

Sağlıklı ve Piyelonefritisli Köpeklerde Enrofloksasinin Farmakokinetiği Üzerine Çalışmalar

Emine BAYDAN¹ Arif KURTDEDE² Sezai KAYA¹ Kazım BÖRKÜ²
Ender YARSAN¹ Selçuk PEKKAYA²

¹ Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı - ANKARA

² Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı - ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada sağlıklı ve piyelonefritli köpeklerde enrofloksasinin farmakokinetiği incelendi. Bunun için, 8-10 aylık, 16-28.5 kg ağırlıklarındaki 6 köpek, 2'si kontrol ve 4'ü deneme grubu olarak iki gruba ayrıldı; ilaç kontrol grubuna damar içi (Dİ) ve deneme grubuna (Kİ) yolla 5 mg/kg dozda tek sefer uygulandı. İlaç verilmesini takiben 0.08-36ncı saatler arasında kan örnekleri toplandı; kan serumu ayrıldı ve ilaç yoğunluğu agar-jel difüzyon metodu ile ölçüldü.

Serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi iki-bölmeli dışarıya açık modelin özelliklerini gösterdi; EAA ve k_{21} hariç, incelenen farmakokinetik parametreler yönünden aralarında önemli fark bulunduğu ortaya konuldu.

Anahtar kelimeler: Enrofloksasin, farmakokinetik, piyelonefritis, köpek.

Pharmacokinetic Studies of Enrofloxacin in Healthy Dogs and Pyelonephritis Dogs

SUMMARY

The aim of this study was to determine the pharmacokinetics of enrofloxacin after a single intravenous (IV) and intramuscular (IM) injection at a dose level of 5 mg/kg body weight (bw) in healthy dogs and dogs with pyelonephritis and to find out if there will be pharmacokinetic differences between healthy dogs and dogs with pyelonephritis. In the experiment, 8-10 month-old mongrel from both sexes and weighing 16-28.5 kg body weight, were divided into control and studying groups. Enrofloxacin was given to control group by IV injection and to studying group by IM one. Following the administration of drug, blood samples of all dogs in this trial were collected into tubes at hours from 0.08 to 36. Blood serum was separated by centrifugation and analysed by agar gell diffusion method. Serum drug concentration-time profile was characteristics of a two-compartment open model. Statistically, there were significant differences, except k_{21} and EAA, between IM and IV administration in respect to all studying parameters. Following IM administration, time to reach maximal serum drug concentration was 60 minutes and maximal serum drug concentration 1.1 ± 0.2 hours. The distribution half-lives of enrofloxacin for serum were 0.04 ± 0.02 and 0.96 ± 0.72 hours, respectively, IV and IM. The elimination ones were 3.03 ± 0.11 and 6.13 ± 0.23 hours, respectively, IV and IM. IM bioavailability was found to be 94 %. AUC was 5.00 ± 0.43 and 5.00 ± 0.43 $\mu\text{g} \cdot \text{saat}/\text{ml}$, respectively, IV and IM. $V_{d_{ss}}$ was 2.4 ± 0.92 and 3.81 ± 0.66 L/kg, respectively, IV and IM.

It is concluded that IM bioavailability of enrofloxacin was high and there were highly differences between in healthy dogs and with pyelonephritis dogs in pharmacokinetic properties, especially such as effective time, distribution of volume, clearance of drug.

Key words: Enrofloxacin, Pharmacokinetic, pyelonephritis, dog.

GİRİŞ

Enrofloksasin [1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7(4-etil-1-piperazinil)-3-kuinolin karboksilik asit] 4-kinolon türevi bir antibiyotiktir.

Başta kanatlılar ve geviş getiren hayvanlar olmak üzere, evcil ve laboratuvar hayvanlarında yaygın şekilde kullanılmaktadır (1, 2, 3, 6, 8). Enrofloksasin duyarlı bakterilerde DNA jirazin (topoizomeraz-II) etkinliğini engelleyerek etkir.

Hayvanlarda özellikle Mycoplasma türleri ve koliform bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında başarıyla kullanılır (7, 10).

İlacın Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterileri içine alan geniş bir etki spektrumunun bulunması (9), fakültatif anaerobik ve obligat anaerobik bakteriler (13) ile diğer ilaçlara dirençli bakterileri de etkilemesi, sindirim kanalı ve parenteral uygulama yerlerinden iyi emilmesi (9, 13), prostat ve eklem kesesi sıvısı da dahil vücudun tüm kesimlerine iyi nüfuz etmesi (7, 8, 9), vücutta dağılım hacminin büyük olma-

sı (2, 6) ve bakterileri hızlı öldürücü etkisinin bulunması (10) gibi önemli üstünlükleri vardır.

