

## Bazı Antimikrobiyel İlaçların Plazma ve Lenf Sıvısındaki Farmakokinetik Profillerinin Karşılaştırılması\*

Muammer ELMAS, Bünyamin TRAŞ

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.11.1998

**Özet:** Bu çalışmada, bazı antimikrobiyel ilaçların dokuya geçiş oranlarını belirlemek için, plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonları ile bazı farmakokinetik parametreler karşılaştırıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 32-37 kg arasında değişen, 18-24 aylık, 18 adet koyun (Türk Merinosu x Hampshire melezi) kullanıldı. Lenf örnekleri toplamak amacıyla, hayvanların *Nl. cervicalis superficialis sinister*'in efferent damarına kalıcı katater yerleştirildi. Bütün ilaçlar, tavsiye edilen dozlarda (Kloramfenikol 30 mg/kg, Enrofloksasin 2.5 mg/kg, Sülfadoksin-trimetoprim kombinasyonu 16 mg/kg) Kl yolla uygulandıktan sonraki 2., 4., 8., 12., 16. ve 24. saatlerde eşzamanlı olarak kan ve lenf örnekleri toplandı. İlaçların bu sıvılardaki konsantrasyonları HPLC ile belirlendi.

Enrofloksasinin lenfteki konsantrasyonlarının tüm örnekleme zamanlarında plazmadan yüksek olduğu ( $p < 0.01$ ), sülfadoksinin ise her iki sıvıdaki seyirleri arasında istatistiksel bir farkın bulunmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ). Kloramfenikol plazma düzeyinin, sadece ilaç uygulamasını takibeden 2. saatte lenften daha yüksek ( $p < 0.05$ ), trimetoprimin ise 2. saatte lenfte ( $p < 0.02$ ), 4. saatte plazmada daha yüksek ( $p < 0.002$ ) olduğu, diğer örnekleme zamanlarında ise, benzer bir seyir izledikleri gözlemlendi.

Kloramfenikol, enrofloksasin, sülfadoksin ve trimetoprimin dokuya geçiş oranlarının göstergesi olarak kabul edilen  $EAA_{(total)}/plazma EAA_{(total)}$  oranları sırasıyla 0.97, 1.37, 0.96 ve 0.86 olarak belirlendi. Enrofloksasinin her iki sıvıdaki  $EAA_{(total)}$  değerleri arasındaki fark önemli bulunurken ( $p < 0.003$ ), diğer ilaçların bu değerleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). İlaçların plazma eliminasyon yarılanma ömürleri ( $t_{1/2\beta}$ ) yine sırasıyla 2.47, 3.35, 3.94 ve 2.39 saat, lenfteki yarılanma ömürleri ( $t_{1/2\beta}$ ) ise 2.30, 3.73, 4.01 ve 2.85 saat olarak belirlendi. Her ilacın kendi parametreleri arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan önemli bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Enrofloksasin ve sülfadoksin-trimetoprim kombinasyonunun tavsiye edilen doz ve sıklıkta kullanıldığında, perifer dokulara hızlı ve yeterli miktarlarda ulaştıkları; kloramfenikolün ise belirtilen dozda hızlı bir şekilde dokuya geçtiği fakat, klinikte öngörülen doz rejiminin dokularda etkili konsantrasyonu sağlamak için yetersiz olduğu, görüşlerine varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Kloramfenikol, Enrofloksasin, Trimetoprim, Lenf sıvısı, Farmakokinetik profil

### Comparasion of Pharmacokinetic Profiles of Some Antimicrobial Agents in Plasma and Lymph Fluids

**Abstract:** Some pharmacokinetic parameters and concentrations of four antimicrobial agents in plasma and lymph fluids were compared for determination of penetration into peripheral tissues.

Eighteen healthy, adult sheep (Turk Merino x Hampshire cross, 18-24 month, weighing 32-37 kg) were used. For collection of lymph samples, the efferent vessel of *Nl. cervicalis superficialis sinister* was cannulated with a polyethylene catheter. All antimicrobial agents were administered intramuscularly at single recommended doses (Chloramphenicol 30 mg/kg b.wt., Enrofloxacin 2.5 mg/kg b. wt., Sulphadoxine-trimethoprim 16 mg/kg b.wt.). Subsequently, blood and lymph samples were concurrently obtained at 2, 4, 8, 12, 16 and 24 hr postinjection. Concentrations of these agents in all samples were analysed by HPLC.

Concentrations of enrofloxacin in lymph fluids at all sampling times were found to be higher than plasma ( $p < 0.01$ ), but concentrations of sulphadoxine in plasma and lymph fluids at all sampling times were not found to be statistically different ( $p > 0.05$ ). The level of chloramphenicol in plasma was found to be higher than lymph fluid only at 2 hr ( $p < 0.05$ ). Concentration of trimethoprim in lymph fluids was found to be higher than plasma at 2 hr ( $p < 0.02$ ), but the level of lymph fluid was found to be lower than plasma at 4 hr after IM administration ( $p < 0.002$ ). However, levels of chloramphenicol and trimetoprim in plasma and lymph fluids were found to be similar at other sampling times.

