

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA MELOKSİKAMIN PLAZMA VE SÜT  
DAĞILIMINA ENROFLOKSASİNİN ETKİSİ**

**Ahmet IŞIK**

**DOKTORA TEZİ**

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Muammer ELMAS**

**KONYA-2024**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA MELOKSİKAMIN PLAZMA VE SÜT  
DAĞILIMINA ENROFLOKSASİNİN ETKİSİ**

**Ahmet IŞIK**

**DOKTORA TEZİ**

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Muammer ELMAS**

**KONYA-2024**

## ÖNSÖZ

Koyunlarda birçok etmene bağlı olarak çeşitli organ ve dokularda enfeksiyonlar oluşabilmektedir. Bu enfeksiyonlara bağlı olarak şekillenen yangı ve ağrılı durumların yanısıra post operatif enfeksiyon oluşumunun önlenmesi, ağrı ve yangının hayvanlarda şekillendirebileceği olumsuzlukların giderilmesi için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir. Bu ilaçların birlikte kullanımı her iki ilaç içinde kan konsantrasyonlarında değişikliğe neden olabildiğinden dolayı dozaj rejiminde değişikliğe gidilmesini gerektirebilmektedir.

Ayrıca laktasyondaki hayvanlarda aynı taşıyıcılarla taşınan antibiyotik ve NSAID'ların birlikte kullanımı süte ilaç kalıntılarında arınma sürelerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Günümüzde tüketiciler, ilaç ve diğer maddelerin süte geçmelerine karşı koruma talep etmektedir. Bu nedenle akılcı ilaç kullanımı temelinde kalıntı arınma sürelerindeki olası değişiklikler ve bu alanda yapılan çalışmaların önemini arttırmaktadır.

Koyunlarda meloksikamın plazma ve süt dağılımına enrofloksasinin etkisi konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Meloksikam birçok ülkede kedi, köpek, sığır, at ve koyunlarda kullanım için onaylanmıştır. Türkiye 'de ise köpek, kedi, sığır ve at için meloksikam etken maddeli onaylı ticari ürünler bulunmaktadır. Koyunlarda kullanım için ruhsatlandırılmış meloksikam etken maddeli ilaç ülkemizde ve birçok ülkede bulunmasa da, etiket dışı kullanım söz konusudur. Bu sebeple çalışmanın değişik tedavi prosedürlerinin oluşturulmasına ve insan gıdası olarak kullanılan hayvansal ürünlerdeki kalıntılara bağlı gerekli arınma sürelerinin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada koyunlarda meloksikamın tek başına ve enrofloksasin ile birlikte kullanımının meloksikamın farmakokinetik parametrelerine etkisini belirlemeyi ve süte meloksikam geçişine olan etkisinin belirlenmesini amaçlandı.

Bu araştırmanın gerçekleşmesinde bilimsel yardım ve desteklerini esirgemeyen başta danışmanım Prof.Dr. Muammer ELMAS olmak üzere, laboratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Orhan ÇORUM'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Halis UĞUZ, değerli hocalarım Prof.Dr. Bünyamin TRAŞ, Prof.Dr. Kamil ÜNEY, Prof.Dr. Ahmet Levent BAŞ,

Prof.Dr. Enver YAZAR, Prof.Dr. Ayşe ER'e, değerli hocam Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK'a ve çalışmalarımın örnek toplama kısmında yardımlarından dolayı Veteriner Hekim Umut BALYAN, Zooteknist Harun GÜLCAN'a, tez çalışması süresince desteğini esirgemeyen aileme, eşim Yeliz IŞIK ve oğlum Abdullah Eren IŞIK'a teşekkür ederim.

Ahmet IŞIK

Kasım / 2024



## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar .....	1
1.2. Meloksikam .....	3
1.2.1. Etki Mekanizması .....	3
1.2.2. Farmakokinetiği .....	3
1.2.3. Klinik Kullanım Alanları .....	7
1.2.4. Yan Etkileri.....	7
1.3. Kinolonlar.....	8
1.3. Enrofloksasin .....	8
1.3.1. Etki Mekanizması .....	9
1.3.2. Farmakokinetiği.....	9
1.3.3. Klinik Kullanım Alanları .....	10
1.3.4. Yan Etkileri.....	11
1.4. İlaç Etkileşimleri .....	11
1.5. Taşıyıcı Proteinler .....	12
1.5.1. ABC Süper Ailesi ve ABCG2 (BCRP) Taşıyıcı Proteinler .....	13
1.5.2. ATPaz Ailesi Taşıyıcı Proteinler .....	15
1.5.3. İyon Kanalları .....	15
1.5.4. SLC (Çözünmüş Madde Taşıyıcı) Süper Ailesi Taşıyıcı Proteinler.....	16
1.5.5. Taşıyıcı Proteinlerin İlaçların Süte Geçişindeki Rollerini .....	16
1.6. Hayvansal Gıdalarda Kalıntı .....	17
1.6.1 Sütte Kalıntı .....	19
1.6.2. Sütte Kalıntı İle İlgili Yasal Düzenlemeler.....	20
1.6.3. Meloksikam için Maksimum Kalıntı Limit (MKL) Değerleri.....	20
1.7. Hipotez ve Amaç .....	21
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	22
2.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler .....	22
2.3. Hayvan Materyali .....	23

2.4. Klinik Muayene ve Grupların Oluşturulması .....	23
2.5. İlaç Uygulamaları ve Örnekleme.....	23
2.6. HPLC ve Kromatografik Şartlar.....	24
2.7. Metot Validasyonu .....	24
2.7.1. Özgünlük (Specificity).....	25
2.7.2. Doğrusallık (Linearity) .....	25
2.7.3. Duyarlılık (Sensitivity) .....	25
2.7.4. Kesinlik (Precision) .....	25
2.7.5. Geri Kazanım (Recovery).....	26
2.8. İlaç Düzeylerinin Belirlenmesi.....	26
2.9. Farmakokinetik Analiz .....	26
2.10. İstatistiksel Analiz .....	27
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
3.1. Metot Validasyonu .....	28
3.1.1. Özgünlük (Specificity).....	28
3.1.2. Doğrusallık (Linearity) .....	28
3.1.3. Duyarlılık (Sensitivity) .....	28
3.1.4. Kesinlik (Precision) .....	28
3.1.5. Geri Kazanım (Recovery).....	28
3.2. Farmakokinetik Parametreler .....	29
3.2.1. Plazma Farmakokinetik Parametreler.....	29
3.2.2. Süt Farmakokinetik Parametreler .....	30
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
4.1. Plazma .....	34
4.2. Süt.....	37
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>39</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>49</b>
<b>EK-C Turnitin Raporu .....</b>	<b>49</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABC	ATP bağlayıcı kaset
ABCC5	Çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein
ABCG2	Meme Kanseri Direnç Proteini
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADI	Kabul edilebilir günlük alım (Acceptable daily intake)
ALP	Alkale fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
C <sub>max</sub>	Ulaşılan maksimum konsantrasyon
CL <sub>T</sub> /F	Total vücut klirensi
BCRP	Meme kanseri direnç proteini
Cl	Klirens
CNT	Konsantre nükleozit taşıyıcı
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom P450
DG SANTE	Avrupa Birliği Sağlık ve Gıda Güvenilirliği Genel Müdürlüğü
DA	Deri altı
Di	Damar içi
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
EAA	Eğri altında kalan alan
EC	Avrupa Komisyonu
EFSA	Avrupa Gıda Güvenilirliği Otoritesi
F	Biyoyararlanım
FAO	Dünya Gıda ve Tarım Örgütü
g	Gram
GLUT	Glikoz Taşıyıcılar
h	Saat
kg	Kilogram
Ki	Kas içi
L	Litre
mg	Miligram
MKL	Maksimum Kalıntı Limiti

mL	Mililitre
MRP	Çoklu İlaç Direnciyle İlişkili Protein
MRT	Ortalama kalış süresi
OATP	Organik anyon taşıma polipeptitleri
OCT	Organik katyon taşıyıcı
OS	Osteoartrit
PGI <sub>2</sub>	Antitrombotik prostasiklin
PEPT	Peptit taşıyıcı
pKa	Asitlik sabiti Ka'nın negatif logaritması
P-gp	P-glikoprotein
RA	Romatoid artrit
rpm	Revolutions per minute
SLC	Çözünen Taşıyıcı
sn	Saniye
SVCT	Sodyuma bağımlı Vitamin C Taşıyıcı
t <sub>max</sub>	Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi
t <sub>1/2λz</sub>	Terminal eliminasyon yarılanma ömrü
TxA <sub>2</sub>	Protrombotik tromboksan A2
UKİP	Ulusal Kalıntı İzleme Planı
V <sub>dalan</sub>	Dağılım hacmi
V <sub>ss</sub>	Kararlı durum dağılım hacmin
λz	Eliminasyon hız sabitesi
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre

# ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## KOYUNLARDA MELOKSİKAMIN PLAZMA VE SÜT DAĞILIMINA ENROFLOKSASİNİN ETKİSİ

Ahmet IŞIK

### FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

#### DOKTORA TEZİ / KONYA 2024

Bu çalışmanın amacı sağlıklı Akkaraman ırkı koyunlarda enrofloksasin uygulamasının meloksikamın plazma ve süt dağılımına etkisini belirlemektir.

Çalışmada, 48-57 kg ağırlığında, sağlıklı ve 2 ay önce doğum yapmış 4-6 yaş laktasyonda Akkaraman ırkı koyunlar kullanıldı. Toplam 12 hayvan meloksikam (MLX) ve MLX+ enrofloksasin (ENRO) olarak rastgele iki eşit gruba ayrıldı. MLX grubuna (n=6) derialtı (DA) yolla 1 mg/kg dozunda meloksikam sol ön kol arkasına uygulandı. MLX+ENRO grubuna (n=6) DA yolla 1 mg/kg dozunda meloksikam ve DA yolla 2,5 mg/kg dozunda enrofloksasin sağ ön kol arkasına eşzamanlı olarak uygulandı. Hayvanlardan; ilaç uygulamasından önce (0) ve takip eden 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde V.jugularis'e yerleştirilmiş intraketlerle 5 ml kan örneği alındı. Hayvanlardan ilaç uygulama öncesi (0) ve takip eden 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 ve 120. saatlerde süt örnekleri toplandı. Meloksikamın plazma ve süt konsantrasyonları HPLC-UV ile tayin edildi. Her hayvan için ayrı ayrı çizilen konsantrasyon-zaman grafikleri non-kompartmental modele uygunluk gösterdi ve tüm farmakokinetik parametreler bu esasa göre hesaplandı.

MLX ve MLX+ENRO gruplarında plazmada ulaşılan maksimum konsantrasyon ( $C_{max}$ ) sırasıyla  $2,15 \pm 0,35$ ,  $2,74 \pm 0,47$   $\mu\text{g/mL}$ ;  $C_{max}$  'a ulaşma süresi ( $t_{max}$ ) sırasıyla 3 saat ve 4 saat; eğri altında kalan alan ( $EAA_{0-last}$ ) değerinin sırasıyla  $33,47 \pm 5,18$  ve  $46,38 \pm 6,59$  saat. $\mu\text{g/mL}$  olarak önemli oranda arttıkları ( $P < 0,05$ ) tespit edildi

MLX ve MLX+ENRO gruplarında sütte ulaşılan maksimum konsantrasyon ( $C_{max}$ ) sırasıyla  $0,53 \pm 0,12$  ve  $0,37 \pm 0,01$   $\mu\text{g/mL}$ ; eğri altında kalan alan değeri ( $EAA_{0-last}$ ) sırasıyla  $8,50 \pm 1,61$  ve  $4,59 \pm 0,27$  saat. $\mu\text{g/mL}$ ;  $EAA_{0-\infty}$  süt /  $EAA_{0-\infty}$  plazma oranları sırasıyla  $0,25 \pm 0,08$  ve  $0,10 \pm 0,01$  saat. $\mu\text{g/mL}$  olarak önemli oranda azaldıkları ( $P < 0,05$ ) tespit edildi

Laktasyondaki koyunlarda meloksikamla eşzamanlı enrofloksasin uygulaması, plazma  $t_{1/2\zeta}$  değerini etkilemezken  $Cl_T/F$ ,  $V_{darea}/F$  değerlerini önemli oranda azalttı,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , değerlerini önemli oranda arttırdı. Sütte ise;  $t_{max}$  değerini etkilemezken  $C_{max}$  değerini ve meloksikamın süte geçiş oranını belirlemede gösterge olan  $EAA_{0-\infty}$  süt /  $EAA_{0-\infty}$  plazma değerini önemli oranda azalttı.

Sonuç olarak; ABCG2 taşıyıcı proteinin ortak substratı olan meloksikam ve enrofloksasinin uzun süreli birlikte kullanımlarında dozaj rejiminin yeniden düzenlenmesinin gerekebileceği, laktasyondaki hayvanlarda sütteki kalıntılarından arınma sürelerinde değişiklikler olabileceği değerlendirilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Enrofloksasin; Farmakokinetik; Koyun; Meloksikam; Süt.

## SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY  
SELÇUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### **The Effect of Enrofloxacin on Plasma and Milk Distribution of Meloxicam in Sheep**

**Ahmet IŞIK**

**Department of Pharmacology and Toxicology**

**PhD THESIS / KONYA 2024**

The aim of this study was to determine the effect of enrofloxacin administration on plasma and milk distribution of meloxicam in healthy Akkaraman sheep.

In the study, healthy Akkaraman sheep weighing 48-57 kg, 4-6 years of age lactating and having given birth 2 months ago were used. A total of 12 animals were randomly divided into two equal groups as meloxicam (MLX) and MLX+enrofloxacin (ENRO). In the MLX group (n=6), 1 mg/kg meloxicam was administered subcutaneously (SC) to the back of the left forearm. In the MLX+ENRO group (n=6), 1 mg/kg meloxicam was administered SC and 2.5 mg/kg enrofloxacin was administered SC simultaneously to the back of the right forearm. From the animals; Before drug administration (0) and at the following 15, 30 and 45th minutes and at the 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72 and 96th hours, 5 ml blood samples were taken with intracatheters placed in the V.jugularis. Milk samples were collected from the animals before drug administration (0) and at the following 15, 30 and 45th minutes and at the 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 and 120th hours. Plasma and milk concentrations of meloxicam were determined by HPLC-UV. Concentration-time graphs drawn separately for each animal showed compliance with the non-compartmental model and all pharmacokinetic parameters were calculated according to this principle.

In the MLX and MLX+ENRO groups, the maximum concentration ( $C_{max}$ ) reached in plasma was  $2.15 \pm 0.35$ ,  $2.74 \pm 0.47$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively; the time to reach  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) was 3 hours and 4 hours, respectively; the area under the curve ( $AUC_{0-last}$ ) value was found to be significantly increased ( $P < 0.05$ ) as  $33.47 \pm 5.18$  and  $46.38 \pm 6.59$  hours. $\mu\text{g/mL}$ , respectively. In the MLX and MLX+ENRO groups, the maximum concentration ( $C_{max}$ ) reached in milk was  $0.53 \pm 0.12$  and  $0.37 \pm 0.01$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively; the area under the curve ( $AUC_{0-last}$ ) value was  $8.50 \pm 1.61$  and  $4.59 \pm 0.27$  hours. $\mu\text{g/mL}$ , respectively; It was determined that  $AUC_{0-\infty \text{ milk}} / AUC_{0-\infty \text{ plasma}}$  ratios were significantly decreased as  $0.25 \pm 0.08$  and  $0.10 \pm 0.01$  hour. $\mu\text{g/mL}$ , respectively ( $P < 0.05$ ).

Concurrent enrofloxacin application with meloxicam in lactating sheep did not affect plasma  $t_{1/2\lambda z}$  values, but significantly decreased  $Cl_T/F$ ,  $V_{darea}/F$  values, and significantly increased  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  values. In milk; it did not affect  $t_{max}$  value, but significantly decreased  $C_{max}$  value and  $AUC_{0-\infty \text{ milk}} / AUC_{0-\infty \text{ plasma}}$  value, which is an indicator for determining the rate of meloxicam passing into milk.

As a result; It is evaluated that the dosage regimen may need to be rearranged in long-term concomitant use of meloxicam and enrofloxacin, which are common substrates of ABCG2 transport protein, and the clearance times from residues in milk in lactating animals may change.

**Key Words:** Enrofloxacin; Pharmacokinetics; Sheep; Meloxicam; Milk.

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) farklı kimyasal yapılara sahip anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkinlik gösteren geniş bir ilaç grubudur. Günümüzden yaklaşık 3500 yıl öncesinde, Hipokrat ateş ve iltihabı tedavi etmek için söğüt kabuğu ve yapraklarından elde edilen bir özütü kullandığı bildirilmiştir. Söğüt kabuğundaki aktif madde olan salisin tanınması ancak 17.yüzyılın sonlarında gerçekleşmiştir. Salisilik asidin farklı bir formu olan asetilsalisilik asit, 1899 yılında ilaç olarak kullanıma sunulmuştur (Hedner ve Everts 1998). İlerleyen yıllarda NSAID'lerin siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin inhibe ederek etkinlik gösterdiği anlaşılmış, daha sonra COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformunun olduğu tespit edilmiştir (Vane ve ark 1998).

Seçici olmayan indometasin, piroksikam ve asetilsalisilik asit gibi geleneksel NSAID'ler, COX-1 ve COX-2 enzimlerini farklı oranlarda inhibe etmekte, bu inhibisyon genellikle COX-1'in COX-2'den daha fazla inhibe edilmesi şeklinde olmaktadır. Geleneksel NSAID'lerin gastrointestinal yan etkileri COX-1 inhibisyonu ile ilişkilendirilmektedir (Richardson ve Emery 1995). Bu durum araştırmacıları geleneksel NSAID'lere kıyasla daha az yan etkiye sahip seçici COX-2 inhibitörlerinin tasarımına yöneltmiştir. İlk seçici COX-2 inhibitörü selekoksib daha sonra rofekoksib 1999'da piyasaya sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda, genellikle COX-2 enzim inhibisyonu geleneksel NSAID'lerle aynı seviyelerdeyken, COX-1 enzim inhibisyonu daha az olan valdekoksib, meloksikam ve etodolak gibi NSAID 'ler geliştirilmiştir (Melnikova 2005). COX 'lar selektif ve spesifik (COX2) inhibitörleri olarak ikiye ayrılırlar.

NSAID'ler COX enzimini inhibe ederek, prostaglandin sentezini engeller ve COX sentezini azaltırlar. COX enzim inhibisyonu NSAID'lerin etki mekanizmasına göre değişkenlik göstermektedir (Rao ve Knaus 2008, Tablo 1.1).

