

Tavuklarda Tilmikosinin Farmakokinetiği ve Dokulardaki Düzeyleri

Oya KELEŞ, Tülay BAKIREL, Süleyman ŞENER,

İ.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Gül BAKTIR,

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Beyazıt, İstanbul - TÜRKİYE

Gürdal DAĞOĞLU,

Yüzüncü Yıl Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van - TÜRKİYE

Oktay ÖZKAN

Kafkas Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.10.2000

Özet: Tilmikosin, solunum sistemi infeksiyonlarında kullanılan uzun etkili bir makrolit antibiyotiktir. Kinetik özelliklerini ve dokulardaki düzeylerini saptamak amacıyla tavuklara (50 mg/kg/vücut ağırlığı) tek dozda oral yolla verildi. Tilmikosinin farmakokinetiği 2 kompartmanlı açık modele uygunluk gösterdi. Tilmikosin akciğer ve serumdan sırasıyla $75,74 \pm 3,67$ ve $30,18 \pm 2,38$ saat yarı ömürle yavaş bir şekilde atıldı. Akciğer dokusundaki en yüksek ilaç konsantrasyonunun seruma oranla 6,2 kat daha büyük olduğu bulundu. Akciğer ve serum konsantrasyonları oral yolla uygulamadan $4,66 \pm 2$ ve $17,78 \pm 7,51$ saat sonra en yüksek değerlere ulaştı. İlacın dokulara yüksek düzeyde dağılımının göstergesi olarak tavuklarda 1 L/kg'dan daha büyük bir dağılım hacmi bulundu. Klirens değerlerinin ise serumda $1,33 \pm 0,06$, akciğerlerde $0,11 \pm 0,004$ L/h olduğu saptandı.

Tilmikosin oral yolla uygulamadan sonra yenilebilir dokularda (karaciğer, böbrek, kalp ve kaslar) seruma oranla daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha uzun süreli bir dağılım gösterdi. En yüksek ilaç konsantrasyonları karaciğer, kalp ve kaslarda 12. saat, böbreklerde ise 8. saatte elde edildi. Doku konsantrasyonları zamana bağlı olarak yavaş bir şekilde azaldı ve 18. günde sadece karaciğer ve böbrekte rezidü saptanabildi.

Anahtar Sözcükler: Tilmikosin, tavuk, farmakokinetik, rezidü

Pharmacokinetics and Tissue Levels of Tilmicosin in Fowls

Abstract: Tilmicosin is a long-acting macrolide antibiotic used in the treatment of respiratory disease. It was administered once (50 mg/kg b.wt) to fowls via the oral route for determination of kinetic properties and tissue levels. After oral administration, tilmicosin's pharmacokinetics conformed to a two compartment open model. Tilmicosin was slowly eliminated from the serum and lung with mean half-lives of 30.18 ± 2.38 and 75.74 ± 3.67 hours, respectively. The mean maximum concentration of the drug in the lungs was found to be 6.2 times greater than that of serum. Serum and lung tilmicosin concentrations reached peak values 4.66 ± 2 and 17.78 ± 7.51 hours, respectively, after oral administration. In fowls, the apparent volume of distribution was found to be more than 1 L/kg, indicating extensive tissue distribution. The clearance values were calculated to be 1.33 ± 0.06 for serum and 0.11 ± 0.004 L/h for lung.

After oral administration, tilmicosin appeared to be retained at higher concentrations and for longer times in the edible tissue than in serum. The mean peak concentrations of tilmicosin were obtained in kidney 8 hours after dosing and in liver, heart and muscles 12 hours after dosing. Then, tissue concentrations decreased slowly over time and tilmicosin residues were only detected in the liver and kidney.

Key Words: Tilmicosin, chicken, pharmacokinetic, residue

Giriş

Tilmikosin 20-deoxo-20-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)desmycosin yapısında semisentetik makrolid bir antibiyotiktir. Desmycosinin C-20 aldehit gruplarının redüktif aminasyonu ile elde edilmiş ve bu yapısal değişim ile Gram pozitif mikroorganizmalara yönelik etki

spektrumunda genişleme ve antibakteriyel aktivitede artış sağlanmıştır (1,2,3). Böylece memeli ve kanatlı türlerini kapsayacak ölçüde geniş konakçı yelpazesine sahip olan ve bu nedenle sürekli kontrol altında tutulması gereken solunum sistemi patojen etmenlerinden Pasteurella türlerine (4) karşı kullanımının olası yararları gündeme

gelmiştir. Tilmikosinin antibakteriyel aktivitesi, diğer makrolidlere benzer olarak ribozomların 50S alt birimine bağlanarak bakteriyel protein sentezinin engellenmesinden kaynaklanmaktadır (5,6). Antibakteriyel aktivitesinin yanısıra oral yolla uygulamadan sonra hızla absorbe edilmesi, uzun bir yarı ömre sahip olması ve dokulara penetrasyon yeteneğinin yüksek olması gibi farmakokinetik özellikleri solunum sistemi infeksiyonlarının tedavisinde rasyonel kullanımına olanak sağlamaktadır (7).

