

BROYLER PİLİÇLERİNDE SİTRİK ASİDİN KLORTETRASİKLINİN SİNDİRİM SİSTEMİNDEN EMİLMESİNE ETKİSİ

*The influence of citric acid on the absorption of chlortetracycline
from the alimentary tract in the Broiler chickens.*

Ahmet ACET¹
Mursayettin EKSEN²
Zafer DURGUN³

Summary : Plasma and tissues concentrations were determined by fluorimetric method, after administering the chlortetracycline orally to the Broiler chickens. It was found that the most drug residues were in the liver and kidney. It was observed that citric acid has increased the chlortetracycline absorption in the alimentary tract. The emission maxima of the chlortetracycline was 500 nm and excitation maxima was at 400 nm. The chlortetracycline residues which were determined in the plasma and tissues were observed between 0,007 - 0,046 µg/g.

Özet : Klortetrasiklin Broyler piliçlerine ağızdan verildikten sonra plazma ve doku yoğunlukları fluorimetrik metot ile tayin edildi. İlaç kalıntılarının en fazla karaciğer ve böbrekte olduğu belirlendi. Sitrik asitin, klortetrasiklinin sindirim kanalından emilimini artırdığı görüldü. Klortetrasiklinin emisyon maksiması 500 nm ve eksitasyon maksiması 400 nm'ye ayarlandı. Plazma ve dokularda belirlenen klortetrasiklin kalıntılarının 0,007 - 0,046 µg/g arasında olduğu görüldü.

Giriş

Besinlere karışan ve diğer canlılardaki birikimleri yanında, beslenme yoluyla insan ve hayvan vücuduna giren kirleticilerin nasıl ve ne ölçüde zararlı etkiler yaptığı ya bilinmemektedir ya da araştırma safhasındadır. Fakat şurası bir gerçektir ki, zararsız olarak nitelenen bir madde-

-
- (1) Yrd. Doç. Dr., S. Ü. Vet. Fak. Farm. ve İç Hast. Anabilim Dalı, Konya.
 - (2) Arş. Gör., S. Ü. Vet. Fak. Biyokimya - Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya.
 - (3) Arş. Gör., S. Ü. Vet. Fak. Biyokimya - Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya.

nin bilimsel çalışmaların ışığı altında veya ortaya çıkardığı sağlık sorunları ile insan hayatı için tehlikeli olabileceği ortaya koyulmaktadır. Özellikle artan nüfusa göre insanların besin ihtiyaçlarını karşılayabilmek amacıyla hayvanların et ve yumurta verimlerini artırmak için yemlerine ilave katkı maddeleri katılması, doğrudan doğruya toplumun sağlığına etkileyebilecek düzeylerde bu maddelerin kalıntılarının besin maddelerinde bulunabileceği bir gerçektir.

Klortetrasiklin tedaviye konulan tetrasiklin grubu antibiyotiklerin ilkidir (4). Klortetrasiklin veteriner hekimlikte enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılır. Geniş antimikrobiyal etkiye sahip olduğu halde, klortetrasiklinin terapötik etkisini gösterebilmesi için belli bir kan konsantrasyonunda bulunması gerekir. Genel olarak vücut sıvıları, dokulardaki antibiyotik konsantrasyonu ile ilacın klinik etkinliği arasında yakın bir ilişki vardır. Kümes hayvanlarının hastalıklarının tedavisinde, klortetrasiklin bu hayvanların içme suları ve yemleri içine katılır (9, 10). Klortetrasiklinin kandaki yoğunluğu, ilacın vücuttan absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımı oranına bağlıdır. Klortetrasiklin aynı zamanda kümes hayvanlarında ağırlık artışı sağlamak amacıyla yemler içine katılır (2, 4).

Hayvanların içme suları ve yemlerinde ilacın absorpsiyonunu azaltacak düzeyde Ca, Mg ve Demir gibi minerallerin mevcudiyetinde, ilacın terapötik kan yoğunluklarının elde edilmesinin güç olduğu belirlenmiştir (1).

