokinetics of enrofloxacin in turkeys. *Research in Veterinary Science*, 82:392-397, 2007.
17. MANCEAU J, GICQUEL M, LAURENTIE M, SANDERS P. Simultaneous determination of enrofloxacin and ciprofloxacin in animal biological fluids by high-performance liquid chromatography: Application in pharmacokinetic studies in pig and rabbit. *Journal of Chromatography B*, 726:175-184, 1999.

18. AIELLO SE. The merck veterinary manual, 8th edition, Merck & Co Inc., USA, page 1762, 2006.
19. ENROFLOXACIN, erişim adresi: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v34je05.htm>, alınmıştır. 13.05.2010.
20. KHARGHARIA S, BARUA CC, MOHAN P, BHATTACHARYA M. Pharmacokinetic studies of enrofloxacin in yak after intramuscular administration. Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics, 4:91-94, 2005.
21. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Erişim adresi <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/RecallsWithdrawals/ucm042004.htm> alınmıştır: 13.05.2010.
22. CHERESON R, BANAKAR U. Bioavailability, bioequivalence and drug selection chapter: 8. Basic Pharmacokinetic, Creighton university press. Omaha, 1996.
23. EDITORIAL. A dog is not a rat: Importance of understanding species differences in drug absorption distribution metabolism and excretion (ADME). The Veterinary Journal, 179:8-9, 2009.
24. EMEA- European Agency for the Evaluation of Medicinal Product, CPMP- Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, 2001.
25. Resmi Gazete: Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığında. 23 Ekim 2002 tarih ve 24915 sayılı 2002 yılı sosyal sigortalar kurumu başkanlığı ucuz eşdeğer ilaç listesi ve uygulama talimatı.
26. BAGGOT JD. The physiological basis of veterinary clinical pharmacology, 1st edition, Blackwell Science Ltd., USA, page: 55, 2001.
27. Resmi Gazete: 27 Mayıs 1994 tarih ve 21492 sayılı Farmasötik müstehzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik.
28. THISEN JJ, Bioavailability and bioequivalence, chapter 8 erişim adresi: <http://www.iuphar.org/pdf/hum55.pdf> alınmıştır, 15.06.2010
29. KATO R. Drug Metabolism under Pathological and Abnormal Physiological States in Animal and Man. Xenobiotica, 7(1-2):25-92, 1977.
30. ABDULLAH AS, BAGGOT JD. Influence of Escherichia coli endotoxin-induced fever on pharmacokinetics of imidocarb in dogs and goats. American Journal of Veterinary Research, 45(12):2645-8, 1984.
31. PAVEK P, CECKOVA M, STAUD F. Variation of drug kinetics in pregnancy. Current Drug Metabolism, 10(5):520-9, 2009.
32. VALENZUELA GJ, IACAMPO K, RAULD HF. Transvascular albumin transport and protein replenishment after haemorrhage in the chronically catheterized pregnant rabbit. Reproduction, Fertility and Development, 8(1):183-187, 1996.
33. ŞENER S. Veteriner Genel Farmakoloji, 1. baskı, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, İstanbul, sayfa: 61, 2004.
34. CARTER AM. Animal models of human placentation - A review. Placenta, 21:41-47, 2007.
35. HENNESSY A, GILLIN A, HORVARTH J. Cardiovascular research in pregnancy: The role of animal models, Hypertension In Pregnancy. 12(3):413-437, 1993.
36. THE RABBIT, erişim adresi: <http://www.aquavet.i12.com/Rabbit.htm>, alınmıştır. 12.05.2010.
37. ESCUDERO E, CARCELES CM, FERNANDEZ-VARON E, MARIN P, BENCHAOUI H. Pharmacokinetic of danofloxacin 18% in lactating sheep and goats. Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 29:337-344, 2006.

38. BIMAZUBUTE MA, ROZET E, DIZIER I, GUSTIN P, HUBERT PH, CROMMEN J, CHIAP P. Liquid chromatographic determination of enrofloxacin in nasal secretions and plasma of healthy pigs using restricted access material for on-line sample clean-up. *Journal of Chromatography A*, 1189(1-2):456-466, 2007.
39. BIDGOOD TL, PAPICH MG. Plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of enrofloxacin, its metabolite ciprofloxacin, and marbofloxacin after oral administration and a constant rate intravenous infusion in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(4):329-41, 2005.
40. BOOTHE DM. BOECKH A. BOOTHE HW. WILKIE S. JONES S. Plasma concentrations of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin in dogs following single oral administration of enrofloxacin at 7.5, 10, or 20 mg/kg. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 3(4):409-19, 2002.
41. CESTERAND CC. TOUTAIN PL. A comprehensive model for enrofloxacin to ciprofloxacin transformation and disposition in dog. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(10), 1148–1155, 1997.
42. DEMANUELLE TC, IHRKE PJ, BRANDT CM, KASS PH, VULLIET PR. Determination of skin concentrations of enrofloxacin in dogs with pyoderma. *American Journal of Veterinary Research*, 59(12):1599-604, 1998.
43. DORFMAN M, BARSANTI J, BUDSBERG SC. Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *American Journal of Veterinary Research*, 56(3):386-90, 1995.
44. DUVAL JM, BUDSBERG SC. Cortical bone concentrations of enrofloxacin in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 56(2):188-92, 1995.
45. ELMAS M, TRAŞ B. Bazı antimikrobiyal ilaçların plazma ve lenf sıvısındaki farmakokinetik profillerinin karşılaştırılması. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, 23:591-597, 1999.
46. FRAZIER DL, THOMPSON L, TRETTIEN A, EVANS EI. Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(5):293-302, 2000.
47. GONZALEZ C, MORENO L, SMALL J, JONES DG, SANCHEZ BRUNI SF. A liquid chromatographic method, with fulorometric detection, for the determination of enrofloxacin and ciprofloxacin in plasma and endometrial tissue of mares. *Analytica Chimica Acta*, 560:227–234, 2006.
48. HARITOVA A, LASHEV L, PASHOV D. Pharmacokinetics of enrofloxacin in lactating sheep. *Research in Veterinary Science*, 74:241-245, 2003.
49. HEINEN E. Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(1):1-5, 2002.
50. KUNG K, WANNER M. Pharmacokinetics of baytril (enrofloxacin) in dogs. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 136(10):329-34, 1994.
51. KUNG K, RIOND JL, WANNER M. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16(4):462-8, 1993.
52. NIELSEN P, GYRD-HANSEN N. Bioavailability of enrofloxacin after oral administration to fed and fasted pigs. *Pharmacology & Toxicology*, 80:246-250, 1997.