Tilmikosinin güvenli kullanımı birkaç hayvan türü ile sınırlı olmasına rağmen, özellikle besi sığırlarında ve kuru dönemdeki süt sığırlarında *Pasteurella* ve *Mycoplasma* türlerinin neden olduğu solunum sistemi infeksiyonlarına (BRD) karşı uzun süreli sağaltıcı ve koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Bunun yanısıra domuzlarda *Actinobacillus pleuropneumonia* ve *Pasteurella multocida*'dan kaynaklanan ve akut, subakut ya da kronik seyir izleyen bulaşıcı pneumoniaya karşı etkenlerin enzootik yayılım gösterdiği yörelerde koruyucu amaçla 21 gün süresince yem katkı maddesi olarak kullanımı önerilmektedir (8, 9,10,11). Tavuklarda ise solunum sistemi patojenlerine karşı *in vitro* ve *in vivo* etkinliği ile ilgili araştırmalar yapılmış; *Pasteurella* spp., *Mycoplasma* spp. ve *Ornithobacterium rhinotracheale* için minimum inhibitör konsantrasyonun (MIK) <6,25 µg/ml olduğu bulunmuş ve *Pasteurella multocida* için MIK değerinin 4 kat fazlasının bakterisit etkiye yol açtığı saptanmıştır. *In vivo* incelemelerde 1 günlük civcivlerin deneysel *Pasteurella* infeksiyonlarına karşı tilmikosin 0,53 gr/lt düzeyinde içme suları ile verilmesinin infekte gruba göre yaşama oranını önemli düzeyde yükselttiği ve *Pasteurella* infeksiyonlarına karşı üstün bir koruma sağladığı bildirilmiştir (1,2). Benzer şekilde *Mycoplasma gallisepticum* ile yapılan deneysel infeksiyonlarda da tilmikosinin, mortalite ve lezyonların görülme oranındaki düşüşün yanısıra canlı ağırlık kazancında da önemli düzeyde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (7,12).

Çalışmamızda tilmikosinin, kanatlılarda solunum sistemi infeksiyonlarının sağaltımında kullanılabilmesi için farmakokinetik bilgilerin gerekliliği gözönüne alınarak oral yolla uygulanmasını takiben serum ve akciğer dokusundaki kinetiği incelendi. Ayrıca bu kullanım şekliyle, insan gıdası olarak tüketilen dokulardaki dağılımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek rezidü düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Deney hayvanları

Araştırmamızda 1 yaşında ve $1,840 \pm 0,15$ kg ağırlığında 162 adet, son 1 ay süresince antibiyotik uygulaması yapılmamış Leghorn ırkı yumurta tavuğu kullanıldı. Adaptasyonu sağlamak amacıyla 1 hafta süresince su ve yem ad libitum verilerek kafeslerde tutuldu. Bu süre içinde herhangi bir hastalık bulgunun olup olmadığına özen gösterildi. Tavuklara ilacın uygulanmasından 12 saat önce ve 6 saat sonrasını kapsayan süre içinde yem verilmedi. Deney hayvanlarından 9 tanesi serumdaki tilmikosin konsantrasyonlarını saptamak, diğerleri ise dokulardaki düzeyleri incelemek amacıyla kullanıldı.

İlaç uygulaması

Tilmikosin solüsyonu (Micotil, 300 mg/ml) serum fizyolojik ile 2,5 mg/ml'ye sulandırıldı ve elde edilen dilue solusyondaki etken madde düzeyi, referans standarta göre yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ile doğrulandı (13).

Tilmikosin tüm hayvanlara 50 mg/kg dozda oral yolla verildi. Uygulama, ince bir plastik boruya bağlanan enjektör yardımıyla yapıldı ve ilaç doğrudan kursak içine verildi.