Sitrik asitin oral olarak verilmesinin rat, kobay, köpek ve hindilerde gastrointestinal kanaldan klortetrasiklin emilmesini artırdığı gösterilmiştir (9, 10).

Greene ve ark. (6), EDTA (Etilendiamin tetraasetikasit)'yi yemlere ilave ettiklerinde serum ve tüm kan oksitetrasiklin ve klortetrasiklin yoğunluğunun arttığını belirlemişlerdir.

Bazı araştırmacılar klortetrasiklinin yalnız ve sitrik asitle oral uygulanmasına mütakiben tavuk ve hindilerdeki klortetrasiklinin serum konsantrasyonlarını tayin etmişlerdir (3, 9, 10). Araştırmacılar sitrik asit ilavesinin tek klortetrasiklin verilenlerinkinden daha fazla konsantrasyonu meydana getirdiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışma yemlerinde %2,5 Ca bulunan Broiler piliçlerine klortetrasiklin absorpsiyonu üzerine sitrik asitin etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Materyal olarak S. Ü. Veteriner Fakültesi Araştırma Çiftliğinden temin edilen 24 adet Broyler piliç kullanıldı. Numunelerde mevcut klortetrasiklin yoğunluklarının tayininde Fluorescence Spectrophotometre (HİTACHI 650 - 40, Xenon lambalı) kullanıldı. Numunelerin analizinde ise Poiger ve Schlatter (8)'in kullandıkları metod esas alındı.

Klortetrasiklinin hayvanlara verilmesi : Saf (%97 lik) klortetrasiklin 20 mg/kg distile suda çözüldükten sonra hayvanlara ağızdan yoluyla verildi. Klortetrasiklin 20 mg/kg+sitrik asit, 1+5 ve 1+8 oranlarında distile suda karıştırıldıktan sonra hayvanlara ağız yoluyla tatbik edildi.

Fluoroscen Reaktifinin hazırlanması : 200 mg sodyum barbitol 600 mg magnezyum asetat 100 ml metanolde çözülürerek hazırlandı.

Numunelerin toplanması ve işlenmesi : Kan numunesi (3 ml) klortetrasiklin ve klortetrasiklin+sitrik asit kombinasyonunun hayvanlara verilmesinden sonra, 0, 1/2, 2,5, 8, 24, 72 ve 120 saatlerde, içerisinde 10 ünite heparin bulunan santrifüj tüplerine alındı. Bu numuneler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları çıkarıldı. Doku numuneleri (karaciğer, böbrek, beyaz kas, kırmızı kas) ile polietilen torbalarda analiz işlemine kadar -15°C de bekletildi. Plazma ve dokulardaki klortetrasiklin konsantrasyonları Fluorescence Spectrophotometre ile tayin edildi.

Numunelerin okunması : Fluorescence Spectrophotometre, klortetrasiklin için emisyon maksiması 500 nm, eksitasyon maksiması 400 nm, eksitasyon siliti 5 nm ve emisyon siliti 10 nm ye ayarlandı Metanolde hazırlanan ve mikrolitresinde 5 µg klortetrasiklin bulunan standartlar Fluorescence Spectrophotometre hafızasına kaydedildikten sonra 3 ml. hacmindeki numune ekstratlarına 0,5 ml. Fluorescence reaktifi katılarak klortetrasiklin yoğunlukları okundu.

Bulgular

Klortetrasiklin 20 mg/kg. oral olarak Broyler piliçlerine verildikten sonra, plazma ve dokulardaki konsantrasyonları tesbit edildi (Tablo 1). Klortetrasiklin hayvanlara verildikten sonra analizi yapılan numunelerde plazmada 8., beyaz kasta 72., kırmızı kasta 24., karaciğerde 1/2., böbreklerde 8. saatte en yüksek konsantrasyonlarda olduğu görüldü. Bu değerlerin en düşük ve en yüksek olmak üzere plazmada 0.007 - 0.046 µg, beyaz kasta 0,020 - 0,033 µg, kırmızı kasta 0,008 - 0,027 µg, karaciğerde 0,008 - 0,021 µg ve böbrekte 0,010 - 0,030 µg miktarları arasında olduğu tesbit edildi.

