

Etlik Piliçlerde Hidrate Sodyum Kalsiyum Aluminosilikat'ın Kursak İçi Yolla Uygulanan Enrofloksasinin Farmakokinetiği Üzerine Etkisi

Seyhan ŞAHAN** Sezai KAYA **

Geliş Tarihi: 01.11.2005

Kabul Tarihi: 27.12.2005

Özet: Bu çalışmada, yemlerinde %1,5 hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat (HSCAS) içeren ve HSCAS içermeyen yemle beslenen etlik piliçlerde, enrofloksasinin farmakokinetiği incelenmiştir. Çalışmada 28 günlük 21 erkek civciv kullanılmıştır. Her birinde 7 hayvan olmak üzere üç grup (Grup 1-3) oluşturulmuştur. Grup 1 ve 2'deki hayvanlar HSCAS içermeyen, Grup 3'teki hayvanlar ise %1.5 HSCAS içeren yemle 3 gün beslenmiştir. Enrofloksasin, 10 mg/kg dozda, Grup 1'deki hayvanlara damar içi, Grup 2 ve 3'tekilere kursak içi yolla uygulanmıştır. İlaçın plazmadaki yoğunluklarının belirlenmesi amacı ile ilaç uygulamasını takiben, Grup 1'dekilerden 0,083-36 saatler arasında, Grup 2 ve 3'tekilerden 0,25-36 saatler arasında heparinli tüplere kan alınarak plazmaları ayrılmıştır. Plazmada ilaç yoğunluklarının tespitinde agar jel disk diffüzyon metodu kullanılmıştır. İlaçın Dİ verilmesini takiben belirlenen plazma yoğunluğu-zaman eğrisinden ilacın vücutta 2-bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşılarak farmakokinetik hesaplamalar buna göre yapılmıştır. Sonuç olarak, toksin bağlayıcı olarak yeme katılan HSCAS'ın, enrofloksasinin kursak içi yolla uygulanması durumunda, emilimini önemli ölçüde engellediği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Enrofloksasin, etlik piliç, farmakokinetik, hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat.

The Effect of Hydrated Sodium Calcium Aluminosilicate on Pharmacokinetics of Enrofloxacin Given Intracrop in Broiler Chickens

Summary: This research was aimed to determine whether the pharmacokinetics of enrofloxacin would show any changes in broiler chickens fed with feed including %1.5 hydrated sodium calcium aluminosilicate (HSCAS) and normal feed (without HSCAS). 28-day old total 21 male chicks were used. Three main groups (Group 1-3) were designed including 7 animals in each. The animals in Group 1 and 2 fed with normal feed, in Group 3 fed with feed including % 1.5 HSCAS for three days. 10 mg/kg enrofloxacin was given to Group 1 intravenous, to Group 2 and 3 intracrop. Following the drug administration, the blood samples were taken into heparinased tubes at 0.083 to 36 hours from Group 1, at 0.25 to 36 hours from Groups 2 and 3 in order to determine the plasma levels of the drug. The enrofloxacin concentration level in plasma was determined by agar-gel disc diffusion method. The plasma concentration-time curve, determined after the administration of enrofloxacin intravenous, showed that the drug distributed according to two-compartment open model. It was concluded that HSCAS which was supplemented to feed as an adsorbent made significant decrease in the absorption of the drug given intracrop.

Key Words: Broiler, enrofloxacin, hydrated sodium calcium aluminosilicate, pharmacokinetic.

* Veteriner Hekim; Ankara.

** Prof.Dr.; A.Ü.Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji A.D., Ankara, Türkiye.

Giriş

Enrofloksasin, veteriner hekimliğe ilk giren ve sadece veteriner hekimlikte kullanılan bir florokinolon türevidir¹⁸. 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-(4-etil-1-piperazinil)-3-kuinolin karboksilik asit yapısındadır¹⁰. DNA jirazın etkinliğini engelleyerek bakteri DNA'sının katlanmasını önler^{10,18}.

Gram negatif ve Gram pozitif aeroblara, bazı anaerobik patojen türlere, *Rickettsiya*'lara ve *Mycoplasma*'lara karşı etkili, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir².

