

## ENROFLOKSASİNİN SÜTTEN ATILMA SÜRESİ ÜZERİNE DENEYSEL ÇALIŞMA

Bünyamin Traş<sup>1</sup>

A. Levent Baş<sup>2</sup>

Halis Oğuz<sup>2</sup>

### Experimental Study on Withdraw of Enrofloxacin From Milk

**Summary:** Enrofloxacin was given to clinically healthy six holstein dairy cows at a dosage of 2,5 mg/kg of body weight by IM as only dose. Milk samples were taken from cows 24th, 48th, 72th, 96th and 120th hours after drug administration and before administration. Residues of enrofloxacin were determined in milk samples by HPLC method. Determined means concentrations of enrofloxacin in milk samples were respectively  $0.035 \pm 0.005$ ,  $0.025 \pm 0.009$ ,  $0.0054 \pm 0.003$  mcg/ml at 24th, 48th and 72th hours. Enrofloxacin was not determined in milk samples at 96th and 120th hours.

**Özet:** Sağlıklı 6 ineğe İM yolla 2.5 mg/kg dozunda enrofloksasin tek doz olarak verildi. İneklerden ilaç uygulamasından önce ve uygulamadan sonraki 24., 48., 72., 96. ve 120. saatlerde süt örnekleri alındı. Sütlerde HPLC yöntemi ile enrofloksasin düzeyleri belirlendi. Sonuçta ortalama olarak 24., 48., ve 72. saatlerde  $0.035 \pm 0.005$ ,  $0.025 \pm 0.009$ ,  $0.0054 \pm 0.003$  mcg/ml düzeylerinde enrofloksasin tespit edilirken 96. ve 120. saatlerde ilaç kalıntısı belirlenemedi.

#### Giriş

Florokinolonlar son yıllarda sağıtıma girmiş, bakterisit etkili ve geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bu grupta norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, pefloksasin, floroksasin, enrofloksasin ve danofloksasin bulunur. Enrofloksasin ve donofloksasin, veteriner pratikte kullanılan başlıca florokinolonlardır. Etki mekanizmaları, bakteri DNA jiraz enziminin bloke edilmesi esasına dayanır. Florokinolonlar ilaç uygulamasını takiben vücut sıvılarında, serebrospinal sıvıda, safrada, kemikte, prostatta, karaciğerde ve genital organlarda kısa sürede antibakteriyel konsantrasyona ulaşırlar. Plazma proteinlerine %35' den daha az oranda bağlanırlar.

Florokinolonların bazı yan etkilerinin olduğu belirtilmektedir (3, 4, 6). Genç bireylerde, kemik ve kıkırdak doku gelişiminin bozulmasına neden olduğundan bir yaşın altındaki köpek ve atlarda kullanılmaması tavsiye

edilmektedir. İnsanlarda, gastrointestinal sistem bozuklukları, kristaluri, sentral sinir sistemi bozuklukları (baş ağrısı, baş dönmesi, sedasyon, felç), eritem, ürtiker ve nörotoksik etki (konvülsiyon ve halüsinasyon) gibi yan etkileri bildirilmektedir (4, 6). Ayrıca beşeri hekimlikte 17 yaşın altındakilerde florokinolonların kullanılmaması tavsiye edilmektedir (3). Köpeklerde yüksek dozlarda irreversible katarakta ve dişi hayvanların üreme sistemleri üzerinde hasara neden olduğu belirtilmektedir (4).

Florokinolonlar yeni bir antibiyotik grubu olduğu için süt ile atımları ve insan tüketimine sunulan gıdalarda kabul edilebilir limitleri hakkında herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Tavşanlara 5 mg/kg enrofloksasinin İM yolla uygulanmasından sonra plazma enrofloksasin düzeyinin 8,3. saatte sıfırlandığı belirtilmektedir (2). Buzağılara SC yolla tek doz olarak 2.5 mg/kg dozunda enrofloksasin veren Scheer (5) 24. saatte ortalama serum enrofloksasin düzeyini 0.07 mcg/ml olarak tespit edilmiştir. Aynı araştırmacı (5) İM yolla 2.5 mg/kg dozunda enrofloksasinin domuzlarda 24. saate serum, karaciğer ve kastaki düzeylerini sırasıyla 0.03 mcg/ml, 0.05 mcg/gr ve 0.04 mcg/gr olarak bulunduğunu belirtmektedir.

#### Materyal ve Metot

Materyal olarak sağlıklı 6 adet holştayn sütçü inek kullanıldı. Enrofloksasin, hayvanlara tek doz olarak 2.5 mg/kg dozunda İM yolla verildi. Her hayvandan ilaç verilmeden önce ve ilaç uygulamasından sonraki 24., 48., 72., 96 ve 120 saatlerde süt örnekleri alındı.

**Sütlerin Ekstraksiyonu:** Enrofloksasinin sütlerden ekstraksiyonu ile ilgili yöntem bulunmadığından, Anadon ve ark. (1)'nin plazmadan norfloksasin ekstraksiyonu için uygulamış olduğu yöntem modifiye edilerek kullanıldı.