Tablo 2'de görüldüğü gibi klortetrasiklin (20 mg/kg) (1) + sitrik asit (5) oranlarında piliçlere ağız yoluyla verildi. Plazma ve dokulardaki klortetrasiklin konsantrasyonları belirlendi. Bu değerlerin en düşük ve en yüksek olmak üzere, plazmada 0,006 - 0,011 µg, beyaz kasta 0,018 - 0,032 µg, kırmızı kasta 0,012 - 0,029 µg, karaciğerde 0,008 - 0,018 µg ve böbrekte 0,009 - 0,030 µg düzeylerinde olduğu görüldü.

Klortetrasiklin (2 mg/kg) (1) + Sitrik asit (8) oranlarında piliçlere ağız yoluyla verildi. Tablo 3'te görüldüğü gibi plazma ve dokulardaki klortetrasiklin konsantrasyonları belirlendi. Analizi yapılan plazma ve dokulardaki klortetrasiklin konsantrasyonlarının, en düşük ve en yüksek olmak üzere, plazmada 0,004 - 0,010 µg, beyaz kasta 0,015 - 0,028 µg, kırmızı kasta 0,013 - 0,030 µg, karaciğerde 0,008 - 0,028 µg ve böbrekte 0,010 - 0,046 µg düzeyleri arasında olduğu görüldü.

Tablo 1. Klortetrasiklin'in doku (µg/g) ve plazma (µg/ml) konsantrasyonları.

Süre (saat)	Plazma	Beyaz Kas	Kırmızı Kas	Karaciğer	Böbrek
0	0.006	0.033	0.031	0.011	0.009
1/2	0.008	0.020	0.027	0.021	0.021
1	0.007	0.032	—	0.016	0.016
2.5	0.007	0.030	—	0.012	0.019
8	0.014	0.032	0.010	0.008	0.030
24	0.006	0.031	0.026	0.010	0.010
72	0.007	0.030	0.008	0.013	0.012
120	0.010	0.025	0.020	0.009	0.011

Tablo 2. Klortetrasiklin'in (klortetrasiklin (1) + sitrik asit (5)) doku (µg/g) ve plazma (µg/ml) konsantrasyonları.

Süre (saat)	Plazma	Beyaz Kas	Kırmızı Kas	Karaciğer	Böbrek
0	0.006	0.033	0.031	0.011	0.009
1/2	0.008	0.032	0.014	0.011	0.012
1	0.009	0.025	0.015	0.008	0.030
2.5	0.008	0.018	0.024	0.013	0.010
8	0.007	0.032	0.020	0.008	0.018
24	0.011	0.023	0.012	0.011	0.020
72	0.006	0.028	0.029	0.018	0.010
120	0.006	0.021	0.021	0.012	0.009

Tablo 3. Klortetrasiklin'in (klortetrasiklin (1) + sitrik asit (8)) doku ($\mu\text{g/g}$) ve plazma ($\mu\text{g/ml}$) konsantrasyonları.

Süre (saat)	Plazma	Beyaz Kas	Kırmızı Kas	Karaciğer	Böbrek
0	0.006	0.033	0.031	0.011	0.009
1/2	0.010	0.015	0.018	0.028	0.014
1	0.009	0.024	0.015	0.012	0.013
2.5	0.008	0.016	0.013	0.008	0.026
8	0.006	0.017	0.028	0.011	0.046
24	0.008	0.023	0.026	0.013	0.013
72	0.008	0.028	0.022	0.010	0.024
120	0.004	0.021	0.030	0.016	0.010