**Tablo 1.1.**NSAID'lerin COX-1, COX-2 inhibitör aktivitetlerine göre sınıflandırılması (Rao ve Knaus 2008).

Sınıf	Özellikler	Örnek
<b>Grup 1</b>	Hem COX-1 hem de COX-2'yi çok az seçicilikle inhibe eden NSAID'ler	Aspirin, ibuprofen, diklofenak, indometasin, naproksen, piroksikam
<b>Grup 2</b>	COX-2'yi 5-50 kat daha fazla seçicilikle inhibe eden NSAID'ler	Selekoksisib, etodolak, meloksikam, nimesulid
<b>Grup 3</b>	COX-2'yi >50 kat daha fazla seçicilikle inhibe eden NSAID'ler	Rofecoxib, NS-398
<b>Grup 4</b>	Her iki izoformun zayıf inhibitörleri olan NSAID'ler	5-Aminosalisilik asit, sodyum salisilat, nabumeton, sülfasalazin

COX izoformları, çeşitli fizyolojik süreçlerde farklı roller üstlenen enzimlerdir. COX-1'in birincil yapısı 602 amino asitten oluşurken COX-2'nin birincil yapısı 604 amino asitten oluşmaktadır (Yokoyama ve ark 1988). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada üçüncü bir izoform olan COX-1'in alternatif varyantı COX-3 keşfedilmiştir (Chandrasekharan ve ark 2002). Daha sonra COX-3'ün COX aktivitesinden yoksun olduğunun anlaşılması nedeniyle, COX-3'ün klinik önemi halen tartışmalıdır (Kis ve ark 2005).

Seçici COX-2 inhibitörlerinin piyasaya sürülmesinden sonra kardiyovasküler sistemde olumsuz olaylara neden olduğuna dair endişeler ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda, seçici COX-2 inhibitörlerinin protrombotik tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ve antitrombotik prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) arasındaki doğal dengeyi bozabileceğini ve potansiyel olarak trombotik kardiyovasküler olay olasılığını artırabileceğini anlaşılmıştır. Ayrıca trombogenezi hızlandırırken kan basıncını da yükselttiği tespit edilmiştir (Mukherjee ve ark 2001, Cheng ve ark 2006).

Veteriner Hekimlikte NSAID'ler özellikle kas ve iskelet sistemi yangısı, kolit, eklem ağrısı, tendo iltihabı, endotoksik şok, cerrahi veya travmaya bağlı ağrı sağaltımı için kullanılabilir (Lees ve ark 2004).

## 1.2. Meloksikam

Kimyasal adı 4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil 2-tiyazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid 1,1-dioksit olan non-steroid enolik asit sınıfı anti-inflamatuar bir ilaç (NSAID) olan meloksikam, pH 1-4 arasında zwitteriyon yapıdayken, pH 4'ün üzerinde anyon durumundadır. Meloksikamın sudaki pK<sub>a</sub> değeri 4,08'dir. Su/etanol (1:1) ve (1:4) karışımındaki değerleri sırasıyla 4,24±0,01 ve 4,63±0,03'tür (Luger ve ark 1996).

### 1.2.1. Etki Mekanizması

Meloksikam COX-1 ve COX-2 'nin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini inhibe ederek analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlik göstermesi bakımından diğer tüm NSAID'lerle aynı etki mekanizmasına sahiptir. Her ne kadar etki mekanizmaları ortak olsa da meloksikam seçici olarak COX-2'yi, COX-1'e göre daha fazla inhibe etmektedir (Engelhardt ve ark 1996).

### 1.2.2. Farmakokinetiği

Meloksikamın farmakokinetiği koyunlar, keçiler, atlar, sığırlar, köpekler olmak üzere çok sayıda tür için araştırılmıştır. Sonuç olarak hayvanlarda meloksikamın uzun bir eliminasyon yarı ömrüne ve iyi bir biyoyararlanıma sahip olduğu belirlenmiştir (Busch ve ark 1998, Lees ve ark 2004, Coetzee ve ark 2012, Stock ve ark 2013, Karademir ve ark 2016, Woodland 2019).

### Emilim ve Dağılım

Meloksikamın koyunlarda oral uygulanması sonrasında maksimum plazma konsantrasyonuna ortalama 19 saatte ulaşmaktadır. Bu değer keçilerde ortalama 15 saat, ineklerde ise 11,6 saattir. Koyun, keçi ve sığırlarda oral yoldan uygulanan meloksikamın iyi bir biyoyararlanıma sahip olduğu tespit edilmiştir. Meloksikamın biyoyararlanımı koyunlarda %72, keçilerde %79'dur. Plazma maksimum konsantrasyonu koyunlarda 1,72 µg/mL, keçilerde 0,736 µg/mL ve sığırlarda 3,10 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Maksimum konsantrasyona ulaşma süreleri ise koyunlarda 19 saat, keçilerde 15 saat, sığırlarda ise 11,6 saat olarak belirlenmiştir (Coetzee ve ark 2009, Ingvast-Larsson 2011, Stock ve ark 2013). Meloksikam başta

albümin olmak üzere, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (Bekker ve ark 2018, Turck ve ark 1996, FDA 2000).

### **Metabolizma ve Eliminasyon**

Meloksikam büyük ölçüde metabolize edilirken, çok küçük miktarlarda değişmeden idrar ve dışkıyla atılır. Meloksikam özellikle CYP2C9 ve daha az ölçüde CYP3A4 tarafından inaktif dört metabolite dönüştürülür. Başlıca reaksiyonlar, tiyazolil parçasının metil grubunun oksidasyonu ve tiyazin halka sisteminin bölünmesidir (Bosch ve ark 1997, Chesne ve ark 1998).

Oral yoldan 1 mg/kg dozda uygulanan meloksikamın ortalama eliminasyon yarı ömrü koyunlarda 15,4 saat, sığırlarda 27,5 saatken, oral olarak 0,5 mg/kg dozda uygulanması sonrası keçilerde bu değer 11,8 saat olarak tespit edilmiştir. Klerens değerleri ise koyunda 0,22 mL/dak/kg, sığırda 0,10 mL/dak/kg, keçide ise 0,30 mL/dak/kg şeklindedir (Coetzee ve ark 2009, Ingvast-Larsson 2011, Stock ve ark 2013).

**Tablo 1.2.** Meloksikamın farklı türlerdeki farmakokinetik parametreleri.

Tür	Uygulama Yolu	Doz	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> saat	AUC <sub>0-∞</sub> (saat.µg/mL)	Cl <sub>T</sub> (mL/kg/saat)	MRT saat	Kaynak
Koyun (Merinos)	DA	1 mg/kg	6,96	4,67	129,89	-	16,36	Woodland ve ark 2019
	DA	2 mg/kg	15,94	5,0	376,91	-	21,61	
	Kİ	1 mg/kg	9,77	2,08	174,7	-	17,36	
	Kİ	2 mg/kg	15,30	2,83	320,9	-	18,10	
Koyun (Akkaraman)	Dİ	0,5 mg/kg	-	-	26,66	18,76	13,17	Güngör ve ark 2024
		1 mg/kg	-	-	85,16	11,74	26,08	
		2 mg/kg	-	-	347,78	5,75	33,46	
Koyun (Dorset)	Dİ	0,5 mg/kg	-	-	49,26	10,20	17,6	Stock ve ark 2013
Keçi (Yavru)- kontrol Keçi (Yavru)-kastasyon	Dİ	1 mg/kg	-	-	41,10	24,43	18,26	Tekeli ve ark 2020b
	Dİ	1 mg/kg	-	-	64,21	15,62	22,28	
Keçi (Laktasyon)	Dİ	0,5 mg/kg	-	-	26,6	-	13,7	Kim ve ark 2020
Keçi (Kuru Dönem)	Dİ	0,5 mg/kg	-	-	27,5	-	11,9	
Keçi (Laktasyon)	Kİ	0,5 mg/kg	1,47	2,91	19,8	-	14,5	
Keçi (Kuru Dönem)	Kİ	0,5 mg/kg	1,70	2,37	25,4	-	13,9	
Keçi	DA	0,5 mg/kg	1,91	3,20	24,65	N/A	15,67	Karademir ve ark 2016
	Oral	0,5 mg/kg	0,71	14,33	24,21	N/A	24,33	
	Dİ	0,5 mg/kg	N/A	N/A	25,09	20,31	14,43	
Keçi	Oral	0,5 mg/kg	0,73	15	23,24		25,4	Ingvast-Larsson ve ark 2011
	Dİ	0,5 mg/kg	N/A	N/A	29,73		13,9	
At Eşek	Dİ	0,6 mg/kg			16 4,70	38 128	4 0,60	Sinclair ve ark 2006

**Tablo 1.2.** (Devam) Meloksikamın farklı türlerdeki farmakokinetik parametreleri.

Tür	Uygulama Yolu	Doz	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> saat	EAA <sub>0-∞</sub> (saat.µg/mL)	Cl <sub>T</sub> (mL/kg/saat)	MR T saat	Kaynak
Deve	Dİ	0,6 mg/kg			346,7	1,94	53,70	Wasfi ve ark 2011
Domuz (Yavru)	Dİ	0,4 mg/kg	3,27	N/A	80,34	0,061	3,5	Fosse ve ark 2008
Buffalo	Dİ	0,5 mg/kg	14,39		118,81	4,38	32,89	Cagnardi ve ark 2017
Tavuk (Wyandotte) Tavuk(White Leghorn)	Oral	1 mg/kg	6,25 7,21	3,25 2	61,84 37,92		9,45 5,22	Souza ve ark 2021
Papağan (Amazon)	Dİ	1 mg/kg	-	-	169	12,20	-	Molter v e ark 2013
	Kİ		10,50	1,40	175	-		
	Oral		3,70	5	113	-		
Akbaba	Kİ	2 mg/kg	3,58	0,60	5,86			Naidoo ve ark 2007
	Oral		5,25	0,47	6,29			
Kobay	Dİ	1,5 mg/kg	-	-	13,76		3,3	Moeremans ve ark 2019
	Oral		0,92	3,70	6,44		7,20	
Koala	Dİ	0,4 mg/kg	-	-	61,6	-	29,95	Kimble ve ark 2006
	DA	0,2 mg/kg	0,19	30	17,17	-	83,25	
	Oral	0,2 mg/kg	0,013	400	-	-	-	
İnsan	Dİ	7,5 mg/kg	1,2	0,5	18,4		24,9	Euller-Ziegler ve ark 2001
	Kİ		0,99	1	18,1		25,5	
	Oral		0,57	5,1	15,9		33,2	

C<sub>max</sub>; plazmada ulaşılan maksimum konsantrasyon, t<sub>max</sub>; plazmada C<sub>max</sub> 'a ulaşma süresi, EAA; plazma yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan, Cl<sub>T</sub>; total klirens, MRT; ortalama kalış süresi, N/A; mevcut değil.

### 1.2.3. Klinik Kullanım Alanları

İnsanlarda meloksikam bel ağrısı, akut siyatik, osteoartrit ve romatoid artrit tedavisi için kullanılmaktadır (Bosch ve ark 1997, Lund ve ark 1998).

Hayvanlarda meloksikam enjeksiyon, oral süspansiyon, transmukozal jel ve tablet olmak üzere çeşitli uygulama yolları için çeşitli formülasyonlarda bulunmaktadır. ABD ve Kanada'da kedi ve köpeklerde, AB ve diğer ülkelerde köpekler, kediler, sığırlar, domuzlar ile atlarda, Avustralya'da koyunlarda kullanım için onaylanmıştır. Hayvanlarda meloksikam genellikle kas-iskelet sistemi hastalığı ile ilişkili inflamasyonun tedavisi ve ameliyat sonrası ağrının yönetimi için kullanılmaktadır. Kedilerde kullanım ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. ABD'de, meloksikamın kedilerde tek enjeksiyondan fazlasının kullanımı onaylanmazken, AB ve diğer ülkelerde meloksikamın oral süspansiyonunu çoklu uygulama için onaylanmıştır (Edwards 2021). Türkiye'de de köpek, kedi, sığır ve at için meloksikam etken maddeli onaylı ilaçlar bulunmaktadır.

### 1.2.4. Yan Etkileri

Meloksikamın yangılı dokudaki göreceli COX-2 enzim seçiciliği diğer NSAİD'lere kıyasla mide ve böbreklerde daha az yan etkiye neden olmaktadır (Bassleer ve ark 1997). Meloksikam her ne kadar güvenli bir NSAİD olarak kabul edilse de koyun, rat, fare ve tavşanlarda yapılan çalışmalara göre hepatotoksik ve nefrotoksik yan etkileri görülebilmektedir (İbrahim ve ark 2000, Torres ve ark 2013, Ahmed ve ark 2015, Colditz ve ark 2019).

Koyunlarda 21 gün boyunca yapılan meloksikam uygulamasının aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), üre, glukoz, kolesterol ve trigiliserid değerlerinde önemli artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Colditz ve ark 2019). Koyunlarda yapılan bir diğer çalışmada ise tekrarlı meloksikam uygulamasının trombosit sayısı ve protrombin zamanında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Turgut ve ark 2017).

Meloksikam ile tedavi edilen köpeklerde kanama ve pıhtılaşma süresinin arttığı tespit edilmiştir (Luna ve ark 2007).

### 1.3. Kinolonlar

Kinolonlar, sentetik antimikrobiyal ajanların geniş bir grubunu oluşturur. Bu sınıfın ilk ilacı olan nalidiksik asit 1962 yılında sıtma araştırmalarının bir yan ürünü olarak keşfedilmiştir. Kinolonlar ilk başlarda emilim ve dağılımdaki olumsuzluklar, etki spektrumunun *enterobacteriaceae* ailesi ile sınırlı olması nedeniyle yalnızca idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonra temel kinolon yapısına bir flor molekölü ve bir piperazin eklenmesiyle elde edilen florokinolonlar sentezlenmiştir (Ball 2000). İlerleyen yıllarda gram pozitif bakteri türlerin yanı sıra gram negatifleri de içeren, gastrointestinal sistemden daha iyi emilen, sistemik enfeksiyonlar için kullanılabilir oranda kan konsantrasyonlarına ulaşabilen bileşikler keşfedilmiştir (Van Bambeke ve ark 2005, Tablo 1.2).

**Tablo 1.2.** Kinolon grubu antibiyotiklerin nesillerine göre sınıflandırılması (Van Bambeke ve ark 2005).

Birinci kuşak	nalidiksik asit, oksolinik asit.
İkinci kuşak	enrofloksasin, marbofloksasin, danofloksasin, difloksasin, norfloksasin ve enoksasin
Üçüncü kuşak	orbifloksasin, levofloksasin, grepafloksasin, sparfloksasin
Dördüncü kuşak	moksifloksasin, gemifloksasin, gatifloksasin, trovafloksasin, sitafloks

Florokinolonların birçok bakteri türünde, bakteriyel DNA'ya hasar verdiğini ve DNA süper sarmal oluşumunda kusurlara yol açtığını görölmüştür. Bu etki, tüm bakterilerde bulunan bir enzim olan DNA giraz aktivitesinin inhibisyonuyla ilişkilendirilmiştir (Van Bambeke ve ark 2005).

### 1.3. Enrofloksasin

Florokinolon grubu kemoterapotiklerin bir üyesi olan enrofloksasin,  $pK_{a1}=[5,88 - 6,06]$  ve  $pK_{a2}=[7,70 - 7,74]$  olan zwitteriyon yapıda bir moleküldür (Trouchon ve Lefebvre 2016).

### **1.3.1. Etki Mekanizması**

Enrofloksasin DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve gen ekspresyonu süreçlerinde görev alan DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini hedef alarak etki gösterir. Enrofloksasin DNA giraz veya topoizomeraz IV'e kovalent olmayan bir şekilde bağlanarak enrofloksasin-giraz/topoizomeraz IV-DNA kompleksini oluşturur. Bu sürecin sonucunda DNA replikasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak bakterinin ölümü gerçekleşir (Bush ve ark 2020).

### **1.3.2. Farmakokinetiği**

Enrofloksasinin farmakokinetiği tür, yaş, fizyolojik durum, vücut kondisyonu, ilaç formu veya uygulama yolu gibi bireysel faktörlerden etkilenebilir (Lopez-Cadenas ve ark 2013).

### **Emilim ve Dağılım**

Enrofloksasin birçok hayvan türünde oral ve parenteral uygulamalardan sonra iyi bir emilim oranına sahiptir. Biyoyararlanım ise hayvan türlerine göre değişkenlik göstermektedir (Elmas ve ark 2006, Lopez-Cadenas ve ark 2013, Karademir ve ark 2015, Atef ve ark 2020, Üney ve ark 2021). Enrofloksasinin biyoyararlanımında iyon etkileşimi önemli bir faktördür. Magnezyum ve kalsiyum iyon yoğunluğu fazla olan su ile uygulama yapılan piliçlerde enrofloksasinin biyoyararlanımında ciddi bir azalma olduğunu gözlemlenmiştir (Ziolkowski ve ark 2014).

Enrofloksasinin plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük, dağılım hacmi ise yüksektir (Elmas ve ark 2006). Enrofloksasin ve aktif metaboliti olan siprofloksasinin dokulara dağılımı ilacın serbest konsantrasyonuna bağlı olmakla birlikte proteinlere bağlanma oranı da türlere göre farklılık göstermektedir (Cester ve Toutain 1997, Anadon ve ark 1999, Bregante ve ark1999, Idowu ve ark 2010).

### **Metabolizma ve Eliminasyon**

Enrofloksasinin metabolizması türler arasında farklılık gösterebilmektedir. Kas içi (Kİ) uygulama sonrası eliminasyon yarı ömrü koyunlarda 3,06 saat, keçilerde 0,74 saat, atlarda 9,9 saattir (Kaartinen ve ark 1997, Rao ve ark 2001, Karademir ve ark 2015). Bu değer damar içi uygulama sonrasında ise koyunlarda 4,31 saat, sığırlarda 1,5 saat, kedilerde 5,6 saat, atlarda 9,9 saat ve; tavşanlarda 3,02 saattir

(Kartinen ve ark 1997, Kordick ve ark 1997, Rantala ve 2002, Elmas ve ark 2006, Otero ve ark 2009). Oral uygulama sonrası ise balıklarda enrofloksasin birçok hayvan türünde aktif metaboliti olan siprofloksasine dönüştürülür. Enrofloksasinin başka metabolitleri bulunmaktadır ancak bunlar aktif değildir. Enrofloksasin ve siprofloksasinin eliminasyon süreleri farklıdır. (Karademir ve ark 2015, Çorum ve ark 2019b, Troughon ve Lefebvre 2016).

Enrofloksasinin eliminasyonu türler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu farklılık eliminasyon yolundan ileri gelmektedir. Enrofloksasinin eliminasyonu renal yolla gerçekleşirken, siprofloksasin ise hem hepatik hem de renal yolla gerçekleşir. Ancak yeni çalışmalarda hem enrofloksasinin hem de siprofloksasinin safra atılımı yoluyla bağırsakta yeniden dolaşıma girdiği bildirilmiştir (Troughon ve Lefebvre 2016).

### **1.3.3. Klinik Kullanım Alanları**

Enrofloksasin içeren ilk veteriner ilaç 1991 yılında kümes hayvanları için oral bir form olarak piyasaya sürülmüştür. Günümüzde çiftlik hayvanları (sığır, koyun, kümes hayvanları, domuz, v.b.), evcil etoburlar (köpekler ve kediler) ve egzotik evcil hayvanlarda kullanılabilen farklı formlarda (oral, enjektabl) enrofloksasin preparatları bulunmaktadır (CVMP 2006). Enrofloksasin geniş etki spektrumu, yüksek dağılım hacmi ve biyoyararlanımı, uzun yarılanma ömrü ve düşük toksisiteye sahip olması gibi avantajları nedeniyle veteriner hekimlikte geniş bir kullanım alanı bulmaktadır (Troughon ve Lefebvre 2016, Attili ve ark. 2016).