Ratios of lymph  $AUC_{(total)}$  /  $AUC_{(total)}$  of chloramphenicol, enrofloxacin, sulphadoxine and trimethoprim were found to be 0.97, 1.37, 0.96 and 0.86, respectively. While differences between lymph  $AUC_{(total)}$  and plasma  $AUC_{(total)}$  of enrofloxacin were found to be

\* Aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir

statistically significant ( $p < 0.003$ ), the  $AUC_{(total)}$  of other drugs in plasma and lymph fluids were found not to be significant ( $p > 0.05$ ). While terminal elimination half-lives ( $t_{1/2\beta}$ ) of agents in plasma were found to be 2.47, 3.35, 3.94 and 2.39, the same parameters of agents in lymph fluids were found to be 2.30, 3.73, 4.01 and 2.85, respectively. There were no significant differences between these parameters of all agents ( $p > 0.05$ ).

The results show that when enrofloxacin, sulphadoxine and trimethoprim were used at recommended doses and intervals, these drugs penetrated peripheral tissues quickly and at sufficient concentrations, and chloramphenicol also penetrated quickly into peripheral tissue, but this dosages regimen was inadequate to supply effective concentrations in tissues.

**Key Words:** Chloramphenicol, enrofloxacin, sulfadoxin, trimethoprim, lymph fluids, pharmacokinetic profiles.

## Giriş

Vücutta enfeksiyonların şekillendiği noktalar, doku aralıkları ve hücrelerdir. Bu nedenle, antimikrobiyel ilaçların etkilerini meydana getirebilmeleri için dokuya EKEY (En Küçük Engelleyici Yoğunluk) veya EKÖY (En Küçük Öldürücü Yoğunluk)'larının üzerinde geçmeleri gerekmektedir. İlaçların doz rejimi, bu değerlerin kanda yeterli süre korunabilmesi esasına göre belirlenmektedir. Oysa antimikrobiyel ilaçların tüm vücut sıvılarına dağılımı eşit şekilde olmamaktadır. Başarılı bir antimikrobiyel tedavi için, çeşitli yollarla uygulanan antibakteriyel ilaçların sistemik dolaşımdan enfeksiyon bölgelerine hangi oranda yansıtıldıklarının bilinmesi gereklidir.

Lenf sistemi, özellikle bazı makromoleküllü ilaçların emilip dolaşıma katılmasında önemli bir yere sahiptir. Bununla beraber ilaçların dağıldığı damar dışı kompartmanlardan biri de hücrelerarası sıvıdır. Bu bölüme de ilaçların etkin şekli olan serbest kısmı geçer. Aynı zamanda bu sıvı, lenfin kaynağını da teşkil ettiğinden her iki sıvının bileşimleri birbirine çok benzemektedir (1-4). Yakın geçmişte ve günümüzde, bu benzerlikten faydalanılarak, lenfteki ilaç düzeyinin doku sıvısındaki ilaç konsantrasyonunu yansıtabileceği kabul edilmiş ve konu ile ilgili tıp (5-11), veteriner (12, 13) ve eczacılık (14-17) sahasında araştırmalar gerçekleştirilmiştir.

Sunulan çalışmada, kan ve lenf sıvısındaki dağılımları incelenen antimikrobiyel ajanlar (kloramfenikol, enrofloksasin ve sulfadoksin-trimetoprim kombinasyonu), veteriner pratikte sıkça kullanılan (kloramfenikol hariç), geniş spektrumlu ilaçlardır. Bu çalışma ile, belirtilen antimikrobiyel ilaçların, veteriner pratiğe yönelik olarak dokuya geçiş oranlarını spesifik olarak belirlemek için, plazma ve lenf sıvısındaki düzeylerinin karşılaştırılması olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metot

Çalışmada, Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Koyunculuk Ünitesi'nde bulunan ağırlıkları 32-37 kg arasında değişen, 18-24 aylık, 18 adet koyun (Türk Merinosu x Hampshire melezi) kullanıldı. Hayvanlar, herhangi bir ilaç uygulamasını önlemek

amacıyla, çalışmaya başlamadan 10 gün önce özel bölmelere alındı. Hayvanlar deneme boyunca sabit rasyonla beslendi.

*Nl. cervicalis superficialis sinister*'in efferent damarına kalıcı kateter yerleştirilmesi: Bu çalışmada kalıcı kateter yerleştirilen *Nl. cervicalis superficialis sinister*'in efferent damarı; drenaj sahasında yer alan, boyunun ve 10. kosta aralığı kadar toraks bölgesinin yan ve üst duvarlarının kasları ile derisinin ve pektoral bölgenin birkaç yüzeysel lenfatik kanalının lenfini toplayıp, sol tarafta direkt olarak *V. jugularis*'e açılmaktadır (18).