53. SUMANO LH, OCAMPO CL, GUTIÉRREZ OL. Non-bioequivalence of various trademarks of enrofloxacin and Baytril in cows. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 108(7):311-314, 2001.
54. SUMANO LH, GUTIERREZ OL, ZAMORA MA. Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 24:309-313, 2001.
55. WALKER RD, STEIN GE, HAUPTMAN JG, MACDONALD KH. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 53(12):2315-2319, 1992.
56. WALKER RD, STEIN GE, HAUPTMAN JG, MACDONALD KH, BUDSBERG SC, ROSSER EJ JR. Serum and tissue cage fluid concentrations of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 51(6):896-900, 1990.
57. RAO GS, RAMESH S, AHMAD AH, TRIPATHI HC, SHARMA LD, MALIK JK. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intramuscular administration of enrofloxacin in goats. *Veterinary Research Communications*, 25:197-204, 2001.
58. BROOME RL, BROOKS DL. Efficacy of enrofloxacin treatment of respiratory pasteurellosis in rabbits. *Laboratory Animal Science*, 41(6):572-576, 1991.
59. MCDUFFIE RS JR, ESKENS JL, GIBBS RS. Oral quinolone in treatment of experimental polymicrobial puerperal infection in rabbit. *Obstetrics & Gynecology*, 92:28-30, 1998.
60. SUCKOW MA, MARTIN BJ, BOWERSOCK TL, DOUGLAS FA. Derivation of *Pasteurella multocida*-free rabbit litters by enrofloxacin treatment. *Veterinary Microbiology*, 51(1-2):161-168, 1996.
61. TAKAYAMA S, WATANABE T, AKIYAMA Y, OHURA K, HARADA S, MATSUHASHI K, MOCHIDA K, YAMASHITA N. Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneimittelforschung*, 36(8):1244-1248, 1986.
62. INAGE F, KATO M, YOSHIDA M, AKAHANE K, TAKAYAMA S. Lack of nephrotoxic effects of new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rabbits. *Arzneimittelforschung*, 43(3A):395- 397, 1992.
63. WATANABE T, FUJIKAWA K, HARADA S, OHURA K, SASAKI T, TAKAYAMA S. Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung*, 43(3A):374- 377, 1992.
64. TAKASUNA K, KASAI Y, USUI C, TAKAHASHI M, TAMURA K, TAKAYAMA S. General pharmacology of new quinolone antibacterial agent levofloxacin. *Arzneimittelforschung*, 43(3A):408-418, 1992.
65. ARAMAYONA JJ, GARCIA MA, FRAILE LJ, ABADIA AR, BREGANTE MA. Placental transfer of enrofloxacin and ciprofloxacin in rabbits. *American Journal of Veterinay Research*, 55(9):1313-1318, 1994.
66. FRAILE LJ, MARTINEZ C, ARAMAYONA JJ, ABADIA AR, BREGANTE MA, GARCIA MA. Limited capacity of neonatal rabbits to eliminate enrofloxacin and ciprofloxacin. *Veterinary Quarterly*, 19(4):162-167, 1997.
67. FERNANDEZ-VARON E, MARIN P, ESCUDERO E, VANCRAEYNEST D, CARCELES CM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of danofloxacin, after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to rabbits. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30:18-24, 2007.

68. MARIN P, FERNANDEZ-VARON E, ESCUDERO E, VANCRAEYNEST D, CARCELES CM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of orbifloxacin in rabbits after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 31:77-82, 2007.
69. MAHLER M, STUNKEL S, ZIEGOWSKI C, KUNSTYR I. Inefficacy of enrofloxacin in the elimination of *Pasteurella multocida* in rabbits. *Laboratory Animals*, 29:192-199, 1995.
70. BAKHTIAR R, TSE FLS. Toxicokinetic assessment of methylphenidate (Ritalin®) enantiomers in pregnant rats and rabbits. *Biomedical Chromatography*, 18:275-281, 2004.
71. KIM JC, KIM SH, SHIN DH, BAE CS, OH KS, KIM JH, YUN HI, LIM JH, CHUNG MK. Developmental toxicity assessment of the new fluoroquinolone antibacterial DW-116 in rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 25:52-59, 2005.
72. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, <http://www.fda.gov/newsevents/testimony/ucm115033.htm>. 22.10.2010.
73. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 23 Ekim 2002 tarih ve 24915 sayılı Veteriner İspençiyeri ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği
74. TINAZ HS. Veteriner ilaçların ruhsatlandırılması üretim ve tüketimin kontrolü ile ilgili güvenli kullanımına ilişkin mevzuatlar. *Türkiyede Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı sorunları sempozyumu*, 1994.
75. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 03.03.1985 tarih ve 19693 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı.
76. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 15.05.1986 tarih ve 3285 sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabıtası Kanunu.
77. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 15.05.1928 tarih ve 1262 sayılı İspençiyeri ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu.
78. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 18.12.1953 tarih ve 6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun.
79. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 12.03.1927 tarih ve 984 sayılı Ecza Ticarethaneleri ve Ecza Depoları Hakkında Kanun.
80. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 18.03.1954 tarih ve 6343 sayılı Veteriner Hekimleri Mesleğinin İcrasına, Veteriner Hekimler Birliği ve Odalarının Teşekkül Tarzına ve Göreceği İşlere Dair Kanun.
81. Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 24.06.1933 tarih ve 2313 sayılı Kaçakçılığın Men ve Takibine Dair Kanun.
82. KAYA S, AKAR F. Reçete Yazılması ve Veteriner İlaçlarının Ruhsatlandırılması, Dağıtımı, Satışı ve Kontrolü. Editörler: Medisan Yayınları, Ankara, sayfa 105-111, 203-221, 1995.
83. Pendik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü, Teşhis ve Kontrol Bölümü, İlaç Kalite Kontrol Laboratuvarı, Erişim adresi: http://www.penvet.gov.tr/analiz_list.asp. 22.10.2010.
84. KAYAALP S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1.cilt, 9. baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, sayfa: 19, 21-22, 25-26, 175, 2000.
85. SAGA T, YAMAGUCHI K, History of antibacterial agent and resistant bacteria. *Japan Medical Association Journal*, 52(2): 103 -108, 2009.
86. POWERS JH. Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(4): 23-31,2004.
87. ENROFLOXACIN, erişim adresi: www.baytril.com/6/History.htm - 15k. 13.05.2010