Kan ve doku örnekleri

Tilmikosinin serumdaki konsantrasyonlarını saptamak amacıyla ilacın verilmesinden sonraki 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12, 24. saatler ve 2, 3, 4, 5, 6, 10, 14, 18. günlerde kanat altı venasından kan örnekleri alınarak serumlar elde edildi. Dokulardaki konsantrasyonları belirlemek için de yukarıda belirtilen zamanlarda 9'ar adet tavuğa, sodyum pentobarbital IV yolla verilerek ötanazi yapıldı ve doku örnekleri (akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve kas) alındı. Serum ve doku örnekleri analiz yapılmaya kadar -20°C de saklandı.

Tilmikosin analizleri

Tilmikosinin serum ve doku konsantrasyonları UV dedektörlü HPLC ile saptandı. Serum (2) ve dokular (10) belirtilen yöntemlere göre ekstrakte edildikten sonra elde edilen ekstraktın 20 µl'si aşağıdaki koşullarda HPLC'ye uygulandı (13).

HPLC'nin çalışma koşulları:

Detektör : UV, 287 nm

Analitik kolon :C₁₈ Inertsil, 5 µm partikül çapı, 250 x 4,6mm

Mobil faz : 0,1 M Amonyum format (pH 5, trifloroasetik asit)-asetonitril-metanol, (60 +30+10)

Akış hızı : 1,2 ml/dk

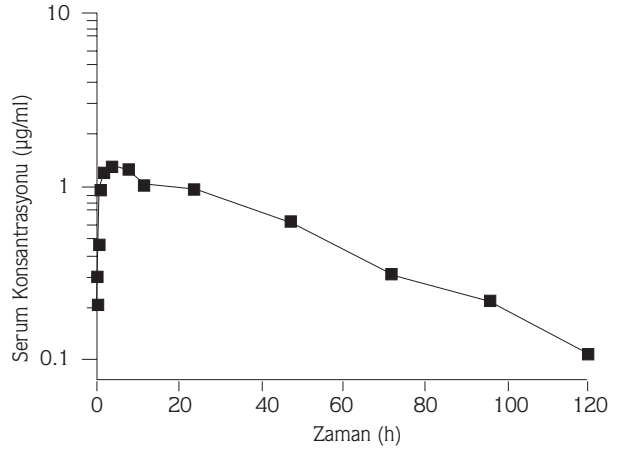
Tilmikosinin saptama limiti serum ve dokularda 0.06 ppb, dokulardaki geri kazanma oranı % 76, serumda ise % 80 olarak bulundu.

Farmakokinetik analiz

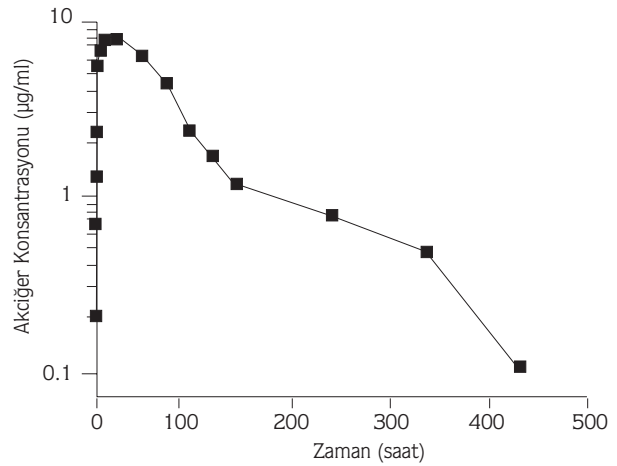
Aşağıdaki farmakokinetik parametreler standart non-kompartmanlı veri analizi teknikleri ile (14) bireysel olarak saptandı: eliminasyon hız sabiti (k_e), yarı ömür ($t_{1/2}$), serum-konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan (AUC_{0-8}), klirens (Cl), sanal dağılım hacmi (V_d). Serumdaki maksimum tilmikosin konsantrasyonları (C_{max}) ile bu konsantrasyonlara erişilen süre (t_{max}) doğrudan doğruya herbir deney hayvanına ait serum konsantrasyon-zaman eğrilerinden okundu. Tüm farmakokinetik parametreler, bireysel hesaplamaların ortalaması ($\bar{X} \pm SD$) şeklinde verildi.