Vücutta, siprofloksasin gibi birçok etkili-etkisiz metabolite çevrilir⁷. Başta siprofloksasin olmak üzere, florokinolonların magnezyum ve aliminyum gibi iki değerli mineral maddelerle birlikte verildiklerinde, sindirim kanalında kelat bileşikler oluşturarak biyoyararlanımlarını azalttıkları bildirilmektedir³. Kaya ve ark. (1996), bir çalışmada enrofloksasinin etlik piliçlerde yem katkı maddesi olan manganla birlikte verildiğinde emilme oranının arttığını belirlemişlerdir. Filazi (1995) ise çalışmasında, antibakteriyel etkisi üzerinde önemli bir değişiklik oluşturmasa da yeme katılan Mn, Cu, Ca ve Zn gibi iki değerli iz minerallerin kelat bileşik oluşturarak enrofloksasinin biyoyararlanımını azalttığını bildirmiştir.

Hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat (HSCAS), içerisinde belirli miktarda su içeren ve az miktarda değişebilir katyonik yapıda veya tuzları şeklinde kalsiyum ve sodyum bulunan aluminosilikatlara verilen isimdir^{16,17}.

Mikotoksinlerin olumsuz etkilerini önlemek amacıyla, günümüzde en sık kullanılan bağlayıcı madde HSCAS'dır⁸. HSCAS, aflatoksin metabolitleriyle ile birleşerek sabit bir yapı haline gelerek sindirim kanalından emilmeden geçer¹⁵. Kaya ve ark. (2000) etlik piliçlerde HSCAS'ın vitamin A ve C'nin emilimini de önemli ölçüde engellediğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise etlik piliçlerde HSCAS (%5 ve %10)'ın çinkonun biyoyararlanımını düşürdüğü belirlenmiştir⁴.

HSCAS'ın enrofloksasinle arasında nasıl bir etkileşimin olduğuna dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu maddenin enrofloksasinin farmakokinetiğini değiştirip değiştirmedeği konusu bu çalışmanın başlıca amacını oluşturmuştur.

Materyal ve Metot

Hayvanlar, bakım ve beslenmesi: Çalışmada 21 Ross 308 ırkı ilaç uygulanmamış günlük etçi erkek civciv kullanıldı. Civcivler ilk hafta yaklaşık 30°C, diğer haftalarda da 24-29°C sıcaklık ve %60-65 neme sahip ortamda barındırıldı. Sürekli ışık alacakları ortam sağlandı. Hayvanlar, antibakteriyel ilaç içermeyen, ham selülozu %6, ham külü %8, ham proteini %23, metabolik enerjisi 3100 kcal/kg olan yem ile beslendi.

Hayvanların gruplandırılması ve ilaçların uygulanması: Hayvanlar 29. günde her bir grupta 7 hayvan bulunacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ayrı ayrı tartılarak işaretlendi. Grup 1 ve 2'dekiler aynı yemle beslenmeye devam edilirken, Grup 3'tekilerin yemine %1.5 HSCAS ilave edildi.

Grup 1'dekilere önceden miktar tayini yapılmış %5'lik enrofloksasin çözeltisinden 10 mg/kg c.a. dozda kanat altı venası (v. cutenea ulnaris) ile; Grup 2 ve 3'tekilere %2,5'lik enrofloksasin çözeltisinden 10 mg/kg c.a. dozda kursak içi yolla verildi.

Kan örneklerinin alınması: İlacın verilmesini takiben Grup 1'dekilerden 5., 15., 30. dakika, 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30., 36. saatlerde; Grup 2 ve 3'tekilerden 15. ve 30. dakika - 36. saatlerde heparinli tüplere 1 ml kan alınarak, 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip plazmaları çıkarıldı. Plazmalar analiz edilene kadar derin dondurucuda (-18 °C) muhafaza edildi ve bir hafta içerisinde analiz edildiler.