Enrofloksasin vücutta, kendisi gibi etkili siprofloksasin yanında, bir çoğu etkisiz olan metabolitlere çevrilir; ilacın %10-15 kadarı değişmemiş halde olmak üzere, vücudu başlıca idrar ve safrayla terk eder.

Atılma yarı-ömrü köpeklerde 4 saat dolayındadır (7). Özellikle biyotransformasyon ve atılma organlarının hastalıkları olmak üzere, çeşitli sistemik ve organ hastalıklarında ilaçların vücuttaki hareketi de değişebilmektedir.

Buna göre böbrek ve karaciğer hastalıklarında enrofloksasinin vücuttaki metabolizması ve kinetiği ile atılma kalıbının değişebileceği beklenir.

Bu düşünceden hareketle, bu çalışmada normal ve piyelonefrit oluşturulan köpeklerde enrofloksasinin farmakokinetiğinin incelenmesi ve buradan çıkacak sonuçlara göre de ilacın farmakolojik yararlılığının tartışılması amalanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Hayvanlar: Karışık ırklardan ve klinik olarak sağlıklı, özel bir beslenme programına alınmamış, 16-28.5 kg canlı ağırlıklarında 6 köpek kullanıldı. Bunların 2'si kontrol (K) ve 4'ü deney (D) grubunu oluşturdu. Traş ve antiseptisi yapılarak, ultrasonografik muayeneye hazır hale getirildikten sonra, hayvanlara premedikasyon için kas-ıçi (Kİ) yolla 2.3 mg/kg dozda ksilazin hidroklorür (Rompun inj çöz, 23.22 mg ksilazin hidroklorür/ml, Bayer) uygulandı; bundan 10 dakika sonra, 10 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar inj çöz, 50 mg ketamin hidroklorür/ml, Eczacıbaşı) verilerek hayvanlar anestezi edildiler.

Deneyel piyelonefrit oluşturulması: Deneme grubundaki hayvanların sol pelvis renalis'lerine steril katater kullanılarak ultrason (Toshiba Sal-38, Real time 4 mHz, Lineer Prob) eşliğinde ve nefropiyelosentezy yöntemiyle önce 5 ml sülfosalisilik asit (damıtık suda %0.1'lik), sonra steril yıkama sıvısı (%0.9 sodyum klörür çözeltisi) ve daha sonra da mililitresinde 1×10^8 mikroorganizma (E.coli) bulunun çözelti verildi. Kontrol grubundaki köpeklerden birine piyelosentezy ile 5 ml sülfosalisilik asit çözeltisi ve yıkama sıvısı, diğerine sadece yıkama sıvısı uygulandı. Uygulamalar yapılmadan önce (0 gün) ve yapıldıktan sonra 7nci ve 14ncü günlerde iki gruptaki köpeklerden kan ve idrar örnekleri alındı. İdrar örneklerinde fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve mikroskopik incelemeler yapıldı. Kan örneklerinde Contraves Dıgicell 3100 h, Contraves Haemacell 400 h cihazları ile alyuvar ve akyuvar sayıları ile hematokrit, ortalama korpusküler hacim ve hemogloblin değerleri ölçüldü. İki haftalık bekleme süresi sonunda deneme grubundaki hayvanlardaki hayvanlarda idrar ve kan muayenesi sonuçları dikkate alınarak akut piyelonefrit oluşurken, kontrol grubundakilerde herhangi bir hastalık halinin oluşmadığı gözlemlendi.

İlaç verilmesi: Enrofloksasin (Baytril-K inj çöz, 50 mg enrofloksasin/ml, Bayer) 5 mg/kg c.a. dozunda kontrol grubundaki hayvanlara damar-ıçi (Dİ), deneme grubundakilerde de Kİ yolla tek doz halinde uygulandı.

Kan örneklerinin alınması: İlaç uygulamasını takiben, kontrol grubundakilerden 5nci dakikadan başlamak üzere, iki gruptaki hayvanlardan 10, 20, 40, 60nci dakikalar, 2, 4, 8, 12, 18, 24 ve 36nci saatlerde 1 ml miktarda kan alındı; alınan kanlar 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar -18°C 'de saklandı.