Bu işlem, diğer lenf alma yöntemlerinin (19, 20) sadece kateter yerleştirme tekniklerinden faydalanılarak gerçekleştirildi. Buna göre, kateter yerleştirilecek hayvana önce 0.5 ml xylazine (Rompin®, Bayer) KI yolla uygulanarak premedikasyon işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra 22 mg/kg dozunda KI yolla uygulanan ketamin (Ketalar®, Parke Davis) ile dissosiyatif anestezi gerçekleştirildi. Dışarıdan palpasyonla hissedilen *Nl. cervicalis superficialis*'in 4-5 cm önünden ve jugular oluğun 3-4 cm üzerinde, oluğa paralel olarak deriye, 2-3 cm uzunluğunda ensizyon yapıldı ve küt diseksiyonla, daha önceden lenf yumrusuna direkt dilue evans mavisini (1:5, evans mavisini: %0.9 serum fizyolojik) enjeksiyonu ile görünebilir hale getirilen, efferent lenf damarına ulaşıldı. Etrafındaki bağ dokusundan ayrılan elastik yapıdaki lenf damarına, enjeksiyon iğnesi kılavuzluğunda girilerek, polietilen kateter, lenf akış yönüne ters istikamette 2-3 cm itilerek yerleştirildi. Daha sonra etraftaki bağ dokusu ile beraber, içinde kateter bulunan lenf damarı ve kateterin damar dışındaki bölümüne krome katgut ile düğümler atılarak, kateter tespit edildi. Ensizyon hattının alt tarafındaki deride kateterin geçebileceği kadar bir delik açılarak buradan hem kateterin dışarı alınması, hemde bölgede oluşabilecek eksudatın dışarı akması sağlandı.

İlaç uygulamaları: Altışarlı üç gruba ayrılan ve kateter yerleştirilen hayvanlara, operasyonlardan üç gün sonra; 1. grupta yer alanlara 30 mg/kg dozunda KI yolla kloramfenikol, 2. grupta yer alanlara 2.5 mg/kg KI yolla enrofloksasin, 3. grupta yer alanlara ise, 16 mg/kg (sulfadoksine göre) dozunda KI yolla sulfadoksin ve trimetoprim kombinasyonu, uygulandı.

Kan ve lenf örneklerinin toplanması: Hayvanlardan, ilaç uygulamalarını takibeden 2., 4., 8., 12., 16. ve 24. saatlerde eş zamanlı olarak, *V. jugularis*'ten damar içi kateterlerle 5 ml kan ve *NI. cervicalis superficialis*'in efferent damarına yerleştirilen kalıcı kateter yardımıyla 2-3 ml lenf, steril EDTA'lı vakumlu tüpler içerisine alındı. Toplanan kan ve lenf örnekleri hemen 2500 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek, sıvı kısımları saklama tüplerine aktarıldı ve -20°C'de saklandı.

İlaçların plazma ve lenf konsantrasyonlarının belirlenmesi: Tüm ilaçların lenften ekstraksiyonunda da, ilaçların kan plazmasından ekstraksiyonu için kullanılan metotlardan faydalandı. Kloramfenikol ekstraksiyonu için Sanders ve ark (21), enrofloksasin için Anadon ve ark (22), sülfadoksin ve trimetoprim ekstraksiyonu için de Ascalone (23) tarafından bildirilen yöntemler esas alındı.

Ekstraksiyon işlemlerinden sonra, ilaçların her iki sıvıdaki düzeyleri HPLC yardımı ile belirlendi.

Farmakokinetik hesaplamalar: İlaçların hepsinin "iki kompartmanlı dışarıya açık model" e uygunluk gösterdiği belirlendikten sonra, eliminasyon yarılanma ömürleri ( $t_{1/2\beta}$ ) ve eğrinin altındaki alan ( $EAA_{total}$ ) değerleri

bilgisayar programı (PKCALC, 1987) ile hesaplandı. Pik konsantrasyon ( $C_{max}$ ) ve bu konsantrasyonlara ulaşma zamanları ( $T_{max}$ ) çizilen zaman-konsantrasyon grafiklerine bakılarak belirlendi. İlaçların lenfe ve dokuya geçiş oranının belirlenmesinde Lenf EAA/ plazma EAA oranı kriter olarak kullanıldı (24).

İstatistiksel analiz: İlaçların parenteral uygulamayı takibeden örnekleme zamanlarındaki plazma ve lenf konsantrasyonları ile farmakokinetik hesaplamalar sonucu elde edilen eliminasyon yarılanma ömürleri ve eğrinin altında kalan alan değerlerine, her ilacın kendi içinde, Minitab Release 9.2 (1993) yardımıyla "iki yönlü t testi" uygulanarak önem kontrolü yapıldı.

## Bulgular

Kloramfenikolün, plazma ve lenfteki pik konsantrasyonlarına aynı zamanda ulaştığı, fakat plazma pik konsantrasyonunun lenfe göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). İlacın, 12. saatte plazma ve lenften tamamen kaybolduğu belirlendi (Tablo 1). Kloramfenikolün lenfe geçiş oranı, 0.97 olarak tespit edildi (Tablo 5).