Analitik çalışmalar: Plazmadaki ilaç yoğunluğu Ellerbroek metodunu temel alan, Kaya ve ark. (1996) tarafından bildirilen agar jel disk diffüzyon yöntemiyle belirlendi. Test mikroorganizması olarak bakteri yoğunluğu 10⁸-10⁹ olacak şekilde ayarlanan *Escherichiae coli* (ATCC 25922) suşu, besi yeri olarak Antibiyotik Assay Medium-1 (Seed agar; Himedia-M003), Assay Medium-2 (Base agar; Himedia-M005) ve kültür ortamı olarak da Nutrient Broth Agar (Difco; Cat.0003-17-8, Lot. 68385JA) kullanıldı. Plazmalar ve standartlardan 100'er µl alınarak agarda porselen boncuklarla oluşturulan boşluklara her birinden farklı petrilere üçer kez ekim yapıldı. Oda sıcaklığında 1 saat bekletildi, 37 °C'deki etüvde 12 saat inkübe edildi. Oluşan zon çapları kompasla ölçülerek mm olarak kaydedildi. Standartlardan elde edilen zon çapları ile standart eğri çizildi. Plazma zon çapları standart eğriden elde

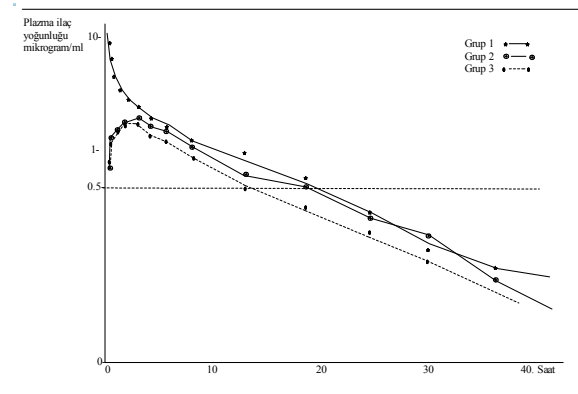
edilen formülde ($y=6,6694\ln(x)+25,235$) yerine konarak enrofloksasinin miktarı $\mu\text{g/ml}$ plazma olarak ifade edildi. Yöntemin duyarlılığı $0,1 \mu\text{g/ml}$ olarak tespit edildi.

Farmakokinetik hesaplamalar: Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin incelenmesi ile ilacın vücuttaki hareketinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu anlaşıldı ve hesaplamalar buna göre yapıldı. Farmakokinetik parametrelerin hesabı Shumaker ve Wagner tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan PKCALC programı ile gerçekleştirildi.

İstatistiksel hesaplamalar: İstatistiksel hesaplamalar için "SPSS 11.0 for Windows" istatistik paket programından yararlanıldı. Veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Farmakokinetik parametreler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Farklı gruplar, Duncan testi ile tespit edildi.

Bulgular

Damar içi ve kursak içi yolla verilmesini takiben enrofloksasinin çizilen yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrileri Şekil 1'de, farmakokinetik değişkenler de Tablo I'de verilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1.

Damar içi ve kursak içi yolla verilme durumunda enrofloksasinin yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrisi.

Figure 1.

Plasma enrofloxacin concentration-time curve for drug administration intravenous and intracrop.

İlacın 10 mg/kg dozda Dİ (Grup I) verilmesini takiben etkili plazma yoğunluğu ($0,5 \mu\text{g/ml} \geq$) 18 saat sürmüştür. İlacın aynı dozda kursak içi (Grup II ve Grup III) yolla verilmelerini takiben

etkili plazma yoğunluğuna bu gruplarda $0,25$ saatte (sırasıyla $0,771$ ve $0,660 \mu\text{g/ml}$) ulaştığı, sırasıyla 18 ($0,584 \mu\text{g/ml}$) ve 12 ($0,693 \mu\text{g/ml}$) saat süreyle sürdürdüğü gözlenmiştir (Tablo I).

Tablo I. Damar içi, kursak içi ve kursak içi yolla verilen enrofloksasinin farmakokinetik değişkenleri.

Table I. The pharmacokinetic parameters of enrofloxacin given intravenous and intracrop.