Analitik çalışmalar: Hayvanların serumundaki enrofloksasin düzeyi disk difüzyon yöntemiyle (Ellerbroek 1991) ölçüldü; burada test mikroorganizması olarak koloni sayısı 10^8 - 10^9 /ml olacak şekilde ayarlanan E.coli (ATCC 25922), besi yeri olarak antibiyotik assay medium I (Seed agar, Himedia-M003) ve kültür ortamı olarak da Muller-Hinton broath agar (Himedia-M391) kullanıldı. Ayrılan serumlar 100 µl miktarda besi yerine ekildi ve bir gece (yaklaşık 15 saat) 37°C 'ye ayarlı etüvde tutuldu. Bu sürenin sonunda, oluşan zonlar kumpasla ölçüldü. Sonuçlar, daha önce hazırlanan standart eğri ile karşılaştırılarak µg/ml olarak değerlendirildi.

Farmakokinetik hesaplamalar: Plazmada zamana göre enrofloksasin miktarının incelenmesi ve miktarının hesaplanması 2-bölmeli dışarıya açık modele göre Wagner, G.C. (12) ile Rowland, M. ve Tozer, T.N. (11) tarafından bildirilen standart eşitlikleri esas alan bilgisayar programları ile yapıldı.

İlacın Dİ ve Kİ yolla verilmesini takiben plazma ilaç yoğunluğu 2-bölmeli dışarıya açık modele göre aşağıdaki eşitlikle tanımlandı.

$$Y = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} \quad \text{Dİ uygulama}$$

$$Y = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} - A_3 e^{-k_a t} \quad \text{Kİ uygulama}$$

Burada:

Y. t zamanda plazmadaki ilaç yoğunluğunu,

A_1, A_2 ve A_3 . Matematik katsayılarını,

α . Dağılım dönemi hız sabitesini,

β . Atılma dönemi hız sabitesini,

k_a . Emilme hız sabitesini,

t. Zamanı ifade eder.

Çalışmada aşağıdaki farmakokinetik değişkenler incelendi.

1-Matematik katsayılar (A_1, A_2, A_3).

2-Ortalama kalış süresi (MRT): Dİ verilme durumunda ($A_1/\alpha^2 + A_2/\beta^2$)x1/EAA; Kİ verilme durumunda ($A_1/\alpha^2 + A_2/\beta^2 - A_3/k_a^2$)x1/EAA

3-Plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi (α -dönemi).

4-Plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β -dönemi).

5- α -dönemi yarı-ömrü ($t_{1/2\alpha}$).

6- β -dönemi yarı-ömrü ($t_{1/2\beta}$).

7-Merkezi bölmenin hacmi (V_1).

8-Merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{12}).

9-Çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{21}).

10-Merkezi bölmeden geriye dönüşsüz olarak atılma hız sabitesi (k_{10}).

11-Klirans (Cl): Dİ verilme durumunda Doz/EAA; Kİ verilme durumunda F.Dozy/EAA.

12-Kararlı duruma göre dağılım hacmi (V_{dss}).

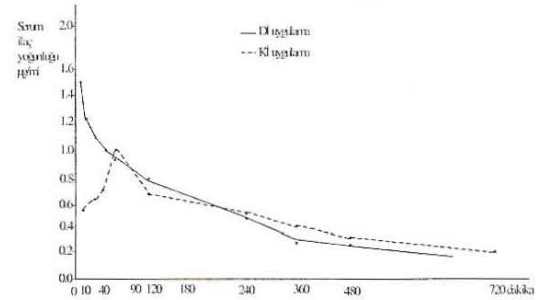
13-Doruk yoğunluk (Y_{doruk}).

14-Doruk yoğunluğa ulaşma süresi (T_{doruk}).

Farmakolojik değişkenler arasındaki önemlilik Mann-Whitney U testine göre yapıldı; $p < 0.05$ farklılık önemli olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Dİ uygulama: İlacın Dİ ve Kİ yolla verilmesini takiben belli zaman aralıklarında serumda ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi Şekil 1; ilaçla ilgili olarak hesaplanan farmakokinetik değişkenler de Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Enrofloksasinin Kİ ve Dİ yolla verilmesini takiben çizilen serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi.

İlacın Dİ yolla 5 mg/kg c.a. dozda verilmesinden sonra 5nci dakikada serumdaki ilaç yoğunluğu ortalama 1.5 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$ olarak hesaplanmıştır.