Saatler	Plazma konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Lenf konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Önemlilik
2	8.665 $\pm$ 0.288	7.830 $\pm$ 0.221	$p < 0.05$
4	5.107 $\pm$ 0.091	5.557 $\pm$ 0.178	$p > 0.05$
8	1.508 $\pm$ 0.079	1.305 $\pm$ 0.079	$p > 0.05$
12	0	0	

Tablo 1. Kloramfenikolün plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması (n=6)

Saatler	Plazma konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Lenf konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Önemlilik
2	0.511 $\pm$ 0.0078	0.551 $\pm$ 0.0073	$p > 0.05$
4	0.401 $\pm$ 0.0034	0.658 $\pm$ 0.0034	$p < 0.03$
8	0.183 $\pm$ 0.0030	0.270 $\pm$ 0.0021	$p < 0.01$
12	0.061 $\pm$ 0.0030	0.095 $\pm$ 0.0034	$p < 0.0001$
16	İz	İz	
24	0	İz	

Tablo 2. Enrofloksasin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması (n=6)

Saatler	Plazma konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Lenf konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Önemlilik
2	21.320 $\pm$ 0.359	22.068 $\pm$ 0.344	$p > 0.05$
4	16.361 $\pm$ 0.660	14.780 $\pm$ 1.051	$p > 0.05$
8	4.799 $\pm$ 0.367	5.158 $\pm$ 0.173	$p > 0.05$
12	2.773 $\pm$ 0.177	2.979 $\pm$ 0.260	$p > 0.005$
16	1.660 $\pm$ 0.087	1.743 $\pm$ 0.121	$p > 0.05$
18	0.574 $\pm$ 0.038	0.661 $\pm$ 0.035	$p > 0.05$

Tablo 3. Sülfadoksinin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması (n=6)

Enrofloksasinin parenteral uygulamayı takibeden 2. saat haricindeki tüm örnekleme zamanlarında, lenfteki konsantrasyonlarının plazmaya göre yüksek olduğu ( $p<0.01$ , Tablo 2); ayrıca, ilacın denemenin 24. saatinde plazmadan tamamen kaybolmasına rağmen, lenfte varlığını koruduğu belirlendi (Tablo 5). İlacın dokuya geçiş oranı 1.37 olarak hesaplandı.

Sulfadoksin, uygulamayı takibeden tüm örnekleme

zamanlarındaki plazma ve lenf konsantrasyonlarının benzer olduğu ve 24. saatte her iki sıvıda varlığını koruduğu tespit edildi (Tablo 3). Trimetoprimin lenfteki seyri ise, özellikle uygulamayı izleyen 2. ve 4. saatlerde plazmadan istatistiksel olarak farklı olduğu ( $p<0.02$ ) gözlemlendi (Tablo 4). Bunlara paralel olarak sülfadoksinin lenf EAA(total)/plazma EAA(total) oranı 0.96, trimetoprimin ise 0.86 olarak belirlendi (Tablo 5).

Saatler	Plazma konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Lenf konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Önemlilik
2	2.899 $\pm$ 0.130	3.475 $\pm$ 0.150	$p<0.02$
4	3.134 $\pm$ 0.249	1.696 $\pm$ 0.100	$p<0.002$
8	0.401 $\pm$ 0.077	0.641 $\pm$ 0.114	$p>0.05$
12	0.259 $\pm$ 0.055	0.350 $\pm$ 0.081	$p>0.05$
16	0	İz	

Tablo 4. Trimetoprimin plazma ve lenf sıvısındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması (n=6)

İlaçlar	Parametreler	Lenf	Plazma	Önemlilik	Lenf EAA/ Plazma EAA
Kloramfenikol	EAA <sub>(total)</sub> (mcg.saatt/ml)	38.249 $\pm$ 1.292	39.419 $\pm$ 0.918	$p>0.05$	0.97
	t 1/2 $\beta$ (saat)	2.295 $\pm$ 0.265	2.474 $\pm$ 0.138	$p>0.05$	
Enrofloksasin	EAA <sub>(total)</sub> (mcg.saatt/ml)	4.721 $\pm$ 0.171	3.443 $\pm$ 0.235	$p<0.003$	1.37
	t 1/2 $\beta$ (saat)	3.733 $\pm$ 0.180	3.347 $\pm$ 0.239	$p>0.05$	
Sulfadoksin	EAA(total) (mcg.saatt/ml)	132.271 $\pm$ 8.738	137.946 $\pm$ 5.317	$p>0.05$	0.96
	t 1/2 $\beta$ (saat)	4.010 $\pm$ 0.151	3.940 $\pm$ 0.153	$p>0.05$	
Trimetoprim	EAA <sub>(total)</sub> (mcg.saatt/ml)	16.805 $\pm$ 1.481	19.457 $\pm$ 1.202	$p>0.05$	0.86
	t 1/2 $\beta$ (saat)	2.848 $\pm$ 0.272	2.389 $\pm$ 0.208	$p>0.05$	