Parametre	Grup 1 (Damar İçi) $\bar{x} \pm S_x$	Grup 2 (Kursak İçi) $\bar{x} \pm S_x$	Grup 3 (Kursak İçi) $\bar{x} \pm S_x$
k_a (saat ⁻¹)	-	$0,997 \pm 0,085$	$0,997 \pm 0,174$
α (saat ⁻¹)	$3,909 \pm 1,344^a$	$0,313 \pm 0,034^b$	$0,235 \pm 0,073^b$
β (saat ⁻¹)	$0,094 \pm 0,008^a$	$0,070 \pm 0,002^c$	$0,080 \pm 0,004^b$
$t_{1/2a}$ (saat)	-	$0,699 \pm 0,061^a$	$0,712 \pm 0,120^a$
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	$0,190 \pm 0,046^a$	$2,246 \pm 0,259^b$	$3,196 \pm 1,017^c$
$t_{1/2\beta}$ (saat)	$7,421 \pm 0,650^a$	$9,900 \pm 0,321^c$	$8,682 \pm 0,461^b$
MRT (saat)	$10,219 \pm 0,897^a$	$14,085 \pm 0,757^c$	$12,968 \pm 0,445^b$
$V_{d\text{alan}}$ (L/Kg)	$2,723 \pm 0,147^a$	$7,379 \pm 1,960^c$	$6,449 \pm 0,358^b$
k_{10} (saat ⁻¹)	$0,260 \pm 0,026^a$	$0,099 \pm 0,011^b$	$0,096 \pm 0,009^b$
k_{12} (saat ⁻¹)	$2,322 \pm 0,865^a$	$0,057 \pm 0,022^b$	$0,024 \pm 0,019^b$
k_{21} (saat ⁻¹)	$1,420 \pm 0,510^a$	$0,212 \pm 0,040^b$	$0,195 \pm 0,053^b$
Cl (L/saat.kg)	$0,255 \pm 0,018^a$	$0,516 \pm 0,009^b$	$0,514 \pm 0,002^b$
T_{doruk} (saat)	-	$1,857 \pm 0,243$	$1,928 \pm 0,188$
Y_{doruk} ($\mu\text{g/ml}$)	-	$2,163 \pm 0,152^a$	$2,030 \pm 0,146^{ab}$
$EAA_{t_0-\infty}$ (mg/saat/L)	$39,337 \pm 2,876^a$	$30,679 \pm 2,852^b$	$26,054 \pm 2,521^c$
F (%)	-	78,39	66,57
Y_p^0 ($\mu\text{g/ml}$)	$10,212 \pm 1,145$	-	-

^{a,b,c,d,e}. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0,05$).

k_a , emilmeli verilmelerde merkezi bölmeye birinci derece emilme hız sabitesi,

α , plazma ilaç yoğunluğu dağılıma dönemi hız sabitesi,

β , plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi,

$t_{1/2a}$, ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü,

$t_{1/2\alpha}$, α dönemi yarı ömrü,

$t_{1/2\beta}$, β dönemi yarı ömrü,

MRT, ilacın vücuttan %63,2'sinin atılması için geçen süre,

$V_{d\text{alan}}$, alana göre hesaplanan görünür dağılım hacmi,

k_{10} , ilacın merkezi bölmeden geri dönüşsüz olarak atılma hız sabitesi,

k_{12} , ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi,

k_{21} , ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi,

Cl, toplam plazma klirensi,

T_{doruk} , plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi,

Y_{doruk} , plazmada doruk ilaç yoğunluğu,

$EAA_{t_0-\infty}$, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altındaki kalan alan,

F, biyoyararlanım,

Y_p^0 , t_0 anında plazma ilaç yoğunluğu.

Tartışma ve Sonuç

Damar içi verilme: İlaç vücutta hızlı bir şekilde dağılmıştır. α değeri, Abd. El-Aziz ve ark. (1997) ile Anadon ve ark. (1995)'nin yaptığı çalışmalarda sırasıyla $7,64 \pm 0,71$ saat⁻¹ ve $9,72 \pm 0,18$ saat⁻¹ olarak bulunmuştur. $t_{1/2\alpha}$ ise Abd. El-Aziz ve ark. (1997) ile Anadon ve ark. (1995)'nin yaptığı çalışmalarda sırasıyla $0,09 \pm 0,009$ saat ve $0,07 \pm 0,01$ saat olarak bildirilmiştir. Grup 2'de $t_{1/2\alpha}$ Dİ yolla uygulamaya göre uzun ($p < 0,05$) bulunmuştur. Bu durum, ilacın Dİ verilmesini takiben vücuda hızla dağıldığını göstermektedir. İlacın vücuttan atılması da hızlı bir şekilde gerçekleşmiştir.