Bulgular

Tilmikosinin tavuklara 50 mg/kg dozda oral yolla verilmesinden sonra serumdaki konsantrasyonların 120. saate kadar, akciğerlerde ise tüm inceleme süresince saptama limitlerinin üzerinde bulunduğu ve 30. dakikadan itibaren akciğerlerdeki konsantrasyonların seruma oranla daha yüksek olduğu belirlendi. Serum ve akciğerlerde elde edilen ilaç konsantrasyonlarının logaritması zamanın bir fonksiyonu olarak gösterildi (Şekil 1, 2). Elde edilen serum konsantrasyonları-zaman eğrilerinin iki değişik bölümden oluştuğu, diğer bir deyişle tilmikosin kinetiğinin iki kompartmanlı açık modele uygun olduğu görüldü. Serum eğrilerinin ortalama olarak ilk 12. saate kadar olan kısımları absorpsiyon ve dağılım prosesini, 12-120. saatler arasındaki terminal ve lineer kısımlar ise dağılım sonrası dengelenme ve eliminasyon prosesini ifade etmektedir. Akciğer konsantrasyon-zaman eğrilerinde de benzer bir durum saptanmakla beraber dağılım sonrası dengelenme ve eliminasyon prosesinin daha geç, ortalama olarak 144. saatte başladığı görüldü. İki kompartmanlı açık kinetik modele uygunluk sebebiyle ilacın gerek serum gerekse akciğerlerdeki eliminasyon parametrelerinin (k_e ve $t_{1/2}$) hesaplanmasında eğrilerin



Şekil 1. Tilmikosinin oral yolla (50 mg/kg) uygulanmasından sonra tavuklardaki ortalama serum konsantrasyonu (ort ± st. sapma).



Şekil 2. Tilmikosinin oral yolla (50 mg/kg) uygulanmasından sonra tavuklardaki ortalama akciğer konsantrasyonu (ort ± st. sapma).

terminal kısımlarına ait tilmikosin düzeyleri kullanıldı. Kinetik parametre değerleri incelendiğinde (Tablo 1) en yüksek konsantrasyon serumda $1,28 \pm 0,04$ µg/ml ($\bar{X} \pm SD$), akciğerlerde ise $7,96 \pm 0,30$ µg/g olarak bulundu. Bu değerlere serumda ilacın verilmesinden $4,66 \pm 2$ saat sonra, akciğerlerde ise $17,78 \pm 7,51$ saat sonra ulaşıldı. Bunu takiben ilacın akciğerlerde $75,74 \pm 3,67$ saat, serumda ise $30,18 \pm 2,38$ saatlik bir yarı ömür ile azaldığı ve akciğerlerdeki eliminasyonun seruma oranla daha yavaş olduğu bulundu. Trapezoid kuraldan yararlanarak akciğer dokusu için elde edilen konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanın (AUC_{0-8}) seruma göre 11,9 kat daha büyük olduğu saptandı. Tilmikosin klirensinin serum ve akciğerler için sırasıyla

Tablo 1. Tilmikosinin tavuklara 50 mg/kg dozda oral yolla verilmesinden sonra serum ve akciğer dokusundaki farmakokinetik parametreleri.

Farmakokinetik Parametreler	Ortalama \pm St. Sapma (n=9)	
	Serum	Akciğer
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1,28 \pm 0,04	7,96 \pm 0,30
t_{max} (h)	4,66 \pm 2,00	17,78 \pm 7,51
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml h}$)	67,96 \pm 1,56	835 \pm 21,91
k_e (h^{-1})	0,02 \pm 0,002	0,01 \pm 0,0004
$t_{1/2}$ (h)	30,18 \pm 2,38	75,74 \pm 3,67
Cl (L/h)	1,33 \pm 0,06	0,11 \pm 0,004
$V_{d_{area}}$ (L)	58,15 \pm 4,98	12,19 \pm 0,78

1,33 \pm 0,06 ve 0,11 \pm 0,004 L/h, dağılım hacminin ise 58,15 \pm 4,98 ve 12,19 \pm 0,78 L olduğu saptandı. Bu değerler kg vücut ağırlığına göre düzeltildiğinde (normalize edildiğinde) tilmikosinin serumdaki klirensi 0,74 \pm 0,02 L/h/kg, akciğerlerde 0,06 \pm 0,002 L/h/kg; dağılım hacmi ise serumda 32,02 \pm 2,35 L/kg, akciğerlerdeki 6,54 \pm 0,29 L/kg olarak bulundu.