Tartışma ve Sonuç

Bazı araştırmacılara göre (6, 9, 10) organik asitlerin iki değerli katyonları bağlayarak klortetrasiklinin sindirim kanalından emilimini artırdığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada %2,5 Ca bulunan Broyler piliçlerine klortetrasiklin (20 mg/kg), klortetrasiklin (20 mg/kg (1) + sitrik asit (5), klortetrasiklin (20 mg/kg) (1) + sitrik asit (8) kombinasyonları ağız yoluyla verildi. Özellikle Tablo 3'de görüldüğü gibi plazma ve dokularda elde edilen klortetrasiklin yoğunluklarının diğer iki kombinasyona göre daha yüksek oranlarda bulunması bu çalışmaları desteklemektedir.

Tablo 1'de görüldüğü üzere klortetrasiklin 20 mg/kg ağız yoluyla Broyler piliçlerine verildikten sonra plazma ve dokulardaki dağılımları gösterildi. Kontrol gruplarından elde edilen klortetrasiklin düzeylerine göre, ilaç kalıntılarının en düşük beyaz kas ve kırmızı kasta, en yüksek karaciğer ve böbreklerde bulunduğu belirlendi. Pindell ve arkadaşlarının (7) yapmış olduğu bir çalışmada böbreklerde yüksek düzeyde tetrasiklin bulunmasının sebebini idrar yoluyla ilacın vücuttan atılmasını göstermişlerdir. Eisner ve Wulf (5) yaptıkları bir çalışmada karaciğerde yüksek oranda klortetrasiklin bulunduğunu ve safra yolu ile atıldığını belirtmişlerdir. Elde edilen analiz sonuçlarına göre yukarıda bahsedilen araştırmacıların elde ettikleri veriler desteklenmektedir.

Özet olarak, sitrik asidin klortetrasiklinin sindirim kanalından emilimini artırdığı ve organizmadaki dağılımına göre en fazla karaciğer ve böbreklerde bulunabileceği görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Albert, A., and Rees, C. W. (1956). Avidity of the tetracyclines for the cations of metals. *Nature*, 177: 433 - 434.
2. Boot, N. H., McDonald, L. E. (1982). «Veterinary Pharmacology and Therapeutics.» 5. ed. The Iowa State University Press, Amer., Iowa.
3. Clary, B. D., Terry, R. J. and Creger, C. R. (1981). The potentiation effect of citric acid on aureomycin in turkeys. *Poultry Sci.*, 60: 1209 - 1212.
4. Eisner, H. J., Stir, F. E., Dornbush, A. C. and Oleson, J. J. (1953). The Enhancement of serum levels of Aureomycin in Experimental Animals. *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 108: 442 - 449.
5. Eisner, H. J. and Wulf, R. J. (1963). The Metabolic Fate of Chlortetracycline and some comparions with other Tetracycline. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 142: 122 - 131.
6. Greene, D. E., Rhinehart, K. E. and Stephenson, E. L. (1968). The influence of EDTA on Blood Antibiotic Levels following oral Administration of Tetracycline Compounds. *Poultry Sci.*, 47: 1500 - 1504.
7. Pindell, M. H., Cull, K. M., Doran, K. M. and Dickson, H. L. (1958) Absorption and Excretion studies on Tetracycline. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 125: 287 - 294.
8. Poiger, H. and Schlatter, C. H. (1976). Fluorimetric Determination of Tetracyclines in Biological Materials. *Analyst*. 101: 808 - 814.
9. Pollet, R. A. and Glatz, C. E. (1983). Oral Absorption of Chlortetracyclin in Turkeys: Influence of Citric Acid and *Pasteurella Multocida* Infection. *Poultry Sci.*, 63: 1110 - 1114.
10. Pollet, R. A., Glatz, C. E., Dyer, D. C. and Barnes, H. J. (1983). Pharmacokinetics of Chlortetracycline potentiation with Citric Acid in the chicken. *Am. J. Vet. Res.*, 44 (9): 1718 - 1721.