Enrofloksasin, gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin neden olduğu lokal ve sistemik enfeksiyonların tedavisinde endikedir. Enrofloksasin öncelikli olarak solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakla birlikte sindirim, üriner, eklem, genital, meme ve dermal enfeksiyonların tedavisinde de kullanılan geniş spektrumuna sahip ikinci nesil bir florokinolondur (Cinquina ve ark 2003, CVMP 2006, Troughon ve Lefebvre 2016). Enrofloksasin konsantrasyona bağlı etki göstermekte ve doz arttıkça etkisi de artmaktadır (Li ve ark 2017). Doz artışı ise istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir (Çorum ve ark 2019a).

Enrofloksasin sığırlarda mastitis, solunum, sindirim ve meme enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir (Mitchell 2006, Suojala ve ark 2010, Crosby ve ark 2018). Köpek ve kedilerde solunum, sindirim, üriner sistem ve deri enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkilidir (Westropp ve ark 2012, Reddy ve ark 2014, Troughon ve Lefebvre 2016). Koyunlarda özellikle *S.aureus* kaynaklı mastitislerin tedavisinde enrofloksasinin çok etkili olduğu bildirilmektedir (Attili ve ark 2016). Kümes hayvanlarında ise *Salmonella spp*, *Escherichia coli*; ve *Avian pneumovirus* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir (Marien ve ark 2007, Garmyn ve ark 2009, Li ve ark 2017).

#### **1.3.4. Yan Etkileri**

Enrofloksasinin gastrointestinal, iskelet, üreme ve sinir sistemlerinde yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu olumsuz etkilerin ortaya çıkması kullanılan doza ve uygulama sıklığına bağlıdır (Troughon ve Lefebvre 2016).

Enrofloksasinin eklem kıkırdağı dejenerasyonu, tendon hasarı ve artropatiye sebep olabilmekte ve özellikle genç hayvanlarda eklem kıkırdağı lezyonları şekillendirebilmektedir (Lim ve ark 2008, Newman ve ark 2021).

Enrofloksasinin sperm hareketlilik ve sayısında azalmaya, anormal sperm sayısında artışa ve testosteron seviyesinde azalmaya neden olabildiği bildirilmektedir (Aral ve ark 2008, Yücel ve ark 2021). Enrofloksasin ayrıca kuşların embriyonik gelişimini de olumsuz yönde etkileyebilmekte, civcivlerin yumurtadan çıkmasını hızlandırmakta dolayısıyla hayatta kalma oranlarının düşük olmasına ve eklem deformiteleri neden olabilmektedir (Hrubave 2019).

#### **1.4. İlaç Etkileşimleri**

Birden fazla ilacın eş zamanlı uygulanması ile ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilmektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik düzeylerde ortaya çıkabilen ilaç etkileşimleri çoğunlukla farmakokinetik düzeyde oluşmaktadır (Pal ve Mitra 2006). Aynı taşıyıcı proteinin substratı olan ilaçların birlikte kullanılması farmakokinetik parametrelerde ve ilacın taşındığı süt gibi ortamlardaki kalıntı miktarlarında değişmelere neden olduğu çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur (Pulido ve ark

2006, Elmas ve ark 2008, Real ve ark 2011, Tekeli ve ark 2020a, Garcia-Lino ve ark 2021, Ural ve ark 2021).

Meloksikam romatoid artrit tedavisi için kombinasyon halinde kullanılan metotreksat farmakokinetiğini etkilememektedir (Hübner ve ark 1997). Aspirinin meloksikamla birlikte kullanımı, COX-1 inhibisyonundaki artışa bağlı olarak gastrointestinal ülserasyon riskinin yükselmesine neden olabilmektedir. NSAID ilaçların oluşturduğu gastrit ve ülserasyonun tedavisi için antiasit veya histamin reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Meloksikamın, antiasitler veya simetidin ile birlikte uygulandığında maksimum plazma konsantrasyonu,  $t_{max}$ , yarılanma ömrü veya eğrinin altındaki alanda herhangi bir değişiklik olmamıştır (Busch ve ark 1996).

Meloksikam alan hastalarda lityum düzeyi yaklaşık olarak %21 yükselmesine bağlı olarak bu hastalarda lityum düzeyinin izlenmesi önerilmektedir (Türck ve ark 2000). Günlük olarak düzenli varfarin alan bir grup sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, bir denek dışında varfarin farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Meloksikam, R-varfarinin farmakokinetiğini etkilemezken; S-varfarin için %11 biraz daha yüksek plazma konsantrasyonları ve kararlı durum EAA gözlemlenmiştir. S-varfarin ve meloksikam aynı enzim tarafından metabolize edildiğinden dolayı varfarinin meloksikam ile birlikte kullanıldığı durumlarda protrombin zamanının izlenmesi gereklidir (Türck ve ark 1997).

Meloksikam enterohepatik siklusa maruz kaldığından, kolestiramin ile birlikte verilmesi meloksikamın eliminasyonunu önemli ölçüde hızlandırmaktadır (Busch ve ark 1995).

### **1.5. Taşıyıcı Proteinler**

Hücre zarı, lipit ve proteininin karmaşık bir bileşiminden oluşmaktadır (Alberts ve ark 2007). Hücre zarlarındaki protein-lipit oranı yaklaşık 1:40 olarak tahmin edilmiştir. Bu oran hücre tipine ve hücrenin metabolik aktiflik durumuna göre önemli ölçüde değişebilmektedir (Di ve ark 2012).

Hücreler hayatta kalabilmek ve işlevlerini normal bir şekilde sürdürebilmek için hücre içi içeriklerini kontrol etmeleri gerekmektedir. Hücrelerde bazı moleküllerin hücreye giriş ve çıkışını sağlamak için membran taşıyıcıları kullanılır.

Örneğin; şekerler hücreye glikoz taşıyıcı ailesi (GLUT) tarafından, bazı peptid yapıdaki  $\beta$ -laktam antibiyotikleri ve peptid benzeri ilaçlar oligopeptid taşıyıcı tarafından hücre içine alınırlar (Mueckler ve Thorens 2013, Smith ve ark 2013). Her geçen gün bir yenisi keşfedilen bu taşıyıcılar, moleküllerin hücre içine alınmasına aracılık ettikleri gibi moleküllerin dışarı taşınmasına da aracılık edebilirler. Küçük moleküllü ilaçlar da dahil olmak üzere yapısal olarak birbirinden farklı moleküller; çoklu ilaç direnci proteini (MRP) ailesi, P-glikoprotein ve meme kanseri direnç proteini (BCRP/ABCG2) gibi taşıyıcıların substratları durumundadırlar (Chen ve Tiwari 2011, Natarajan ve ark 2012).

Taşıyıcı proteinler başlıca dört ana süper aileye ayrılabilir (Stein ve Litman 2014).

1. ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları,
2. ATPazlar,
3. İyon kanalları,
4. Çözünen madde taşıyıcı proteinler (SLC)

#### **1.5.1. ABC Süper Ailesi ve ABCG2 (BCRP) Taşıyıcı Proteinler**

Bu protein grubu, insanda 12 üyeli ABCA, 11 üyeli ABCB, 13 üyeli ABCC, 4 üyeli ABCD, 1 üyeli ABCE, 3 üyeli ABCF ve 5 üyeli ABCG olmak üzere 7 alt gruba ayrılmıştır. Bunlardan; ABCA2, ABCA3, ABCA6, ABCB1, ABCC1, ABCC3, ABCC10, ABCC11, ABCC12, ABCF2, ABCG2'nin ilaç taşınmasında görevli olduğu bilinmektedir (Vasiliou ve ark 2009, Jaramillo ve ark 2018). ABC taşıyıcıları, meme bezi de dahil olmak üzere birçok dokuda hücre membranlarından lipidler, metabolitler, ilaçlar ve kolesterol gibi birçok substratın taşınmasında rol oynarlar (Farke ve ark 2008, Jani ve ark 2014).

ABCG2 (BCRP)'de ATP bağlayıcı kaset (ABC) ailesine ait bir taşıyıcı proteindir. ABCG2 (BCRP) geniş bir yelpazede substrata sahiptir ve hücrelerden çok çeşitli ilaçları, karsinojenleri ve diyet toksinlerini aktif olarak dışarı atar. Bu proteinlerin membrana bağlandığı bölge "transmembran bölgesi"; sitoplazmik ATP'nin hidrolize olduğu bölgeler ise "ATP-bağlanma bölgeleri" olarak adlandırılır. 655 amino asitten oluşan bir protein olan ABCG2 sadece kanser hücrelerinde değil, aynı zamanda bağırsaktaki epitel zarları, böbrek proksimal tübülleri, karaciğerdeki

hepatositlerin safra kanalı zarları, meme bezi epitelinin lümen zarları gibi birçok normal dokuda da tespit edilmiştir. (Jonker ve ark 2005, Ando ve ark 2007).

Gebeliğin son dönemi ve emzirme döneminde meme bezinde ekspresyonu artan ana ABC taşıyıcıları ABCC5 ve ABCG2'dir. ABCG2 androjen ve östrojen metabolitleri dahil olmak üzere steroid bileşiklerinin taşınmasında görev almaktadır (Imai ve ark 2003, Suzuki ve ark 2003).

ABCG2 taşıyıcı proteini, ilaçların süte geçişinde büyük bir paya sahiptir. ABCG2'nin substratı konumundaki ilaç ve maddelerle yapılan çalışmalara bakılacak olursa;

Beşeri ve veteriner hekimlik alanında yaygın olarak kullanılan florokinolonların bu taşıyıcı ile etkileşimleri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Farelerde yapılan çalışmada siprofloksasin ve danofloksasin uygulanmasının, ABCG2 proteini bulunmayan farelere göre iki kata kadar daha yüksek siprofloksasin ve danofloksasin süt/plazma oranlarına neden olduğu görülmüştür (Merino ve ark 2006). Emziren fareler üzerinde yürütülen çalışmada, riboflavin, biotin ve folik asitin süte salgılanmasına ABCG2 aracılık ettiği gösterilmiştir (Van Herwaarden ve ark 2007).

Koyunlarda danofloksasinin ivermektin ile birlikte uygulanması, danofloksasinin süte geçişini azaltmıştır (Real ve ark 2011). Koyunlarda izoflavon daidzein ve genistein uygulanması danofloksasinin süte salgılanmasını azalttığı görülmüştür (Perez ve ark 2013). Soya veya keten tohumu ile zenginleştirilmiş rasyonlarla beslenen hayvanlarda koyun sütündeki danofloksasin konsantrasyonunun daha düşük olduğu görülmüştür (Otero ve ark 2018).

Koyunlarda enrofloksasin inhibitör flavonoidlerle birlikte uygulandığında plazma dağılım kinetiği değişmezken; sütteki konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Pulido ve ark 2006).

Nitrofurantoin *in vitro* ve *in vivo* şartlarda ABCG2 substratı olarak tanımlanmıştır. Nitrofurantoinin, ABCG2'nin *in vitro* inhibitörleri olan izoflavon genistein veya daidzeinin birlikte kullanılması sonucunda koyun sütüne nitrofurantoin taşınması azalmıştır (Perez ve ark 2009).

Süt ineklerine antelmintik monepantelin uygulanmasından sonra yüksek bir süt/plazma monepantel-sülfoksit oranı gözlenmesi ABCG2 substratı olduğu doğrulamıştır (Garcia-Lino ve ark 2019). Antiparaziter bir ilaç olan moksidektin ABCG2'nin bir substratı olarak tanımlanmış ve koyunlarda, ABCG2'yi inhibe eden başka bir antiparaziter ilaç olan triklabendazol ile birlikte uygulanmasının moksidektinin süte transferini azalttığı görülmüştür (Barrera ve ark 2013).

Diklofenak, fluniksin ile metaboliti 5-hidroksifluniksinin, sığırlarda ABCG2 tarafından süte taşındığı gösterilmiştir (Lagas ve ark 2009, Garcia-Mateos ve ark 2019). Antikanser ilacı topotekan, antiviral asiklovir veya antiülseratif simetidin ve pantoprazolün süte transferinin de ABCG2 proteini aracılığıyla olduğu görülmüştür (Jonker ve ark 2005, Wang ve McNamara 2012).

Yapılan çeşitli araştırmalarda bu çalışmaya konu olan meloksikam ve enrofloksasinin ABC taşıyıcı protein süper ailesinden ABCG2(BCRP)'nin substratı olduğu tespit edilmiştir (Gates ve ark 2005, Garcia-Lino ve ark 2020, Otero ve ark 2016, Pulido ve ark 2006).

### **1.5.2. ATPaz Ailesi Taşıyıcı Proteinler**

ATPaz ailesi, işlevlerini yerine getirmek için ATP ile etkileşime giren çeşitli proteinleri kapsamaktadır. Bu aile F, V veya P tipi ATPazlar olarak alt bölümlere ayrılabilir. F tipi ATPazlar, belirlenmiş iyon gradyanlarını kullanarak ATP sentezini yönlendirirken, V tipi ATPazlar, iyonları bir membran boyunca pompalamak için ATP hidrolizinden türetilen enerjiyi kullanır. Diğer yandan, P tipi ATPazlar, ATP hidroliziyle salınan serbest enerjiyle iyonların ve lipitlerin hücre membranları boyunca taşınmasını sağlar (Palmgren ve Nissen 2011).

### **1.5.3. İyon Kanalları**

Bu kanallar adından da anlaşılacağı gibi hücre zarları boyunca çeşitli iyonları taşır, zar potansiyelini korur, hücrel uyarılma ve sinyallemede kritik bir rol oynar (Roux 2017). İyon kanalları G proteinine bağlı reseptörlerden sonra mevcut ilaçlar için ikinci en büyük hedefi temsil etmektedir (Overington ve ark 2006).

#### **1.5.4. SLC (Çözünmüş Madde Taşıyıcı) Süper Ailesi Taşıyıcı Proteinler**

SLC taşıyıcı ailesinin 50'ye yakın alt tipi vardır. Hücre yüzeyinde, SLC proteinleri, genel olarak şekerler, amino asitler, vitaminler, nükleotidler, metaller, inorganik iyonlar, organik anyonlar, oligopeptitler ve ilaçlar dahil olmak üzere çok çeşitli molekülün taşınmasında görev alırlar (Hediger ve ark 2013, Pizzagalli ve ark 2021).

SLC proteinler sadece endojen metabolitlerin ve iyonların taşınmasında değil, aynı zamanda birçok ilacın hücre zarını geçmesinde görev aldığından dolayı FDA son ilaç geliştirme kılavuzlarında, olası ilaç-ilaç etkileşimleri açısından SLC proteinlerinin taranmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır (Pizzagalli ve ark 2021).

#### **1.5.5. Taşıyıcı Proteinlerin İlaçların Süte Geçişindeki Rollerini**

Süt üretimi, taşıma mekanizmalarıyla bağlantılı karmaşık bir süreçtir. Yapılan çalışmalar, endotel ve epitel hücrelerin her iki yüzünde bulunan spesifik taşıyıcı proteinler olan ABC olarak ifade edilen ATP bağlayıcı kaset (ATP-binding Cassette Family) taşıyıcı ve SLC olarak ifade edilen çözünen taşıyıcının (Solute Carrier family) bileşiklerin süte transferine aracılık ettiğini, aktivitelerinin laktasyonun evrelerine göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Groneberg ve ark 2015, Alcorn ve ark 2002, Jonker ve ark 2005).

Meme epitelinde bulunan bu taşıyıcı proteinler besinlerin ve farklı yapıdaki bileşiklerin alımında veya atılımında rol oynayarak süt bileşimine katkıda bulunur. Taşıyıcı proteinler çok sayıda substrata sahip olduklarından ilaçlar, pestisitler, kanserojenler ve çevresel kirleticiler gibi toksik kimyasalların süte aktif taşınmasına da aracılık edebilirler (Ito ve ark 2015, Yağdıran ve ark 2016). Aslında çoğu ABC ve SLC taşıyıcısı, organizma için potansiyel olarak zararlı olan ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda ve eliminasyonunda görev alır. Bu nedenle bu taşıyıcıların barsak, karaciğer, böbrek, plasenta, meme ve kan-beyin bariyerlerinde bulunması bir savunma sistemi oluşturur (Leslie ve ark 2005).

Süte salgılanabilen zararlı bileşikler yeni doğanlar ve süt ürünleri tüketicilerin sağlığı için büyük risk oluşturmaktadır. Süte geçebilen ilaç sayısı gün geçtikçe

arttığından dolayı sütte ilaçların varlığını belirlemek için daha çok çaba sarf edilmektedir. Ayrıca süte geçen toksin ve kimyasallar, taşıyıcıların ekspresyonunu değiştirebileceğinden istenmeyen bileşiklerin süte geçişinde de değişikliğine neden olabilmektedir (Yağdıran ve ark 2016).

Yapılan bir çalışmada; organik katyon taşıyıcı 1 (OCT1), yeni organik katyon taşıyıcı 1 (OCTN1), konsantre nükleozit taşıyıcı 1 (CNT1), konsantre nükleozit taşıyıcı 3 (CNT3) ve peptit taşıyıcı 2 (PEPT2)'nin emziren annelerde emzirmeyenlere göre 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca Vitamin C Taşıyıcı 2 (SVCT2) emziren annelerde emzirmeyenlere göre yaklaşık 2,2 kat daha fazla, organik anyon taşıma polipeptitleri OATP1A2 ve organik anyon taşıma polipeptitleri OATP2B1 ve çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 5 (ABCC5/MRP5)'in yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Alcorn ve ark 2002).

Laktasyon dönemindeki sığır ve insanlarda Meme Kanseri Direnç Proteininin (BCRP/ABCG2) indüklendiği belirlenmiştir (Jonker ve ark 2005). Laktasyonda olan ve olmayan inekler, koyunlar ve keçilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda da benzer şekilde, emzirme döneminde meme bezinde ABCG2'nin protein ekspresyonunun arttığını doğrulayan sonuçlar elde edilmiştir (Lindner ve ark 2013).

## **1.6. Hayvansal Gıdalarda Kalıntı**

İnsan sağlığı doğrudan yaşadığı çevreyle ve tükettiği gıdanın niteliği ve kalitesiyle ilgilidir (Ames 1983). Veteriner tıbbi ürünleri, artan dünya nüfusu için yeterli miktarda gıda sağlama konusunda kritik bir öneme sahiptir. Hayvanlarda kullanılan veteriner tıbbi ürünler; hastalıkları önleme, tedavi etme, hayvan davranışların değiştirilmesi, yemden yararlanma ve yem verimliliğinin artırılması gibi birçok amaçla kullanılabilir. Hayvanlarda veteriner tıbbi ürünlerin kullanımından elde edilen faydanın yanında hayvanların dokularında oluşturduğu kalıntılar ise halk sağlığı açısından büyük risk oluşturmaktadır (Kaya ve Ünsal 2000, Beyene 2016, Herago ve ark 2021). Gıdalardaki kalıntılar; insanlarda sağlık sorunları ortaya çıkarmasının yanında gıda endüstrisinde düşük kalitede ürün ve üretim proseslerinde problemler şekillenmesine de sebep olabilmektedir (Toldra ve Reig 2006).