88. ANDERSSON MI, MACGOWEN AP. Development of the quinolones. *Journal of the Antimicrobial Chemotherapy*, 51:1-11, 2003.
89. ENROFLOXACIN, <http://en.wikipedia.org/wiki/Enrofloxacin>, 15.06.2010.
90. UNGEMACH FR, DAGMAR MB, ABRAHAM G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *International Journal of Medical Microbiology*, 296: 33-38, 2006.
91. TAKAHASHI H, HAYAKAWA I, AKIMOTO T, YAKUSHIGAKU Z. The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. *The Journal of Japanese History of Pharmacy*, 38(2): 161-19, 2003.
92. LEADING ARTICLE. Classification of fluoroquinolones. *International Journal of Antimicrobial Agents* 10: 255-257, 1998.
93. Chemicals Known To The State To Cause Cancer Or Reproductive Toxicity, erişim adresi: http://www.oehha.org/prop65/prop65_list/files/P65single3405.pdf. 13.05.2010.
94. ANDRIOLE VT. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Disease*, 41: 113-9, 2005.
95. OLIPHANT CM, GREEN GM. Quinolones: A Comprehensive Review. *Clinical Pharmacology*, 65(3): 455-464, 2002.
96. QUINOLONE, erişim adresi: <http://en.wikipedia.org/wiki/Quinolone>.15.06.2010.
97. ZHEJIANG GUOBANG PHARMACEUTICAL. European Drug Master File. Applicants part, Enrofloxacin, page 26-27, 2008.
98. EFTHIMIADOU EK, KARALIOTA A, PSOMAS G. Mononuclear metal complexes of second-generation quinolone antibacterial agent enrofloxacin: Sythesis, structure, antibacterial activity and interection. *Polyhedron*, 27: 1729-1738, 2008.
99. ENROFLOXACIN, erişim adresi: http://www.baytril.com/index.php/fuseaction/download/lrn_file/kap2.pdf. 23.09.2010.
100. HOOPER DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging Infectious Disease*, 7(2): 337-341, 2001.
101. IHRKE PJ, PAPICH MG, DEMANUELLE TC. The use of Fluoroquinolones in Veterinary Dermatology. *Veterinary Dematology*, 10:193-204, 1999.
102. COX SK, COTTRELL MB, SMITH L, PAPICH MG, FRAZIER DL, BARTGES J. Allometric analysis of ciprofloxacin and enrofloxacin pharmacokinetics across species. *Journal Veterinary of Pharmacology and Therapeutics*, 27:139-146, 2004.
103. MAXWELL LK, JACOBSON ER. Allometric basis of enrofloxain scalling in green iguanas. *Journal Veterinary of Pharmacology and Therapeutics*, 31:9-17, 2007.
104. KIM MS, LIM JH, PARK BK, HWANG YH, YUN HI. Pharmacokinetics of enrofloxacin in Korean catfish (*Silurus asotus*). *Journal Veterinary of Pharmacology and Therapeutics*, 29:397-402, 2006.
105. MADDISON JE, WATSON ADJ. *Antibacterial Drugs*. Editors: MADDISON J, PAGE S, CHURCH D. Small animal clinical pharmacology, 1st edition, W.B. Saunders Co., London, page 115-146, 2002.
106. MAHLER M, STÜNKEL S, ZIEGOWSKI C, KUNSTYR I. Inefficacy of enrofloxacin in the elimination of *Pasteuralla multocida* in rabbits. *Laboratory Animals*, 29: 192-199, 1995.