Vd_{alan} , Abd. El-Aziz ve ark. (1997) ($2,20 \pm 0,168$ L/kg) ile Kaya ve ark. (1996) ($2,010 \pm 0,128$ L/kg)'nin bulunduğu değere yakın; Kietzmann ve ark. (1997) (5 L/kg)'nin bulunduğu değerden küçük çıkmıştır. Bu durum, ilacın Dİ verilme durumunda dağılım hacminin geniş ve dokulara geçişinin yüksek olduğunu göstermektedir. EAA ($39,337 \pm 2,876$ mg/saat/L), Kaya ve ark. (1996) ($46,26 \pm 2,56$ mg/saat/L)'nin bulunduğu değerden küçük, Abd. El-Aziz ve ark. (1997) ($27,60 \pm 1,44$ mg/saat/L), Knoll ve ark. (1999) ($16,17$ mg/saat/L), Anadon ve ark. (1995) ($34,51 \pm 1,30$ mg/saat/L)'nin bulunduğu değerden büyüktür. Dİ verilme durumunda kursak içi yolla vermeye göre EAA'nın daha büyük olması, ilacın doğrudan Dİ uygulanması ve biyoyararlanımının tam olmasından kaynaklanmaktadır.

Kursak içi verilme: HSCAS verilmiş hayvanlarda etkili yoğunluğa ($0,5$ μ g/ml) ulaşma süresi 15 dk. iken, bu yoğunluğu sürdürme süresi 18 saatten 12 saate gerilemiştir. Bu durum ilacın HSCAS tarafından bağlanması ve emilen miktarı ile emilme oranının azalmasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Grup 2 için $t_{1/2a}$, Kaya ve ark. (1996) ($0,511 \pm 0,192$ saat)'nin bulunduğu süreden uzun, Abd. El-Aziz ve ark. (1997) ($0,77 \pm 0,04$ saat)'nin bulunduğu süreden kısa, Anadon ve ark. (1995) ($0,67 \pm 0,05$ saat)'nin bulunduğu süreye ise yakındır. k_a ve $t_{1/2a}$ değerlerindeki bu farkın kullanılan hayvanların ırkı ve yemleme koşullarından ileri geldiği sanılmaktadır. Grup 2'deki α , Dİ ile karşılaştırıldığında oldukça ($p < 0,05$) düşüktür. Bu durum, ilacın kursak içi verilmesi durumunda Dİ'ne göre daha yavaş dağıldığını göstermektedir. Yeme HSCAS katılması durumunda da $t_{1/2\alpha}$ 'da be-

lirgin ($p < 0,05$) bir uzama gözlenmektedir. Grup 3'teki β ve $t_{1/2\beta}$ değerleri, ilacın atılımının belirgin ($p < 0,05$) bir şekilde hızlandığını göstermektedir ki ortalama kalış süresindeki kısalma da bu görüşü desteklemektedir.

HSCAS kullanılan grupta Vd_{alan} 'da ve EAA'da diğer gruplara (Grup 1 ve 2) göre önemli ($p < 0,05$) bir azalma gözlenmiştir ki bu da bağlayıcı maddenin ilacın emilme oranının azaltmasıyla birlikte dağılım hacmini küçülttüğünü ve dolaşıma geçen ilaç miktarının azalttığını göstermektedir.

İlacın biyoyararlanımı HSCAS verilen grupta Grup 3'e göre %15 dolayında düşmüştür. EAA'lar Grup 1 ile karşılaştırıldığında da benzeri sonuca varılmaktadır. Grup 2'deki biyoyararlanım değeri, Knoll ve ark. (1999) (% 89,2)'nin bulunduğu değerden düşük, Abd. El-Aziz ve ark. (1997) (% 59,58 \pm 4,16), Kaya ve ark. (1996) (% 41,08 \pm 2,97), Anadon ve ark. (1995) (% 64,0 \pm 0,02)'nin bulunduğu değerden yüksek, Kietzmann ve ark. (1997) (% 80)'nin bulunduğu değere yakındır.