Kalıntı, 13.06.2010 tarih ve 27610 sayılı Resmi gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren “5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu”nda yenilebilir hayvansal ürünlerin içinde, üzerinde bulunan, metabolitler ile yıkılma veya reaksiyon sonucunda oluşan ürünler dâhil hayvansal ürünlere geçerek insan sağlığı üzerinde olumsuz etki yaratma ihtimali bulunan farmakolojik etkili maddeler ve bunların metabolitleri veya diğer maddeleri şeklinde tanımlanmaktadır (Resmi Gazete 2010).

Normal fizyolojik koşullar altında, ilacın hayvana uygulanmasının ardından, çoğu ilaç, atılımı kolaylaştırmak ve detoksifikasyonu sağlamak için metabolize edilir. Genel olarak, ana ürün ile metabolitleri idrarla ve daha az ölçüde dışkıyla atılır. Ancak bu maddeler insanlar tarafından tüketilen hayvansal gıdalar olan süt, yumurta ve ete de geçebilir (Kaya ve Ünsal 2000, Beyene 2016, Herago ve ark 2021).

Veteriner ilaç kalıntıları, sağlıklı gıda için en büyük risklerden biridir (Herago ve ark 2021). Normal şartlar altında kullanma talimatlarına göre kullanılan veteriner tıbbi ürünlerin kalıntıya neden olmaması gereklidir. Fakat bazı nedenlerden dolayı bu kalıntılar şekillenebilmektedir. Bun nedenlerin başlıcaları şu şekildedir;

- Önerilen kullanma talimatlarına veya dozajına uyulmaması
- Yasadışı ilaç kullanımı,
- Önerilen ilaç kalıntı arınma sürelerine (İKAS) uyulmaması,
- İlaçla kontamine ekipmanların düzgün şekilde temizlenmeden kullanılması,
- İlaç dozajlama hataları gibi nedenlerin yanında tür farklılıkları, hayvanın yaşı, gebelik durumu, beslenme şekli, kalıtsal hastalıklar, hastalık hali, birlikte kullanılan ilaçlar arasındaki gıda-ilaç etkileşimleri gibi parametreler de insan gıdası olarak kullanılan hayvansal gıdalarda kalıntılara neden olabilmektedir (Miller 1997, Toutain ve ark 2010, Beyene 2016).

Hayvansal gıdalardaki ilgili mevzuatlarda izin verilen miktarların altındaki düşük seviyeli veteriner tıbbi ürün kalıntıları halk sağlığı için bir risk oluşturmasa da antibiyotik direncine ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (Riedl ve Casillas 2003, Beyene 2016, Chang ve ark 2015). Bunun yanında uzun vadede ilaç

kalıntıları mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilere neden olabileceği değerlendirilmektedir (Booth 1988, Foster ve Holloway 2003).

Yapılan araştırmalarda, hayvansal gıdalara uygulanan ısıl işlemlerin (pişirme, haşlama, kavurma, dondurma, vb.) gıdalardaki kalıntı seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olmadığı veya oluşabilecek sağlık riskini ortadan kaldırmak için yeterli olmadığı tespit edilmiştir (Rose ve ark 1997).

Ülkemizde yetkili otorite olan Tarım ve Orman Bakanlığı 13.06.2010 tarih ve 27610 sayılı Resmi gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren “5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu”nun 31. maddesi 9. fıkrasına göre yıllık ve çok yıllık ulusal kontrol planlarını hazırlamakta, belirlenen canlı hayvan ve hayvansal ürünler ile diğer ürünlerde, katkı, kalıntı, bulaşan veya istenmeyen maddeler için izleme programları uygulamakta ve her yılın sonunda kontrollere ilişkin yıllık rapor düzenlemektedir (Resmi Gazete 2010).

### **1.6.1 Sütte Kalıntı**

Süt, memeli canlıların doğumdan sonra memeden salgıladıkları biyolojik salgı olarak tanımlanabilmektedir (Tekinşen 2000). Süt gerek bitkisel gerekse hayvansal kaynaklı diğer gıdalara göre memelilerde özellikle yaşamın ilk bölümünün bütün ihtiyaçlarını karşılayabilmesi sebebiyle gıda maddeleri arasında çok önemli bir yere sahiptir (Oysun 1987). Vücudun enerji ihtiyacı, fizyolojik fonksiyonları için gerekli birçok besin maddesini, başka besin maddelerine göre daha dengeli ve yeterli miktarlarda bulundurmasından dolayı süt memeli canlıların yavrularının beslenmesinde ve bağışıklığının gelişmesi için mükemmel bir besin olarak kabul edilmektedir (Meyer 1978, Bylund 2003).

Süt hayvanlarında veteriner tıbbi ürünlerinin kullanımından sonra çoğunlukla ilaç arınma sürelerine dikkat edilmemesi, sütte ilaç kalıntılarının neden olur. Bunun yanında kalıntılar süütün toplanması, saklanması, taşınması, işlenmesi ve paketlenmesi sırasında da oluşabilir. Süt ve süt ürünlerindeki kalıntıların çoğu antimikrobiyaller, antihelmintik ajanlar, hormonlar gibi hayvanlarda daha çok kullanılan veteriner tıbbi ürünlerden oluşmaktadır. Veteriner tıbbi ürünlerin yanında pestisitler, insektisitler, herbisitler, deterjanlar, dezenfektanlar, mikotoksinler,

nitratlar, nitritler ve ağır metaller gibi diğer bileşiklerin de sütte kalıntı oluşturduğu tespit edilmiştir (Khaniki 2007).

### **1.6.2. Sütte Kalıntı İle İlgili Yasal Düzenlemeler**

Avrupa Birliği (AB)'nde gıda güvenliği, Sağlık ve Gıda Güvenilirliği Genel Müdürlüğü (DG SANTE) tarafından takip edilir. Ayrıca Avrupa Gıda Güvenilirliği Otoritesi (EFSA) de gıda güvenilirliği alanında bilimsel tavsiye ve destek vermektedir.

Ülkemizde 13.06.2010 tarih ve 27610 sayılı Resmi gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren “5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu” gıda güvenilirliğinin ana çerçevesini oluşturmaktadır (Resmi Gazete 2010).

Avrupa Birliğine üye ülkelerde hayvansal kökenli gıda maddelerinde veteriner tıbbi ürünlerin maksimum kalıntı limitleri; 2377/90 sayılı konsey yönetmeliğine göre, Türkiye’de ise “Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliğine” göre belirlenmiştir.

Ülkemizde Avrupa Birliği normlarına uygun ve paralel olarak yıllık bazda Ulusal Kalıntı İzleme Planı (UKİP) yürütülmektedir. Ulusal Kalıntı İzleme Planı, hayvan türlerine göre belirlenen madde ve ürün grupları ile bu maddelerin kalıntılarının varlığının tespiti için alınacak önlemleri içerir. Bu program 17.12.2011 tarih ve 28145 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler İle Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik”te belirtilen kurallara göre hazırlanan ulusal kalıntı izleme planı (UKİP) çerçevesinde yürütülmektedir (Resmi Gazete 2011a).

### **1.6.3. Meloksikam için Maksimum Kalıntı Limit (MKL) Değerleri**

Bilinçsiz ilaç kullanımı halk sağlığı için yüksek risk oluşturmaktadır. Halk sağlığının korunması amacıyla çeşitli otoriteler tarafından kalıntı standartlarının belirlenmesi gündeme gelmiştir (MacNeil 2005).

Dünya Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) çatısı altında bulunan Codex Alimentarius komisyonunca yapılan bilimsel çalışmalar ışığında, veteriner ilaçları

için çeşitli organ ve dokulardaki Maksimum Kalıntı Limitleri (MKL) belirlenmekteyken; 1985 yılından sonra gıdalarda bulunabilme potansiyeli olan farmakolojik etken maddelere yönelik kalıntı limitleri de belirlenmekte ve yapılan araştırmalar doğrultusunda sürekli güncellenmektedir.

Avrupa Birliğine üye ülkelerde hayvansal kökenli gıda maddelerinde veteriner Tıbbi ürünlerin maksimum kalıntı limitlerinin belirlendiği 26 Haziran 1990 tarihli (EEC) 2377/90 sayılı Konsey Tüzüğüne ve Türkiye’de 7 Mart 2017 tarih ve 30000 sayılı Resmi Gazete yayınlanan “Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliğine” göre meloksikam MKL değerleri; Sığır, keçi, domuz, tavşan, tek tırnaklı hayvanlar için kas dokuda 20 µg/kg, karaciğerde 65 µg/kg, böbrekte 65 µg/kg, sığır ve keçi sütlerinde 15 µg/kg’dır (EEC 1990, Resmi Gazete 2017). Codex alimentarius’ta meloksikam için tanımlı bir MKL değeri bulunmamaktadır (FAO 2023).

### **1.7. Hipotez ve Amaç**

Çalışmanın temel hipotezi ABCG2 taşıyıcı proteini substratları olan meloksikam ve enrofloksasinin birlikte uygulanmasının meloksikam plazma ve süt farmakokinetik parametrelerinde değişiklik yapacağı kurgusuna dayandırılmıştır.

Mevcut çalışmanın amacı, koyunlarda enrofloksasin uygulamasının meloksikamın plazma ve süt dağılımına etkilerini incelemektir. Koyunlarda kullanım için ruhsatlandırılmış meloksikam etken maddeli ilaç ülkemizde ve birçok ülkede bulunmasa da, etiket dışı kullanım söz konusudur. Bu sebeple çalışmanın değişik tedavi prosedürlerinin oluşturulmasına ve insan gıdası olarak kullanılan hayvansal ürünlerdeki kalıntılara bağlı gerekli arınma sürelerinin belirlenmesine ve farklı tedavi prosedürlerinin geliştirilmesine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- ✓ Meloksikam analitik standardı ( $\geq 98\%$ , analitik saflıkta, Sigma-Aldrich St. Louis, Mo., USA)
- ✓ Analitik saflıkta asetonitril (ACN, VWR Chemicals, France)
- ✓ Potasyum dihidrojen fosfat (Merck)
- ✓ Metanol (%99,9 analitik saflıkta, Biorad, Türkiye)
- ✓ Formik asit (Tekkim, Türkiye)
- ✓ Meloksikam (Bavet Meloksikam, 5 mg/mL enjeksiyonluk çözelti, Bavet, Türkiye)
- ✓ Enrofloksasin (Enrolen, 100 mg/mL enjeksiyonluk çözelti, Alke, Türkiye)

### 2.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler

- ✓ Yüksek performanslı sıvı kromatografisi UV dedektörlü (HPLC)-UV, CBM-20A (LC-20AT), degasser (DGU-20A), ultraviyole dedektör (SPD-20A), autosampler (SIL-20A), kolon fırını (CTO-10A) ve CBM-20A kontrol cihazı (Shimadzu, Tokyo, Japonya)
- ✓ Gemini™ C18 kolon (ODS-3, 4,6 × 250 mm; 5 µm; GL Sciences)
- ✓ Terazî (Ohaus, PX 623/E, USA)
- ✓ Vorteks (VWR Signature, Type 945303, USA)
- ✓ Santrifüj (Sigma Atlantis, MiniSpin, Singapore)
- ✓ Manyetik karıştırıcı (Gerhardt Bonn, Germany)
- ✓ Saf su sistemi (ELGA, Purelab Ultra, Ultra Genetic, England)
- ✓ Likit kromatografi viyalleri
- ✓ Derin dondurucu (-86 °C, Arctiko, ULUF 15, UK)
- ✓ pH metre (Inolab, WTW series, Terminal 740, Germany)
- ✓ Tek kullanımlık PE kap
- ✓ Lityum heparinli tüp (VacuSel, Türkiye)
- ✓ İntraket (Ayset, Türkiye)
- ✓ 5 mL'lik enjektör
- ✓ Santrifüj tüpü (15 mL )
- ✓ Ependorf tüpü

### **2.3. Hayvan Materyali**

Deneysel uygulamalara başlamadan önce Konya Tarım ve Orman İl Müdürlüğünden proje için çalışma izni alındı (E-14932989-325.04.02-5541173, Ek-A). Daha sonra Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığına yapılan başvuru ile tüm çalışma sürecinde hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek işlemlerin Etik Kurul Yönergesi'ne uygunluğuna dair etik kurul onayı alındı (2022/57, EK-B).

Çalışmada, son bir aylık süreçte herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış 48-57 kg ağırlığında, sağlıklı ve 2 ay önce doğum yapmış 4-6 yaş laktasyonda Akkaraman ırkı koyunlar kullanıldı. Koyunların çalışma süresince kuru ot ve suya ad libitum ulaşması sağlandı ve ek olarak günde iki kez ticari yemle (Reva Koyun Süt Yemi, Konya) beslendi.

### **2.4. Klinik Muayene ve Grupların Oluşturulması**

Hayvanlar çalışma öncesinde klinik olarak muayene edildi. Yapılan klinik muayene ve kontrollerde koyunlar arasında defekasyon, ürinasyon ve koordinasyonla ilgili bir farklılık gözlenmedi. Koyunların vücut sıcaklıkları ve nabız değerlerinin referans değerler arasında olduğu, mukozaların normal olduğu tespit edildi. Klinik muayene sonucu sağlıklı olduğu belirlenen 12 adet koyundan, her biri 6 hayvandan oluşacak şekilde rastgele 2 grup oluşturuldu. Hayvanlar işletmenin diğer hayvanlardan ayrılmış başka bir bölümüne alındı. Koyunların sırt bölgelerine sayı şablonu kullanılarak sprey boya ile numaralandırılması yapıldı.

### **2.5. İlaç Uygulamaları ve Örnekleme**

Toplam 12 hayvan MLX ve MLX+ENRO olarak iki eşit gruba ayrıldı. MLX grubuna (n=6) derialtı (DA) yolla 1 mg/kg dozunda meloksikam sol ön kol arkasına uygulandı. MLX+ENRO grubuna (n=6) DA yolla 1 mg/kg dozunda meloksikam ve DA yolla 2,5 mg/kg dozunda enrofloksasin sağ ön kol arkasına eşzamanlı olarak uygulandı.

Hayvanlardan ilaç uygulamasından önce (0. saat, kontrol) ve ilaç uygulamalarını takip eden 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde V.jugularis'e yerleştirilmiş intraket yardımıyla 5 mL kan örneği

alındı. Alınan kan örnekleri daha sonra lityum heparinli tüplere aktarıldı. Lityum heparinli tüplerdeki kan örnekleri bir saat içinde 3.000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazma örneklerinin 2 mL'si mikropipet yardımıyla mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı ve analiz zamanına kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Hayvanlardan ilaç uygulamasından önce (0. saat, kontrol) ve sonrası ilaç uygulamalarını takip eden 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 ve 120. saatlerde tek kullanımlık polietilen bardaklara süt örnekleri toplanarak mikropipet yardımıyla ependorf tüplere aktarıldı ve analize kadar -80°C'de saklandı.

## 2.6. HPLC ve Kromatografik Şartlar

Meloksikamın plazma ve süt konsantrasyonu daha önce rapor edilen metot kullanılarak (Çorum ve ark 2022, Coşkun ve ark 2023, Güngör ve ark 2024) yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC)-UV sistemi (Shimadzu, Tokyo, Japonya) ile analiz edildi. Analizde pompa, degasser, ultraviyole dedektör, autosampler, kolon fırını ve kontrol cihazı içeren HPLC sistemi kullanıldı.

Kolon	:	Gemini™ C18 kolon (ODS-3, 4,6 × 250 mm; 5 µm; GL Sciences)
Kolon sıcaklığı	:	40 °C ve 24 °C
Mobil faz	:	% 40 asetonitril ve % 60 potasyum dihidrojen fosfat (pH:2,5)
Akış hızı	:	1,2 mL/dakika
Dalga boyu	:	355 nm
Dedektör	:	UV

HPLC sistem kontrolü ve veri analizi LC solution (Shimadzu Corporation, Analytical and Measuring Instruments Division, Kyoto, Japan) software programı ile yapıldı.

## 2.7. Metot Validasyonu

Meloksikamın stok çözeltisi, 0,5 mg/mL konsantrasyon elde etmek için NaOH (0,05 M) içerisinde hazırlandı. Stok çözelti dilüe edilerek 9 farklı

konsantrasyon için çalışma standartları (0.04, 0.1, 0.2, 0.4, 1, 2, 4, 10 ve 20 µg/mL) hazırlandı. Boş koyun plazma ve sütlerine çalışma standartları eklenerek kalibrasyon standartları (0.04, 0.1, 0.2, 0.4, 1, 2, 4, 10 ve 20 µg/mL) ve kalite kontrol numuneleri hazırlandı. Düşük (0,1 µg/mL), orta (1 µg/mL) ve yüksek (4 µg/mL) konsantrasyonlardaki kalite kontrol örnekleri, geri kazanımı, hassasiyeti ve doğruluğu belirlemek için beş ayrı günde beş tekrar halinde analiz edildi. Özgünlük, doğrusallık, geri kazanım, duyarlılık (tespit limiti ve hesaplanabilir limit) ve kesinlik metot validasyonunun belirlenmesinde performans ölçütleri olarak alındı.

### **2.7.1. Özgünlük (Specificity)**

Özgünlük tespit edilecek olan maddeyi ortamda bulunması muhtemel başka bileşenlerin varlığında net bir şekilde gözlemleyebilme yeteneğidir. Ana madde ve metabolitlerini içermeyen koyun plazması (boş plazma) ve sütü (boş süt) kullanılarak meloksikamın alıkonma zamanlarında plazma, süt ve diğer kaynaklı piklerin olup olmadığı incelendi.

### **2.7.2. Doğrusallık (Linearity)**

Bir analitik prosedürün doğrusallığı (belirli sınırlar içerisinde) ölçülen analitin konsantrasyonu (miktar) ile dedektör cevabının ne derece doğru orantılı olduğu ile belirlenir. Çalışma ve kalibrasyon konsantrasyonları, bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrileri çizildi ve korelasyon katsayıları hesaplandı.

### **2.7.3. Duyarlılık (Sensitivity)**

Bir analitik yöntem tarafından saptanabilen en küçük analit miktarı tespit edilebilir limit (LOD) olarak, ölçülebilirlik sınırı ise (LOQ) olarak ifade edilir. LOD olarak kromatogramın temel çizgisi üzerinde maddelerin oluşturdukları sinyallerin arka plan gürültüye oranının (S/G) 3 olduğu konsantrasyon, LOQ olarak ise S/G oranının 6 olduğu konsantrasyon düzeyi baz alındı.

### **2.7.4. Kesinlik (Precision)**

Bir analitik metodun art arda yapılan ölçümleri arasındaki benzerlik derecesinin ifadesidir. Kesinlik parametresi standart sapma ve/veya varyasyon

katsayısıyla ifade edilir. İstatistiksel olarak yeterli sayıda aynı konsantrasyona sahip örnekler kullanılarak ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayılarının tayini analitik yöntemin kesinliğinin belirlenmesi için kullanılır. Kesinlik için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik (repeatability) ölçütü olarak kullanıldı. Plazma ve süt için gün içi ve günler arası farklılığın tespiti için kalite kontrol örnekleri beş ayrı günde beş tekrar halinde analiz edildi.

#### **2.7.5. Geri Kazanım (Recovery)**

Geri kazanım, herhangi bir numune gibi değerlendirilen plazma ve süt örneklerinde tayin edilecek maddenin (kalite kontrol örneklerinin) pik alanlarının standartların pik alanları ile karşılaştırılmasıyla hesaplandı.