Tilmikosinin insan gıdası olarak tüketilen dokularda seruma oranla daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha uzun süreli bir dağılım gösterdiği bulundu (Tablo 2). Oral yolla uygulandıktan 15 dakika sonra karaciğer, böbrek ve kalpte, 30 dakika sonra da kaslarda saptanabilir düzeylerde bulundu ve karaciğerdeki konsantrasyonu 0,44 \pm 0,06, böbreklerde 0,21 \pm 0,02, kalpte 0,32 \pm 0,05 ve kasta 0,24 \pm 0,02 ppm olarak belirlendi. İnceleme süresince en yüksek konsantrasyonlara karaciğerde (5,34 \pm 0,27 ppm), kalpte (4,21 \pm 0,32 ppm) ve kaslarda (3,21 \pm 0,27 ppm) 12. saatte, böbrekte ise (5,17 \pm 0,38 ppm) 8. saatte ulaşıldı ve tüm dokular arasında en yüksek ilaç konsantrasyonuna karaciğerde rastlandı. Tilmikosin, 14. günden sonra kalp ve kaslarda saptanamamasına karşın karaciğer ve böbreklerde 18. günde sırasıyla 0,24 \pm 0,05 ppm ve 0,23 \pm 0,04 ppm olarak bulundu.

Tartışma

Tilmikosin, solunum sistemi infeksiyonlarının etyolojisinde rol oynayan patojen etmenlere karşı

Tablo 2. Tilmikosinin oral yolla uygulanmasından sonra tavuklardaki ortalama serum ve doku konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$, $\mu\text{g/g} \pm \text{SD}$).

Zaman (saat)	Ortalama \pm St. Sapma (n=9)					
	Serum	Akciğer	Karaciğer	Böbrek	Kalp	Kas
0,25	0,21 \pm 0,02	0,21 \pm 0,02	0,44 \pm 0,06	0,21 \pm 0,02	0,32 \pm 0,05	-
0,5	0,30 \pm 0,02	0,71 \pm 0,02	0,93 \pm 0,08	0,45 \pm 0,05	0,51 \pm 0,02	0,24 \pm 0,02
0,75	0,45 \pm 0,02	1,31 \pm 0,04	0,71 \pm 0,12	0,73 \pm 0,08	0,73 \pm 0,09	0,52 \pm 0,06
1	0,96 \pm 0,02	2,29 \pm 0,27	2,23 \pm 0,02	1,41 \pm 0,12	1,44 \pm 0,11	0,93 \pm 0,10
2	1,16 \pm 0,06	5,60 \pm 0,38	2,35 \pm 0,20	1,82 \pm 0,16	2,32 \pm 0,16	2,14 \pm 0,18
4	1,25 \pm 0,07	6,75 \pm 0,35	5,06 \pm 0,31	2,44 \pm 0,20	3,26 \pm 0,21	2,41 \pm 0,21
8	1,22 \pm 0,05	7,93 \pm 0,32	4,92 \pm 0,13	5,17 \pm 0,38	4,13 \pm 0,23	2,82 \pm 0,19
12	0,99 \pm 0,03	7,64 \pm 0,40	5,34 \pm 0,27	4,74 \pm 0,27	4,21 \pm 0,32	3,21 \pm 0,27
24	0,92 \pm 0,04	7,92 \pm 0,25	3,23 \pm 0,16	4,63 \pm 0,16	3,27 \pm 0,17	3,11 \pm 0,16
48	0,61 \pm 0,03	6,41 \pm 0,31	2,76 \pm 0,12	2,46 \pm 0,21	2,41 \pm 0,13	2,33 \pm 0,20
72	0,30 \pm 0,02	4,41 \pm 0,34	1,80 \pm 0,11	1,71 \pm 0,14	1,24 \pm 0,21	1,70 \pm 0,11
96	0,21 \pm 0,02	2,37 \pm 0,17	1,23 \pm 0,13	1,34 \pm 0,12	0,81 \pm 0,09	1,52 \pm 0,08
120	0,10 \pm 0,02	1,70 \pm 0,08	0,91 \pm 0,06	0,92 \pm 0,15	0,73 \pm 0,07	1,21 \pm 0,09
144	-	1,20 \pm 0,03	0,74 \pm 0,08	0,73 \pm 0,19	0,54 \pm 0,03	1,74 \pm 0,06
240	-	0,79 \pm 0,03	0,52 \pm 0,09	0,51 \pm 0,09	0,42 \pm 0,01	1,52 \pm 0,01
336	-	0,49 \pm 0,03	0,31 \pm 0,07	0,46 \pm 0,06	0,11 \pm 0,01	1,32 \pm 0,03
432	-	0,11 \pm 0,03	0,24 \pm 0,05	0,23 \pm 0,04	-	-