107. COLE LK, PAPICH MG, KWOCKA KW, HILLIER A, SMEAKSS DD, LEHMAN AM. Plasma and ear tissue concentrations of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in dogs with chronic end-stage otitis externa after intravenous administration of enrofloxacin. *Veterinary Dermatology*, 20(1):51-9, 2009.
108. WANKE MM, DELPINO MV, BALDI PC. Use of enrofloxacin in the treatment of canine brucellosis in a dog kennel (clinical trial). *Theriogenology*, 66:1573-1578, 2006.
109. ULGEN M, CETIN C, SENTURK S, OZEL AE, OZDEMIR U. Urinary Tract Infections due to *Mycoplasma canis* in dogs. *The Journal of Veterinary Medicine Science A*, 53:379-382, 2006.
110. BREITSCHWERDT EB, DAVIDSON MG, AUCCOIN DP, LEVY MG, SZABADOS NS, HEGARTY BC, KUEHNE AL, JAMES RL. Efficacy of Chloramphenicol, Enrofloxacin, and Tetracycline for treatment of experimental rocky mountain spotted fever in dogs. *Antimicrobial Agents Chemotherapeutics*, 35(11): 2375–2381, 1991.
111. STUDDERT VP, HUNGHEES KL. Treatment of opportunistic mycobacterial infections with enrofloxacin in cat. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 201(9):1388-90, 1992.
112. ENROFLOXACIN,
http://www.baytril.com/index.php/fuseaction/download/lrn_file/kap4_1.pdf.
15.06.2010.
113. STAHLMANN R, LODE H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging*, 20(4):289-302, 2003.
114. WOLFSON JS, HOOPER DC. Overview of fluoroquinolone safety. *American Journal of Medicine*, 30;91(6A): 153-161, 1991.
115. BURKHARDT JM, HILL MA, CARLTON WW. Morphologic and Biochemical Changes in Articular Cartilages of Immature Beagle Dogs Dosed with Difloxacin. *Toxicology Pathology*, 20(2):246-252, 1992
116. EGERBACHER M, WOLFESBERGER B, GABLER C. In vitro evidence for effect of magnesium supplementation on quinolone-treated horse and dog chondrocytes. *Veterinary Pathology*, 38:143-148, 2001.
117. MASLANKA T, JAROSZEWSKI JJ. Effect of long-term treatment with therapeutic doses of enrofloxacin on chicken articular cartilage. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 12(3):363-367, 2009.
118. MASLANKA T, JAROSZEWSKI JJ. Effect of increasing doses of enrofloxacin on chicken articular cartilage. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 12(1):21-33, 2009.
119. LIM S, HOSSAIN MA, PARK J, CHOI SH, KIM G. The effects of enrofloxacin on canine tendon cells and chondrocytes proliferation in vitro. *Veteriner Research Communication*, 32: 243-253, 2008.
120. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm126085.htm>. Information for Healthcare Professionals: Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs [ciprofloxacin (marketed as Cipro and generic ciprofloxacin), ciprofloxacin extended-release (marketed as Cipro XR and Proquin XR), gemifloxacin (marketed as Factive), levofloxacin (marketed as Levaquin), moxifloxacin (marketed as Avelox), norfloxacin (marketed as Noroxin), and ofloxacin (marketed as Floxin)] 13.05.2010.

121. BALL P, TILLOTSON G. Tolerability of fluoroquinolones antibiotics. Past, present and future, *Drug Safety*, 13(6):343-358,1995.
122. COHEN JS. Peripheral Neuropathy associated with fluoroquinolones. *The Annals of Pharmacotherapy*, 35: 1-7, 2001.
123. WIEBE V, HAMILTON P. Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 221(11):1568-71, 2002.
124. GELATT KN, WANDER A, KETRING KL, ANDREW S, BROOKS DE, BIROS DJB, DENIS HM, CUTLER TJ. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Veterinary Ophthalmology*, 4(2):99-106, 2001.
125. FORD MM, DUBIELZIG RR, GIULIANO EA, MOORE CP, NARFSTRÖM KL. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 68(2): 190-202, 2007.
126. SERVAIS P, PASSERAT J. Antimicrobial resistance of fecal bacteria in waters of the Seine river watershed (France). *Science Total Environment*, 408;365-372, 2009.
127. CENGİZ M. Bakterilerde kinolon direncin genetiği. *Veteriner Fakültesi Dergisi*, 29(1):55-60, 2010.
128. HOPKINS KL, DAVIES RH, THREFALL EJ. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 25:358-373, 2005.
129. HUNTER PA, DAWSON S, FRECH GL, GOOSSENS H, HAWKEY PM, KUIJPER EJ, NATHWANI D, TAYLOR DJ, TEALE CJ, WARREN RE, WILCOX MH, WOODFORD N, WULF MW, PIDDOCK LJV. Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing practices and policies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65 (Suppl. 1): 3-17, 2010.
130. KHAN AA, NAWAZ MS, WEST CS, KHAN SA, LINT J, Isolation and molecular characterization of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* from poultry litter. *Poultry Science*, 84:61-66, 2005.
131. SHAHEEN BW, WANG C, JOHNSON CM, KALTENBOECK B, BOOTHE DM. Detection of fluoroquinolone resistance level in clinical canine and feline *Escherichia coli* pathogens using rapid real-time PCR assay. *Veterinary Microbiology*, 139:379-385, 2009.
132. HOOPER D, Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Update*, 2;38-55,1999. HOPKINS KL, DAVIES RH, THREFALL EJ. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 25:358-373, 2005.
133. YANG J, LUO Y, LI J, MA Y, HU C, JIN S, YE L, CUI S. Characterization of clinical *Escherichia coli* isolates from China containing transferable quinolone resistance determinants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 478;1-7, 2010
134. KAYAALP SO. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 4. baskı, Pelikan yayıncılık, Ankara, sayfa: 451-457, 2008.
135. TOUTAIN PL, KORITZ GD. Veterinary drug bioequivalence determination. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20:79-90, 1997.
136. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Bioequivalence Guidance. Center for Veterinary Medicine, 7500 Standish Place. Rockville, MD, 20855. 1996.
137. COMMITTEE FOR VETERINARY PRODUCT. Guidelines for conduct of Bioequivalence Studies for Veterinary Medicinal Product. The European Agency for Evaluation of Medicinal Product Veterinary Medicines and Information Technology. EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL, 2001.