Tablo 5. İlaçların EAA<sub>(total)</sub> değerleri ve eliminasyon yarılanma ömürleri (t 1/2 $\beta$ )'nin karşılaştırılması ve lenf EAA<sub>(total)</sub>/plazma EAA<sub>(total)</sub> oranları (n=6)

## Tartışma

İlaçların doku konsantrasyonlarını belirlemek üzere bir çok yöntem geliştirilmiştir. Oldukça yaygın olarak kullanılan doku homojenatları yöntemi, dokudan direkt numune alınarak gerçekleştirildiğinden ve doku sıvısı yanında diğer kontaminantları da içerdiğinden, çeşitli zorlukları olan ve hata payı yüksek olan bir yöntemdir (10, 13, 24-26). TCF (tissue cage fluid: doku kafesi sıvısı) metodunda ise, fizyolojik şartlara uygun olamayacak kadar geniş bir boşluk meydana geldiği ve yerleştirilen inert maddenin etrafında kan damarları ve kollajenlerin yer aldığı ilave bir hat oluştuğu için, ilaçların bu sıvıya geçişi gecikmektedir (10, 24, 26). Bunların dışında deri kabarcıkları (skin blisters), deri altına filtre kağıdı veya pamuk ipliği yerleştirme ve fonksiyonel organlardaki salgıları toplama gibi yöntemlerde, antimikrobiyel ilaçların doku konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılmış, fakat tüm bu yöntemlerden farklı sonuçlar elde edilmiştir (8, 10, 24).

Buna karşılık lenf sıvısı, direne ettiği bölgenin doku sıvısı ile aynı özellikleri göstermesi ve sahip olduğu çok yaygın küçük lenf damarları ağı sayesinde, özellikle manüplasyonu zor olan dokulardaki ilaç konsantrasyonlarını, lenf sıvısının diğer tüm tekniklerden daha iyi yansıttığı, birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (8, 10, 13, 14, 24, 27).

Kloramfenikolün plazmadaki seyri (Tablo 1), aynı dozda (30 mg/kg) ilaç uygulaması yapılan diğer çalışmalarda belirlenen plazma seyirleri, pik konsantrasyon zamanları ve elde edilen pik konsantrasyonları (8-13  $\mu\text{g/ml}$ ) ile uyum içerisindedir (28-31). İlacın, belirtilen lenf damarının direne ettiği bölgelerdeki dokulara geçiş oranını belirlemede kullanılan lenf EAA/plazma EAA oranının yaklaşık "1" çıkması (Tablo 5), ilacın dokuya geçişinin en az plazmadaki seviyelerine eşit ve yeterli olduğunun bir göstergesidir. Nouws ve Ziv (32), ruminantlarda kimyasal ve mikrobiyolojik olarak yapılan ölçümler sonucunda, serum konsantrasyonu/doku konsantrasyonu oranının hemen hemen 1'e yakın

olduğunu bildirmektedirler. Koyunlarda yapılan bir çalışmada (31) ise, kloramfenikolün 30 mg/kg dozunda KI yolla uygulamasını takiben 4. ve 10. saatlerde toplanan kas örneklerindeki aktif madde miktarının, plazma ile aynı seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, kloramfenikolün lenfteki eliminasyon yarılanma ömrünün plazmadakine benzer şekilde (2.2. saat) bulunması, ilacın dokularda akümüle olmayıp, perifer dokulara geçtiği hızda sistemik dolaşıma geri döndüğü görüşünü (31) desteklemektedir. Bu çalışmada, kloramfenikolün 30 mg/kg dozunda KI yolla verilmesini takibeden 4.-8. saatler arasında plazma ve lenfteki seviyelerinin, diğer çalışmalarda (28, 29, 31) da olduğu gibi EKEY'un altına düşmesi başarılı bir antibakteriyel tedavi için, kloramfenikolün en az 50 mg/kg dozunda ve daha sık aralıklarla uygulanması gereğini yansıtmaktadır.

Tablo 2'de görüldüğü gibi enrofloksasinin, tüm örneklem zamanlarında, lenfteki konsantrasyonunun plazmadakinden daha yüksek ( $p < 0.01$ ) ve lenf EAA/plazma EAA oranında 1.37 olarak belirlenmesi, enrofloksasinin vücudun tüm doku ve organlarına dağılma oranının çok yüksek olduğu görüşüyle (33-35) tam bir uyum içindedir. Çeşitli hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda (36, 37), ilacın çoğu dokuya seruma göre oldukça yüksek, deri, yağ doku ve beyin dokusuna ise serumdaki ile aynı düzeylerde geçtiği bildirilmektedir. Lateral karın derilerinin altına silikon tüpler yerleştirilen köpekler üzerinde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada (38) da, ilacın dokuya geçişinin göstergesi olarak değerlendirmeye alınan TCF EAA/serum EAA oranının, üç farklı dozda da 0.85-0.9 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, ilacın lenfteki eliminasyon yarılanma ömrünün plazma değerine benzer bulunması (Tablo 5), ilacın dokularda alıkonulmadığı ve dokulara geçiş hızıyla sistemik dolaşıma geri dönüş hızının birbirine yakın olması (39) ile ilişkili olabilir. Bu ve diğer çalışmalarda, enrofloksasinin dokulara her zaman serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlarda ulaştığının tespit edilmesi, enfeksiyonların başlıca geliştiği yerler olan doku ve organlarda EKEY'un sağlanıp sağlanamayacağı endişesini de iyice azaltmaktadır.