#### **2.8. İlaç Düzeylerinin Belirlenmesi**

Derin dondurucudan (-80°C) çıkartılan plazma ve süt örnekleri oda ısısına getirildi. 200 µL plazma ve süt örneği 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Proteinlerin denatürasyonunu sağlamak amacıyla 400 µL metanol (%0,1 formik asit içeren) eklenerek 45 sn vorteks yapıldı ve 10000 g'de 12 dakika santrifüje edildi. Elde edilen süpernatantın 200 µL'si otosampler viyallerine aktarıldı ve 20 µL'si HPLC-UV sisteme enjekte edildi.

#### **2.9. Farmakokinetik Analiz**

Her koyun için meloksikam plazma ve süt konsantrasyon-zaman eğrileri çizdirildikten sonra farmakokinetik parametreler WinNonlin 6.1.0.173 (Pharsight Corporation, Scientific Consulting Inc., North Carolina, USA) programı kullanılarak non-kompartmental (bölmesiz) analiz ile hesaplandı. Meloksikamın DA uygulamasını takiben eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2\lambda z}$ ), konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), toplam konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanın (EAA) %'si olarak t last'tan  $\infty$ 'a ekstrapolasyonu (EAA<sub>extrap</sub>), total vücut klerensi ( $Cl_T/F$ ), dağılım hacmi ( $V_{dalan}/F$ ) ve ortalama kalış süresi (MRT)'ni içeren farmakokinetik parametreleri hesaplandı. Maksimum konsantrasyon ( $C_{max}$ ) ve maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı ( $t_{max}$ ) meloksikamın her koyun için çizilen bireysel plazma konsantrasyon-zaman eğrileri üzerinden direkt bakı ile tayin edildi.

## 2.10. İstatistiksel Analiz

Farmakokinetik parametreler geometrik ortalama (min-maks) olarak sunuldu. Farmakokinetik parametrelerin gruplar arası farklılıklarının belirlenmesinde Independent t testi kullanıldı. Diğer farmakokinetik parametrelerin gruplar arası farklılıkları, tek yönlü varyans analizi ve post hoc Tukey testi kullanılarak analiz edildi. (SPSS 22.0, SPSS for Windows, SPSS Inc.).  $P < 0.05$  değeri istatistiksel önem derecesi olarak kabul edildi.



### **3. BULGULAR**

İki gruba ayrılan hayvanların; birinci grubundaki koyunlara DA yolla 1 mg/kg dozunda meloksikam; ikinci gruptaki DA yolla 1 mg/kg dozunda meloksikam ve DA yolla 2,5 mg/kg dozunda enrofloksasin eşzamanlı olarak uygulanarak süt ve plazmada oluşan farmakokinetik parametreler tespit edildi.

#### **3.1. Metot Validasyonu**

##### **3.1.1. Özgünlük (Specificity)**

Ana maddeleri içermeyen süt ve plazma örneklerinin HPLC sistemine uygulanması sonrasında kromatogram üzerinde meloksikam alıkonma zamanlarında plazma ve süttten kaynaklanan piklere rastlanmadı.

##### **3.1.2. Doğrusallık (Linearity)**

Konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerlendirilerek kalibrasyon eğrileri çizdirildi. Plazma ve süt analizinde çalışma standartları ( $R^2=0,9992$ ) ve kalibrasyon standartları ( $R^2=0,9989$ ) için elde edilen korelasyon katsayılarının doğrusal olduğu belirlendi.

##### **3.1.3. Duyarlılık (Sensitivity)**

Meloksikamın plazma ve süt örneklerindeki LOD ve LOQ değeri sırasıyla 0,02  $\mu\text{g/mL}$  ve 0,04  $\mu\text{g/mL}$  olarak tespit edildi.

##### **3.1.4. Kesinlik (Precision)**

Kesinliğin değerlendirilebilmesi için kalite kontrol örneklerinin her düzeyi beş ayrı günde beş tekrar halinde analiz edildi. Meloksikamın plazma ve sütteki gün içi ve günler arası varyasyon katsayıları sırasıyla  $\leq\%7,0$  ve  $\leq\%5,2$  idi. Gün içi ve günler arası sapma sırasıyla  $\pm\%6,8$  ve  $\pm\%8,8$  olarak hesaplandı.

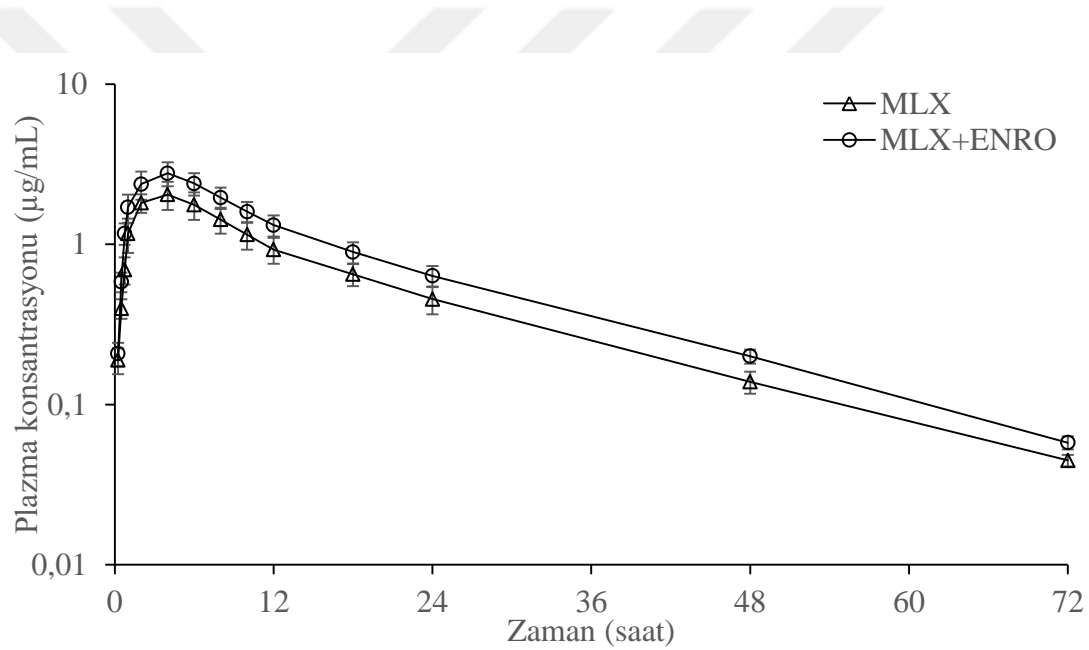
##### **3.1.5. Geri Kazanım (Recovery)**

Plazma ve süt örneklerinde tayin edilecek maddenin pik alanlarının standartların pik alanları ile karşılaştırılmasıyla hesaplanan meloksikamın geri kazanım değeri plazma ve süt için  $>\%90$  tespit edildi.

## 3.2. Farmakokinetik Parametreler

### 3.2.1. Plazma Farmakokinetik Parametreler

MLX ve MLX+ENRO gruplarındaki koyunlara meloksikamın DA yolla 1 mg/kg dozda uygulanması sonrası yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri Şekil 3.1'de sunuldu. Meloksikam MLX ve MLX+ENRO gruplarında plazmadan 72.saate kadar tespit edildi. MLX ve MLX+ENRO gruplarında melosikam konsantrasyonu ilk örnekleme zamanında sırasıyla  $0,19\pm0,03$  ve  $0,20\pm0,03$   $\mu\text{g/mL}$  iken son örnekleme zamanında sırasıyla  $0,04\pm0,003$  ve  $0,06\pm0,005$   $\mu\text{g/mL}$  olarak ölçüldü (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1.** Meloksikam tek doz (1 mg/kg) deri altı ve meloksikam (1 mg/kg) ve enrofloksasin (2,5 mg/kg) eşzamanlı uygulama sonrası çizilen yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri (n=6).

MLX ve MLX+ENRO gruplarındaki koyunlara meloksikamın 1 mg/kg dozda DA yolla uygulaması sonrası hesaplanan farmakokinetik parametreler Tablo 3.1'de sunuldu. Meloksikamın tek uygulaması sonrası  $t_{1/2\lambda z}$ ,  $MRT_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $EAA_{0-last}$ ,  $Cl_T/F$  ve  $V_{darea}/F$  değerleri sırasıyla  $13,97\pm0,71$  saat,  $18,83\pm0,37$  saat,  $2,15\pm0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $3\pm1,09$  saat,  $33,47\pm5,18$  saat.ug/mL,  $0,03\pm0,004$  L/saat/kg ve  $0,59\pm0,01$  L/kg olarak tespit edildi. Koyunlara meloksikam ile eşzamanlı olarak enrofloksasin uygulamasını takiben  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ve  $EAA_{0-last}$  değerleri önemli oranda artarken  $Cl_T/F$  ve  $V_{darea}/F$  değerleri azaldı. MLX ve MLX+ENRO gruplarında  $t_{1/2\lambda z}$  ve  $MRT_{0-\infty}$

değerlerinin benzer olduğu görüldü. EAA<sub>extrap</sub>, MLX ve MLX+ENRO gruplarında %2.62 ve %2.38 değerleri ile %20'nin altında olduğu belirlendi.

**Tablo 3.1.** Laktasyon dönemindeki koyunlarda tek başına (MLX) ve enrofloksasinle eşzamanlı (MLX+ENRO) uygulama sonrası meloksikamın plazma farmakokinetik parametreleri (n=6).

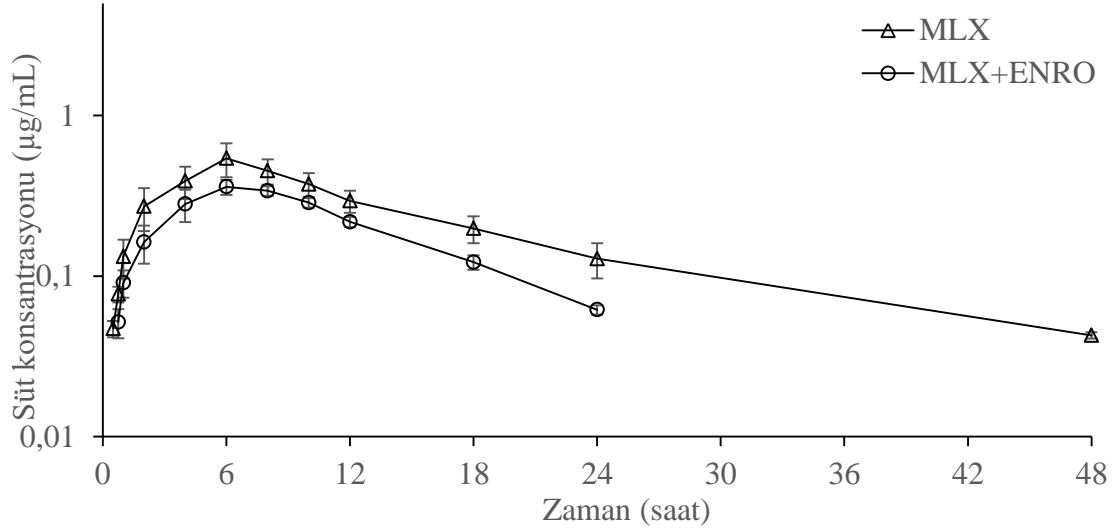
Parametre	MLX	MLX+ENRO
t <sub>1/2kz</sub> (saat)	13,97 (13,09 – 14,76)	13,63 (13,05 – 14,10)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2,15 (1,80 – 2,63)	2,77 (2,24 – 3,40)*
t <sub>max</sub> (saat)	3 (2 – 4)	4 (4 – 4)*
EAA <sub>0-last</sub> (saat.µg/mL)	33,47 (28,50 – 42,26)	46,38 ( 39,32 – 55,00)*
EAA <sub>0-∞</sub> (saat.µg/mL)	34,38 (29,42 – 43,24)	47,52 (40,37 – 56,26)*
EAA <sub>extrap</sub> (%)	2,62 (2,19 – 3,16)	2,38 (2,05 – 2,61)
MRT <sub>0-last</sub> (saat)	16,83 (16,17 – 17,16)	17,03 (16,17 – 17,62)
MRT <sub>0-∞</sub> (saat)	18,83 (19,54 – 18,52)	18,81 (17,90 – 19,57)
Cl <sub>T</sub> /F (L/saat/kg)	0.03 (0.02 – 0.03)	0.02 (0.02- 0.02)*
V <sub>darea</sub> /F (L/kg)	0,59 (0,44 – 0,73)	0,41 (0,34 – 0,50)*

\* Aynı satırdaki değerler arası farklılık istatistiksel olarak önemlidir (P<0,05).

t<sub>1/2kz</sub>; eliminasyon yarı ömrü, C<sub>max</sub>; plazmada ulaşılan maksimum konsantrasyon, t<sub>max</sub>; plazmada C<sub>max</sub>'a ulaşma süresi, EAA; plazma yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan, Cl<sub>T</sub>; total klirens, V<sub>darea</sub>; dağılım hacmi, F; biyoyararlanım, MRT; ortalama kalış süresi.

### 3.2.2. Süt Farmakokinetik Parametreler

MLX ve MLX+ENRO gruplarındaki koyunlara meloksikamın deri altı yolla 1mg/kg dozda uygulanması sonrası yarı-logaritmik süt konsantrasyon-zaman eğrileri Şekil 3.2'de sunuldu. MLX grubu süt örneklerinde meloksikam ilk olarak 30. dakikada, MLX+ENRO grubunda ise 45. dakikada sırasıyla 0,05±0,005 ve 0,05±0,01 µg/mL olarak ölçüldü. MLX grubu süt örneklerinde meloksikamın en son ölçülebilen miktarı 48. saatte, MLX+ENRO grubunda ise 24. saatte sırasıyla 0,04±0,002 ve 0,06±0,004 µg/mL olarak ölçüldü (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Meloksikam tek doz (1 mg/kg) deri altı ve meloksikam (1 mg/kg) ve enrofloksasin (2,5 mg/kg) eşzamanlı tek doz uygulama sonrası çizilen yarı logaritmik süt konsantrasyon-zaman eğrileri (n=6).

MLX ve MLX+ENRO gruplarındaki koyunlara meloksikamın 1 mg/kg dozda DA yolla uygulaması sonrası hesaplanan süt farmakokinetik parametreler Tablo 3.2'de sunuldu. Meloksikamın tek uygulaması sonrası  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $EAA_{0-last}$  ve  $EAA_{0-last}$  süt/ $EAA_{0-last}$  plazma değerleri sırasıyla  $0,53 \pm 0,12$  µg/mL, 6 saat,  $8,50 \pm 1,61$  saat.µg/mL ve  $0,25 \pm 0,08$  saat.µg/mL olarak tespit edildi. Koyunlara meloksikam ile eşzamanlı olarak enrofloksasin uygulamasını takiben  $C_{max}$ ,  $EAA_{0-last}$  ve  $EAA_{0-last}$  süt/ $EAA_{0-last}$  plazma değerleri önemli oranda azaldı (Tablo 3.2  $P < 0,05$ ). MLX ve MLX+ENRO gruplarında  $T_{max}$  değerinin ise benzer olduğu görüldü (Tablo 3.2  $P > 0,05$ ).

**Tablo 3.2.** Laktasyon dönemindeki koyunlarda tek başına (MLX) ve enrofloksasinle eşzamanlı (MLX+ENRO) uygulama sonrası meloksikamın süt farmakokinetik parametreleri (n=6).

Parametre	MLX	MLX+ENRO
EAA <sub>0-last</sub> (saat.µg/mL)	8,50 (6,80 – 10,21)	4,59 (4,21 – 4,92)*
EAA <sub>0-∞</sub> (saat.µg/mL)	9,33 (7,63 – 10,92)	5,18 (4,69 – 5,49)*
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0,53 (0,39 – 0,70)	0,37 (0,35 – 0,40)*
t <sub>max</sub> (saat)	6 (6 – 6)	6 (6 – 8)
EAA <sub>0-last</sub> süt / EAA <sub>0-last</sub> plazma	0,25 (0,19 – 0,36)	0,10 (0,08 – 0,11)*
EAA <sub>0-∞</sub> süt / EAA <sub>0-∞</sub> plazma	0,27 (0,20 – 0,37)	0,11 (0,09 – 0,12)*

\* Aynı satırdaki değerler arası farklılık istatistiksel olarak önemlidir (P<0,05).

C<sub>max</sub>; sütteki ulaşılan maksimum konsantrasyon, t<sub>max</sub>; sütte C<sub>max</sub>'a ulaşma süresi, EAA; süt ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan.

#### 4. TARTIŞMA

Meloksikam, günümüzde hem insan hem de veteriner hekimliğinde kullanılan NSAID 'tır (Toutain ve ark 2004, Gates ve ark 2005). Emiliminin iyi olması, uzun yarılanma ömrü ve yüksek biyoyararlanım gibi olumlu kinetik özellikleri meloksikamı hayvanlarda kullanım için ideal bir NSAID olmasını sağlar (Busch ve ark 1998). Bu çalışma, koyunlarda meloksikamın plazma ve süt farmakokinetiği üzerine enrofloksasinin etkilerinin incelendiği ilk araştırmadır.

Çalışma öncesi hayvanların klinik muayenesi yapılarak herhangi bir hastalık belirtisi olmadığı, vücut sıcaklığı ve nabız parametrelerinin normal değerler arasında olduğu tespit edildi. Çalışmada meloksikam ve enrofloksasin uygulanması sonrası hayvanlarda herhangi bir olumsuz etki gözlenmedi. Daha önce Stock ve ark 2013, Woodland ve ark (2019) ve Güngör ve ark (2023) tarafından koyunlarda meloksikam uygulaması yapılan çalışmalarda ve Karademir ve ark (2015), Güngör ve ark (2021), Coşkun ve ark (2023) koyunlarda enrofloksasin uygulaması yapılan çalışmalarda da hayvanlarda herhangi bir olumsuzluk gözlenmemiştir.

Ülkemizde koyunlarda meloksikamın kullanımı onaylanmamıştır. Çalışmada kullanılan meloksikam dozu (1 mg/kg, DA), daha önce koyunlarda yapılan çalışmalar Woodland ve ark (2019), Güngör ve ark (2023) ve Kanada'da koyunlarda kullanım için ruhsatlanmış olan ticari preparat dikkate alınarak belirlendi. Enrofloksasinin dozu (2,5 mg/kg) da daha önce koyunlarda yapılan çalışmalar dikkate alınarak belirlendi (Otero ve ark 2009, Karademir ve ark 2015).

Plazma ve süttten meloksikamın farmakokinetik parametrelerini belirlemek için Woodland ve ark (2019) ile Garcia-Lino ve ark (2020), Çorum ve ark (2022) ve Güngör ve ark (2023)'nin çalışmalarında tercih edilen yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC)-UV cihazı kullanıldı.

Farmakokinetik modelin uyumu, bireysel konsantrasyon-zaman eğrilerinin görsel olarak incelenmesi Akaike'nin bilgi kriterinin uygulanmasıyla belirlendi (Yamaoka ve ark 1978). Farmakokinetik hesaplamalar non-kompartmental analiz ile tayin edildi. Daha önce yapılan Woodland ve ark (2019), Garcia-Lino ve ark (2020), Çorum ve ark (2022) ve Güngör ve ark (2023) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda da hesaplamalar non-kompartmental analiz ile yapılmıştır.