Sonuç olarak, kursak içi yolla uygulanması durumunda, bağlayıcı olarak yeme katılan HSCAS enrofloxasinin emilimini önemli ölçüde (%15 dolayında) engellemektedir. Bu nedenle sürü sağaltımında, enrofloxasin kullanılması gereken durumlarda yemde bağlayıcı maddenin bulunup bulunmadığının bilinmesi ve buna göre önlem alınması önemlidir.

Kaynaklar

1. ABD EL-AZIZ MI, AZIZ MA, SOLIMAN FA, AFIFY NA. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chickens. Brit Poult Sci 1997; 38: 164-168.
2. ANADON A, MARTINEZ-LARRANAGRA MR, DIAZ MJ, BRIGAS P, MARTINEZ MA, FERNANDEZ-CRUZ ML, FERNANDEZ MC, FERNANDEZ R. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. Am J. Vet Res 1995; 56: 501-506.
3. BALL P. Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. Clin and Investigative Med 1989; 12: 28-34.
4. CHUNG TK, ERDMAN JW, BAKER DH. Hydrated sodium calcium aluminosilicate: Effects on zinc, manganese, vitamin A and riboflavin utilization. Poult Sci 1990; 69: 1364-1370.
5. ELLERBROEK L. Zum mikrobiologischen nachweis der chinoloncarbonsaure derivate

- enrofloxacin, ciprofloxacin und flumequin. *Fleischwirtsch* 1991; 71: 2090-2093.
6. FİLAZİ A. Kanatlılarda bazı iki değerli iz mineralerin florokinolon grubu antibakteriyel ilaçların ağızdan biyoyararlanımı üzerine etkileri (Doktora Tezi). A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1995.
 7. KAYA S. Kemoterapötikler. İçinde: KAYA S, PİRİNÇCİ İ, BİLGİLİ A, ed. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. 2. Baskı. 2. Cilt. Ankara: Medisan Yayınevi. 267-420, 2000.
 8. KAYA S, YARSAN E. Yem ve yem hammaddelerinde küflenmenin önlenmesi ve mikotoksinlerle kirletilmiş bu tür yemlerin değerlendirilmesine yönelik uygulamalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 1995; 42: 111-122.
 9. KAYA S, BAYDAN E, BİLGİLİ A, YARSAN E, ŞEKER Y. Etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği ve manganla enrofloksasin arasında emilme yönünden etkileşme. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 1996; 43: 195-202.
 10. KAYA S, BAYDAN E, KURTDEDE A, YARSAN E, BÖRKÜ K, PEKKAYA S. Sağlıklı ve piyelonefritli köpeklerde enrofloksasinin farmakokinetiği üzerine çalışmalar. *YYÜ Vet Fak Derg* 1998; 9: 73-76.
 11. KAYA S, BAYDAN E, YARSAN E, ÖZDEMİR M, ÇELİK S. Etlik piliçlerde sulu sodyum kalsiyum alüminyum silikat'ın B- Vitamin A ve C'yi bağlama kapasitesi. *Çiftlik Derg* 2000; 196: 7-74.
 12. KIETZMANN M, KNOLL U, GLUNDER G. Pharmacokinetics of enrofloxacin in broiler chickens. *J. vet Pharmacol Therap* 1997; 20: 181-218.
 13. KNOLL U, GLUNDER G, KIETZMANN M. Comparative study of the plasma pharmacokinetics and tissue concentrations of danofloxacin and enrofloxacin in broiler chickens. *J. vet Pharmacol Therap* 1999; 22: 239-246.
 14. SHUMAKER RC PKCALC. A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabol Rev* 1986; 17: 331-348.
 15. ŞAHİN T. Mikotoksinler ve kontrol yolları (Seminer). A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2000.
 16. ŞANLI Y. Veteriner Klinik Toksikoloji, 2. Baskı. Medipres Yayınevi, Malatya, 2002.
 17. TAYLOR DR. Mycotoxin binders. *Feedstuffs* January 1999; 18: 41-45.
 18. VANCUTSEM PM, BABISH JG, SCHWARK WS. The Fluoroquinolone antimicrobials: Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet* 1990; 80: 173-186.
 19. WAGNER JG. Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Illinois: The Hamilton Pres, Inc, USA, 1979.