Bu çalışmada sülfadoksinin uygulamayı izleyen tüm örneklem zamanlarındaki plazma ve lenf konsantrasyonlarının birbirlerine çok yakın olması, sülfadoksinin dokulara daima plazmadan daha düşük miktarlarda geçtiğini öne süren çalışmaların (40-42) sonuçlarıyla farklılık arz etmektedir. Bu durum, belirtilen çalışmalarda, farmakokinetiği değiştirebilen faktörler arasında yer alan, ilacın uygulama yolu (DI) ve dozunun farklı olması yanında, doku homojenatları yönteminin bir dezavantajı olarak örneklemenin genellikle tek bir defa

(3. saat) yapılmasından dolayı, yöntemin tüm zamanlardaki ilaç dağılımını lenf kadar yansıtamaması ve değerlendirilen dokuların (bu çalışmada, lenf damarının direne ettiği bölgedeki kas ve deri) farklı olması ile ilişkili olabilir (13).

Trimetopriminin tüm örneklem zamanları gözönüne alındığında, lenfe geçiş oranının (0.86) yeterli fakat, konu ile ilgili yapılan diğer çalışmada (40-42) incelenen dokularda elde edilen seviyeler kadar yüksek olmadığı gözlemlendi (Tablo 4). Bu durum, belirtilen çalışmalarda alınan doku örneklerinin farklı olması, yine sülfadoksinde olduğu gibi veriliş yolu ve dozunun değişik olması ve örneklemenin sadece bir defa yapılması ile ilişkili olabilir (13). Kullanılan metot açısından bu çalışma ile benzerlik gösteren ve insanlarda sülfadiazin-trimetoprim kombinasyonunun bacak lenfine geçiş oranlarının belirlendiği bir çalışmada (8), trimetoprimin lenf EAA/plazma EAA oranı ise daha düşük (0.57) bulunmasına rağmen, tedavi için yeterli olduğu belirtilmektedir.

Bu araştırmada, sülfadoksinin eliminasyon yarılanma ömrü, insan ve diğer tüm hayvan türlerindeki çok düşük (4 saat) bulundu. Trimetoprimin yarılanma ömrünün (2.3 saat) ise, sığır ve keçiler (40-42) için bildirilen zamana (1 saat) göre biraz fazla bulunurken, diğer bir ruminant türü olan bufalo buzağlarında elde edilen 4 saatlik süreden (44) düşük bulundu. Bu kombinasyonun farmakokinetiği üzerinde yapılan çalışmalarda (40-43, 45), her iki ilacında hayvanlardaki yarılanma ömrünün insanlardakine göre çok düşük olmasının, başta keçiler ve diğer ruminantlar olmak üzere tüm türlerde, bu ilaçların metabolize edilme hızlarının ve eliminasyon oranlarının fazla olmasına; özellikle trimetoprimin insanların böbreklerinden geri emilmesine karşılık hayvanlarda bu durumun geçerli olmamasına bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Kombinasyondaki ilaçların dokuya geçiş oranları yeterli olduğundan, ilaçların 16 mg/kg dozda KI uygulama sonucu, dokuda çoğu bakteri için yeterli konsantrasyonlarda bulunabilecekleri kanaatine varıldı.

Sonuç olarak,

- Enrofloksasinin lenfte plazmaya göre daha geç fakat daha yüksek bir pik konsantrasyonda ulaşırken, trimetoprimin plazmaya göre daha hızlı ve daha yüksek düzeylerde lenfe geçtiği,

- Sülfadoksin ve kloramfenikolün kan ve lenfteki seyirleri arasında farklılık görülmezken, trimetoprim ve özellikle enrofloksasinin her iki sıvıdaki seyirlerinin farklı olduğu,

● Denenen tüm ilaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinin, kendi içlerinde birbirinden farklılık arz etmemesinin, hiçbir ilacın bu dokularda birikme eğiliminde olmadığına bir göstergesi olduğu,

● *NI. cervicalis superficialis sinister*'in direne ettiği bölgedeki dokulara, denenenler arasında enrofloksasinin en iyi geçen ilaç olmasının yanında diğer üç ilacında, enfeksiyon etkenlerine karşı etkili olabilecek düzeylerde dokuya geçtikleri,

● Canlılarda ulaşılması güç organ ve dokularda, potansiyel bir enfeksiyon sahası durumunda olan hücrelerarası boşluktaki ilaç konsantrasyonunu, kendisini toplayıp sistemik dolaşıma götüren lenfte izlemenin, güvenilir ve doğru bir yöntem olduğu,

● Antibakteriyel ilaçların doz rejimlerinin, doku (lenf) konsantrasyonlarının da göz önünde tutularak belirlenmesinin, bakteriyel hastalıkların tedavi başarısını artıracığı, sonuçlarına varıldı.