#### 4.1. Plazma

Koyunlarda 1 mg/kg dozda DA yolla uygulaması sonrası meloksikamın 3 saatlik bir sürede 2,15 µg/mL'lik  $C_{max}$ 'a ulaştığı belirlendi (Tablo 3.1). Meloksikamın  $T_{max}$  ve  $C_{max}$  değerleri sırasıyla assaf ırkı koyunlarda; (DA yolla 0,5 mg/kg) 4,33 saat ve 1,53 µg/mL (Garcia-Lino ve ark 2021), merinos ırkı koyunda (DA yolla 1 mg/kg) 4,67 saat ve 6,96 µg/mL (Woodland ve ark 2019), saanen ırkı keçilerde (DA yolla 0,5 mg/kg) 3,20 saat ve 1,91 µg/mL (Karademir ve ark 2016) ve ineklerde (DA yolla 0,5 mg/kg) 5,33 saat ve 1,22 µg/mL (Shock ve ark 2019) olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar bizim araştırmamızda rapor edilen sonuçlara benzerdi.

Meloksikamın DA yolla uygulaması sonrası  $t_{1/2\lambda z}$  değeri 13,97 saat idi, bu değer merinos ırkı koyunda (DA yolla 1 mg/kg) 10,82 saat (Woodland ve ark 2019), saanen ırkı keçilerde (DA yolla 0,5 mg/kg) 15,16 saat (Karademir ve ark 2016) ve ineklerde (DA yolla 0,5 mg/kg) 8,95 saat (Shock ve ark 2019) olarak rapor edilen değerler ile uyumluluk gösterdi. Enrofloksasin ile eş zamanlı uygulama sonrası meloksikamın  $t_{1/2\lambda z}$  (13,63 saat) değerlerinde önemli bir değişiklik görülmedi.  $T_{1/2\lambda z}$ ,  $V_d$  ve  $Cl$  değerlerinden oluşan hibrit bir parametredir ve  $V_d$  ile doğru,  $Cl$  ile ters orantılıdır (Kayaalp 2000). Enrofloksasin uygulaması sonrası meloksikamın  $t_{1/2\lambda z}$  değerinin azalmaması  $V_{dalan}/F$  ve  $Cl_T/F$  değerlerinin her ikisinde azalmasından kaynaklanabilir.

Koyunlara meloksikamın DA uygulaması sonrası  $V_{darea}/F$  değeri 0,59 L/kg olarak belirlendi.  $V_d$  değeri merinos ırkı koyunda (DA yolla 1 mg/kg) 0,12 L/kg (Woodland ve ark 2019), keçilerde (Kİ yolla 0,5 mg/kg) 0,43 L/kg (Kim ve ark 2020) ve saanen ırkı keçilerde (Dİ yolla 1 mg/kg) 0,37 L/kg (Karademir ve ark 2016) olarak rapor edilen değerler ile uyumluluk gösterdi. Koyunlarda meloksikamın plazma proteinlerine bağlanma oranı hakkında bilgi olmamasına karşın sığır, köpek, domuz ve ratlarda %96-99 oranında bağlandığı bildirilmiştir (EMEA 1999).

Meloksikam başta albümin olmak üzere, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için genel olarak dağılım hacmi düşüktür (Bekker ve ark 2018, Turck ve ark 1996, FDA 2000). Plazma proteinlerine bağlanma oranı ve vücut bileşenlerinin değişmesi, ilaçların dağılım hacmini değiştirebilir (Kayaalp 2000). Enrofloksasin koyunlarda plazma proteinlerine %69 oranında bağlanır (Bregante ve ark 1999). Enrofloksasinin eşzamanlı uygulamasının meloksikamın plazma proteinlerine

bağlanma oranını azaltması ve dağılım hacmini artırması beklenirken, ilginç bir şekilde dağılım hacmi 0,41 L/kg düzeyine azaldı. Meloksikam tek ve enrofloksasin ile kombine uygulama gruplarında farklı hayvanlar kullanılması bu duruma katkı sağlamış olabilir. Meloksikam ve enrofloksasin ABC taşıyıcı protein süper ailesinden ABCG2'nin substratıdır (Gates ve ark 2005, Garcia-Lino ve ark 2020, Otero ve ark 2016, Pulido ve ark 2006) ve bu iki ilacın aynı anda vücutta bulunması durumunda bu taşıt proteine bağlanma noktasında yarışabilirler. ABCG2 taşıyıcı proteinleri böbrek, karaciğer, bağırsak, beyin gibi çeşitli organlarda birçok dokuda bulunur ve maddeyi hücreden uzaklaştırır (Jonker ve ark 2000, Kort ve ark 2015, Garcia-Lino ve ark 2020). ABCG2 substratı olan bu iki ilacın eşzamanlı olarak vücutta bulunması yarışmalı etkileşime neden olabilir ve enrofloksasinin ABCG2'nin bir kısmına bağlanarak meloksikamın dokulara geçişini sınırlandırmış olabilir. Ayrıca koyunlarda daha önce yapılan çalışmalarda da tolfenamik asit ve fluniksin uygulamasının levofloksasinin (Durna Çorum ve ark 2020), diklofenak ve fluniksinin uygulamasının moksifloksasinin (Altan ve ark 2019), ketoprofen ve tolfenamik asit uygulamasının ise seftiraksonun (Çetin ve ark 2021)  $V_d$ 'ni azalttığı rapor edilmiştir.

Koyunlara meloksikamın DA uygulaması sonrası  $Cl_T/F$  değeri 0,03 L/saat/kg olarak belirlendi. Bu değer DA uygulama sonrası (1 mg/kg) merinos ırkı koyunda 0,008 L/saat/kg olarak rapor edilmiştir (Woodland ve ark 2019). Koyunlara enrofloksasin uygulaması meloksikamın  $Cl_T/F$ 'ni 0,01 L/saat/kg azaltmıştır.

Antibiyotik, NSAID ilaç etkileşim çalışmalarında genel olarak antibiyotiklerin farmakokinetiğindeki değişime odaklanılmıştır. Koyunlarda yapılan bu çalışmalarda tolfenamik asit ve fluniksin uygulamasının levofloksasinin (Durna Çorum ve ark 2020), diklofenak ve fluniksinin uygulamasının moksifloksasinin (Altan ve ark 2019), ketoprofen ve tolfenamik asit uygulamasının ise seftiraksonun (Çetin ve ark 2021)  $Cl_T$ 'ni azalttığı rapor edilmiştir. Ancak, antibiyotiklerle eşzamanlı uygulama sonrası NSAID'in  $Cl_T$ 'deki değişimin incelendiği çalışmalar sınırlıdır.

Meloksikam büyük ölçüde karaciğerde metabolize edildikten sonra metabolitleri ile birlikte idrar ve dışkıyla atılır. Meloksikam özellikle CYP2C9 ve daha az ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir (Schmid ve ark 1995, Türk ve ark 1996, Bosch ve ark 1997, Chesne ve ark 1998, Bekker ve ark 2018).

Enrofloksasin özellikle CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edildikten sonra aktif metaboliti olan siprofloksasine dönüşür (Li ve ark 2018, Chen ve ark 2023). Enrofloksasin özellikle renal yolla, siprofloksasin ise hem hepatik hem de renal yola atılır (Trouchon ve Lefebvere 2016). CYP3A4 hem meloksikam hem de enrofloksasin metabolizmasında yer alan ortak enzim konumundadır. Bu nedenle eşzamanlı uygulama sonrası ortak metabolizma enzimi CYP3A4'ün bir kısmının enrofloksain ile doyurulmasının  $Cl_T/F$  değerindeki azalmanın nedeni olabilir.

Koyunlara meloksikamın 1 mg/kg dozda DA yolla uygulaması sonrası  $C_{max}$  ve  $T_{max}$  değerleri sırasıyla 2.15 µg/mL ve 3 saat olarak belirlendi (Tablo 3.1). Meloksikamın  $T_{max}$  ve  $C_{max}$  değerleri assaf ırkı koyunlarda sırasıyla; DA (0,5 mg/kg) 4,33 saat ve 1,53 µg/mL (Garcia-Lino ve ark 2021), merinos ırkı koyunda DA (1 mg/kg) 4,67 saat ve 6,96 µg/mL (Woodland ve ark 2019), saanen ırkı keçilerde DA (0,5 mg/kg) 3,20 saat ve 1,91 µg/mL (Karademir ve ark 2016) ve ineklerde DA (0,5 mg/kg) 5,33 saat ve 1,22 µg/mL (Shock ve ark 2019) olarak rapor edilmiştir. Koyunlara enrofloksasin uygulaması meloksikamın  $C_{max}$  ve  $T_{max}$  değerlerinde önemli artışa neden oldu ( $P<0,05$ , Tablo 3.1). Koyunlara ABCG2 inhibitörü eprinomektin uygulaması, meloksikamın  $C_{max}$  ve  $T_{max}$  değerlerinde (1,83 µg/mL ve 6 saat) artışa neden olmuştur (Garcia-Lino ve ark 2021). Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Bir ilacın  $C_{max}$  değerinin şekillenmesine  $Cl_T$ ,  $V_d$  ve absorpsiyon oranı değerleri önemlidir. Enrofloksasin uygulaması sonrası  $C_{max}$  değerinin artması  $Cl_T$ ,  $V_d$  ve absorpsiyon oranı değerlerindeki farklılıktan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda MLX grubunda  $EAA_{0-\infty}$  değeri 34,38 saat.µg/mL olarak tespit edilmiştir (Tablo 3.1). MLX'in EAA değeri assaf ırkı koyunlarda DA (0,5 mg/kg) uygulama sonrası 23,7 saat.µg/mL (Garcia-Lino ve ark 2021), saanen ırkı keçilerde DA (0,5 mg/kg) uygulama sonrası 24,65 saat.µg/mL (Karademir ve ark 2016) ve ineklerde DA (0,5 mg/kg) uygulama sonrası 25,53 saat.µg/mL (Shock ve ark 2019) olarak rapor edilmiştir.

MLX grubu ile MLX+ENR grubu karşılaştırıldığında enrofloksasin uygulanan grupta plazma EAA değeri önemli oranda arttığı belirlendi (Tablo3.1  $P<0,05$ ). Meloksikamın ABCG2 inhibitörü olan eprinomektin ile birlikte uygulandığı çalışmada plazma EAA değerindeki artış çalışmamızla paralellik göstermektedir

(Garcia-Lino ve ark 2021). Koyunlarda diklofenak ve fluniksinin uygulamasının moksifloksasinin (Altan ve ark 2019) ve ketoprofen ve tolfanemik asit uygulamasının ise seftiraksonun (Çetin ve ark 2021) EAA değerini artırdığı bildirilmiştir. Kombine uygulama sonrası EAA değerinin artması enrofloksasinin meloksikamın atılımını azaltıp plazma konsantrasyonunu arttırmamasından kaynaklanmış olabilir.

#### 4.2. Süt

İlaçların süte geçişi bütün ilaçlar için pasif difüzyon yoluyla ve bazı ilaçlar için taşıyıcılar aracılığıyla gerçekleşir. İlacın dozu, kimyasal özelliği, molekül ağırlığı, plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi, lipofilikliği, pKa değeri ve taşıyıcı aracılı taşıma mekanizmaları ilacın süte geçişinin önemli belirleyicileridir (Verstegen ve Ito 2019). Meloksikam asidik bir ilaçtır (pKa: 4,08 Luger ve ark 1996) ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (Bekker ve ark 2018). Koyunlarda süt pH'ı (6,51-6,85 Park ve ark 2007), kan pH'ından (7,40 Bartkove ark 1975) düşük olduğundan dolayı asidik ilaçların süte geçiş oranı düşüktür. Meloksikamın süte geçme oranının düşük olması kanda iyonize halde bulunmasından, asidik karakterde olmasından ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Koyunlarda 1 mg/kg dozda DA yolla uygulaması sonrası meloksikamın süte 4 saatlik bir sürede 0,53 µg/mL'lik  $C_{max}$ 'a ulaştığı belirlendi (Tablo 3.2). Meloksikamın süt  $T_{max}$  ve  $C_{max}$  değerleri sırasıyla assaf ırkı koyunlarda; (DA yolla 0,5 mg/kg) 4,33 saat ve 0,48 µg/mL (Garcia-Lino ve ark 2021) olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar bizim araştırmamızda rapor edilen sonuçlara benzerdi. Enrofloksasin ile eş zamanlı uygulama sonrası meloksikamın süt  $t_{max}$  (4 saat) değerlerinde önemli bir değişiklik görülmedi ( $P>0,05$ , Tablo 3.2). Fakat süt  $C_{max}$  değerleri önemli oranda azaldı ( $P<0,05$ , Tablo 3.2).

Bu çalışmada MLX ve MLX+ENRO gruplarında  $EAA_{0-last}$  süt  $EAA_{0-last}$  plazma değeri sırasıyla 0,25 ve 0,10 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar enrofloksasin uygulamasının meloksikamın süte geçişini azalttığını ortaya koymaktadır (Tablo 3.2  $P<0,05$ ).

ABCG2  $-/-$  fareler ile vahşi tip farelerde meloksikamın süte geçişinin incelendiği çalışmada ABCG2  $-/-$  farelerde meloksikamın süt-plazma oranının yaklaşık 2 kat daha az olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar ABCG2 taşıyıcı proteininin meloksikam süte geçişinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Garcia-Lino ve ark 2020).

ABCG2 taşıyıcı proteinleri ilaçların süte geçişinde önemli rol oynar. ABCG2 inhibitörü veya substratı ilaçların eşzamanlı uygulamaları sonrasında ABCG2 üzerinden etkileşime girerek ilaçların süte geçişini değiştirdikleri belirtilmiştir. Koyunlarda yapılan çalışmalarda ABCG2 inhibitörü genisteinin ve ABCG2 substratı albendazol sülfoksitin enrofloksasin ile birlikte uygulanması enrofloksasinin süt EAA değerlerini azalttığı (Pulido ve ark 2006), ivermektin uygulamasının ABCG2 substratı olan danofloksasinin sütteki EAA değeri ve  $EAA_{\text{süt}}/EAA_{\text{plazma}}$  oranını azalttığı (Real ve ark 2011), ABCG2 inhibitörü genistein ve daidzein uygulamasının ABCG2 taşıyıcı proteinin substratı olan nitrofurantoinin süte geçişini ve süt EAA değerini önemli oranda azalttığı (Perez ve ark 2009) ve 15 gün boyunca soya ile zenginleştirilmiş rasyonla beslemenin ABCG2 substratı danofloksasinin süte geçişini ve süt EAA değerini azalttığı (Perez ve ark 2013) rapor edilmiştir.

Bu araştırmalarda da belirtildiği üzere ABCG2 taşıyıcı proteininin substrat ve inhibitörlerinin birlikte kullanılması ilaçların süte geçişini etkilemektedir. Meloksikam ve enrofloksasinde ABCG2 substratı ilaçlardır. Çalışmamızdaki MLX+ENRO grubunda maksimum süt konsantrasyonunun, EAA değerinin ve  $EAA_{\text{süt}}/EAA_{\text{plazma}}$  oranının azalmasının ABCG2 taşıyıcı proteininin substratları olan meloksikam ve enrofloksasinin ABCG2 düzeyinde etkileşimi sonucu olabileceği değerlendirilmektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak laktasyondaki koyunlara enrofloksasin uygulaması meloksikamın plazma  $t_{1/2kz}$  değerini etkilemezken  $Cl_T/F$  ve  $V_{darea}/F$  değerlerini önemli oranda azalttığı,  $C_{max}$  ve  $T_{max}$  değerlerini önemli oranda arttırdığı belirlendi. Sütte ise  $t_{max}$  değerini etkilemezken,  $C_{max}$ , EAA ve meloksikamın süte geçiş oranını belirlemede gösterge olan  $EAA_{0-\infty} \text{ süt}/EAA_{0-\infty} \text{ plazma}$  değerini önemli oranda azalttığı tespit edildi. Meloksikam ile enrofloksasinin etkileşiminin kalıntı yönünden önemli olmasa da klinik yönden önemli olduğu değerlendirilmiştir.

Daha önce meloksikam ile ilgili yapılan çalışmalarda meloksikamın diğer ilacın farmakokinetik parametrelerine etkileri araştırılmışken bu çalışmada, florokinolon grubu bir antibiyotik olan enrofloksasinin meloksikamın farmakokinetik parametreleri üzerine etkisi incelendi. ABCG2'nin ortak substratı konumunda olan bu iki ilaç için özellikle uzun süreli kullanımlarda dozaj rejiminin yeniden düzenlenmesinin gerekebileceği değerlendirilebilir.

ABCG2 taşıyıcı proteininin bağlanma afinitesi ilaçlar arasında farklılık arz etmektedir. Meloksikam ve enrofloksasinin ABCG2'ye bağlanma afinitelerindeki farklılığın belirlenebilmesi için meloksikam ile birlikte enrofloksasin farmakokinetik parametrelerinin de ölçüldüğü yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu değerlendirilmektedir.

Laktasyondaki hayvanlarda aynı taşıyıcılarla taşınan ilaçların birlikte kullanımını süte ilaç kalıntılarında arınma sürelerinde değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum halk sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Günümüzde tüketiciler, ilaç ve diğer maddelerin süte geçmelerine karşı koruma talep etmektedir. Bu nedenle akılcı ilaç kullanımı temelinde kalıntı arınma sürelerindeki olası değişiklikler ve bu alanda yapılan çalışmaların önemi artmıştır. Enrofloksasin ve meloksikamın birlikte kullanımının hedeflenebileceği mastitis, eklem, tendo ve tendo kılıfı yangılarının tedavilerinde de etkileşimin dikkate alınması, gerekirse ileri çalışmaların yapılması önerilebilir.