antibakteriyel aktivitesinin yanısıra uzun süreli etkisi ile de hayvanlarda ilaç uygulamasına bağlı stres koşullarını azaltarak hastalığın iyileşmesini sağlayan ve pratik kullanımı ile seçkinleşen bir bileşiktir. Tilmikosinin farmakokinetik özelliklerini incelemek amacıyla tavuklara 50 mg/kg'lık tek bir dozu oral yolla verildi. Bu doz, civcivlerde *Pasteurella* infeksiyonlarının kontrol altına alınmasında etkinliği saptanan ve içme suları ile verilen 0,53 g/L'lık sağıtım dozu (1, 2) esas alınarak belirlendi. Tilmikosinin oral yolla uygulanması sırasında, toksisitesinin karakteristik özelliği olan kalp-damar sistemi ile ilgili bir bulguya rastlanmadı. Buna karşın diğer hayvan türlerinde parenteral yolla kullanımına bağlı toksik etkilerin varlığı (8,15) gözönüne alınarak tavuklardaki biyoyararlanımı incelenmedi.

Tavuklarda tilmikosinin organizmada birikiminin iki kompartmanlı açık sisteme uygunluğu bazı dokularda ilacın yüksek düzeylerde dağıldığının ilk göstergesi olarak kabul edilmektedir. Farmakokinetik parametreler incelendiğinde de dağılım hacminin büyük olduğunun (32,02 ± 2,35 L/kg) belirlenmesi ilacın kana oranla dokularda daha yoğun bir dağılım gösterdiğini ve dolayısıyla yüksek düzeylerde birikim eğiliminde olduğunu ortaya koyar. Bu durum, oral yolla uygulamadan sonra serum ve akciğer konsantrasyonları arasında önemli bir farklılık bulunması yanında akciğerdeki en yüksek konsantrasyonun (C_{max}) seruma oranla 6,2 kat fazla oluşunu gösteren akciğer kinetiği bulguları ile doğrulanmaktadır. Benzer şekilde ratlara tilmikosin verilmesiyle sağlıklı hayvanlarda akciğer/serum oranı 86/1 iken deneysel akciğer infeksiyonu yapılan grupta bu oran 178/1 gibi daha yüksek bir değere ulaşmıştır (16). Tilmikosinin tavuk akciğerlerinde hücresel düzeyde birikimini incelemeye yönelik bir çalışmada, ilacın özellikle makrofajlarda biriktiği ve ekstraselüler sıvıya göre hücre tipine bağlı olmak üzere 32-138 kez daha fazla yoğunlaştığı belirlenmiştir (17). Bu durumda tilmikosin, akciğer infeksiyonlarında tercih edilen bir antibiyotik niteliği kazanmaktadır. Kanatlılarda tilmikosinin farmakokinetiği ile ilgili araştırma bulunmadığından verilerimiz memeli türleri ile kıyaslanmıştır. Koyun, siğir ve keçilere tilmikosinin 10 mg/kg dozda SC yolla uygulanması ile büyük dağılım hacmi saptanmıştır. Tilmikosinin serumdaki en yüksek konsantrasyonları bulgularımıza benzer olarak koyunlarda 0,822, siğirlerde 0,873 ve keçilerde 1,56 µg/ml, bu konsantrasyonlara ulaşılması için geçen süre