## Kaynaklar

1. Szabo, G., Magyar, Z., Posch E.: The relationship between tissue fluid and lymph. *Lymphology*. 1976; 9, 145-149.
2. Szabo, G., Magyar, Z.: The relationship between tissue fluid and lymph. II. Enzymes in tissue fluid and lymph. *Lymphology*. 1978; 11, 101-105.
3. Nicolaysen, G.: Protein concentration in lymph. *Lymphology*. 1978; 11, 143-146.
4. Guyton, AC.: *Vücut Sıvıları ve böbrekler, Tıbbi Fizyoloji II "Textbook of Medical Physiology"*. Ed. A.C. Guyton. 7. Baskı., s: 521-529, Nobel Tib Kitabevi, İstanbul. 1986.
5. Bergan, T., Engeset, A., Olszewski, W., Solberg, R.: Pharmacokinetics of bacampicillin and bacmecillinam in plasma and peripheral lymph. *Lymphology*. 1979; 12, 85-94.
6. Bergan, T., Engeset, A., Olszewski, W., Josefsson, K., Lersen, N.: Penetration of erythromycin into human peripheral lymph. *J. Antimicrob. Chemother.* 1982; 10, 319-324.
7. Bergan, T., Engeset, A., Olszewski, W.: Pharmacokinetics of oral co-trimazine and penetration of its components sulphadiazine and trimethoprim into peripheral lymph. *Chemotherapy*. 1986; 32, 209-211.
8. Bergan, T., Engeset, A., Olszewski, W., Ostby N., Solberg, R.: Extravascular penetration of highly protein-bound flucloxacillin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1986; 30, (5): 729-732.
9. Bergan, T., Jorgensen, NP., Olszewski, W., Zhang, Y.: Azithromycin pharmacokinetics and penetration to lymph. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 83, 15-21.
10. Cohen, SH., Hoeprich, PD., Demling, R., Gunther, R., Merry, JM., Franti, CE. et al.: Entry of four cephalosporins into ovine lung. *J. Infect. Dis.* 1984; 149, (2): 264-270.
11. May, DG., Stratton, CW., Denney, WD., Watts, FL., Bernard, GR., Branch, RA.: Vancomycin entry into lung lymph in sheep. *Antimicrob. Agents. Ch.* 1987; 31, 1689-91.
12. Farnklin, A., Horn of Rantzien, M., Obel, V., Östensson, K., Aström, G.: Concentrations of penicillin, streptomycin and spiramycin in bovine udder tissues liquid. *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47, (4): 804-807.
13. Traş, B., Elmas, M., Yazar, E., Baş, A.L., Keskin, E., Daşcı, Z.: Concentrations of sulfadoxin and trimethoprim in plasma, lymph fluids and some tissues 24 h after intramuscular administration to Angora Goats. *Vet. Quart.* 1998; 62 (2): 62-64.
14. Lamka, J., Jindrova, L., Rudisar, L., Gallova, S., Kvetina, J.: The pharmacokinetics of intravenously administered diazepam in the rat influenced by composition of the lymph. *Physiologia Bohemoslovaca.* 1989; 38, 259-266.
15. Lamka, J., Jindrova, L., Rudisar, L., Kohoutek, P., Gallova, S., Kvetina, J.: The pharmacokinetics of intradodenally administered diazepam in the rat as influenced by composition of the central lymph. *Physiologia Bohemoslovaca.* 1989; 38, 441-448.
16. Lamka, J., Krejcova, V., Vondrackova, Z., Gallov, S., Kvetina, J.: Distribution of subcutaneously administered inulin between blood and peripheral lymph in the rabbit. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; 43, 177-179.
17. Lamka, J., Rudisar, L.: On pharmacokinetic evolution of model drugs into rat central lymph. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1992; 44, 33-40.
18. Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E.: Lymph vessel system, lymph nodes of the goat and sheep. In "The Anatomy of the Domestic Animals". Vol. 3, 407. Verlag Paul Parey Berlin Germany. 1981.
19. Engeset, A., Hager, B., Hesheim, A., Kolbenstedt, A.: Studies on human peripheral lymph I. sampling method. *Lymphology*. 1973; 6, 1-5.
20. Staub, NC., Bland, RD., Brigham, KL., Demling, R., Erdman II, AJ, Woolverton, WC.: Preparation of chronic lymph fistulas in sheep. *J. Surg. Res.* 1975; 19, 315-320.
21. Sanders, P., Guillot, P., Mourot, D.: Pharmacokinetics of a long-acting chloramphenicol formulation administered by intramuscular and subcutaneous routes in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1988; 11, 183-190.
22. Anadon, A., Martinez-Larranaga, MR., Velez, C., Diaz, MJ., Bringas, P.: Pharmacokinetics of norfloxacin and 1 st N-desethyl an oxo-metabolites in broiler chickens. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53, (11): 2090-2093.