Koyunlarda kullanım için ruhsatlandırılmış meloksikam etken maddeli ilaç ülkemizde ve birçok ülkede bulunmasa da, etiket dışı kullanım söz konusudur. Bu sebeple çalışmanın değişik tedavi prosedürlerinin oluşturulmasına ve insan gıdası

olarak kullanılan hayvansal ürünlerdeki kalıntılara baēlı gerekli arınma sürelerinin belirlenmesine katkı saēlayacaēı düşünölmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

- Ahmed M, Abdul-Fattah JH, Aziz FM, 2015. The protective role of vitamin C against the hepatotoxic and nephrotoxic effect of meloxicam in male mice. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 10, 5, 69-73.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, 2007. *Molecular Biology of the Cell*; 5 (null) ed. Garland Science.
- Alcorn J, Lu X, Moscow J, McNamara P, 2002. Transporter gene expression in lactating and nonlactating human mammary epithelial cells using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 2, 487-96.
- Altan F, Çorum O, Yıldız R, Eser Fakı H, İder M, Ok M, Üney K, 2020. Intravenous pharmacokinetics of moxifloxacin following simultaneous administration with flunixin meglumine or diclofenac in sheep. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 43, 2, 108-14.
- Ames BN, 1983. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, 221, 4617, 1256-64.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Fernández-Cruz ML, Martínez MA, Frejo MT, Martínez M, Iturbe J, Tafur M, 1999. Pharmacokinetic variables and tissue residues of enrofloxacin and ciprofloxacin in healthy pigs. *American journal of veterinary research*, 60, 11, 1377-82.
- Aral F, Karaçal F, Baba F, 2008. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. *Research in veterinary science*, 84, 1, 95-9.
- Atef M, El-Banna H, Elzorba H, Soliman A, 2020. Pharmacokinetics and tissue residue of enrofloxacin in healthy, Eimeria-infected broiler chickens and those pre-treated with amprolium and toltrazuril. *International journal of veterinary science and medicine*, 8, 1, 31-8.
- Attili A, Preziuso S, Ngwa VN, Cantalamessa A, Moriconi M, Cuteri V, 2016. Clinical evaluation of the use of enrofloxacin against Staphylococcus aureus clinical mastitis in sheep. *Small Ruminant Research*, 136, 72-7.
- Ball P, 2000. Quinolone generations: natural history or natural selection? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46, suppl\_3, 17-24.
- Barrera B, González-Lobato L, Otero JA, Real R, Prieto JG, Álvarez AI, Merino G, 2013. Effects of triclabendazole on secretion of danofloxacin and moxidectin into the milk of sheep: role of triclabendazole metabolites as inhibitors of the ruminant ABCG2 transporter. *The Veterinary Journal*, 198, 2, 429-36.
- Bartko, P., Vrzgula, L., & Chyla, M. (1975). Annual dynamics of acidobasic indices in the sheep blood. *Veterinarni Medicina*, 20(1), 47-55.
- Bassleer C, Magotteaux J, Geenen V, Malaise M, 1997. Effects of meloxicam compared to acetylsalicylic acid in human articular chondrocytes. *Pharmacology*, 54, 1, 49-56.
- Beyene T, 2016. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *J Vet Sci Technol*, 7, 1, 1-7.
- Booth N, 1988. *Toxicology of drug and chemical residues*.
- Bosch H-C, Sigmund R, Hettich M, 1997. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Current medical research and opinion*, 14, 1, 29-38.
- Bregante MA, Saez P, Aramayona JJ, Fraile L, Garcia MA, Solans C, 1999. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin in mice, rats, rabbits, sheep, and cows. *American Journal of Veterinary Research*, 60, 9, 1111-6.
- Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A, 2020. Quinolones: mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. *Molecules*, 25, 23, 5662.
- Cagnardi P, Guccione J, Villa R, D'Andrea L, Di Loria A, Ferrante MC, Borriello G, Zicarelli L, Ciaramella P, 2017. Clinical efficacy and pharmacokinetics of meloxicam in Mediterranean buffalo calves (*Bubalus bubalis*). *PLoS One*, 12, 10, e0187252.
- Cetin G, Durna Çorum D, Çorum O, Atik O, Coskun D, Üney K, 2021. Effect of ketoprofen and tolfenamic acid on intravenous pharmacokinetics of ceftriaxone in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44, 6, 945-51.
- Chandrasekharan N, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL, 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,

- 99, 21, 13926-31.
- Chang Q, Wang W, Regev-Yochay G, Lipsitch M, Hanage WP, 2015. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evolutionary applications*, 8, 3, 240-7.
- Chen M, Yang Y, Ying Y, Huang J, Sun M, Hong M, Wang H, Xie S, Chen D, 2023. ABC Transporters and CYP3A4 Mediate Drug Interactions between Enrofloxacin and Salinomycin Leading to Increased Risk of Drug Residues and Resistance. *Antibiotics*, 12, 2, 403.
- Chen ZS, Tiwari AK, 2011. Multidrug resistance proteins (MRPs/ABCCs) in cancer chemotherapy and genetic diseases. *The FEBS journal*, 278, 18, 3226-45.
- Cheng Y, Wang M, Yu Y, Lawson J, Funk CD, FitzGerald GA, 2006. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *The Journal of clinical investigation*, 116, 5, 1391-9.
- Chesne C, Guyomard C, Guillouzo A, Schmid J, Ludwig E, Sauter T, 1998. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P450C9 and 3A4. *Xenobiotica*, 28, 1, 1-13.
- Cinquina A, Roberti P, Giannetti L, Longo F, Draisci R, Fagiolo A, Brizioli N, 2003. Determination of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in goat milk by high-performance liquid chromatography with diode-array detection: Optimization and validation. *Journal of Chromatography A*, 987, 1-2, 221-6.
- Coetzee JF, KuKanich B, Mosher R, Allen PS, 2009. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. *Vet Ther*, 10, 4, E1-E8.
- Coetzee JF, Mosher RA, KuKanich B, Gehring R, Robert B, Reinbold JB, White BJ, 2012. Pharmacokinetics and effect of intravenous meloxicam in weaned Holstein calves following scoop dehorning without local anesthesia. *BMC veterinary research*, 8, 1-15.
- Colditz IG, Paull D, Lloyd J, Johnston L, Small A, 2019. Efficacy of meloxicam in a pain model in sheep. *Australian veterinary journal*, 97, 1-2, 23-32.
- Consultation E, 2006. Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP). European Medicine Agency; <https://assets-us-01.kc-usercontent.com/49d837e7-4c3e-0071-59f0-cb4344fbf121/f3a860d4-fcc2-41cf-a4f2-60c985564e51/43050909en.pdf> Erişim tarihi: 30.10.2024
- Coskun D, Corum O, Durna Corum D, Üney K, 2023. Comparative Pharmacokinetics of Intravenous Enrofloxacin in One-Six-And Twelve-Month-Old Sheep. *Current Drug Metabolism*, 24, 11, 780-5.
- Crosby S, Credille B, Giguère S, Berghaus R, 2018. Comparative efficacy of enrofloxacin to that of tulathromycin for the control of bovine respiratory disease and prevalence of antimicrobial resistance in Mannheimia haemolytica in calves at high risk of developing bovine respiratory disease. *Journal of Animal Science*, 96, 4, 1259-67.
- Çorum DD, Özbek M, Çorum O, 2019a. Gökkuşluğu Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) Enrofloksasinin artan dozlarda uygulanmasının biyokimyasal ve histopatolojik parametrelere etkisi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12, 2, 103-7.
- Çorum O, Altan F, Yıldız R, Ider M, Ok M, Üney K, 2019b. Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in premature calves. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 42, 6, 624-31.
- Çorum O, Terzi E, Durna Çorum D, Üney K, 2022. Pharmacokinetics and bioavailability of meloxicam in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) broodstock following intravascular, intramuscular, and oral administrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 45, 2, 213-9.
- Di L, Artursson P, Avdeef A, Ecker GF, Faller B, Fischer H, Houston JB, Kansy M, Kerns EH, Krämer SD, 2012. Evidence-based approach to assess passive diffusion and carrier-mediated drug transport. *Drug discovery today*, 17, 15-16, 905-12.
- Durna Çorum D, Çorum O, Yıldız R, Eser Fakı H, Ider M, Çetin G, Üney K, 2020. Influences of tolfenamic acid and flunixin meglumine on the disposition kinetics of levofloxacin in sheep. *Acta Veterinaria Hungarica*.
- Scott H. Edwards, 2021. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in animals. *Msd veterinary manual*. <https://www.msdvetmanual.com/pharmacology/inflammation/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-in-animals> Erişim tarihi: 30.10.2024
- Elmas M, Üney K, Yazar E, Karabacak A, Traş B, 2007. Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Angora rabbits. *Research in veterinary science*, 82, 2, 242-5.
- Elmas M, Yazar E, Üney K, Er A, Traş B, 2008. Pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixin

- meglumine and interactions between both drugs after intravenous co-administration in healthy and endotoxaemic rabbits. *The Veterinary Journal*, 177, 3, 418-24.
- Engelhardt G, Bögel R, Schnitzer C, Utzmann R, 1996. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism: Part 1. In vitro findings. *Biochemical pharmacology*, 51, 1, 21-8.
- Euller-Ziegler L, Velicitat P, Bluhmki E, Türck D, Scheuerer S, Combe B, 2001. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflammation Research*, 50, 5-9.
- Farke C, Meyer HHD, Bruckmaier RM, Albrecht C, 2008. Differential expression of ABC transporters and their regulatory genes during lactation and dry period in bovine mammary tissue. *Journal of dairy research*, 75, 4, 406-14.
- Fosse T, Haga H, Hormazabal V, Haugejorden G, Horsberg T, Ranheim B, 2008. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam in piglets. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 3, 246-52.
- Foster WG, Holloway AC, 2003. Do environmental contaminants adversely affect human reproductive physiology? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 25, 1, 33-44.
- García-Lino AM, Álvarez-Fernández I, Blanco-Paniagua E, Merino G, Álvarez AI, 2019. Transporters in the mammary gland—contribution to presence of nutrients and drugs into milk. *Nutrients*, 11, 10, 2372.
- García-Lino AM, Blanco-Paniagua E, Astorga-Simon EN, Alvarez-Fernandez L, Garcia-Mateos D, Alvarez-Fernandez I, Alvarez AI, Merino G, 2020. Abcg2 transporter affects plasma, milk and tissue levels of meloxicam. *Biochemical Pharmacology*, 175, 113924.
- García-Lino AM, Garcia-Mateos D, Alvarez-Fernandez I, Blanco-Paniagua E, Medina JM, Merino G, Alvarez AI, 2021. Role of eprinomectin as inhibitor of the ruminant ABCG2 transporter: Effects on plasma distribution of danofloxacin and meloxicam in sheep. *Research in Veterinary Science*, 136, 478-83.
- García-Mateos D, García-Lino AM, Alvarez-Fernandez I, Blanco-Paniagua E, de la Fuente A, Alvarez AI, Merino G, 2019. Role of ABCG2 in secretion into milk of the anti-inflammatory flunixin and its main metabolite: in vitro-in vivo correlation in mice and cows. *Drug Metabolism and Disposition*, 47, 5, 516-24.
- Garmyn A, Martel A, Froyman R, Nauwynck H, Duchateau L, Haesebrouck F, Pasmans F, 2009. Efficacy of four enrofloxacin treatment regimens against experimental infection in turkey poults with avian pneumovirus and *Ornithobacterium rhinotracheale*. *Avian Pathology*, 38, 4, 287-92.
- Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM, 2005. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 6, 12, 2117-40.
- Güngör H, Çorum O, Durna Çorum D, Kumru AS, Yılmaz G, Coşkun D, Coşkun A, Üney K, 2024. Pharmacokinetics of meloxicam following intravenous administration at different doses in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 47, 3, 202-7.
- Hediger MA, Cléménçon B, Burrier RE, Bruford EA, 2013. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Molecular aspects of medicine*, 34, 2-3, 95-107.
- Hedner T, Everts B, 1998. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clinical rheumatology*, 17, 17-25.
- Herago T, Ethiochicken A, Hawassa E, Agonafir A, Chuko T, 2021. Drug Residues in Foods of Animal Origin and Their Impact on Human Health. *Food Sci. Qual. Manag.*, 108, 13-21.
- Hübner G, Sander O, Degner F, Türck D, Rau R, 1997. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 24, 5, 845-51.
- Ibrahim A, Amin K, Hafez Y, Rashad H, 2000. Some biochemical alteration in blood of rabbit administered glucocorticoids (betamethasone) or NSAIDs (meloxicam) drugs. *SCVMJ*, 3, 587-97.
- Imai Y, Asada S, Tsukahara S, Ishikawa E, Tsuruo T, Sugimoto Y, 2003. Breast cancer resistance protein exports sulfated estrogens but not free estrogens. *Molecular pharmacology*, 64, 3, 610-8.
- Ingvast-Larsson C, Högborg M, Mengistu U, Olsen L, Bondesson U, Olsson K, 2011. Pharmacokinetics of meloxicam in adult goats and its analgesic effect in disbudded kids. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 1, 64-9.
- Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Oka A, Suzuki H, 2015. Prediction of drug transfer into milk considering breast cancer resistance protein (BCRP)-mediated transport. *Pharmaceutical research*, 32, 2527-37.

- Jani M, Ambrus C, Magnan R, Jakab KT, Beéry E, Zolnerciks JK, Krajcsi P, 2014. Structure and function of BCRP, a broad specificity transporter of xenobiotics and endobiotics. *Archives of toxicology*, 88, 1205-48.
- Jaramillo AC, Al Saig F, Cloos J, Jansen G, Peters GJ, 2018. How to overcome ATP-binding cassette drug efflux transporter-mediated drug resistance. *Cancer Drug Resist*, 1, 1, 6-29.
- Jonker JW, Merino G, Musters S, van Herwaarden AE, Bolscher E, Wagenaar E, Mesman E, Dale TC, Schinkel AH, 2005. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nature medicine*, 11, 2, 127-9.
- Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, Maliepaard M, Beijnen JH, Schellens JH, Schinkel AH, 2000. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 20, 1651-6.
- Kaartinen L, Panu S, Pyörälä S, 1997. Pharmacokinetics of enrofloxacin in horses after single intravenous and intramuscular administration. *Equine Veterinary Journal*, 29, 5, 378-81.
- Karademir U, Boyacıoğlu M, Kum C, Sekkin S, 2015. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin, danofloxacin and marbofloxacin following intramuscular administration in sheep. *Small Ruminant Research*, 133, 108-11.
- Karademir U, Erdoğan H, Boyacıoğlu M, Kum C, Sekkin S, Bilgen M, 2016. Pharmacokinetics of meloxicam in adult goats: a comparative study of subcutaneous, oral and intravenous administration. *New Zealand Veterinary Journal*, 64, 3, 165-8.
- Kayaalp, S. O. (2000). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1. cilt. Hacettepe-Taş Kitapçılık Limited Şti..
- Khaniki GJ, 2007. Chemical contaminants in milk and public health concerns: a review.
- Kim TW, Sartini I, Łebkowska-Wieruszewska B, Lisowski A, Poapolathep A, Giorgi M, 2020. Impact of lactation on pharmacokinetics of meloxicam in goats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 43, 1, 13-8.
- Kimble B, Black L, Li K, Valtchev P, Gilchrist S, Gillett A, Higgins D, Krockenberger M, Govendir M, 2013. Pharmacokinetics of meloxicam in koalas (*P. hascolarctos cinereus*) after intravenous, subcutaneous and oral administration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 36, 5, 486-93.
- Kis B, Snipes JA, Busija DW, 2005. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315, 1, 1-7.
- Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB, 1997. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41, 11, 2448-55.
- Kort A, Durmus S, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH, 2015. Brain and testis accumulation of regorafenib is restricted by breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-GP/ABCB1). *Pharmaceutical research*, 32, 2205-16.
- Lagas JS, van der Kruijssen CM, van de Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH, 2009. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. *Drug Metabolism and Disposition*, 37, 1, 129-36.
- Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL, 2004. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27, 6, 479-90.
- Leslie EM, Deeley RG, Cole SP, 2005. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and applied pharmacology*, 204, 3, 216-37.
- Li J, Hao H, Cheng G, Wang X, Ahmed S, Shabbir MAB, Liu Z, Dai M, Yuan Z, 2017. The effects of different enrofloxacin dosages on clinical efficacy and resistance development in chickens experimentally infected with *Salmonella Typhimurium*. *Scientific reports*, 7, 1, 11676.
- Li Y, Jiang M, Thunders M, Ai X, Qiu J, 2018. Effect of enrofloxacin and roxarsone on CYP450s in pig. *Research in veterinary science*, 117, 97-8.
- Lim S, Hossain M, Park J, Choi S-H, Kim G, 2008. The effects of enrofloxacin on canine tendon cells and chondrocytes proliferation in vitro. *Veterinary research communications*, 32, 243-53.
- Lindner S, Halwachs S, Wassermann L, Honscha W, 2013. Expression and subcellular localization of efflux transporter ABCG 2/BCRP in important tissue barriers of lactating dairy cows, sheep and goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36, 6, 562-70.
- Lopez-Cadenas C, Sierra-Vega M, Garcia-Vieitez JJ, Diez-Liébaña MJ, Sahagun-Prieto A, Fernandez-Martinez N, 2013. Enrofloxacin: Pharmacokinetics and metabolism in domestic

- animal species. *Current drug metabolism*, 14, 10, 1042-58.
- Luger P, Daneck K, Engel W, Trummlitz G, Wagner K, 1996. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 3, 175-87.
- Luna SP, Basilio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CV, 2007. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American journal of veterinary research*, 68, 3, 258-64.
- Lund B, Distel M, Bluhmki E, 1998. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scandinavian journal of rheumatology*, 27, 1, 32-7.
- MacNeil JD, 2005. The joint food and agriculture organization of the united nations/world health organization expert committee on food additives and its role in the evaluation of the safety of veterinary drug residues in foods. *The AAPS journal*, 7, E274-E80.
- Marien M, Decostere A, Duchateau L, Chiers K, Froyman R, Nauwynck H, 2007. Efficacy of enrofloxacin, florfenicol and amoxicillin against *Ornithobacterium rhinotracheale* and *Escherichia coli* O2: K1 dual infection in turkeys following APV priming. *Veterinary Microbiology*, 121, 1-2, 94-104.
- Melnikova I, 2005. Future of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 4, 6, 453-4.
- Merino G, Alvarez AI, Pulido MM, Molina AJ, Schinkel AH, Prieto JG, 2006. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion. *Drug Metabolism and Disposition*, 34, 4, 690-5.
- Miller J, 1997. Problems associated with drug residues in beef from feeds and therapy. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 16, 2, 694-708.
- Mitchell MA, 2006. Enrofloxacin. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 15, 1, 66-9.
- Moeremans I, Devreese M, De Baere S, Croubels S, Hermans K, 2019. Pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of meloxicam in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 46, 4, 548-55.
- Molter CM, Cole GA, Gagnon DJ, Hazarika S, Paul-Murphy JR, 2013. Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular, and oral administration of a single dose to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *American journal of veterinary research*, 74, 3, 375-80.
- Mueckler M, Thorens B, 2013. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular aspects of medicine*, 34, 2-3, 121-38.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ, 2001. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama*, 286, 8, 954-9.
- Naidoo V, Wolter K, Cromarty A, Bartels P, Bekker L, McGaw L, Taggart MA, Cuthbert R, Swan G, 2008. The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31, 2, 128-34.
- Natarajan K, Xie Y, Baer MR, Ross DD, 2012. Role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cancer drug resistance. *Biochemical pharmacology*, 83, 8, 1084-103.
- Newman RJ, Chow L, Goodrich LR, Lambrechts NE, Dow SW, Pezzanite LM, 2021. Susceptibility of canine chondrocytes and synoviocytes to antibiotic cytotoxicity in vitro. *Veterinary Surgery*, 50, 3, 650-8.
- Otero J, García-Mateos D, De La Fuente A, Prieto J, Álvarez A, Merino G, 2016. Effect of bovine ABCG2 Y581S polymorphism on concentrations in milk of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin. *Journal of Dairy Science*, 99, 7, 5731-8.
- Otero J, Mestorino N, Errecalde J, 2009. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous administration in sheep. *Revue scientifique et technique*, 28, 3, 1129.
- Otero JA, García-Mateos D, Alvarez-Fernández I, García-Villalba R, Espín JC, Álvarez AI, Merino G, 2018. Flaxseed-enriched diets change milk concentration of the antimicrobial danofloxacin in sheep. *BMC veterinary research*, 14, 1-8.
- Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL, 2006. How many drug targets are there? *Nature reviews Drug discovery*, 5, 12, 993-6.
- Oysun G, 1987. Preservation of Ayran using sorbic acid. *Deutsche Molkerei-Zeitung (Germany, FR)*, 108, 15.
- Pal D, Mitra AK, 2006. MDR-and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1, 323-39.
- Palmgren MG, Nissen P, 2011. P-type ATPases. *Annual review of biophysics*, 40, 1, 243-66.