hayvan türüne göre sırasıyla 3,9, 0,5 ve 6,39 saat bulunmuştur. Tilmikosinin serumdaki yarı ömrünün ise siğirlerde 29 saat, keçilerde 29,3 saat ve koyunlarda 33 saat olduğu bildirilmektedir (8,11). Bu değerler, tavuklarda tilmikosinin serumdaki yarı ömrüne (30,18 ± 2,38 h) benzerlik göstermesine rağmen araştırmamızda elde edilen akciğer dokusundaki yarı ömrünün seruma oranla 2,5 kat daha uzun olduğu saptandı. İlacın yarı ömrünün uzun oluşu ilacın dokularda birikiminin fazla, atılımının ise yavaş oluşu ile bağlantılıdır. Tavuklardaki tilmikosin klirensinin (1,33 L/h) koyun ve siğirlere (34 ve 264 L/h) oranla oldukça yavaş olduğu belirlenmiş, ancak vücut ağırlığına göre normalize edilmiş değerler gözönüne alındığında bu farkın önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (tavuk, koyun ve siğirlerde sırasıyla 0,74, 0,52 ve 0,60 L/h/kg) (8). Tilmikosinin dağılım hacminin büyük, klirensinin ise küçük oluşu ilacın önemli bir kısmının safra yoluyla atılması ve atılım sırasında enterohepatik dolaşıma girerek uzun süre organizmada kalabilmeleri ile açıklanabilir. Makrolit grubu bir bileşik olan josamisin 18 mg/kg'lık bir dozu tavuklara oral yolla verilerek kinetiği incelenmiş; dokulara oranla kanda daha yüksek bir dağılım hacmi ve daha kısa bir yarı ömür saptanmıştır (18). Araştırmamızda tilmikosinle elde edilen bulgular makrolit grubu antibiyotikler için karakteristik özellikte olmasına karşın josamisinle farklı sonuçlar bulunması, bu bileşiğin lipitlerde eriyebilme özelliği veya iyonizasyon derecesine bağlı olabilir. Tavuklar diğer hayvan türlerine göre fizyolojik ve morfolojik yönden farklı yapıda olmasına rağmen elde edilen bulgular ruminantlardaki farmakokinetik değişkenlere benzerlik göstermiştir. Bu durum ilacın önemli düzeylerde metabolize edilememesi ve büyük bir kısmının değişmeden atılmasından kaynaklanabilir (8). Elde edilen bulgular tilmikosinin uygulandıktan kısa bir süre sonra akciğerlerde yüksek konsantrasyonlara ulaştığını ve yavaş bir şekilde atıldığını göstermektedir.

Tilmikosinin farmakokinetik özellikleri dokulardaki rezidülerinin uzun süreli kalıcılığını göstermektedir. Tilmikosinin en yüksek konsantrasyonlarına, yenilebilir dokulardan karaciğer, kalp ve kaslarda ilacın uygulanmasından 12 saat sonra, böbreklerde ise 8 saat sonra ulaşılmış ve 18. günde sadece karaciğer ve böbreklerde 0,2 ppm rezidü saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada siğirlere tilmikosinin 10 mg /kg'lık tek bir dozu SC yolla verilerek karaciğer, böbrek, kas/yağ ve kaslardaki rezidüleri incelenmiş; karaciğerin diğer

dokulara oranla en yüksek düzeyde rezidü içerdiği ve bu yüksek düzeylerin tilmikosin için belirlenen güvenli konsantrasyonlara düşmesi için uzun süre gerektiği saptanmış ve bu nedenle karaciğer, tolerans düzeyinin belirlenmesinde hedef organ seçilmiştir. Sığırlarda karaciğer için tolerans düzeyinin 7,5 ppm; güvenli konsantrasyonlarının ise karaciğerde 9,6 ppm, böbrekte 14,4 ppm ve kaslarda 4,8 ppm olduğu bildirilmekte ve bu değerlere ulaşmak için kesim öncesi bekleme süresi 28 gün olarak önerilmektedir (5,19). Araştırmamızda ise en yüksek rezidü düzeyleri karaciğerde bulunmuş ve 18. günde de rezidülerin varlığı saptanmıştır. Tilmikosinin etkisiz düzeyi (NOEL) olan 4 mg/kg/gün, güven faktörü ile birarada değerlendirildiğinde kabul edilebilir günlük alım

40 µg/kg/gün olarak bulunmuştur. Buna rağmen 1996 yılında yapılan son düzenlemeler ile antibiyotik rezidüleri için en yüksek kabul edilebilir günlük alım 25 µg/kg/gün ile sınırlandırılmıştır. Tavukların doku ve organları için tüketim faktörü (Et:1, karaciğer:3 ve böbrek:5) (5) gözönüne alınarak tilmikosinin güvenli konsantrasyonlarını tavuk eti için 3 ppm, karaciğer için 9,09 ppm ve böbrek için 15,15 ppm olarak bulabiliriz.

Bu bulgular doğrultusunda, tavuklarda tilmikosinin kullanımının uzun bir bekleme süresi gerektirdiği ve bu nedenle terapötik amaçla kullanımı sırasında rezidü sorununa yol açabileceği gözönüne alınarak dikkatli olarak uygulanması önerilebilir.