138. ÖZDEMİR N. Kimi uzun etkili (LA) veteriner tetrasiklin formülasyonlarının biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik yönünden incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2003.
139. İlaç ve Eczacılık, Uluslararası Anlaşmalar, Kanunlar, Yönetmelikler, Genelgeler, II. baskı, Ankara, sf:150, 1996.
140. KWAN KC. Oral bioavailability and first-pass effects. *Drug Metabolism and Disposition*, 25(12):1329-1336, 1997.
141. ROUTLEDGE PA, SHAND DG. Presystemic Drug Elimination. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.*, 19:447-468, 1979.
142. HALL SD, THUMMEL KE, WATKINS PB, LOWN KS, BENET LZ, PAINE MF, MAYO RR, TURGEON DK, BAILEY DG, FONTANA RJ, WRIGHTON SA. Molecular and physical mechanism of first-pass extraction. *Drug Metabolism and Disposition*. 27(2):161-166, 1999.
143. ORME M. Drug absorption on the gut. *British Journal of Anaesthesia*, 56-59, 1984.
144. LEWIS SS, PARKHUST AS, BERNARD BB, ADRIAN C, HOGBEN M. Absorption of drugs from the stomach I. the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 120(4):528-539, 1957.
145. ADRIAN C, HOGBEN M, TOCCO DJ, BROIDE BB, SCHANKER LS. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 125(4): 275-282, 1959.
146. JOUNELLA AJ, PENTIKAINEN PJ, SOTHMANN A. Effect of particle size on the bioavailability of digoxin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 8:365-370, 1975.
147. SINGHAL D, CURATOLO W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56:335-347, 2004.
148. MITHANI SD, BAKATSELOU V, TENHOOR CN, DRESSMAN JB. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. *Pharmaceutical Research*, 13(1):163-167, 1996.
149. MURANISHI S. Modification of intestinal absorption of drugs by lipoidal adjuvant. *Pharmaceutical Research*, 2(3):108-118, 1985.
150. PISCITELLI SC, GOSS TF, WILTON JH, D'ANDREA DT, GOLDSTEIN H, SCHENTAG JJ. Effects of Ranitidine and sucralfate on ketoconazole bioavailability. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 35(9):1765-1771, 1991.
151. FLOR S, GUAY DPR, JOHN AO, TACK K, MATZKE GR. Effects of magnesium-aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on bioavailability of ofloxacin. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 34(12): 2436-2438, 1990.
152. NEUVONEN PJ, KIVISTO KT. Effect of magnesium hydroxide on the absorption of tolifenamic and mefenamic acids. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 35:495-501, 1988.
153. CAMPBELL NRC, HASINOFF BB. Iron supplements: a common cause of drug interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31:251-255, 1991.
154. EDDINGTON ND, ASHRAF LM, AUGSBURGER LL, LESLIE LJL, FOSSLER MJ, LESKO LJ, SHAH VP, REKHI GS. Identification of formulation and manufacturing variables that influence in vitro dissolution and in vivo bioavailability of propranolol hydrochloride tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*, 3(4):535-547, 1998.
155. SMALLENBROEK AJ, BOLHUIS GK, LERK CF. The effect of particle size of disintegrants on the disintegration of tablets. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 3(1): 1048-1051, 1981.

156. HUCKER HB. Species differences in drug metabolism. *Annual Review of Pharmacology*, 10:99-118, 1970.
157. BEASLY V. Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination: Differences in Among Species. *Veterinary Toxicology*, IVIS press, 1999.
158. BAGGOT JD. Clinical pharmacokinetics in veterinary medicine. *Clinical Pharmacokinetics*, 22(4):254-273, 1992.
159. LEE KH, WANG SC. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 192(2):415-431, 1975.
160. WALLENSTEIN MC, WANG SC. Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat. *American Journal of Physiology*, 236(5): 292-6, 1979.
161. SHARPE LG, PICKWORTH WB. Opposite pupillary size effects in the cat and dog after microinjections of morphine, normorphine and clonidine in the Edinger-Westphal nucleus. *Brain Research Bulletin*, 15(3):329-33, 1985.
162. VILLAR RG, TOUTAIN PL, ALVINERIE M, RUCKEBUSCH Y. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *Journal of Veterinary Pharmacokinetics and Therapeutics*, 4(2):87-92, 1981.
163. BISCHOFF K. *Drug of Use and Abuse*, Editor: GUPTA RC. *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*, 1.edition, Elsevier Inc. Press, page:398, USA, 2007.
164. CANGA AG, PRIETO AMS, LIE'BANA MJD, MARTI'NEZ NF, VEGA MS, VIEITEZ JJG. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*, 179:25-37, 2009.
165. GEARY TG. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends in Parasitology*, 21(11):530-532, 2005.
166. TRAŞ B, ELMAS M. *Klinik Farmakokinetik*, 1.baskı, Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya, sayfa: 45,46, 93, 2005.
167. NAU H. Species differences in pharmacokinetics and drug teratogenesis. *environmental health perspectives*, 70:113-129, 1986.
168. EMEA/CVMP. Lidokain; erişim adresi: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/mrls/058499en.pdf>, 1999.
169. KEENAGHAN JB, BOYES RN. The Tissue Distribution, Metabolism and Excretion of Lidocaine In Rats, Guinea Pigs, Dogs And Man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 180(2):454-463, 1972.
170. WINSTANLEY PA, ORME ML'E. The effects of food on drug bioavailability. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 28:621-628, 1989.
171. KAWALEK JC. The effect of bile acids on drug metabolism. *Nutrition and Cancer*, 1(2):13-18, 1979.
172. DAVIS SS. Physiological factors in drug absorption. *Annals New York Academy of Science*, 618:140- 149, 1991.
173. SCOOT AK, HAWKSWORTH GM. Clinical pharmacology, drug absorption. *British Medical Journal*, 282: 462-463, 1981.
174. ZIMMERMAN CL, WEN Y, SORIA I, PITHAVALA YK. Evaluation of gastrointestinal absorption and metabolism. *Drug Metabolism Reviews*, 29(4):957-975, 1997.
175. MADSEN JL, SØNDERGAARD SB, MØLLER S. Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41:87-92, 2006.
176. CHIOU WL. Hepatic Elimination: Effect of blood flow on hepatic extraction. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 15(6): 687-690, 1987.