- Park, Y. W., Juárez, M., Ramos, M. G. F. W., & Haenlein, G. F. W. (2007). Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small ruminant research*, 68(1-2), 88-113.
- Perez M, Otero JA, Barrera B, Prieto JG, Merino G, Alvarez AI, 2013. Inhibition of ABCG2/BCRP transporter by soy isoflavones genistein and daidzein: effect on plasma and milk levels of danofloxacin in sheep. *The Veterinary Journal*, 196, 2, 203-8.
- Perez M, Real R, Mendoza G, Merino G, Prieto J, Alvarez A, 2009. Milk secretion of nitrofurantoin, as a specific BCRP/ABCG2 substrate, in assaf sheep: modulation by isoflavones 1. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 32, 5, 498-502.
- Pizzagalli MD, Bensimon A, Superti-Furga G, 2021. A guide to plasma membrane solute carrier proteins. *The FEBS journal*, 288, 9, 2784-835.
- Plumb, D. C. (2011). *Plumb's veterinary drug handbook*.
- Pulido MM, Molina AJ, Merino G, Mendoza G, Prieto JG, Alvarez AI, 2006. Interaction of enrofloxacin with breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): influence of flavonoids and role in milk secretion in sheep. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 29, 4, 279-87.
- Rao G, Ramesh S, Ahmad A, Tripathi H, Sharma L, Malik J, 2001. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intramuscular administration of enrofloxacin in goats. *Veterinary Research Communications*, 25, 197-204.
- Rao P, Knaus EE, 2008. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*, 11, 2, 81s-110s.
- Real R, Egido E, Pérez M, Gonzalez-Lobato L, Barrera B, Prieto J, Alvarez A, Merino G, 2011. Involvement of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in the secretion of danofloxacin into milk: interaction with ivermectin. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34, 4, 313-21.
- Reddy BS, Kumari KN, Rao VV, Rayulu V, Sivajothi S, 2014. Efficacy of enrofloxacin in the treatment of recurrent pyoderma in dogs. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 4, 3, 108-12.
- Resmi Gazete, 07.03.2017. 30000 sayılı "Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği". <https://www.resmigazete.gov.tr/>
- Resmi Gazete, 13.06.2010. 27610 sayılı "5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu". <https://www.resmigazete.gov.tr/>
- Resmi Gazete, 27.12.2011. 28155 sayılı "Hayvansal Gıdalar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği". <https://www.resmigazete.gov.tr/>
- Resmi Gazete, 17.12.2011. 28145 sayılı "Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler İle Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik". <https://www.resmigazete.gov.tr/>
- Richardson CE, Emery P, 1995. New cyclo-oxygenase and cytokine inhibitors. *Baillière's clinical rheumatology*, 9, 4, 731-58.
- Riedl MA, Casillas AM, 2003. Adverse drug reactions: types and treatment options. *American family physician*, 68, 9, 1781-91.
- Rose M, Shearer G, Farrington W, 1997. The effect of cooking on veterinary drug residues in food; 5. Oxfendazole. *Food Additives & Contaminants*, 14, 1, 15-26.
- Roux B, 2017. Ion channels and ion selectivity. *Essays in biochemistry*, 61, 2, 201-9.
- Shock, D., Roche, S., & Olson, M. (2019). A comparative pharmacokinetic analysis of oral and subcutaneous meloxicam administered to postpartum dairy cows. *Veterinary sciences*, 6(3), 73.
- Sinclair MD, Mealey KL, Matthews NS, Peck KE, Taylor TS, Bennett BS, 2006. Comparative pharmacokinetics of meloxicam in clinically normal horses and donkeys. *American journal of veterinary research*, 67, 6, 1082-5.
- Smith DE, Cléménçon B, Hediger MA, 2013. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: physiological, pharmacological and pathological implications. *Molecular aspects of medicine*, 34, 2-3, 323-36.
- Souza MJ, Gerhardt LE, Shannon L, Fortner C, Davis R, Condon M, Bergman JB, Cox SK, 2021. Breed differences in the pharmacokinetics of orally administered meloxicam in domestic chickens (*Gallus domesticus*). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 259, 1, 84-7.
- Stein WD, Litman T, 2014. Channels, carriers, and pumps: an introduction to membrane transport, Elsevier, p.

- Stock ML, Coetzee JF, KuKanich B, Smith BI, 2013. Pharmacokinetics of intravenously and orally administered meloxicam in sheep. *American journal of veterinary research*, 74, 5, 779-83.
- Suojala L, Simojoki H, Mustonen K, Kaartinen L, Pyörälä S, 2010. Efficacy of enrofloxacin in the treatment of naturally occurring acute clinical *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 93, 5, 1960-9.
- Suzuki M, Suzuki H, Sugimoto Y, Sugiyama Y, 2003. ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics. *Journal of Biological Chemistry*, 278, 25, 22644-9.
- Tekeli IO, Türk E, Durna Çorum D, Çorum O, Kırgız FC, Sakin F, Üney K, 2020a. Effect of ketoprofen co-administration on pharmacokinetics of cefquinome following repeated administration in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43, 5, 440-7.
- Tekeli IO, Türk E, Durna Çorum D, Çorum O, Üney K, 2020b. Effect of castration procedure on the pharmacokinetics of meloxicam in goat kids. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43, 5, 429-34.
- Tekinşen OC, 1997. Süt ürünleri teknolojisi, Selçuk Üniversitesi, p.
- Tkachenko O, Scheerer-Bernhard J, Delimitreva S, Wedi E, Valle R, Heistermann M, Nayudu P, 2018. A retrospective analysis of adverse effects of an in vivo fluoroquinolone antibiotic enrofloxacin treatment on oocyte quality in the common marmoset. *Reproductive Toxicology*, 75, 86-95.
- Torres MF, Silva RC, Brancher JA, Malheiros D, Prisco Farias ÉL, Guimarães TB, 2013. Comparative analysis of the effects of meloxicam and flunixin meglumine on renal function of Wistar rats. *Archives of Veterinary Science*, 18, 3.
- Toutain P-L, Ferran A, Bousquet-Mélou A, 2010. Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Comparative and veterinary pharmacology*, 19-48.
- Toutain P-L, Reymond N, Laroute V, Garcia P, Popot M-A, Bonnaire Y, Hirsch A, Narbe R, 2004. Pharmacokinetics of meloxicam in plasma and urine of horses. *American journal of veterinary research*, 65, 11, 1542-7.
- Trouchon T, Lefebvre S, 2016. A review of enrofloxacin for veterinary use. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 6, 2, 40-58.
- Turgut S, Parlatur Y, Erdoğan H, Paşa S, 2017. Sağlıklı koyunlarda fluniksın meglumin ve meloksikam uygulamasının koagülasyon profili üzerine etkilerinin araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13, 3, 301-8.
- Türk D, Heinzl G, Luik G, 2000. Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. *British journal of clinical pharmacology*, 50, 3, 197-204.
- Türk D, Su C, Heinzl G, Busch U, Bluhmki E, Hoffmann J, 1997. Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 51, 421-5.
- Üney K, Terzi E, Durna Çorum D, Özdemir RC, Bilen S, Çorum O, 2021. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of enrofloxacin following single oral administration of different doses in brown trout (*Salmo trutta*). *Animals*, 11, 11, 3086.
- Ural MN, 2020. Sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda meloksikam ile tek ve eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin farmakokinetiği.
- Van Bambeke F, Michot J, Van Eldere J, Tulkens P, 2005. Erratum: Quinolones in 2005: An update (*Clinical Microbiology and Infection* (2005) vol. 11 (256-280)). *Clinical Microbiology and Infection*, 11, 6, 513.
- Van Herwaarden AE, Wagenaar E, Merino G, Jonker JW, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH, 2007. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Molecular and cellular biology*, 27, 4, 1247-53.
- Van Hoppe S, Jamalpoor A, Rood JJ, Wagenaar E, Sparidans RW, Beijnen JH, Schinkel AH, 2019. Brain accumulation of osimertinib and its active metabolite AZ5104 is restricted by ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2 (breast cancer resistance protein). *Pharmacological research*, 146, 104297.
- Vane J, Bakhle Y, Botting R, 1998. CYCLOOXYGENASES 1 AND 2. Annual review of pharmacology and toxicology, 38, 1, 97-120.
- Vasiliou V, Vasiliou K, Nebert DW, 2009. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Human genomics*, 3, 1-10.
- Verstegen, R. H., & Ito, S. (2019). Drugs in lactation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(3), 522-531.
- Wang L, McNamara PJ, 2012. Stereoselective interaction of pantoprazole with ABCG2. I. Drug accumulation in rat milk. *Drug Metabolism and Disposition*, 40, 5, 1018-23.
- Wasfi I, Al Ali W, Agha B, Kamel A, Al Biriki N, Al Neaimi K, 2012. The pharmacokinetics and

- metabolism of meloxicam in camels after intravenous administration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 35, 2, 155-62.
- Westropp J, Sykes J, Irom S, Daniels J, Smith A, Keil D, Settje T, Wang Y, Chew D, 2012. Evaluation of the efficacy and safety of high dose short duration enrofloxacin treatment regimen for uncomplicated urinary tract infections in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 26, 3, 506-12.
- Woodland AN, Van der Saag D, Kimble B, White PJ, Govendir M, Lomax S, 2019. Plasma pharmacokinetic profile and efficacy of meloxicam administered subcutaneously and intramuscularly to sheep. *Plos one*, 14, 4, e0215842.
- Yağdıran Y, Oskarsson A, Knight CH, Tallkvist J, 2016. ABC-and SLC-transporters in murine and bovine mammary epithelium-effects of prochloraz. *PLoS One*, 11, 3, e0151904.
- Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T, 1978. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 6, 2, 165-75.
- Yokoyama C, Takai T, Tanabe T, 1988. Primary structure of sheep prostaglandin endoperoxide synthase deduced from cDNA sequence. *FEBS letters*, 231, 2, 347-51.
- Yücel UM, Koşal V, Kara M, Taşpınar F, Uslu BA, 2021. Adverse effects of oxytetracycline and enrofloxacin on the fertility of Saanen bucks. *Tropical Animal Health and Production*, 53, 5, 466.
- Ziółkowski H, Jaroszewski JJ, Maślanka T, Grabowski T, Katolik K, Pawęska J, Siemianowska M, Jasiocka A, Markiewicz W, Spodniewska A, 2014. Influence of oral co-administration of a preparation containing calcium and magnesium and food on enrofloxacin pharmacokinetics. *Research in Veterinary Science*, 97, 1, 99-104.

## 7. EKLER

### EK-C Turnitin Raporu

# KOYUNLARDA MELOKSİKAMIN PLAZMA VE SÜT DAĞILIMINA ENROFLOKSASİNİN ETKİSİ

Yazar Ahmet Işık

---

**Gönderim Tarihi:** 27-Kas-2024 02:23PM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 2533912316

**Dosya adı:** Ahmet,I\_IK-TEZ.26.11.2024-kurum.docx (813.65K)

**Kelime sayısı:** 15095

**Karakter sayısı:** 97646

## KOYUNLARDA MELOKSİKAMIN PLAZMA VE SÜT DAĞILIMINA ENROFLOKSASİNİN ETKİSİ

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>16</b>	% <b>15</b>	% <b>8</b>	% <b>4</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080">acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080</a>	%4
İnternet Kaynağı		
2	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a>	%2
İnternet Kaynağı		
3	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a>	%1
İnternet Kaynağı		
4	<a href="http://acikerisim.aku.edu.tr">acikerisim.aku.edu.tr</a>	%1
İnternet Kaynağı		
5	Submitted to Selçuk Üniversitesi	%1
Öğrenci Ödevi		
6	<a href="http://adudspace.adu.edu.tr:8080">adudspace.adu.edu.tr:8080</a>	<%1
İnternet Kaynağı		
7	<a href="http://unis.kastamonu.edu.tr">unis.kastamonu.edu.tr</a>	<%1
İnternet Kaynağı		
8	<a href="http://www.tarimorman.gov.tr">www.tarimorman.gov.tr</a>	<%1
İnternet Kaynağı		
9	<a href="http://acikerisim.selcuk.edu.tr">acikerisim.selcuk.edu.tr</a>	<%1
İnternet Kaynağı		

10	<a href="http://veteriner.fusabil.org">veteriner.fusabil.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
11	<a href="http://acikerisim.cumhuriyet.edu.tr">acikerisim.cumhuriyet.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
12	<a href="http://vetkontrol.tarimorman.gov.tr">vetkontrol.tarimorman.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
14	<a href="http://tvj.cumhuriyet.edu.tr">tvj.cumhuriyet.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
15	<a href="http://sempub.epa.gov">sempub.epa.gov</a> İnternet Kaynağı	<% 1
16	<a href="http://www.eurasianjvetsci.org">www.eurasianjvetsci.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
17	<a href="http://www.okyanusingilizce.com">www.okyanusingilizce.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
18	Arslan, Erdem. "Plazmid aracili kinolon direnci (Qnrs1 and Aac (6')-ib-cr) ve enrofloksasin ile eliminasyonu", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 Yayın	<% 1
19	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1

[www.ogretmenlersitesi.com](http://www.ogretmenlersitesi.com)

20	İnternet Kaynağı	<% 1
21	<a href="http://dspace.gazi.edu.tr">dspace.gazi.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
23	<a href="http://yenisehir.fandom.com">yenisehir.fandom.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
24	<a href="http://www.izmir-vho.org">www.izmir-vho.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
25	Kanat, Elvan. "El Osteoartritli Hastalarda Topikal %5 ibuprofenin Etkinliginin Arastirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 Yayın	<% 1
26	Sarıçam, Ayşe. "Üzüm Çekirdeği Ekstraktlarının Antioksidan ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Belirlenmesi", Sakarya Üniversitesi (Turkey), 2022 Yayın	<% 1
27	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
28	<a href="http://acikerisim.balikesir.edu.tr">acikerisim.balikesir.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
29	<a href="http://adana.tarimorman.gov.tr">adana.tarimorman.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1

		<% 1
30	<a href="http://books.akademisyen.net">books.akademisyen.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
31	<a href="http://de.einkaufsnetz.org">de.einkaufsnetz.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
32	Erdinc Turk, Ibrahim Ozan Tekeli, Orhan Corum, Duygu Durna Corum et al. " Pharmacokinetics of meloxicam, carprofen, and tolfenamic acid after intramuscular and oral administration in Japanese quails ( ) ", Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2021 Yayın	<% 1
33	<a href="http://iksadyayinevi.com">iksadyayinevi.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
34	<a href="http://veteriner.mehmetakif.edu.tr">veteriner.mehmetakif.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
35	Alba M. Garcia-Lino, Esther Blanco-Paniagua, Elsa N. Astorga-Simon, Laura Alvarez-Fernández et al. "Abcg2 transporter affects plasma, milk and tissue levels of meloxicam", Biochemical Pharmacology, 2020 Yayın	<% 1
36	<a href="http://www.acikerisim.aku.edu.tr:8080">www.acikerisim.aku.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1

37	<a href="http://www.analytica.se">www.analytica.se</a> İnternet Kaynağı	<% 1
38	<a href="http://doczz.net">doczz.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
39	<a href="http://www.duvaryayinlari.com">www.duvaryayinlari.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
40	Abdallh, Duha Nagim Abdallh. "Kinolon dirençli Acinetobacter baumannii izolatlarında plazmit aracılı kinolon direnç genlerinin araştırılması", Kirsehir Ahi Evran University (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
41	Parlar, Ali. "Etlik Piliçlerde Enrofloksasin İçeren Müstahzarların Farmakokinetiği", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
42	Yasar, sahin Nuri. "Hypericum Origanifolium Willd. Hidroalkolik Ekstresinin Farelerin Santral Sinir Sistemi üzerine Etkilerinin Araştirilmesi", Anadolu University (Turkey), 2021 Yayın	<% 1
43	Yildiz, Gülsüm. "Origanum minutiflorum O. Schwarz Et P.h. Davis üZerine Farmakognozjik Araştırmalar", Anadolu University (Turkey), 2022 Yayın	<% 1

- 44 Zhang, Q.A.. "Response surface optimization of ultrasound-assisted oil extraction from autoclaved almond powder", Food Chemistry, 20090915  
Yayın <% 1
- 
- 45 buleria.unileon.es  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 46 docs.neu.edu.tr  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 47 gcris.ktun.edu.tr  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 48 www.acarindex.com  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 49 Ahmed, Mohammed Khider Abd Alrahim. "Hayvansal Kaynakli Esherichia Coli İzolatlarında Bazı Virulens Genlerinin Pcr İle Saptanması", Bursa Uludag University (Turkey), 2021  
Yayın <% 1
- 
- 50 Bideci, Gül Banu Çiçek. "Parenteral Olarak Kullanılan Bazı Enrofloksasin Müstahzarlarının Buzağılarda Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024  
Yayın <% 1
- 
- 51 Bogelmez, İffet İpck. "Alkol kullanım bozukluklarında proteomik göstergelerin <% 1

tanımlanması", Ankara Üniversitesi (Turkey),  
2024

Yayın

52 Submitted to Erciyes Üniversitesi <% 1  
Öğrenci Ödevi

53 d2v96fxpocvxx.cloudfront.net <% 1  
İnternet Kaynağı

54 d9a37cb4-d16e-470d-8cba- <% 1  
a4a75e5fb189.filesusr.com  
İnternet Kaynağı

55 hdl.handle.net <% 1  
İnternet Kaynağı

56 www.researchgate.net <% 1  
İnternet Kaynağı

57 Mehmet Nihat Ural, Kamil Uney. <% 1  
"Pharmacokinetic Behavior and  
Pharmacokinetic/Pharmacodynamic  
Integration of Danofloxacin Following Single  
or Co-administration with Meloxicam in  
Healthy Lambs and Lambs with Respiratory  
Infections", Antibiotics, 2021  
Yayın

58 Özşahin, R. Nergiz. "COX-2 Inhibitörlerinin <% 1  
Klinik Farmakolojisi", Ankara Üniversitesi  
(Turkey), 2024  
Yayın

59 Acar, Sezer. "Baldaki Aminoglikozitlerin Tek Tüp İçerisinde In-Situ Sulu faz Türevlendirme Sonrasında Kütle Spektrometresi İle Tayin Edilmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023  
Yayın

<% 1

60 Alyssa N. Woodland, Dominique Van der Saag, Benjamin Kimble, Peter J. White, Merran Govendir, Sabrina Lomax. "Plasma pharmacokinetic profile and efficacy of meloxicam administered subcutaneously and intramuscularly to sheep", PLOS ONE, 2019  
Yayın

<% 1

61 Erdaş, Dilek. "Metiltiyazol Türevlerinin Antikanser ve Antiinflamatuvar Aktivitelerinin Değerlendirilmesi", Anadolu University (Turkey), 2022  
Yayın

<% 1

62 Kadim, Funda. "Ayaş İlçesi Domates Üreticileri Örneğinde Gıda Güvenilirliğine İlişkin Risk Algılama Önceliği Ve Risk Yönetiminin Yeterliliği", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024  
Yayın

<% 1

63 YILDIRIM, Murat and ŞAHİN, Elif. "Veteriner farmakoloji ve toksikolojide transport proteinleri", İstanbul Üniversitesi, 2008.  
Yayın

<% 1