Kaynaklar

1. Debono, M., Willard, K.E., Kirst, H.A., Wind, J.A., Crouse, G.D., Tao, E.V., Vicenzi, J.T., Counter, F.T., Ott, J.L., Ose, E.E., Omura, S.: Synthesis and antimicrobial evaluation of 20-deoxo-20-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl) desmicosin (tilmicosin, EL-870) and related cyclic amino derivatives. *J. Antibiot.* 1989; 42, (8): 1253-1267.
2. Kirst, H.A., Ose, E.E., Toth, J.E., Willard, K.E., Debono, M., Felty-Duckworth, A.M., and Pekarek R.S.: *In vitro* and *In vivo* evaluation of C-20 and C-23-modified derivatives of tylosin against veterinary pathogens. *J. Antibiot.* 1988; 41, (7): 938-948.
3. Ose, E.E.: *In vitro* antibacterial properties of EL-870, a new semi-synthetic macrolide antibiotic. *J. Antibiot.* 1987; 40, (2): 190-194
4. Gustafson, C.R., Cooper, G.L., Charlton, B.R., Bickford, A.A.: *Pasteurella multocida* infection involving cranial air spaces in white leghorn chickens. *Avian Dis.* 1998; 42: 413-417.
5. Kaya, S.: Besinlerdeki ilaç kalıntıları ve denetimi. Alınmıştır: Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, ed. Kaya, S., Piriñçi, İ., Bilgili, A. 605-622. 2.Cilt, 1. Baskı. Medisan Yayınevi (Seri No:28), Ankara, Türkiye, 1997
6. Şanlı, Y.: Veteriner klinik farmakoloji ve ilaçla sağaltım ilkeleri. Medisan yayınevi. Ankara, 1999.
7. Jordan, F.T.W., Horrocks, B.K.: The minimum inhibitory concentration of tilmicosin and tylosin for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* and a comparison of their efficacy in the control of *Mycoplasma gallisepticum* infection in broiler chicks. *Avian Dis.* 1996; 40: 326-334.
8. Modric, S., Webb, A.I., Derendorf, H.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tilmicosin in sheep and cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1998; 21, (6): 444-452.
9. Moore, G.M., Basson, R.P., Tonkinson, L.V.: Clinical field trials with tilmicosin phosphate in feed for the control of naturally acquired pneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumonia* and *Pasteurella multocida* in swine. *Am. J. Vet. Res.* 1996 57, (2): 224-227.
10. Moore, G.M., Mowrey, D.H., Tonkinson, L.V., Lechtenberg, K.F., Schneider, J.H.: Efficacy dose determination study of tilmicosin phosphate in feed for control of pneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumonia* in swine. *Am. J. Vet Res.* 1996 57, (2): 220-223.
11. Ramadan, A.: Pharmacokinetics of tilmicosin in serum and milk of goats. *Res.Vet. Sci.* (1997); 62: 48-50.
12. Shryock, T.R., Klink, P.R., Readhour, R.S., Tonkinson, L.V.: Effect of bentonite incorporated in a feed ration with tilmicosin in the prevention of induced *Mycoplasma gallisepticum* airsacculitis in broiler chickens. *Avian Dis.* 1994; 38: 501-505.
13. Chan, W., Gerhardt, G.C., Salisbury, C.D.C.: Determination of tylosin and tilmicosin residues in animal tissues by reversed - phase liquid chromatography. *J. Assoc. off Ana. Chem. Int.* 1994; 77, (2): 331-334.
14. Gibaldi, M., Perrier, D.: Multicompartmant models. In: *Pharmacokinetics*, eds. Marcel, D. New York, 1982.
15. Sharon, G.M., Douglas, W., Merril, J.K., Olson, M.E., Chan, S.C., Pap, K.M.: Use of tilmicosin for treatment of pasteurellosis in rabbits. *Am. J. Vet Res.* 1996; 57, (8): 1180-1184.
16. Modric, S., Webb, A.I., Davidson, M.: Effect of respiratory tract disease on pharmacokinetics of tilmicosin in rats. *Lab. Anim. Sci.* 1999; 49, (3): 248-253.
17. Scoreaux, B., Shryock, T.R.: Intracellular accumulation, subcellular distribution, and efflux of tilmicosin in chicken phagocytes. *Poult. Sci.* 1998; 77, (10): 1510-1521.
18. El-sayed, M.G., Abd El-Aziz, M.I., Abd El-Azem, A.M.: Pharmacokinetics and tissue residues of josamycin in fowls. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1992; 99, (3): 113-116.
19. Anon.: Tilmicosin. Summary Report (2). EMEA / MRL / 390 / 98 - FINAL., 1998.