Serumdaki ilaç yoğunluğunun 4 saat süreyle 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde kaldığı belirlenmiştir.

Serumdaki ilaç yoğunluğu, ilk 10 dakikada daha hızlı olmak üzere, 40. dakikada hızla düşmüştür; bu durum ilacın

dağılım dönemi yarı-ömrünün kısa süreli olmasının ($t_{1/2\alpha} = 0.06 \pm 0.02$ saat⁻¹) bir sonucu olmuştur.

İlacın $V_{d\text{alan}}$ 2.4 ± 0.92 L/kg, $t_{1/2\beta}$ 3.030.11 saat⁻¹, $EAA_{0 \rightarrow 8 \text{ saat}}$ 5 ± 0.43 $\mu\text{g} \cdot \text{saat/ml}$, MRT $6.46 \pm 0.1.12$ saat ve Cl 22.31 ± 2.12 ml/dakika.kg olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. Kİ ve Dİ yolla 5 mg/kg dozda verilen enrofloksasinle ilgili farmakokinetik değişkenler.

Değişken	Dİ uygulama*	Kİ uygulama**
A ₁ , $\mu\text{g/ml}$	1.31 ± 0.09 (1.24-1.42) ^a	1.04 ± 0.03 (1.01-1.07) ^b
A ₂ , $\mu\text{g/ml}$	-1.32 ± 0.09 (-1.42- -1.24) ^a	-0.41 ± 0.02 (-0.43- -0.39) ^b
α , saat ⁻¹	0.01 ± 0.00 (0.003-0.008) ^a	0.03 ± 0.00 (0.03-0.032) ^b
β , saat ⁻¹	0.06 ± 0.00 (0.061-0.066) ^a	0.1 ± 0.01 (0.088-0.107) ^b
$t_{1/2\alpha}$, saat	0.04 ± 0.02 (0.021-0.062) ^a	0.96 ± 0.72 (0.504-1.785) ^b
$t_{1/2\beta}$, saat	3.03 ± 0.11 (2.912-3.114) ^a	6.13 ± 0.23 (5.916-6.377) ^b
k_{12} , saat ⁻¹	-0.48 ± 0.03 (-0.518- -0.45) ^a	-0.79 ± 0.05 (-0.831- -0.736) ^b
k_{21} , saat ⁻¹	0.05 ± 0.05 (0.003-0.09)	0.003 ± 0.00 (0.003-0.004)
k_{10} , saat ⁻¹	0.55 ± 0.03 (0.519-0.588) ^a	0.87 ± 0.03 (0.835-0.899) ^b
$EAA_{0 \rightarrow 8 \text{ saat}}$, $\mu\text{g} \cdot \text{saat/ml}$	5.00 ± 0.43 (4.566-5.423)	4.7 ± 0.22 (4.481-4.913)
MRT, saat	6.46 ± 1.12 (5.417-7.65) ^a	9.56 ± 0.23 (9.303-9.761) ^b
$V_{d\text{ss}}$, L/kg	2.4 ± 0.92 (1.39-3.2) ^a	3.81 ± 0.66 (3.387-4.578) ^b
Cl, ml/dk.kg	22.31 ± 2.12 (20.12-24.36) ^a	9.05 ± 3.21 (5.54-11.82) ^b
Y_{doruk} , $\mu\text{g/ml}$	1.5 ± 0.2 (1.3-1.7) ^a	1.1 ± 0.2 (0.9-1.3) ^b
T_{doruk} , dakika	-	60
F, %	-	94

A₁, A₂, A₃. Matematik katsayılar;

α . Plazma ila yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi;

β . Plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi;

$t_{1/2\alpha}$. α -dönemi yarı-ömrü;

$t_{1/2\beta}$. β -dönemi yarı-ömrü;

EAA . Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi altındaki alan;

MRT. İlacın vücuttan %63.2'sinin atılma süresi;

a, b. Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

*. 2 hayvan; **. 4 hayvan.

k_{12} . İlacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi;

k_{21} . İlacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi;

k_{10} . İlacın merkezi bölmeden geriye dönüşsüz şekilde atılma hız sabitesi;

$V_{d\text{ss}}$. Kararlı duruma göre dağılım hacmi;

T_{doruk} . Plazma ilaç yoğunluğunun doruk yoğunluğa ulaşma süresi;

Y_{doruk} . Plazmadaki ilaç yoğunluğunun doruk değeri.