23. Ascalone, V.: Assay of trimethoprim, sulfamethoxazole and its N4-acetyl metabolite in biological fluids by high-pressure liquid chromatography. *J. High. Resolution. Chromatogr. Commun.* 1980; 3, 261-264.
24. Bergan, T., Engeset, A., Olszewski, W.: Does serum protein binding inhibit tissue penetration of antibiotics?. *Review of Infectious Disease.* 1987; 9, (4): 713-718.
25. Chisholm, GD., Waterworth, PM., Calnan, JS., Garrod, LP.: Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. *Brit. Med. J.* 1973; 1, 569-573.
26. Chisholm, GD.: The tissue cage model in the distribution of antibacterial agents. *Scand. J. Infect. Dis.* 1978; 14, 118-124.
27. Hoepflich, PD., Merry, JM., Gunther, R., Franti, CE.: Entry of five antifungal agents into ovine lung. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1987, 31, (8): 1234-37.
28. Abiola, FA., Akakpo, JA., Bornarel, P., Yemadje, PL.: Pharmacokinetic study of chloramphenicol on Sahel sheep. Note 2: plasmatic concentration. *Rev. Med. Vet.* 1985; 136, (12): 867-871.
29. Ahmad, B., Bal, MS.: Pharmacokinetic studies of chloramphenicol in sheep. *Indian Vet. J.* 1987; 64, 296-300.
30. Akakpo, JA., Abiola, FA., Bornarel, P., Kouossi, E., Sawadago, G.: Pharmacokinetics of chloramphenicol on Sahel sheep. 2: administration route and evolution of plasmatic concentrations. *Rev. Med. Vet.* 1988; 140, (2): 135-140.
31. Dagorn, M., Guillot, P., Sanders, P.: Pharmacokinetics of chloramphenicol in sheep after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration. *Vet. Quart.* 1990; 12, (3): 166-174.
32. Nouws, JFM., Ziv, G.: Serum chloramphenicol levels and the intramuscular bioavailability of several parenteral formulations of chloramphenicol in ruminants. *Vet. Quart.* 1979; 1, (1): 47-58.
33. Davidson, JN., Conzelman, GM., Baggot, JD.: Pharmacokinetics of (1-cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7 [4-ethyl-1-piperazinyl]-3quinoline-carboxylic acid (CFPQ) in preruminant and ruminant calves. *Proc. West. Pharmacol. Sci.* 1986; 29, 129-132.
34. Vancutsem, PM., Babish, JG., Schwark, WS.: The flouroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.* 1990; 80, 173-186.
35. Kaya, S.: *Kemoterapötikler "Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri"*, 2. Baskı, s: 571-650, Medisan Yayınevi Ankara. 1994.
36. Scheer, M.: Concentrations of active ingredient in serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril. *Vet. Med. Rev.* 1987; 2, 104-118.
37. Scheer, M., Bauditz, RC.: Baytril-antibakterielle aktivitat und pharmakokinetische untersuchungen beim kaninchen. 7th Symposium on Housing and Disease, Furbearing Animals and Pet Animals, 1990, Celle Germany.
38. Walker, RD., Stein, GE., Hauptman, JG., McDonald, KH.: Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53, (12): 2315-2319.
39. Cabanes, A., Arboix, M., Garcia Anton, JM., Reig, F.: Pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intramuscular injection in rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53, (3): 2090-2093.
40. Davitayananda, D., Rasmussen, F.: Half-lives of sulphadoxine and trimethoprim after a single intravenous infusion in cows. *Acta. Vet. Scand.* 1974; 15, 356-365.
41. Nielsen, P., Rasmussen, F.: Trimethoprim and sulphadoxine in swine. *Zbl. Vet. Med. A.* 1975; 22, 564-571.
42. Nielsen, P., Rasmussen, F.: Concentrations of trimethoprim and sulphadoxine in tissues from goats and a cow. *Acta. Vet. Scand.* 1975; 16, 405-410.
43. Davitayananda, D., Rasmussen, F.: Concentrations of trimethoprim in cows. *Acta. Vet. Scand.* 1974; 15, 340-355.
44. Jain, SK., Uppal, RP.: Data on pharmacokinetics of sulphamethaxazole and trimethoprim in buffalo calves. *J. Vet. Med A.* 1984; 31, 25-30.
45. Carli, S., Sonzogni, O., Villa, R., Bignazzi, R., Montesissa, C.: Pharmacokinetic profile of sulphamonomethoxine-trimethoprim in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *Res. Vet. Sci.* 1993; 54, 184-188.