177. JAMEI M, TURNER D, YANG J, NEUHOFF S, POLAK S, HODJEGAN AR, TUCKER G. Population-based mechanistic Prediction of oral drug absorption. *American Association of Pharmaceutical Scientist Journal*, 11(2): 225-237, 2009.
178. MCLACHLAN A, RAMZAN I. Meals and medicines. *Australian Prescriber*, 29(2):40-2, 2006.
179. GU CH, LI H, LEVONS J, LENTZ K, GANDHI RB, RAGHAVAN K, SMITH RL. Predicting effect of food on extent of drug absorption based on physicochemical properties. *Pharmaceutical Research*, 24(6): 119-1130, 2007.
180. WELLING PG. Interactions affecting drug absorption. *Clinical Pharmacokinetic*, 9(5):404-434, 1984.
181. NIELSEN P, GYRD-HANSEN N. Bioavailability of enrofloxacin after oral administration to fed and fasted pigs. *Pharmacology & Toxicology*, 80: 246-250, 1997.
182. NOTARIANNI LJ. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonatas. *Clinical Pharmacokinetics*, 18(1):20-36, 1990.
183. BAGGOT JD, SHORT CR. Drug disposition in the neonatal animal, with particular reference to the foal. *Equine Veterinary Journal*, 16(4): 364-367, 1984.
184. SHOAF SE, SCHWARK WS, GUARD CL, BABISH JG. The development of hepatic drug metabolizing enzyme activity in the neonatal calf and its effect on drug disposition. *Drug Metabolism and Disposition*, 15(5):676-681, 1987.
185. BRAUN JP, BEZILLE P, GALTIER P, RICO AG, OUEDRAOGO G. Effects of age on the distribution of some enzyme in the organs of sheep. *Small Ruminant Research*, 9(2): 149-156, 1992.
186. SEGUIN MA, PAPICH MG, SINGLE KJ, GIBSON NM, LEVY JK. Pharmacokinetics of enrofloxacin in neonatal kittens. *American Journal of Veterinary Research*, 65(3):350-356, 2004.
187. TURNHEIM K. Pharmacokinetic dosage guidelines for elderly subjects. *Expert Opin Drug Metabolism and Toxicology*, 1(1):33-48, 2005.
188. GİDENER S, ÇELİK S. Yaşlılarda ilaçların kinetiği. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 8(2):213-216, 1991.
189. KRAUER B, KRAUER F. Drug kinetics in pregnancy. *Clinical Pharmacokinetic*, 2(3):167-181, 1977.
190. FREDERIKSEN MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Seminars in Perinatology*, 25(3):120-123, 2001.
191. MORGAN DJ. Drug disposition in mother and foetus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 24:869-873, 1997.
192. EVERSON GT. Gastrointestinal motility in pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 21(4):751-76, 1992.
193. ANDERSON GD. Pregnancy induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clinical Pharmacokinetic*, 44(10):989-1008, 2005.
194. OULU UNIVERSITY, Erişim adresi: <http://www.herkules oulu.fi/isbn.9514270231/html/x206.html>. 13.05.2010.
195. STURGISS SN, DUNLOP W, DAVISON JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillieres Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 8(2):209-34, 1994.
196. DAVISON JM, DUNLOP W. renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 36(4):172-173, 1981.
197. DUNLOP W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Bjog: An International Journal Of Obstetrics & Gynaecology*, 88(1):1-9, 1981.

198. TRACY TS, VENKATARAMANAN R, GLOVER DD, CARITIS SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(2):633-639, 2005.
199. NÖSCHEL H, PEIKER G, VOIGT R, MEINHOLD P, MÜLLER B, SCHRÖDER S, BONOW A. Research on pharmacokinetics during pregnancy. *Archives of Toxicology Supplement*, 4:380-4, 1980.
200. SYME MR, PAXTON JW, KEELAN JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(8):487-514, 2004.
201. ÖZER A. Veteriner Embriyoloji, Genişletilmiş 2. baskı, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Bursa, sayfa: 111-112, 2005.
202. REYNOLDS F, KNOTT C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, 11:389-449, 1989.
203. WILSON JT. Determinants and Consequences of Drug Excretion in Breast Milk. *Drug Metabolism Reviews*, 14:(4)619-652, 1983.
204. MIERT AV. Influence of febrile disease on the pharmacokinetics of veterinary drugs. *Annals of Veterinary Research*, 21(1):11-28, 1990.
205. PARSON RL. Drug absorption in gastrointestinal disease with particular reference to malabsorption syndromes. *Clinical Pharmacokinetic*, 2(1):45-60, 1977.
206. MACKOWIAK PA. Influence of fever on pharmacokinetics. *Reviews of Infectious Disease*, 11(5):804-807, 1989.
207. BLICKENSTAFF D, GROSSMAN MI. A quantitative study of the reduction of gastric acid secretion associated with pyrexia. *American Journal of Physiology*, 160:567-71, 1950.
208. BLOUIN RA, WARREN GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(1):1-7, 1999.
209. CHEYMOL G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clinical Pharmacokinetic*, 25(2):103-14, 1993.
210. BENEDEK IH, FISKE WD, GRIFFEN WO, BELL RM, BLOUIN RA, MCNAMARA PJ. Serum α_1 - acid glycoprotein and the binding of drugs in obesity. *British Journal of Clinical Pharmacokinetic*, 16:751-754, 1983.
211. BONATE PL. Pathophysiology and pharmacokinetics following burn injury. *Clinical Pharmacokinetics*, 18(2):118-30, 1990.
212. JAEHDE U, SÖRGEL F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(1):15-28, 1995.
213. FRYE RF, ZGHEIB NK, MATZKE GR, CHAVES-GNECCO D, RABINOVITZ M, SHAIKH OS, BRANCH RA. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 80:235-245, 2006.
214. ADEDOYIN A, ARNS PA, RICHARDS WO, WILKINSON GR, BRANCH RA. Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 64(1):8-17, 1998.
215. VERBEECK RK, HORSMANS Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharmacy World & Science*, 20(5):183-192, 1998.
216. VERBEECK RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64:1147-1161, 2008.
217. WILKINSON GR, SCHENKER S. Drug disposition and liver disease. *Drug Metabolism Reviews*, 4(2): 139-175, 1975.