Cl. Birim zamanda ilaaktan temizlenen plazma hacmidir.

Kİ uygulama: İlacın Kİ yolla 5 mg/kg c.a. dozda verilmesini takiben, serumda 60. dakikada 1.1 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 'lik doruk yoğunluğa ulaşılmış ve ilaç yoğunluğu 6 saat süreyle 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde kalmıştır. Özellikle 4ncü saatten sonra ilaç yoğunluğu Dİ uygulamaya göre daha yüksek düzeyde kalmıştır. İlacın $V_{d\text{ss}}$ değeri 3.81 ± 0.66 L/kg, $EAA_{0 \rightarrow 8 \text{ saat}}$ 4.7 ± 0.22 $\mu\text{g} \cdot \text{saat/ml}$, MRT 9.56 ± 0.23 saat, $t_{1/2\beta}$ 6.13 ± 0.23 saat⁻¹ ve Cl 9.05 ± 3.21 ml/dakika.kg olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Enrofloksasin Dİ yolla verildiğinde vücutta normal olarak daha hızlı dağılırken ($t_{1/2\alpha}$ Dİ yolla 0.04 ± 0.02 saat ve Kİ yolla 0.96 ± 0.72 saat), serum yarı-ömrü Kİ yolla verilme durumunda Dİ yolla verilmeye göre 2 katı ($t_{1/2\beta}$ Dİ yolla 0.03 ± 0.11 saat ve Kİ yolla 6.13 ± 0.23 saat) daha uzamıştır.

Keza, ilacın MRT'i piyelonefritli hayvanlarda kontrollere göre önemli ölçüde ($P < 0.05$) uzamış (MRT Dİ verilenlerde 6.46 ± 1.12 saat, Kİ verilenlerde 9.56 ± 0.23 saat), Cl piyelonefritlilerde ciddi biçimde ($P < 0.05$) azalmış ve dağılım hacmi aynı şekilde ($P < 0.05$) genişlemiştir.

Enrofloksasin Kİ yolla verildiğinde, uygulama yerinden genellikle iyi emilir ve 15-60 dakika içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır (7).

Bu çalışmada ilaç Kİ yolla 5 mg/kg dozda verildiğinde, 10ncu dakikada 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 'lik etkili ve 60ncü dakikada da doruk yoğunluğa (1.1 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$) çıkmıştır.

Bu bakımdan çalışmada elde edilen sonuçlar gri papağanlarda elde edilenlere (5) benzerlik göstermiştir.

Küng ve ark. (8) köpeklere enrofloksasini ağızdan 5 mg/kg dozda vererek yaptıkları çalışmada 20ncü dakikada $0.854-0.877$ $\mu\text{g/ml}$ 'lik doruk yoğunluğa ulaşımlardır.

Duyarlı bakterilerin çoğu için enrofloksasinin en küçük etkin yoğunluğu (EKEY) ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 'dir (6).

Çalışmada ilacın serum örneklerindeki yoğunluğunun 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 'nin altına inmesi Dİ verilme durumunda 4 saat ve Kİ verilme durumunda da 6 saatten uzun sürmüştür.

Küng ve ark. (8) tarafından köpeklerde yapılan çalışmada plazma ilaç yoğunluğu 4ncü saatte 0.312 ± 0.131 $\mu\text{g/ml}$ 'ye indiği ortaya konulmuştur.

Çalışmadan elde edilen bulgular, piyelonefritli köpeklerde bile etki süresinin uzamasına rağmen, belirtilen dozda ilacın günde 3-4 kez tekrarlanması gerektiğini göstermektedir.

Lineer farmakokinetik dağılım kalıbına göre dozdaki artış aynen vücuda giren madde miktarı ve etki süresine de yansıtacağı için, buradan dozun artırılması ve böylece uygulama sıklığının azaltılması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

İlacın atılma yarı-ömrü ($t_{1/2\beta}$) Dİ yolla verildiğinde 3 saat dolayında (3.03 ± 0.11 saat) ve Kİ uygulandığında 6 saatten fazla (6.13 ± 0.23 saat); ilacın Dİ yolla verilmesi durumunda elde edilen bulgu köpeklerde yapılan diğer çalışmalarla (8, 13) benzerlik göstermiştir.