10 ml süt numunesine 3 katı oranında diklormetan ve 0.5 M Na- Fosfat buffer solüsyonundan (pH 7.5)

1. Yrd. Doç. Dr., S. Ü. Vet. Fak., Farmakoloji ve toksikoloji Anabilimdalı/Konya

2. Arş. Gör., S. Ü. Vet. Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilimdalı/Konya

1 ml ilave edilerek 2500 devirde 10 dk santrifüj edildi. Diklormetan kısmı alınarak üzerine 0.5 ml 0.03 M NaOH solüsyonu ilave edilerek tekrar 2500 devirde 10 dk santrifüj edildi. Üstteki sulu kısmın 20 mcl'si HPLC analizi için kullanıldı. Bu kısım kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

**Stok Solüsyon:** 50 mg enrofloksasin alınarak 100 ml 0.03 M NaOH solüsyonu çözdüldü. Stok solüsyondan HPLC analizi için uygun dilüat yapıldı.

**Recovery Testi:** Enrofloksasin ihtiva etmeyen 10 ml süt örneği 1 mcg/ml'lik enrofloksasin solüsyonundan 20 mcl ilave edilerek yapıldı.

#### HPLC Şartları:

Dedektör; UV dedektör,

Akış Hızı; 2ml/dk,

Dalga Boyu; 278 nm,

Kolon; CLS- ODS 18 15 cmx6 mm,

Mobil Faz; Asetonitril+0.05 M Fosfat Buffer (pH 7): (20+80),

Rekorder; 3mm/dk,

Kolon Isısı; 40°C

Absorbans; 0.08 A. U. F.

**Kimyasal Maddeler:** Asetonitril (MERCK), diklormetan (MERCK), NaOH (MERCK), KH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> (MERCK), Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> (MERCK), Enrofloksasin (BAYER).

#### Bulgular

Enrofloksasin uygulanan ineklerin sütlerinde bulunan ilaç rezidü miktarları Tablo 1'de ve atılma süreleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Analiz duyarlılık limiti 0.05 mcg/ml, yöntemin geriye kazanç yüzdesi % 82 olarak bulunmuştur.

#### Tartışma ve Sonuç

Enrofloksasinin sütle atılımı hakkında yayınlanmış bir bilgiye rastlayamadık. FAO ve WHO tarafından çeşitli ilaçlar için insan tüketimine sunulan hayvansal gıdaların rezidü limitleri belirlenmiş olmasına karşın enrofloksasin için belirli bir rezidü limiti belirtilmediği gibi hayvansal gıdaların tüketilebilirlikleri hakkında bir sınırlama henüz getirilmemiştir.

Çalışmamız sonucunda enrofloksasinin öngörülen en düşük dozda paranteral yolla kullanımı sonucu sütle atılımının 72 saat sürdüğü tespit edilmiştir. Enrofloksasinin sütteki kabul edilebilir rezidü limiti hakkında bilgi olmadığından ilgili ilacın sütçü sığırlara uygulandığında sütün kaç gün sonra insan tüketimine sunulabileceğini belirtmek bu aşamada mümkün değildir. Florokinolonlu antibiyotiklerin çok genç hayvanlarda ve insanlarda kullanılmasının doğuracağı

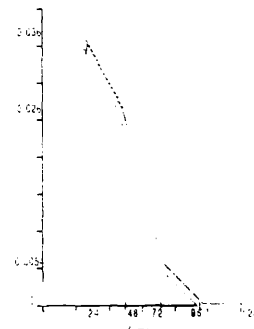
sakıncalar (3,4) gözönünde bulundurularak, enrofloksasinin gıdalarda kabul edilebilir rezidü limitinin acilen belirlenmesi gerektiği görüşündeyiz.

#### KAYNAKLAR

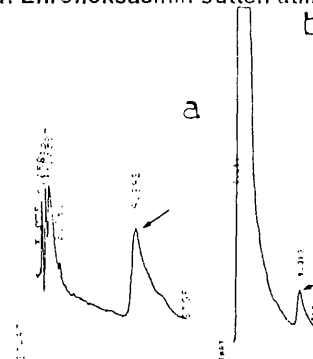
- 1-Anadon, A., Martinez-Larranaga, R., Velez, C., Velez, C., Diaz, M. J. and Bringas, P. (1992) Pharmacokinetics of norfloxacin and 1st Ndesethyl and oxo- metabolites in proiler chickens. Am. J. Vet. Res. 53, 11, 2084- 2089.
- 2-Cabanes, A., arboix, M., Garcia Anton, J. M. and Reig, F. (1992) Am, J. Vet. Res. 53, 11, 2090- 2093.
- 3-Kayaalp, S. O. (1989). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt 1, Beşinci Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara.
- 4-Orsini, J. A. and Perkons, S. (1992) The fluoroquinolones: Clinical applications in veterinary medicine. The Compendium, November, 1491- 1495.
- 5-Scheer, M. (1987) Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and paranteral administration of baytril. Veterinary Medical Review, 2, 104-109.
- 6-Şanlı, Y. ve Kaya, S. (1989) Veteriner farmakoloji ve ilaçlama sağitım seçenekleri. Feryal Matbaacılık, Ankara.

Tablo 1. Enrofloksasin verilmiş (2.5 mg/kg-İM) ineklerin süt örneklerindeki enrofloksasin düzeyleri (µg/ml)

Hayvan No	Zaman (saat)					
	0	24	48	72	96	120
1	-	0.054	0.065	0.018	-	-
2	-	0.037	0.028	-	-	-
3	-	0.028	0.013	0.0021	-	-
4	-	0.026	0.0012	0.0013	-	-
5	-	0.023	0.0013	-	-	-
6	-	0.045	0.038	0.011	-	-
x	0	0.036	0.026	0.005	0	0
±Sd	0	0.005	0.009	0.003	0	0



Şekil 1. Enrofloksasinin süttten atılma süresi.



Şekil 2. Enrofloksasin kromatogramları  
a. Standart (20 ng)  
b. Numune