218. NARANJO CA, BUSTO U, JANECEK E, RUIZ I, ROACH CA, KAPLAN K. An Intensive drug monitoring study suggesting possible clinical irrelevance of impaired drug disposition in liver disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 15:451-458, 1983.
219. LEVY G. Pharmacokinetics in renal disease. *American Journal of Kidney Disease*, 62(4):461-5, 1977.
220. GIBSON TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *American Journal of Kidney Disease*, 8(1):7-17, 1986.
221. DREISBACH AW, LERTORA J. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opinon Drug Metabolism and Toxicology*, 4(8):1065-1074, 2008.
222. SUN H, FRASSETTO L, BENET LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacology & Therapeutics*, 109:1-11, 2006.
223. KATO R. Drug matabolism under pathological and abnormal physiological states in animals and man. *Xenobiotica*, 1(2):25-92, 1977.
224. EICHELBAUM M. Drug metabolism in thyroid disease. *Clinical Pharmacokinetics*, 1(5):339-50, 1976.
225. VESELL ES, SHAPIRO JR, PASSANANTI T, JORGENSEN H, SHIVELY CA. Altered plasma half-lives of antipyrine, propylthiouracil, and methimazole in thyroid dysfunction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 17(1):48-56, 1975.
226. ADAMS HR. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8 th edition, Iowa State University Press, Iowa, page 274, 904, 905, 911, 2001.
227. ZHANEL GG, NOREDDIN AM. Pharmacokinetics and pharmcodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 1:459-463, 2001.
228. STEIN GE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 23(1):19-24, 1996.
229. SANLI Y. *Veteriner Klinik Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım İlkeleri* , 3. baskı, Özkan Matbaacılık, Ankara, sayfa: 865, 1999.
230. MAHLER G. *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*, 1.edition, page:115, Germany, 2009.
231. SENEKAL M. Importance of minimal inhibitory concentration values, *Continuing Medical Education*, 28(6); 276, 2010.
232. GROBBEL A, LUBKE-BECKER A, WIELER LH, FROYMAN R, FRIEDERICH S, FILIOS S. Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones. *Veterinary Microbiology*, 124:73-81, 2007.
233. ENROFLOXACIN, Enrofloxacin in vitro antibacterial activity, erişim adresi: http://www.baytril.com/index.php/fuseaction/download/lrn_file/kap4_2.pdf. 20.10.2010.
234. ENROFLOXACIN, Enrofloxacin microbiology, erişim adresi: http://www.baytril.com/index.php/fuseaction/download/lrn_file/kap4_3.pdf. 20.10.2010.
235. KIM JC, YUN HI, CHA SW, KIM KH, KOH WS, CHUNG MK. Haematological Changes During Normal Pregnancy in New Zealand White Rabbits: A Longitudinal Study, *Comparative Clinical Pathology*, 11: 98-106, 2002.
236. WELLS MY, DECOBECQ CPM, DECOUVELAERE M, JUSTICE C, GUITTIN P. Changes in Clinical Pathology Parametres During Gestation in New Zealand White Rabbit. *Toxicology Pathology*, 27(3): 370-379, 1999
237. KOLPAKOVA LL. Mechanism of change in blood volume and serum protein in pregnancy. *Ekspierimental'noi Biologii Meditsiny*, 59(1): 63-65, 1965.

238. PRINCE H. Blood volume in the pregnant rabbit. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 67: 87-95, 1982.
239. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Erişim adresi: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/UCM049819>, alınmıştır. 12.05.2010.
240. ALKE, İlaç Firması Enrofloxasin Ruhsat Dosyası, 2006.
241. COUNCIL OF EUROPEA. *European Pharmacopea*, 5.th edition, *Chromatographic Separation Techniques*, page:69, 2005.
242. PK Solutions: Pharmacokinetics Data Analysis Version 2.0 Summit Research Services, USA, 2008.
243. SPSS 16 for Windows. *Advanced statistic*, SPSS Inc. 2007.
244. GUVEN KC. *Farmasi ve Teknolojisi*, Hüsnü Tabiat Matbaası, sayfa:458-520, İstanbul, 1972.
245. ATASOY F, SONAL S. Veteriner ilaçlarında son kullanma tarihi geçen bazı kemoterapötiklerin etken madde düzeylerinin araştırılması. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(1-2-3):147-156, 1998.
246. EMEA. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the council of 6 november 2001 on the community code relating to veterinary medicinal product. *Official Journal L*. 311:1-66, 2001.
247. BAYDAN E. Türkiye’de üretilen bazı antelmentik ilaçların (hekzilorofen, oksiklozanid, niklozamid, tetramizol, tiyabendazol, triklorfon) etken madde düzeyleri üzerine yapılan çalışmalar. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, 1989.
248. SARAÇOĞLU A. Türkiye’de ruhsatlı bazı veteriner antelmentik spesiyalitelindeki etkin madde miktarlarının (ivermektin, okaiklozid, oksfendazol, levamizol, praziquantel) HPLC yöntemi ile belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, 2004.
249. HIŞMİOĞLU ŞE. Türkiye’de ruhsatlı bazı veteriner antibakteriyel ilaç spesiyalitelilerinin (aminoglikozidler ve sülfonamidler) etken madde içerikleri ve bazı saklama şartlarının bu düzeylere etkisi üzerine çalışmalar. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, 2004.
250. YILMAZ İ, ELMAS M. The bioequivalence determination of two different formulations of enrofloxacin in Heifers following intramuscular administration. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(3):377-382, 2010.
251. OZDEMİR N, YILDIRIM M. Bioequivalence study of two long-acting oxytetracycline formulations in sheep. *Veterinary Research Communications*, 30:929-934, 2006.
252. ESLAMI A, RASSOULI A, MESHKI B, SHAMS GR. A bioequivalence study of an albendazole oral suspension produced in Iran and reference product sheep. *Intern Journal of Applied Veterinary Medicine*, 4(2):109-114, 2006.
253. KOWALSKI CJ, POMORSKA-MOL M. Evaluation of bioequivalence of two erythromycin thiocyanate formulations after oral administration to broiler chickens. *Bulletin of The Veterinary Institute Pulawy*, 53:247-250, 2009.
254. YILMAZ O, AKSOY A, OTO G. Van ilinde kaçak veteriner ilaçları sorunu. *Yüzüncüyıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(1):25-27, 2000.
255. KOOLS SAE, MOLTMANN JF, KNACKER T. Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50:59-65, 2008.
256. EMEA, Commission directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal

- products. Official Journal L., 228:70-73, 1991.
257. EMEA, Council regulatin (EEC) no 2309/93 of 22 July 1993 laying down community procedures for the authorization and supervision of medicinal products, for human and veterinary use and establishing a European agency fort he evaluation of medicinal products. Official Journal L., 214:1-21,1993.
258. Resmi gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığında: 13.12.2010 tarih ve 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı Gıda ve Yem Kanunu.
259. JEFFRIES WS, BOCHNER F. The effect of pregnancy on drug pharmacokinetics. *Obstetrical & Gynecological Survey.*, 44(9), page:669, 1989.
260. LARSEN H, NIELSEN GL, SCHONHEYDER HC, OLESEN C, SORENSEN HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 18:259-262, 2001.
261. LOEBSTEIN R, ADDIS A, HO E, ANDREOU R, SAGE S, DONNENFELD AE, SCHICK B, BONATI M, MORETTI M, LALKIN A, PASTUSZAK A, KOREN G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(6):1336-1339, 1998.
262. SANTACHI EM, PAPICH MG. Pharmacokinetics of gentamicin in mares in late pregnancy and early lactation. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23:359-363, 2000.
263. PHILIPSON A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. *The Journal of Infectious Diseases*, 136(3): 370-376, 1977.
264. PEREZ R, PALMA C, NUNEZ MJ, COX J, ARBOIX M. Pharmacokinetics of ivermectin in pregnant and nonpregnant sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31:71-76, 2007.
265. BUGYEI K, BLACK WD, McEWEN S. Pharmacokinetics of enrofloxacin given by oral, intravenous and intramuscular routes in broiler chickens, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 63:193-200, 1999.
266. SHEHATA HA, NELSON-PIERCY C. Drugs to avoid in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 10;44-52, 2000.
267. ARAMAYONA JJ, GARCIA MA, FRAILE LJ, ABADIA AR, BREGANTE MA. Placental transfer of enrofloxacin and ciprofloxacin in rabbits. *American Journal of Veterinary Research*, 55(9):1313-9, 1994.
268. BROOME RL, BROOKS DL, BABISH JG, COPELAND DD, CONZELMAN GM. Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits. *American Journal of Veterinary Research*, 52(11):1835-41, 1991.
269. CABANES A, ARBOIX M, GARCIA AJM, REIG F. Pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intramuscular injection in rabbits. *American Journal of Veterinary Research*, 53(11):2090-3, 1992.
270. FRAILE LJ, MARTINEZ C, ARAMAYONA JJ, ABADIA AR, BREGANTE MA, GARCIA MA. Limited capacity of neonatal rabbits to eliminate enrofloxacin and ciprofloxacin. *Veterinary Qarterly*, 19(4):162-167, 1997.
271. JEONG H. Altered drug metabolism during pregnancy: hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opinion Drug Metabolism and Toxicology*, 6(6);689-699, 2010.
272. FEUER G, KARDISH R. Hormonal regulation of drug metabolism during pregnancy. *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy*, 11(4):366-374, 1975.

273. BORAKOGLU JT, SCOTT A, HENDERSON CJ, WOLF CR. Alterations in rat hepatic drug metabolism during pregnancy and lactation. *Biochemical Pharmacology*, 46(1):29-36, 1993.
274. DEAN ME, STOCK BH. Hepatic microsomal metabolism of drugs during pregnancy in the rat. *Drug Metabolism Disposition*, 3(5):325-331, 1975.
275. NEALE MG, PARKE DV. Effects of pregnancy on the metabolism of drugs in the rat and rabbit. *Biochemical Pharmacology*, 22(12): 1451-1461, 1973.
276. HARRINGTON FE, ROTHERMEL JD. Daily changes in peripheral plasma progesterone concentrations in pregnant and pseudopregnant rabbit. *Life Sciences*, 20(8): 1333-1340, 1977
277. LONGO LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. *American Journal Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology*, 245:720-729, 1983.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yapmış olduğum doktora tezi çalışmamda beni yönlendiren, benden desteğini eksik etmeyen, yetişmemde büyük emeği olan, bilgisini ve tecrübesini paylaşan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Songül SONAL'a, değerli önerileri ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ'a, Sayın Dr. Murat CENGİZ'e, farmakokinetik hesaplamalarımı yapan OMU Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY'a; Anabilim dalımız doktora öğrencileri Erdem ARSLAN ve Ali SORUCU'ya, Laborantımız Sayın Tuğba TAŞOVA'ya, tez izleme komitemdeki hocam Sayın Prof. Dr. Meltem TANRIVERDİ'ye, deneysel çalışmalar sırasında vaktini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Yard.Doç.Dr. R. Gözde ÖZALP'e özellikle tezimin deneysel aşamasında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi 5. sınıf öğrencisi Sayın Özkan BALCI'ya, laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan Sayın Jale ÖZDEMİR'e, her zaman bana destek olan ve sabırla beni bekleyen eşim Veteriner Hekim Sayın Kerem ÖZDEMİR'e ve Sayın ÖZDEMİR ailesine, doğduğumdan bu zamana kadar hiçbir şeyi benden esirgemeyen, maddi ve manevi her zaman yanımda olan annem Sayın Gülten ADANUR'a, dayım Sayın Dr. Arif İsmet ADANUR'a ve Sayın ADANUR ailesine bana olan inançları ve destekleri için çok TEŞEKKÜR EDERİM.

ÖZGEÇMİŞ

Temmuz 1980’de Bursa’nın Osmangazi İlçesinde doğdum. İlkokulu Muradiye ilkokulunda, ortaokulu Namazgah İhsan Dikmen ilköğretim okulunda ve lise eğitimimi ise Bursa Kız Lisesi (süper lise)’nde tamamladım. 1999 yılında girdiğim Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında doktora eğitimime başladım. 2007 yılının Ocak ayında Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi kadrosuna atandım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.