Piyelonefritli köpeklerde yarı-ömrün uzamasının gelişen böbrek yetmezliği sonucu klirensin azalmasından ileri geldiği sonucuna varılmıştır.

Zira, ilaç Dİ yolla verildiğinde 22.31 ± 2.12 ml/dakika.kg olan klirens piyelonefritli köpeklerde 9.05 ± 3.21 ml/dakika.kg olarak hesaplanmıştır; bu durum klirensde önemli ($P < 0.05$) bir azalmayı göstermektedir.

Normal köpeklerde elde edilen bulgu Küng ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada elde edilenden (27.1 ± 16.2 ml/dakika.kg) biraz düşük çıkmış ama aralarında anlamlı bir farkın olmadığı anlaşılmıştır.

Klirensdeki azalma ilacın vücutta ortalama kalış süresini de uzatmıştır; şöyle ki, ilacın vücuttan %63.2'sinin atılma süresi Dİ verilme durumunda 6.46 ± 1.12 saat sürerken, Kİ verilmeye bu süre 9.56 ± 0.23 saate çıkmıştır.

İlacın V_{d_s} değeri Dİ uygulama durumunda 2.4 ± 0.92 L/kg iken, Kİ uygulamada bu 3.81 ± 0.66 L/kg'a çıkmıştır; bu yönden hem normal ve hem de piyelonefritli köpeklerde kararlı duruma göre ölçülen dağılım hacmi Küng ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada elde edilen dağılım hacminden küçük çıkmıştır; bunun sebebi anlaşılamamıştır.

Diğer yandan, kontrollere göre piyelonefritli köpeklerde dağılım hacminin yüksek çıkmasının oluşan hastalıktan dolayı vücutta sıvı-elektrolit birikmesinin dağılım hacminin genişlemesine yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmada elde edilen ve kısaca yukarıda tartışılan bulgular enrofloksasinin Dİ ve piyelonefritli köpeklere Kİ verilmesini takiben alınan kan serumu örneklerinde yapılan analizler neticesinde incelenen farmakokinetik değişkenler ilacın vücuttaki hareketinin önemli ölçüde değiştiğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1-Anadon, A. et al. (1990): Pharmacokinetic and Residue Studies of Quinolone Compounds and Olaquinox in Poultry. *Ann Res Vet*, 21: 137-144.

2-Anadon, A. Et al. (1995): Pharmacokinetics and Residues of Enrofloxacin in Chickens. *Am J Vet Res*, 56: 501-506.

3-Cabanes, A. et al. (1992): Pharmacokinetics of Enrofloxacin After Intravenous and Intramuscular Injection in Rabbit. *Am J Vet Res*, 53(11): 2090-2093.

4-Ellerbroek, L. (1991):Zum Microbiologischen Nachweis der Chinoloncarbonsäurederivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin. *Fleischwirtsch*, 71(2): 197-189.

5-Flammer, K. et al. (1991):Intramuscular and Oral Disposition of Enrofloxacin in African Grey Parrots Following Single and Multiple Doses. *J Vet Pharmacol Therap*, 14: 359-366.

6-Kaya, S. ve ark. (1996): Etlik Piliçlerde Enrofloksasinin Farmakokinetiği ve Manganla Enrofloksasin Arasında Emilme Yönünden Etkileşmeler. *A Ü Vet Fak Derg*, 43(2): 195-202.

7-Kaya, S. (1997): Antibiyotikler. 284-398. Alınmıştır: S.Kaya, İ.Pirinççi ve A.Bilgili (Editorler): Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Cilt 2. Medisan Yayınevi. Ankara.

8-Küng, K. J. et al. (1993): Pharmacokinetics of Enrofloxacin and Its Metabolite Ciprofloxacin after Intravenous and Oral Administration of Enrofloxacin in Dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, 16: 462-478.

9-Neuman, M. (1988): Clinical Pharmacokinetics of the Newer Antimicrobial 4-Quinolones. *Pharmacokinetics*, 14: 96-121.

10-Prescott, J. F. and Baggot, J. D. (1993): Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 2nd Ed. Iowa State Univ Press. Ames.

11-Rowland, M. and Tozer, T. N. (1989): Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. 2nd Ed. Lea and Febiger. London.

12-Wagner, I. G. (1975): Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. 1st Ed. Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illionis.

13-Walker, R. D. et al. (1992): Pharmacokinetic Evaluation of Enrofloxacin Administered Orally to Healthy Dogs. *Am J Vet Res*, 53(12): 2315-2319.